

위암의 조직학적 양상에 따른 침습 및 림파절 전이의 양상

연세대학교 의과대학 병리학교실

이 기 범 · 이 광 길 · 이 유 복

서 론

위암은 한국인 남자에게 가장 흔한 악성종양이며 전 세계적으로도 일본, 칠레등 많은 국가에서 중요한 악성종양중의 하나로 인식되고 있다. 따라서 예전부터 위암에 관한 많은 임상 및 역학 그리고 병리학적 연구가 진행되어 왔으며 이 중 주목할 만한 것은 위암환자의 예후를 결정짓는 요인에 관한 연구이었다. 이러한 요인에는 환자의 나이, 성별, 병력의 기간, 육안 소견, 종양의 위치, 조직학적 양상 및 암세포의 분화정도, 종양주위의 기질반응, 림파관 및 정맥침윤, 영역림파절 전이의 유무 및 반응성 증식의 양상등 여러면에서 고찰이 있어 왔다. 특히 위암의 조직학적 양상에 따라 환자의 예후를 추정하는 연구는 Mulligan 과 Rember^{1,2)}, McNeer 등³⁾, Urban 과 McNeer⁴⁾, Lauren⁵⁾, Stemmermann⁶⁾, Ming⁷⁾, Teglbjerg 와 Vetner⁸⁾등에 의해 끊임없이 진행되어 왔으며, 따라서 이에 상응하는 위암의 조직학적 분류에 대해서도 많은 변화가 따랐다.

예전에는 위암을 단순히 분화의 정도만으로 분류하거나, simple adenocarcinoma, papillary carcinoma, colloid carcinoma, medullary carcinoma, scirrhous carcinoma, mixed carcinoma 등으로 분류하였으나 이런 단순한 형태학적 소견에 의한 분류는 위암 환자의 예후 추정에 큰 도움을 주지 못하였다. Mulligan 과 Rember²⁾는 위암의 조직학적 생성기전에 초점을 맞추어 위암을 위점막층의 점액세포에서 기인되는 mucous cell carcinoma, 유문부와 분문부의 선세포에서 기인되

는 pyloro-cardiac gland cell carcinoma, 장화생(intestinal metaplasia)에서 기인된다고 생각하는 intestinal cell carcinoma로 분류하여 성별, 나이, 발생부위 및 예후에 차이가 있음을 밝혔다. 이 분류 방법은 다시 Teglbjerg 와 Vetner⁸⁾에 의해 세분화되고 변형되어 예후 추정에 훨씬 정확성을 기할 수 있게 되었다.

Lauren⁵⁾은 위암을 intestinal-type carcinoma 와 diffuse carcinoma로 구분하여 두 유형간에 조직학적 구조, 조직화학적 특성, 환자의 연령, 육안 소견, 장화생의 정도 및 환자의 예후등에 차이가 있음을 밝혔다. Duarte 와 Llanos⁹⁾는 Lauren의 분류법에 의거하여 diffuse type이 intestinal type에 비해 다른 장기로의 전이가 훨씬 광범위하다고 하였다. 그러나 Lauren의 분류가 위암의 침습양상보다는 형태학적 양상에 따라 구분되었고 intestinal type은 diffuse type에 대응되는 개념이 아니라는 점을 들어 Ming⁷⁾은 성장과 침습형태에 따라 위암을 expanding type 과 infiltrative type으로 구분하였다. 아울러 이 두 유형사이에 성별, 나이, 생존율, 그리고 역학적 분포의 차이가 있으며 특히 expanding type에선 장화생이 발생기전에 중요한 역할을 한다고 하였다.

Ming의 분류방법에 따라 Kodama 등¹⁰⁾은 linitis plastica type에서, Kodama 등¹¹⁾은 조기 위암에서 성장의 양상과 영역림파절 전이를 관찰하였다. 이 외에 Kino¹²⁾는 위암의 분류를 정리하면서 일본위암연구회와 WHO, 그리고 太田의 분류법을 기술하고 있는바, 일본위암연구회의 분류 방법^{13,14)}은 Willis의 분류 방법¹⁵⁾과 유사하다.

저자들은 한국인에게 발생하는 위암에 관해서는 많은 연구 논문이 있음에도 불구하고 그 조직학적 형태와 관련하여 예후를 추정할 수 있는 요인에 관해서는

* 본 논문은 1984년 대한병리학회 춘계 학술대회 석상에서 발표되었음.

* 본 논문은 1983년도 연세의료원 의학학술연구비로 이루어졌음.

커다란 전전이 없음을 착안하여 위암을 Ming, Willis, 그리고 Mulligan 과 Rember 의 분류법에 따라 다시 분류하고, 각기에 따른 환자의 성별, 연령, 조직학적 양상, 침습정도, 염증반응의 종류와 정도 및 림파관 침윤의 유무를 관찰하였으며 이러한 양상과 림파관 전이율과의 관계를 조사함으로써 위암환자의 예후추정에 그 이용성을 검토하고자 하였다.

연구재료 및 방법

1) 연구재료

연구재료로는 1981년 1월 1일부터 1982년 12월 31일 까지 만 2년간 연세대학교부속 세브란스병원에서 위절제술을 시행하여 조직학적으로 위암으로 확진된 조기 위암을 포함한 총 284예를 대상으로 하였다.

2) 연구방법

조직은 10%중성 포르말린으로 고정하고 알콜로 탈수한 후 파라핀에 포매하여 6 μ m 의 두께로 잘라 통상적인 hematoxylin-eosin 염색을 하여 검색하였다. 각 예들은 Ming 의 분류법, Willis 의 분류법, 그리고 Mulligan 과 Rember 의 분류법에 의하여 재분류하였다.

(1) Ming 의 분류법 :

- ① Expanding type
- ② Infiltrative type

(2) Willis 의 분류법 :

- ① Adenocarcinoma (Adeno-papillary carcinoma)
 - i) well differentiated
 - ii) moderately well differentiated
 - iii) poorly differentiated
- ② Mucoïd adenocarcinoma
- ③ Signet ring cell carcinoma
- ④ Metaplastic squamous cell carcinoma
- ⑤ Highly cellular anaplastic carcinoma

(3) Mulligan 과 Rember 의 분류법(modified by Teglbjerg and Vetner⁸⁾) :

- ① Intestinal cell carcinoma
 - type I, highly differentiated
 - type II, poorly differentiated
- ② Pyloro-cardiac gland cell carcinoma
 - type I, highly differentiated
 - type II, poorly differentiated
- ③ Mucous cell carcinoma

- type I, tubular differentiated
- type II, signet ring cell type
- type III, diffuse desmoplastic type
- type IV, solid anaplastic

이러한 분류와 함께 각 예에서 ① 환자의 성별과 나이, ② 염증반응의 정도와 주된 염증세포, ③ desmoplasia 의 정도, ④ 림파관 침습의 유무와 그 빈도등을 관찰하였다. 아울러, 각 예에서 영역림파관 전이의 유무와 그 빈도를 조사하였다. 염증반응은 그 정도에 따라 등급을 정하였는데, 염증반응이 없는 경우를 absent (0), 미미한 경우를 mild(1), 상당한 염증세포가 침윤되었거나 림파관이 결집되어 여포구조를 이루는 경우를 moderate(2), 대량의 염증세포가 침윤된 경우 (gastric carcinoma with lymphoid stroma, Watanabe 등¹⁶⁾ 포함)를 marked(3)로 정하였다. 이때, 주된 염증세포가 림파관인지 형질세포인지도 함께 관찰하였다. 암세포 주위에 결체조직을 형성함을 일컫는 desmoplasia 도 그 정도에 따라 등급을 정하였는데, desmoplasia 가 없는 경우를 absent(0), 미미한 경우를 mild (1), 보통 정도인 경우를 moderate(2), 심한 경우를 marked(3)라 하였다. 이러한 염증반응과 desmoplasia 는 다형핵백혈구(PMN)의 침윤, 섬유아세포의 증식 그리고 케사등을 보이는 염증반응과는 구별되며 이러한 소견들은 관찰의 대상에서 제외하였다.

이상과 같은 검색을 토대로 위암의 각 분류와 염증반응의 정도 및 주된 염증세포 그리고 desmoplasia 의 정도에 따라 림파관 전이의 유무 및 그 빈도를 비교분석하였으며 각 성적은 χ^2 검정을 시행하여 통계학적 유의성을 측정하였다.

연구성적

1) 조직학적 유형에 따른 위암 환자의 분포

총 284예를 Ming, Willis 및 Mulligan 과 Rember 의 분류방법에 따라 구분하였던 바 다음과 같은 분포 비율을 얻었다(Table 1).

2) 성별 및 연령별 분포

총 284예중 남자가 166예, 여자가 118예로서 남녀비는 1.4 : 1이었다. 전체 평균연령은 51.6세로서 이 중 남자가 52.2세, 여자가 50.9세로 거의 비슷하였다. 위암을 다시 침습도에 따라 조기위암과 침습성위암 (invasive carcinoma)으로 분류하였던 바, 조기위암은 총 32예로서 전체의 11.2%를 차지하였으며, 이 중 남자가 22예, 여자가 10예로서 남녀비는 2.2 : 1이었다.

Table 1. Distributions of stomach cancer by histopathological types

Types according to	Number	%
Ming		
Expanding	103	36.3
Infiltrative	181	63.7
Willis		
Adenocarcinoma	130	45.8
Well differentiated	65	22.9
Mod. well differentiated	32	11.3
Poorly differentiated	33	11.6
Signet ring cell carcinoma	66	23.2
Mucoid adenocarcinoma	11	3.8
Anaplastic carcinoma	74	26.1
Metaplastic squamous cell ca.	3	1.1
Mulligan & Rember		
Intestinal cell carcinoma	43	15.1
Highly differentiated	33	11.6
Poorly differentiated	10	3.5
Pyloro-cardiac gland cell ca.	61	21.5
Highly differentiated	47	16.6
Poorly differentiated	14	4.9
Mucous cell carcinoma	175	61.6
Tubular differentiated	39	13.7
Signet ring cell type	61	21.5
Diffuse desmoplastic	41	14.4
Solid anaplastic	34	12.0
Unclassified	5	1.8
Total	284	100.0

Table 2. Age and sex distribution

Age	Male	Female	Total	%	Sex ratio(M/F)
20~29	4	4	8	2.8	1
30~39	17	17	34	12.0	1
40~49	42	31	73	25.7	1.4
50~59	54	32	86	30.3	1.7
60~69	46	30	76	26.7	1.5
70~79	3	4	7	2.5	0.8
Total	166	118	284	100.0	1.4

Table 3. Sex ratio and mean age by histopathological types

Types according to	Male	Female	Sex ratio(M/F)	Mean age
Ming				
Expanding	57	46	1.2	56.3
Infiltrative	109	72	1.5	48.9
Willis				
Adenocarcinoma	88	42	2.1	54.6
Well differentiated	50	15	3.3	55.2
Mod. well differentiated	19	13	1.5	53.9
Poorly differentiated	19	14	1.4	54.2
Signet ring cell carcinoma	37	29	1.3	46.7
Mucoid adenocarcinoma	8	3	2.7	52.2
Anaplastic carcinoma	41	33	1.2	50.1
Metaplastic squamous cell ca.	2	1	2.0	68.0
Mulligan & Rember				
Intestinal cell carcinoma	27	16	1.7	54.0
Highly differentiated	21	12	1.8	57.4
Poorly differentiated	6	4	1.5	42.7
Pyloro-cardiac gland cell ca.	38	23	1.7	55.0
Highly differentiated	28	19	1.5	55.3
Poorly differentiated	10	4	2.5	54.1
Mucous cell carcinoma	97	78	1.2	48.4
Tubular differentiated	24	15	1.6	52.3
Signet ring cell type	33	28	1.2	45.6
Diffuse desmoplastic	22	19	1.2	47.6
Solid anaplastic	18	16	1.1	49.7
Unclassified	4	1	4.0	63.0
Total	166	118	1.4	51.6

조기위암 환자의 평균연령은 46.8세로서 이 중 남자가 47.2세, 여자가 46.0세이었다. 침습성위암은 252예로서 88.8%를 차지하였으며 이 중 남자가 144예, 여자가 108예로서 남녀비는 1.3:1이었다. 평균연령은 남자가 52.9세, 여자가 51.4세로서 조기위암의 경우와 비교하여 대략 5세의 차이를 보였다. 환자는 30세부터 69세까지 비교적 고르게 분포하였다(Table 2).

3) 위암의 조직학적 유형에 따른 성별 및 평균연령
위암의 조직학적 유형에 따라 성별과 평균연령은 상당한 차이를 보였다(Table 3). Ming의 분류법에 의해

구분할 때 유형에 따라 남녀비는 별다른 차이를 보이지 않았으나 평균연령은 infiltrative type이 48.9세로서 56.3세인 expanding type에 비해 훨씬 낮았다. Willis의 분류법과 Mulligan과 Rember의 분류법에 의해 구분할 때, 대체로 분화가 좋은 선암은 분화가 좋지 않은 위암에 비해 평균연령이 높았으며 이 중 잘 분화된 선암은 다른 위암에 비해 남자의 비율이 더 높았다. 반면, pyloro-cardiac gland cell carcinoma에서는 분화가 덜 좋은 위암이 오히려 분화가 좋은 위암에 비해 남자의 비율이 더 높았다.

4) 위암의 각 분류에 따른 염증반응의 정도, *desmoplasia*, 림파관 침윤 및 림파절 전이의 양상 (Table 4).

(1) Ming의 분류법에 의한 염증반응의 정도, *desmoplasia*, 림파관 침윤 및 림파절 전이의 양상 : 염증반응의 정도는 *expanding type*과 *infiltrative type* 간에 별 차이를 보이지 않았으나 *desmoplasia*의 정도는 *infiltrative type*에서 더 높았다. 또한, *infiltrative type*의 영역림파절 전이의 빈도는 72.4%로서 *expanding type*의 58.4%에 비하여 현저히 높았으며 이러한 차이는 통계학적으로 유의하였다($0.025 > p > 0.01$).

(2) Willis의 분류법에 의한 염증반응의 정도, *desmoplasia*, 림파관 침윤 및 림파절 전이의 양상 : 각 유형에 따른 염증반응의 정도는 서로 비슷하여 별 차이를 보이지 않았다. *Desmoplasia*의 정도는 비교적 분화가 좋은 선암과 미분화암(*anaplastic carcinoma*)에서 높았으나 *signet ring cell carcinoma*는 낮았다. 림파절 전이율은 중등도 분화를 보이는 선암, 미분화암, 그리고 *signet ring cell carcinoma*에서 낮았다.

(3) Mulligan과 Rember의 분류법에 의한 염증반응의 정도, *desmoplasia*, 림파관 침윤 및 림파절 전이의 양상 : 각 유형에 따른 염증반응의 정도는 거의 비슷하였다. *Desmoplasia*의 정도는, 분화가 좋은 *intestinal cell carcinoma*와 *pyloro-cardiac gland cell carcinoma* 그리고 *mucous cell carcinoma*의 *desmoplastic type*에서 높았다. 아울러 이들 유형의 위암은 낮은 림파절 전이율을 보여 주었다. *Mucous cell carcinoma*의 *signet ring cell type* 또한 낮은 전이율을 보였으나 이 중 조기위암을 제외하면 전이율은 79.6%로서 분화가 좋지 않은 위암과 별 차이가 없었다.

5) 위암에 대한 조직반응의 양상과 림파절 전이율과의 관계

(1) 염증반응의 정도에 따른 영역림파절 전이의 빈도 (Table 5) : 염증반응의 정도에 따른 림파절 전이율의 차이는 통계학적으로 유의하였으나($p < 0.001$), 예가 적은 염증반응이 없는 경우(*absent*)와 심한 염증반응을 보이는 경우(*marked*)를 제외하면 그 차이를 인정하기 어려웠다($p > 0.5$).

(2) 염증세포의 종류에 따른 림파절 전이율의 비교 (Table 6) : 형질세포의 침윤이 주로 된 위암의 경우 전이율이 58.0%로서, 림파구와 형질세포가 비슷한 비율로 섞였거나(69.4%), 림파구의 침윤이 주로 된 위암

(70.6%)에 비하여 전이율이 훨씬 낮았다. 이러한 양상은 총 림파절 수에 대한 전이된 림파절 수의 비율에서도 동일하게 나타났다.

(3) *Desmoplasia*의 정도에 따른 영역림파절 전이의 빈도 (Table 7) : *Desmoplasia*가 없으면서 영역림파절 전이가 없는 19예는 조기위암이어서 본 연구에는 적합치 않다고 생각하여 통계학적 처리는 조기위암을 제외한 예를 대상으로 하였다. 이에 따르면 *desmoplasia*의 정도가 낮을수록 림파절 전이율은 높았고 정도가 높을수록 전이율은 낮았으며 이러한 차이는 통계학적으로 유의하였다($p < 0.001$).

(4) 위암의 침습정도에 따른 영역림파절 전이의 빈도 (Table 8) : 위암이 점막층에 국한된 경우 전이율은 0%, 점막하층까지 침습된 경우 15.4%, 근육층까지 침습된 경우 66.7%, 장막층과 장막층 바깥까지 침습된 경우 76.5%로서 침습된 깊이에 따라 유의할 만한 차이를 보였다($p < 0.001$). 이러한 양상은 총림파절 수에 대한 전이된 림파절 수의 비율에서도 동일하게 나타났다.

총괄 및 고찰

Ming⁷⁾에 의하면 *expanding type*이 위암의 67%, *infiltrative type*이 33%를 차지하였으며 *expanding type*에서 염증세포의 침윤이 더 많고 예후도 좋다고 하였다. 반면 *infiltrative type*은 비교적 젊은 환자에 그리고 여자에 더 많다고 하였다. 본 연구에 있어서는 Ming의 보고와는 달리 *expanding type*이 36.3%, *infiltrative type*이 63.7%로 *infiltrative type*이 더 많았으며 두 유형간의 남녀비와 염증반응의 차이는 거의 없었다. 그러나 *infiltrative type*의 평균연령이 더 낮고, *expanding type*에서 림파절 전이율이 낮아 예후가 좋으리란 점은 Ming과 일치하였다.

본 연구에서는 위암을 Willis의 분류법에 의해 구분할 때 *signet ring cell carcinoma*가 23.2%를 차지하였다. 이를 Cho 등¹⁷⁾이 한국인 위암을 Willis의 분류에 의해 구분한 보고와 비교하면 선암의 빈도는 높고 반면 *signet ring cell carcinoma*는 현저히 증가되어 있음을 보여 주었다.

Mulligan과 Rember²⁾는 위암의 조직학적 발생기전에 주목하여 분류를 하였던 바 *mucous cell carcinoma*가 50.0%, *pyloro-cardiac gland cell carcinoma*가 26.0%를 차지하였다고 보고하였으며, 이 중 *mucous cell carcinoma*는 비교적 젊은 나이에 생기고 림

Table 4. Inflammatory reaction, desmoplasia, lymphatic permeation and lymph node metastasis by histopathological types

Types according to	Inf lammation	Desmo- plasia	Lymph. perm.		Node metastasis		% of metas- tatic nodes/ total nodes
			+	-	+	-	
Ming							
Expanding	1.41	1.50	71	32	60(58.3%)	43	15.9
Infiltrative	1.46	1.73	146	35	131(72.4%)	50	24.8
Willis							
Adenocarcinoma	1.62	1.86					
Well differentiated	1.43	1.89	50	10	47(72.3%)	18	24.7
Mod. well diff.	1.53	1.94	25	6	22(68.7%)	10	17.0
Poorly differentiated	1.70	1.73	29	4	26(78.8%)	7	26.5
Signet ring cell ca.	1.26	0.98	41	25	39(59.1%)	27	19.6
Mucoid adenocarcinoma	1.27	1.00	10	1	10(90.9%)	1	34.7
Anaplastic carcinoma	1.51	1.96	53	21	45(60.8%)	29	15.7
Metaplastic squamous ca.	1.00	2.00	3	1	2(66.7%)	1	32.3
Mulligan & Rember							
Intestinal cell ca.	1.52	1.86					
Highly differentiated	1.55	1.94	29	4	20(60.6%)	13	17.3
Poorly differentiated	1.40	1.60	9	1	8(80.8%)	2	30.3
Pyloro-cardiac gl. ca.	1.44	1.95					
Highly differentiated	1.43	2.00	37	10	34(72.3%)	13	23.1
Poorly differentiated	1.50	1.79	11	3	11(78.6%)	3	28.5
Mucous cell carcinoma	1.56	1.51					
Tubular differentia.	1.31	1.56	34	5	30(76.9%)	9	26.9
Signet ring cell type	1.22	0.70	38	23	36(59.0%)	25	17.7
Diffuse desmoplastic	1.29	2.93	26	15	24(58.5%)	17	18.2
Solid anaplastic	1.74	1.18	29	5	25(73.5%)	9	22.8
Unclassified	2.00	1.60	4	1	3(60.0%)	2	34.1
	1.44	1.65	217	67	191(67.3%)	93	21.7

Inflammation: mild;1, moderate;2, marked; 3
 Desmoplasia: mild;1, moderate;2, marked; 3
 Lymphatic permeation & metastasis: +;present, -; absent

Table 5. Lymph node metastasis in relation to the degree of inflammatory reaction

Degree	Lymph node metastasis		Total
	+	-	
Absent	0(0%)	1	1
Mild	117(67.6%)	56	173
Moderate	71(69.6%)	31	102
Marked	3(37.5%)	5	8
	191(67.3%)	93	284

Table 6. Lymph node metastasis in relation to the types of inflammatory cells

Degree	Lymph node metastasis		% of metastatic nodes/total nodes
	+	-	
Plasma cells predominant	40(58.0%)	29	20.5
Plasma cells +lymphocytes	43(69.4%)	19	23.7
Lymphocytes predominant	108(70.6%)	45	22.4
	191(67.3%)	93	21.7

Table 7. Lymph node metastasis in relation to the degree of desmoplasia

Degree	Lymph node metastasis		Total
	+	-	
Absent	6(100.0%)	0	6
Mild	80(81.6%)	18	98
Moderate	66(76.7%)	20	86
Marked	37(59.7%)	25	62
	189(75.0%)	63	252

Significance of difference; $p < 0.001$

Table 8. Lymph node metastasis in relation to the depth of cancer invasion

Depth of invasion	Lymph node metastasis		% of metastatic nodes/total nodes
	+	-	
Mucosa	0(0%)	19	0
Submucosa	2(15.4%)	11	4.2
Muscular layer	26(66.7%)	13	14.9
Serosa & perigastric area	163(76.5%)	50	25.7
	191(67.3%)	93	21.7

Significance of difference; $p < 0.001$

과절 전이가 잘 되는 반면, 남자에 비교적 많은 pyloro-cardiac gland cell carcinoma 와 여자에 더 많은 intestinal cell carcinoma 는 mucous cell carcinoma 에 비해 예후가 훨씬 좋다고 하였다. Mulligan 과 Rember 에 의한 위암의 분류방법은 과거의 다른 분류방법보다 예후 추정에 더 효과적이었으며 Teglbjerg 와 Vetner³⁾에 의해 그 구분이 세분화되었다. 본 연구에서는 mucous cell carcinoma 의 비율이 Mulligan 과 Rember 의 보고보다 훨씬 높았으며, intestinal cell carcinoma 와 pyloro-cardiac gland cell carcinoma 가 mucous cell carcinoma 에 비해 높은 평균 연령과 남자에 호발함을 보여 주었다. 특히 분화가 매우 좋은 intestinal cell carcinoma 와 mucus cell carcinoma 에서는 더욱 그러하였다. 그러나, pyloro-cardiac gland cell carcinoma 에서는 분화가 좋지 않은 유형이 오히려 남자에 호발함을 보여 주었다. 이들 각 유형의 영역림과절 전이율을 비교할 때, 대체로 분화가 좋은 위암에서 평균연령이 높고 남자에 더 호발하며 림과절 전이율이 낮았다.

위암환자의 남녀비에 대해서는 저자에 따라 차이가 많으나 대개 2:1의 비율을 보였으며^{18~21)}, 한국에서 Cho 등¹⁷⁾이 2.28:1, Kim 등²²⁾이 2.3:1로 보고하였으나 본 연구에서는 1.4:1로서 10여년전에 비하여 남녀의 차이가 줄어든 것을 알 수 있었다. 평균연령은 51.6세로서 10여년전과 비슷하며 이 중 침습성위암의 경우 52.2세로서 조기위암의 46.8세와 비교하면 약 5년의 차이를 보여 조기 위암이 근육층 또는 장막층까지 침습하는데 대략 5년이 걸림을 추측케 하였다.

본 연구에서는 위암환자의 수술후 추적이 힘들었던 관계로 환자의 예후를 결정짓는 요인으로 영역림과절 전이되는 율을 이용하였다. 위암의 경우 림과절 전이율이 예후와 무관하다거나²³⁾ 또는 1년내 생존율은 오히려 림과절 전이가 일어난 경우 높다는 보고가 있으나⁴⁾ 대체로 위암환자의 생존율은 림과절 전이율과 반비례한다는 것은 거의 모두가 인정하는 사실이다^{3,15,18,24,25)}.

Murphy 등²⁶⁾에 의하면, 종양세포 주위의 림과구 침윤은 종양에 대한 숙주의 면역기전이라고 생각된 이후 염증반응의 정도와 환자예후와의 상관관계에 대하여 많은 논란이 있었다. 림과구의 침윤이 많을수록 장기생존율이 증가한다는 주장^{27,28)}과 염증반응이 클수록 예후가 좋아진다는 주장^{16,18,29~37)}이 있는 반면, 이들 사이에는 아무런 상관관계도 없다는 주장^{38~40)}도 있다. 또한 Inokuchi 등⁴¹⁾은 기질반응이 클수록 수술후 위암

환자의 5년 생존율이 높아지며 영역림과절 전이율은 낮아진다고 하였다. 본 연구에서는 위암조직의 주위에 대부분 림과구와 형질세포의 침윤을 동반하고 있었으나 이들 세포의 침윤정도에 따른 림과절 전이율은 심한 염증반응을 보이는 소수의 예를 제외하면 어떠한 상관관계도 보이지 않았다. 또한 위암의 각 분류에 따른 염증반응의 정도의 차이도 관찰되지 않았다. 그러나 염증반응을 구성하는 염증세포의 종류에 따라 림과절 전이율은 차이를 보였는데 형질세포의 침윤이 주로 된 위암이 형질세포와 림과구가 섞이거나 림과구의 침윤이 주로 된 위암에 비해 낮은 전이율을 보였다.

기질반응으로서의 desmoplasia 는 Willis⁴²⁾에 의하여 종양세포의 침윤을 막는 장벽(barrier)의 역할을 하는 것으로 알려져왔다. 본 연구에 있어서도 desmoplasia 의 정도는 비교적 분화가 좋은 선암, 아주 분화가 좋은 intestinal cell carcinoma 와 pyloro-cardiac gland cell carcinoma, 미분화암, 그리고 mucous cell carcinoma 의 desmoplastic type에서 높았으며 이들 유형의 림과절 전이율은 다른 유형의 위암에 비해 현저히 낮았음은 Willis가 기술한 바와 일치하였다. Desmoplasia 의 정도에 따른 영역림과절 전이율의 차이가 통계학적으로 의의있는 상관관계를 보여주어 이러한 사실을 뒷받침하고 있었다.

대체로 다른 악성종양에서와 마찬가지로 종양조직 주위의 기질반응으로서 염증세포의 침윤과 desmoplasia 는 종양의 확산을 막는 장벽역할을 하며, 특히 염증세포의 침윤의 정도보다는 이에 관여하는 세포의 종류, 즉 형질세포가 위암의 전이를 막는 요인임을 보여 주었으나 그 기전이나 의의에 대하여는 보다 많은 연구가 필요할 것 같다.

위암의 침습정도가 예후에 영향을 미친다는 사실은 Urban 과 McNeer⁴⁾, Inokuchi 등⁴¹⁾이 이미 보고한 바 있으며 Sunderland 등²⁴⁾은 위암의 침습된 깊이에 따라 영역림과절 전이율이 비례한다. 하였다. 본 연구에 있어서도 위암의 침습된 깊이에 따라 림과절로 전이되는 율이 통계학적으로 유의할 만한 차이를 보여 예후에 영향을 끼치는 한 요인임을 알 수 있었다.

결 론

위암으로 확진된 총284예를 대상으로 이들을 Ming, Willis, 그리고 Mulligan 과 Rember 의 분류방법을 이용하여 위암을 다시 분류하고 각기에 따른 환자의 성별과 연령, 조직학적 양상, 침습정도, 염증반응의 정도

와 종류, 림파관 침윤의 유무 및 림파절로 전이되는 양상을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 위암환자의 남녀비는 1.4 : 1이었고, 평균연령은 51.6세이었다. 이 중, 조기 위암의 평균연령은 46.8세였으며 침습성 위암은 52.2세로서 약 5세의 차이를 보였다.

2) 총 284예를 Ming의 분류법에 의해 구분하면 expanding type이 36.3%, infiltrative type이 63.7%로서 infiltrative type이 훨씬 많았다.

3) 총 284예를 Willis의 분류법에 의해 구분하면 선암이 45.8%, signet ring cell carcinoma가 23.2%를 차지하였다. 이 중 선암과 미분화암은 desmoplasia 정도가 높았으며 특히 중등도 분화를 보이는 선암과 미분화암의 림파절 전이율은 상당히 낮았다.

4) 총 284예를 Mulligan과 Rember의 분류법에 의해 구분하면, intestinal cell carcinoma가 15.1%, pyloro-cardiac gland cell carcinoma가 21.5%, mucous cell carcinoma가 61.6%를 차지하였다. 이 중 분화가 좋은 intestinal cell carcinoma와 pyloro-cardiac gland cell carcinoma, 그리고 desmoplastic mucous cell carcinoma의 desmoplasia 정도는 높았으며, 이 중 분화가 좋은 intestinal cell carcinoma와 desmoplastic mucous cell carcinoma의 림파절 전이율은 현저하게 낮았다.

5) 대체로 분화가 좋은 위암은 분화가 좋지 않는 위암에 비해 평균연령이 높았으며 평균남녀비에 비해 남자에 더 호발하였다.

6) 염증반응의 정도는 위암의 유형에 따라 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 또한, 염증반응의 정도에 따른 림파절 전이의 빈도는 심한 염증반응을 동반한 소수를 제외하면 유의할 만한 차이가 없었다. 그러나, 염증세포의 종류에 따라 전이율은 차이를 보였는데 주로 형질세포로 침윤된 경우에 전이율이 상당히 낮았다.

7) Desmoplasia의 정도가 낮을수록 영역 림파절 전이율은 증가하고, 클수록 전이율은 낮아졌으며 통계학적으로 의미있는 차이였다.

8) 위암의 침습된 깊이에 따라 전이율은 큰 차이를 보였는데, 점막층만 침습시 0%, 점막하층까지 침습시 15.4%, 근육층까지 침습시 66.7%, 장막층과 그 이하까지 침습시 76.5%이었다.

이상을 종합하면, 위암환자의 예후추정의 기준으로서 림파절 전이율을 이용한 본 연구를 통해 좋은 예후를 추정할 수 있는 요인으로서 다음을 들 수 있었다.

① 성장유형으로서 expanding growth, ② 분화가 좋

은 위암, ③ 기질반응으로서 desmoplasia의 정도가 높은 것, ④ 형질세포의 침윤, ⑤ 위암의 침습된 깊이가 얕은 것 등이었으며 Mulligan과 Rember의 분류법이 다른 분류법보다 예후판정에 더 도움이 되었다.

REFERENCES

- 1) Mulligan RM, Rember RR: *Histogenesis of gastric carcinoma. Cancer Res* 12:285, 1952
- 2) Mulligan RM, Rember RR: *Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma. Arch Pathol* 58:3, 1954
- 3) McNeer G, Lawrence W, Ashley MP, Pack GT: *End results in the treatment of gastric cancer. Surgery* 43:879, 1958
- 4) Urban CH, McNeer G: *The relation of the morphology of gastric carcinoma to long and short term survival. Cancer* 12:1158, 1959
- 5) Lauren P: *The two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand(A)* 64:31, 1965
- 6) Stemmermann GN: *A survival study of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. Cancer* 33:1190, 1974
- 7) Ming SC: *Gastric carcinoma—a pathobiological classification. Cancer* 39:2475, 1977
- 8) Teglbjerg PS, Vetner M: *Gastric carcinoma I-The reproducibility of a histogenetic classification proposed by Masson, Rember and Mulligan. Acta Pathol Microbiol Scand(A)* 85: 519, 1977
- 9) Duarte I, Llanos O: *Patterns of metastasis in intestinal and diffuse type of carcinoma of the stomach. Hum Pathol* 12:237, 1981
- 10) Kodama Y, Inokuchi K, Okamura T: *Tumor cell aggregation and mode of cancer spread in linitis plastica type of gastric carcinoma. GANN* 70:721, 1979
- 11) Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K, Matsusaka T, Okamura T: *Growth patterns and prognosis in EGC. Cancer* 51:320, 1983
- 12) Kino I: *Histological classification of gastric carcinoma. Jpn J Clin Pathol* 30:695, 1982

- 13) The Committee on histological classification of gastric carcinoma: *Histological classification of gastric carcinoma. GANN 61:93, 1970*
- 14) The Japanese research society committee on histological classification of gastric cancer: *The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology, part II. Histological classification of gastric cancer. Jpn J Surg 11:140, 1981*
- 15) Willis RA: *Pathology of tumors. 4th ed, Appleton-Century-Crofts, New York, 1967, pp 389-409*
- 16) Watanabe H, Enjoji M, Imai T: *Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Cancer 38:232, 1976*
- 17) Cho SH, Lee YB, Kim DS: *Histopathological studies on gastric carcinoma among Koreans. Yonsei Med J 11:95, 1970*
- 18) Hawley PR, Westerholm P, Morson BC: *Pathology and prognosis of carcinoma of the stomach. Br J Surg 57:877, 1970*
- 19) Whitehead R, Skinner JM, Heenan PJ: *Incidence of carcinoma of stomach and tumor type. Br J Cancer 30:370, 1974*
- 20) Cassell P, Robinson JO: *Cancer of the stomach, a review of 854 patients. Br J Surg 63:603, 1976*
- 21) Teglbjerg PS, Vetner M: *Gastric carcinoma II-An analysis of morphological and prognostic parameters correlated to the classification proposed by Masson, Rember and Mulligan. Acta Path Microbiol Scand(A)85:528, 1977*
- 22) Kim KH, Chi CH, Lee SK, Lee D, Kubo T: *Histologic types of gastric carcinoma among Koreans. Cancer 29:1261, 1972*
- 23) Steiner PE, Maimon SN, Palmer WL, Kirsner JB: *Gastric cancer-morphologic factors in five year survival after gastrectomy. Am J Pathol 24:947, 1948*
- 25) Sunderland DA, McNeer G, Ortega LG, Pearce LS: *The lymphatic spread of gastric cancer. Cancer 6:987, 1953*
- 25) Evans RW: *Histological appearances of tumours 2nd ed, E. & S. Livingstone Ltd, Edinburgh and London, 1966, pp986-1008*
- 26) Murphy JB, Nakahara W, Sturm E: *Studies on lymphoid activity V. Relation between the time and extent of lymphoid stimulation induced by physical agents and the degree of resistance to cancer in mice. J Exp Med 33:423, 1921 (cited from J Natl Cancer Inst 37:465, 1976)*
- 27) Black MM, Opler SR, Speer FD: *Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to survival. Surg Gynecol Obstet 98:725, 1954*
- 28) Black MM, Opler SR, Speer FD: *Structural representations of tumor-host relationships in gastric carcinoma. Surg Gynecol Obstet 102:599, 1956*
- 29) McCarty WC: *The cancer cell and nature's defensive mechanism. Surg Gynecol Obstet 41:783, 1925*
- 30) Flothow PG: *Defensive factors in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 46:789, 1928*
- 31) Hueper WC: *The relation of the histological structure to the prognosis of the carcinoma of the uterine cervix. Surg Gynecol Obstet 47:502, 1928*
- 32) Takahashi K: *Squamous cell carcinoma of the esophagus;stromal inflammatory cell infiltration as a prognostic factor. Cancer 14:921, 1961*
- 33) Black MM, Freeman C, Mork T, Harvei S, Cutler SJ: *Prognostic significance of macroscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes. Cancer 27:703, 1971*
- 34) Lauder I, Aherne W: *The significance of lymphoid infiltration in neuroblastoma. Br J Cancer 26:321, 1972*
- 35) Fisher ER, Fisher B: *Local lymphoid response as an index of tumor immunity. Arch Pathol 94:137, 1972*
- 36) Barber HR, Sommers SC, Snyder R, Kwon TH: *Histologic and nuclear grading and stromal reactions as indices for prognosis in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 121:795, 1975*

- 37) Black MM, Barclay THC, Hankey BF: *Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. Cancer* 36: 2048, 1975
- 38) Haagensen CD: *The basis for the histologic grading of carcinoma of the breast. Am J Cancer* 19:285, 1933
- 39) Campion HR, Wallace IW, Prescott RJ: *Histology in breast cancer patient. Br J Cancer* 26: 129, 1972
- 40) Morrison AS, Black MM, Lowe CR: *Some international differences in histology and survival in breast cancer. Int J Cancer* 11:261, 1973
- 41) Inokuchi K, Inutsuka S, Furusawa M, Soejima K, Ikeda T: *Stromal reaction around tumor and metastasis and prognosis after curative gastrectomy for carcinoma of the stomach. Cancer* 20:1924, 1967
- 42) Willis RA: *The spread of tumors in the human body. 3rd ed, Butterworth & Co, 1973, pp 113-120*

=Abstract=

The Patterns of Invasion and Lymph Node Metastasis of Stomach Cancer by Histopathological Types

Kyi Beom Lee, M.D., Kwang Kil Lee, M.D.
and Yoo Bock Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine
Yonsei University

Stomach cancer is the most common malignant neoplasm among Korean men and considered as one of the most important malignant disease in many countries. Thus, many studies have been established about factors affecting prognosis of stomach cancer. These include studies of histopathological pattern which were performed by Mulligan and Rember (1954), Lauren (1965), Ming (1977), and Teglbjerg and Vetner(1977). The present study is aimed to evaluate the useful factors to predict the prognosis of patient of stomach cancer in relation

to the histopathological patterns.

The material consisted of 284 cases which were diagnosed as gastric carcinoma at the Department of Pathology, Yonsei University, College of Medicine from January, 1981 through December, 1982. After the classification of gastric carcinoma by Ming (1977), Willis (1967), and Mulligan and Rember (1954), age and sex of the patients, histopathologic patterns, depth of invasion, degree and major component of inflammatory reaction, lymphatic permeation and metastatic incidence to the regional lymph nodes were investigated, and the results obtained were as follows;

1) The overall male to female ratio was 1.4 : 1 and mean age was 51.6 years old. The mean age of patients with EGC was 46.8 years old, while that of patients with invasive cancer was 52.2 years old, indicating about 5 years difference.

2) The classification of 284 cases by Ming's method showed 36.3% of expanding type and 63.7% of infiltrative one. The incidence of metastasis to regional lymph nodes was 58.3% in expanding type and 72.4% in infiltrative one.

3) The classification of 284 cases by Willis' method showed 45.8% of adenocarcinoma and 23.2% and of signet ring cell carcinoma. Adenocarcinoma anaplastic carcinoma had high degree of desmoplasia. Among them, moderately well differentiated adenocarcinoma and anaplastic carcinoma showed markedly lower metastatic rate to regional lymph nodes than others.

4) The classification of 284 cases by Mulligan and Rember's method showed 15.1% of intestinal cell carcinoma, 21.5% of pyloro-cardiac gland cell carcinoma and 61.6% of mucous cell carcinoma. Highly differentiated intestinal cell and pyloro-cardiac gland cell carcinomas and desmoplastic mucous cell carcinoma had high degree of desmoplasia. Among them, highly differentiated intestinal cell carcinoma and desmoplastic mucous cell carcinoma showed markedly low metastatic rate to regional lymph nodes.

5) Adenocarcinoma with good differentiation showed higher mean age and male predominancy

in comparison to carcinoma with poor differentiation.

6) The degree of inflammatory reaction did not show significant difference in relation to the patterns of gastric carcinoma and the rate of regional node metastasis. However, according to the cell types involved in inflammatory reaction, plasma cell-predominant inflammatory reaction showed low metastatic rate to regional lymph nodes.

7) The more the degree of desmoplasia was observed, the less the rate of metastasis to regional nodes was noted and the difference was statistically significant.

8) The rate of metastasis to regional nodes showed marked difference by the depth of cancer invasion; confined to mucosa, 0% : to submucosa, 15.4%; to muscular layer, 66.7%; and to serosa and perigastric area, 76.5%,

In summary, the results of this study indicated several factors suggesting good prognosis, such as; (1) expanding growth pattern, (2) good differentiation, (3) high degree of desmoplasia as stromal reaction, (4) plasma cell-predominant infiltration, and (5) lesser deep invasion. These factors were better evaluated by Mulligan and Rembers' classification.