

대장암의 진행도와 기질조직반응과의 관계에 대한 연구

인제대학교 의과대학 병리학교실

석 동 수

서 론

일반적으로 어느 암병소에 있어서, 그 암의 기질에 출현하는 염증세포의 침윤상태는 보통 염증성 질환과 마찬가지로 그 개체의 면역학적 상태와 밀접한 관계가 있다¹⁻⁴⁾. 따라서 개체의 면역기전은 암의 발생동기에서부터 시작하여, 암의 성장과정, 예후에 이르기까지 큰 영향을 미치고 있다. 기질의 반응으로는 염증세포의 다과, 결합조직의 증식정도로서 말할 수 있으며, 염증세포는 임파구, 형질세포, 단핵세포 또는 탐식세포들의 출현정도라고 할 수 있다. 위암에서는 암소전반에 걸쳐 임파구침윤이 심하게 있는 예가 약 4%가량 되며 이러한 예들은 뚜렷하게 좋은 예후를 취한다고 한다⁵⁻⁷⁾. 똑같이 좋은 예후를 유암에서도 관찰할 수 있으며^{8,9)}, Hodgkin's 임파종에서도 임파구가 특별히 다수 침윤된 형은 가장 좋은 경과를 밟고 있다¹⁰⁾. 금번 인제대학부산백병원에서 수술 절제한 대장암(선암) 74예를, 암의 진행도와 기질의 조직반응을 비교검토하여 흥미있는 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

재료 및 방법

인제의대 부속 부산백병원에서 1979년 5월부터 1986년 4월까지 만 7년간 수술절제한 대장선암종 74예를 조사하여, 암의 진행도(Dukes classification)와 기질의 조직반응을 비교검토하였다. 암조직형은 분화가 아주 양호한 형, 중등도로 분화가 좋은 형, 점액성암, 그리고 미분화형의 4가지로 구분하였다.

기질의 조직변화는 다음 4가지 항목을 개별적으로 취하여, 각각 독립적으로 검토하였다.

*본 논문의 요지는 제12차 대한병리학회 춘계학술대회(1987년 5월 22~23일)에서 발표하였음.

1) 암소전반에 걸쳐 임파구등 염증세포가 다량 침윤되어 있으면서 결합조직도 잘 증식되어 조직상으로 암조직의 침윤을 그 주변에서 잘 방지하고 있는 양상을 가진 예들(Fig. 1, 2)

2) 암소주변에서 암조직들이 마치 산산조각으로 파괴된 것 같이 작은 암소로 흩어져 있어 암소말초에서의 종양조직의 파열현상이라고 말할 수 있는 조직상(peripheral tumor disintegration)이 출현하는 예들(Fig. 3, 4); 개중에는 암세포들의 분명한 괴사도 볼 수 있으며 대부분의 경우 파괴상을 띤 암소 주변에는 많은 염증세포들이 둘러싸고 있음.

3) 기질조직내에 침윤한 염증세포의 다과만을 택하여 ±에서부터 ≡까지 4단계로 구분하였다.

4) 기질조직에서의 결합조직의 증식정도를 ±에서부터 ≡까지 4단계로 구분하였다.

본 연구에서 검색한 대장암은 모두 Dukes의 병기 B₁, B₂, C₁ 및 C₂에 속하였으며, 이러한 암의 병기를 상기의 4개항목별 기질조직반응과 비교하였다.

성 적

암소주변에 출현한 염증세포들은 임파구, 형질세포, 중성구, 호산성구, 단핵세포들로서, 전 2세포가 가장 많다. 때로는 암소에 케양이 있으면서 근처에는 중성구가 특히 다수 출현하고 있었다. 암소전체를 보아 염증세포침윤과 결합조직증식이 조직상으로 양호하다고 판단된 예들은 암이 내측근층까지 침윤하였을 경우에 5예(83.3%) 관찰되었으며, 외측근층까지 암이 침윤한 경우에서 2예(33.3%), 장막하층까지간 경우에서 2예(100%), 그리고 장막이상 및 임파절을 침윤한 경우에는 17예(28.3%)가 있었다(Fig. 5).

이와같이 암의 침윤이 깊게 갈수록 기질의 양호한 반응은 뚜렷한 차이를 보여주고 있다. 이들은 Dukes

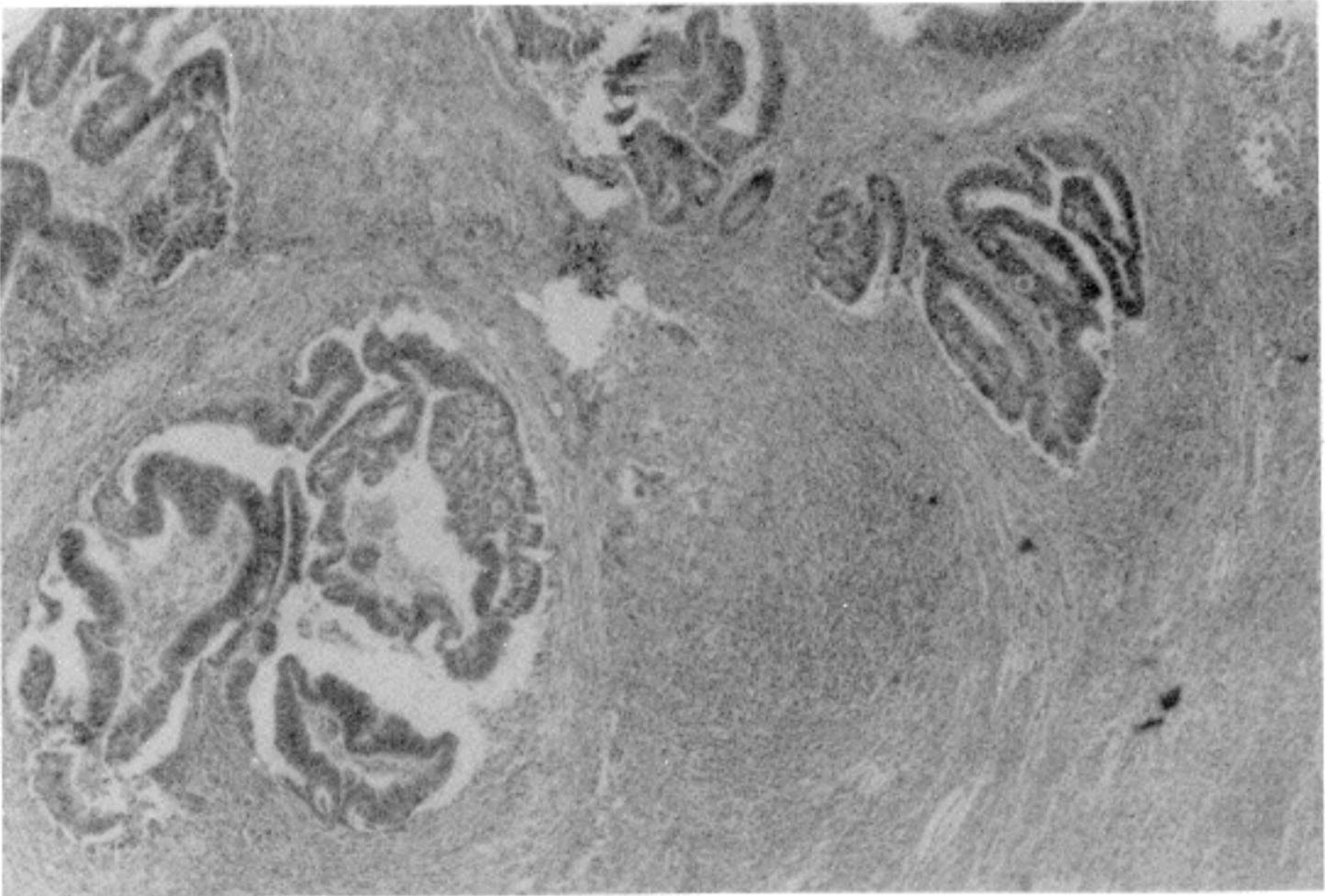


Fig. 1. General good stromal response at the periphery of the colon cancer. There are many inflammatory cells as well as good fibrous tissue proliferation.

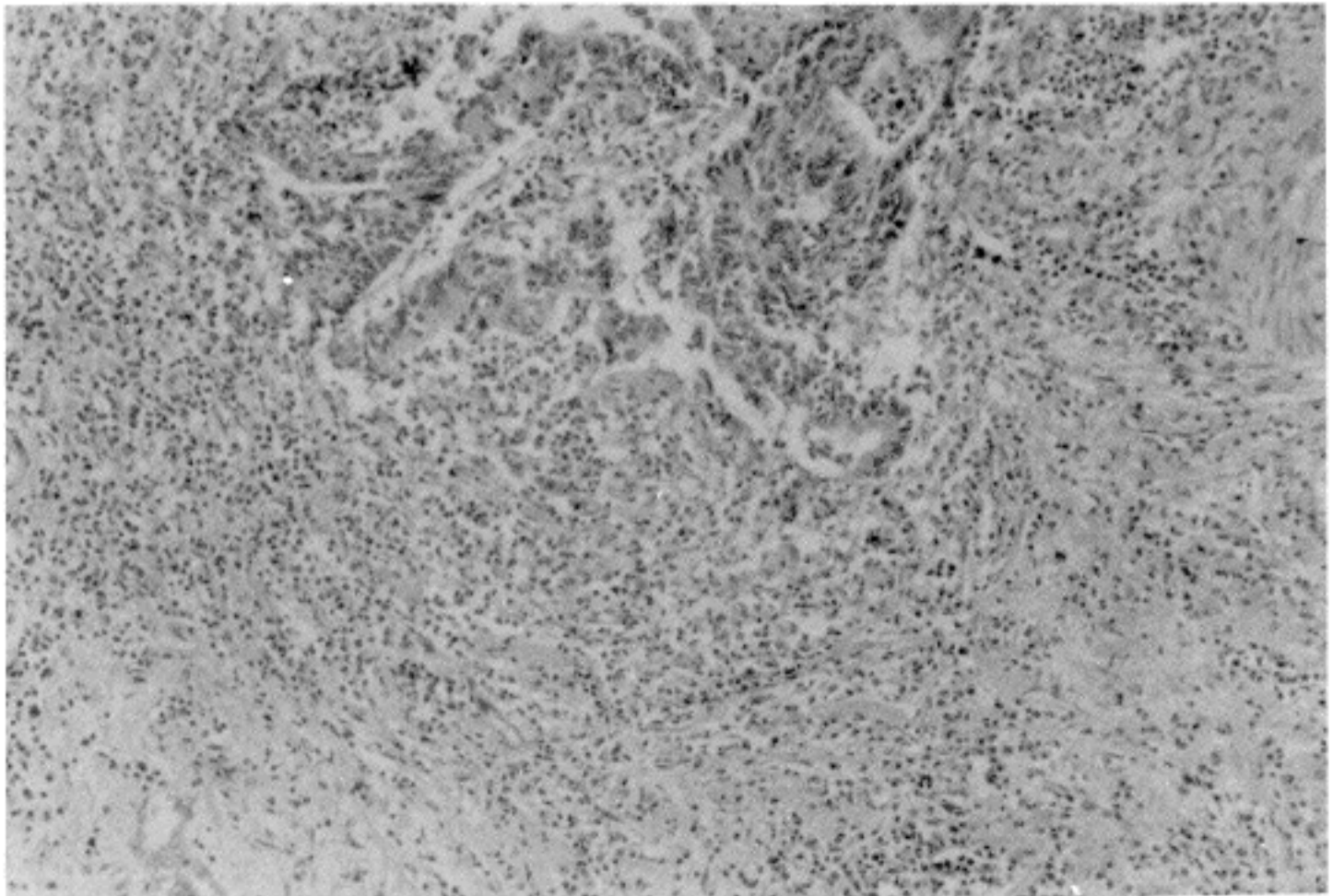


Fig. 2. Higher magnification of the above finding.

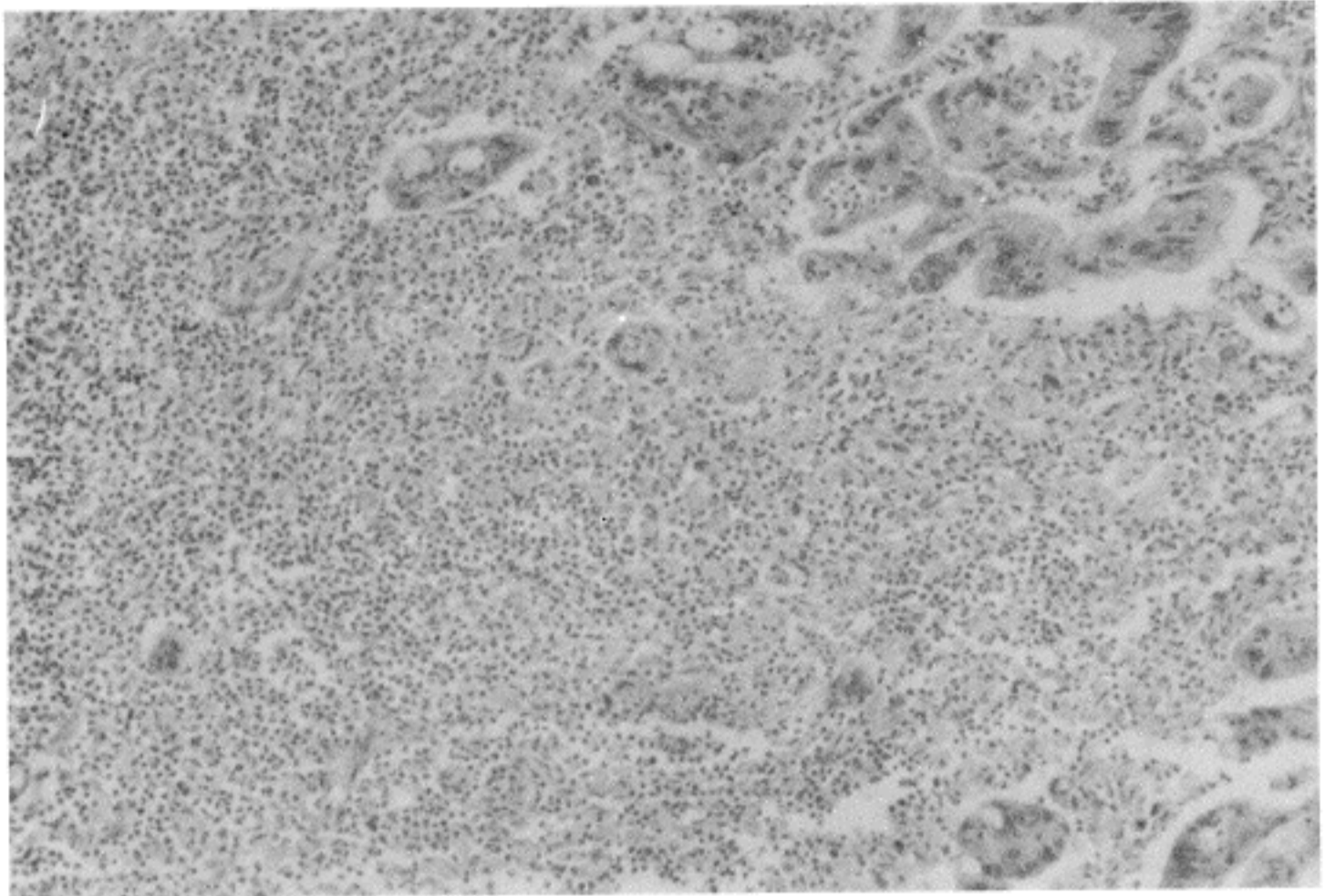


Fig. 3. Peripheral tumor disintegration among the numerous inflammatory cells in the stroma of colon cancer.

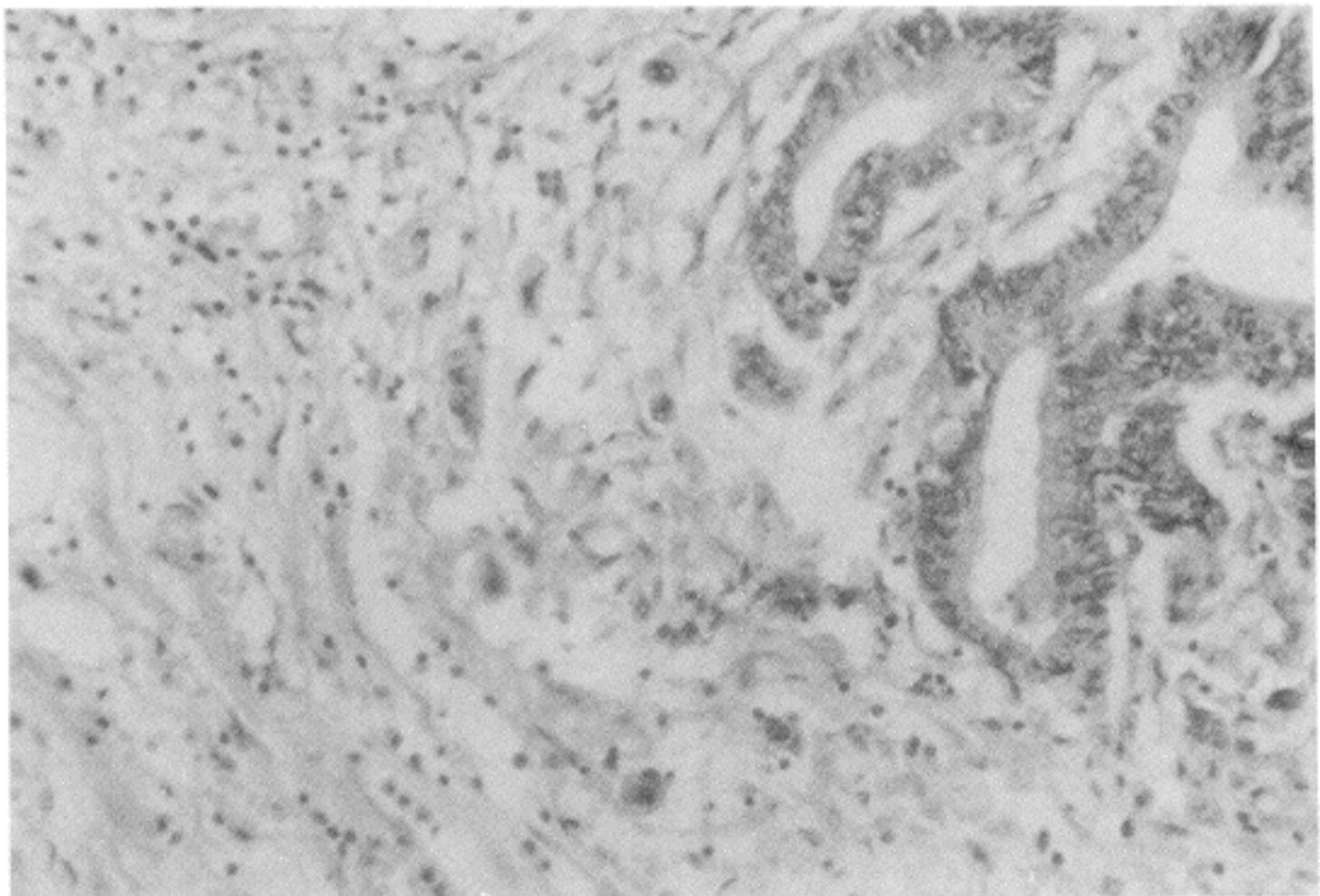


Fig. 4. High magnification of the peripheral tumor disintegration of the cancer. Some of the tumor fragments show a regressive change of the tumor cells.

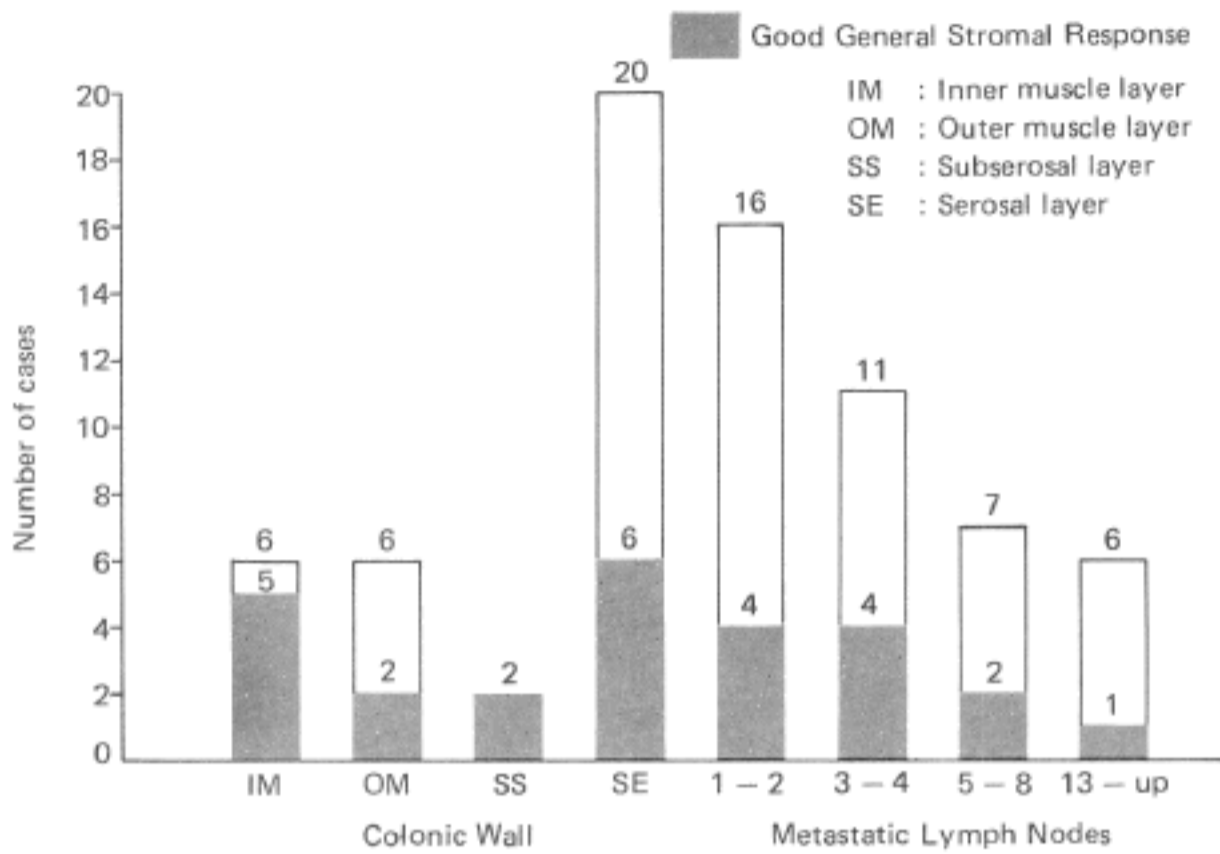


Fig. 5. Good general stromal response of colon cancer in relation with the depth of the cancer invasion.

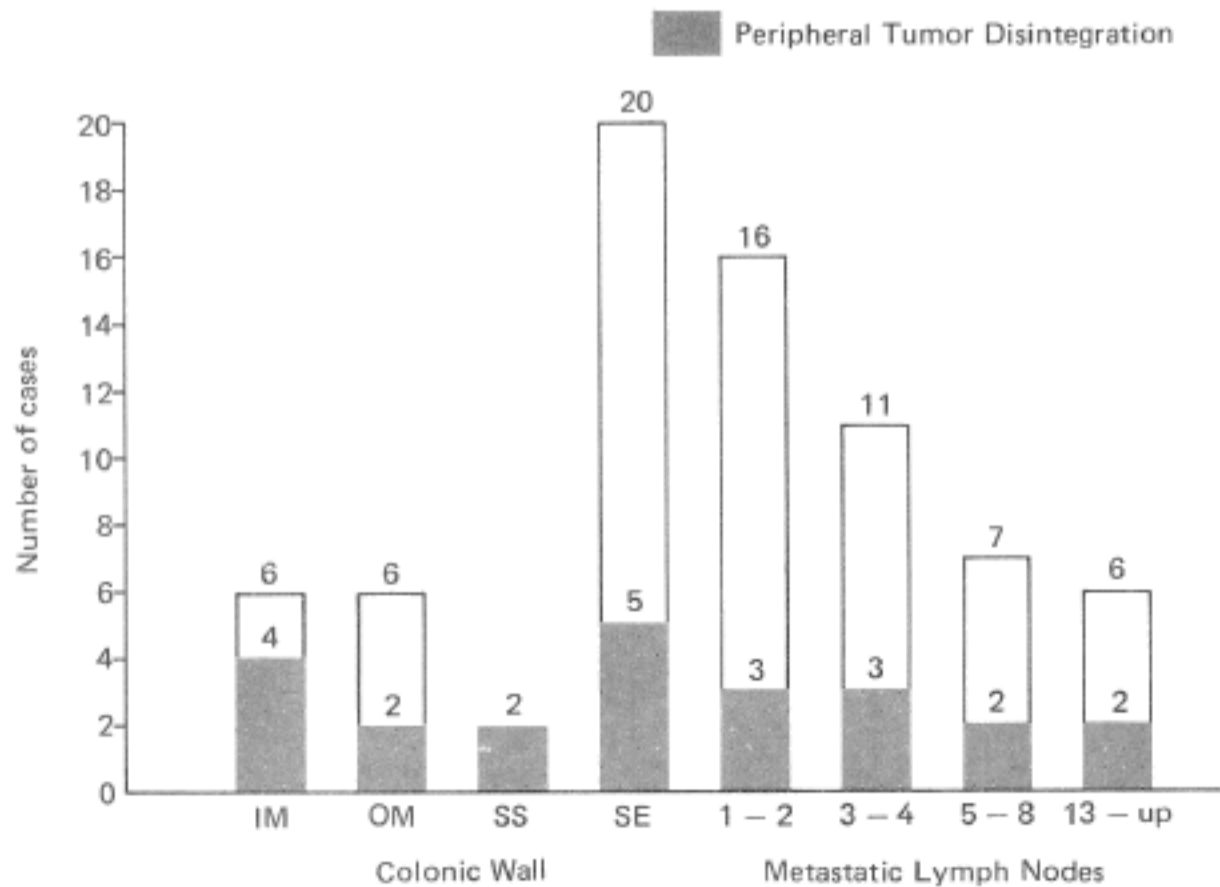


Fig. 6. Peripheral tumor disintegration of colon in relation with the depth of the cancer invasion.

Table 1. Stromal response of colon cancer in relation with the stage of the cancer

Dukes Class.	Number of Cases	Good Stromal Reaction (%)	Peripheral Tumor Disintegration (%)
B ₁	14	9(64.3%)	8(57.1%)
IM	6	5(83.3%)	4(66.7%)
OM	6	2(33.3%)	2(33.3%)
SS	2	2(100%)	2(100%)
B ₂	20	6(30%)	5(25%)
C ₁	5	1(20%)	1(20%)
C ₂	35	10(28.6%)	9(25.7%)
Total	74	26(35.1%)	23(31.1%)

Table 2. Stromal response of colon cancer in relation with the stage of the cancer

Dukes Class. of Cases	Number *	Inflammatory Cell Infiltration (%)	Fibrous Proliferation (%)
B ₁	14	10(71.4%)	12(85.7%)
IM	6	5(83.3%)	4(66.7%)
OM	6	3(50%)	6(100%)
SS	2	2(100%)	2(100%)
B ₂	20	9(45%)	14(70%)
C ₁	5	1(20%)	2(40%)
C ₂	35	11(31.4%)	26(74.3%)
Total	74	31(41.9%)	54(73%)

* two plus and over in the degree of the reaction

Table 3. Stromal response of colon cancer in relation with the type of the cancer

Stromal Reaction Type of Ca.	Inflammatory Cell Infiltration				Fibrous Tissue Proliferation			
	±	+	++	+++	±	+	++	+++
Well Diff. (53)	6(11.3%)	23(43.4%)	10(18.9%)	14(26.4%)	0	12(22.7%)	21(39.6%)	20(37.7%)
Mod. Diff. (7)	0	3(42.9%)	3(42.9%)	1(14.3%)	0	1(14.3%)	4(57.1%)	2(28.6%)
Mucinous (10)	5(50.0%)	3(30.0%)	1(10.0%)	1(10.0%)	1(10.0%)	3(30.0%)	5(50.0%)	1(10.0%)
Poorly Diff. (4)	1(25.0%)	2(50.0%)	0	1(25.0%)	1(25.0%)	2(50.0%)	1(25.0%)	0
Total Number 74	12(16.2%)	31(41.9%)	14(18.9%)	17(23.0%)	2(2.7%)	18(24.3%)	31(41.9%)	23(31.1%)

분류법으로 비교해 보면 표 1에서 보는 바와같이 더욱 분명하게 그 차이점을 볼 수 있다. 즉, Dukes B₁에서 9예 있으므로 64.3%로 되고 B₂에서 6예(30%), C₁에서 1예(20%), 그리고 C₂에서 10예(28.6%) 발견되었다.

말초에서의 종양과열현상은 B₁에서 8예(57.1%), B₂에서 5예(25%), C₁에서 1예(20%), 그리고 C₂에서 9예(25.7%) 발견되었다(Table 1, Fig. 6). 한편 염증세포 침윤과 결합조직증식이 # 이상이라고 판단된 예들도 전 2항목과비슷한 성적을 보여 주고있다(Table 2). 전반적으로 양호한 기질의 반응과 말초에서의 종양과열의 출현 상태는 거의 동등한 율로 출현하고 있다(Table 1, Fig. 7).

암세포의 분화정도와의 관계를 보면, 표 3에서 보는 바와 같이 +이하와 #이상의 두 군으로 대분하여 그 백분율을 비교해 볼 때 확실히 #이상에는 분화도가 중등도 이상으로 양호한 예들이 많고, 점액성과 미분화암

은 +이하의 불량한 기질반응의 예가 훨씬 많이 나타나고 있다.

고 찰

암은 개체에서 발생하여, 계속적으로 파괴적인 작용을 개체에 미치게 한다. 그 개체는 당연히 가능한 모든 기능을 동원시켜 이를 방지하려고 노력할 것이다. 이와 같은 전투는 암과 경계하고 있는 국소에서 기질의 염증성 반응으로 보일 것이다. 염증세포들은 delayed type hypersensitivity의 기전으로서 T림파세포와 단핵세포가 주로 그 역할을 맡아서 할 것이다¹¹⁾. 이들 면역학적으로 유효한 세포들(effector cells)이 분비하는 interferon, leukotriene, interleukin 등의 유효물질에 의하여 암세포들은 성장정지에서부터 사멸에 이르기까지의 여러 가지 퇴행성변화를 당하게 될 것이다. 이와 같은 기질의 양호한 반응은 암의 진행과 역비례로 작용하는 것은 잘

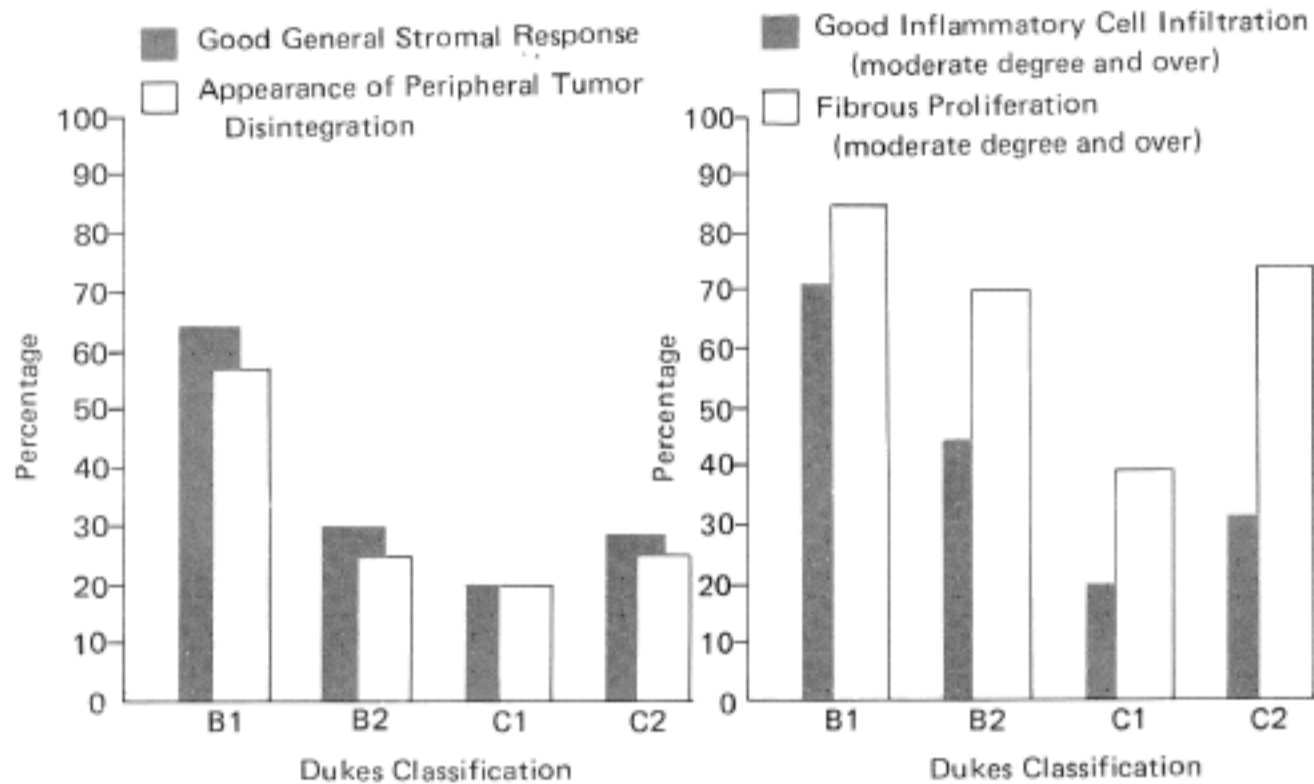


Fig. 7. Stromal reaction of colon cancer in relation with the degree of invasion.

이해가 된다. 단지, 암소의 말초에서 출현하는 종양의 파열된 조직상은 본관찰의 성적(Table 1, Fig. 6, 7)이 보여 주는데로 판단하면, 개체의 양호한 방어기전으로 보아야 하겠다. 이들 암의 작은 파편이라 할 수 있는 작은 병소를 잘 관찰하면 핵의 농축, 사멸의 형태학적 소견을 자주 보게되는데, 이것은 이와 같이 해석하는 것을 더욱 뒷받침한다. 때로는 암주변기질에 다핵성거대세포가 출현하기도 하는데, 이는 단핵세포-탐식세포계열로 인정되기도 하며, 어떤 학자들은 그 세포 자체를 암세포로도 판정하고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 저자¹⁵⁾도 초기의 위암의 한 예에서, 암소에 다수의 임파구의 침윤이 병소전반에 걸쳐 있으면서 많은 다핵성거대세포가 출현한 것을 보았다.

만약에 이 조직상을 암전이의 시초라고 가정해 본다면, 이들 현상이 Dukes C에서 더 자주 관찰되어야 할 것인데 실지로는 그 반대이다. 즉 Dukes B₁에서 월등히 많이 관찰이 되며, C에서는 아주 적은 율로 보였다(Table 1, Fig. 7). Dukes B₂에서는 Dukes C₂나 C₁과 같이 비슷하게 적게 보였는데 결국 장벽이 완전히 암세포로 침윤 당하면, 기질의 좋은 반응을 기대할 수 없다는 것을 지시해 주고 있다. 그러나 C₁의 경우를 다시 생각해 보면, 이는 B₁과 마찬가지로 암이 장벽의 일부만 침윤하고 있으나, 기질의 반응정도는 현저하게 상이하다. 그 이유로서 저자는, 암세포의 생물학적 성격이 B₁과는 달

리 C₁에서는 대단히 악성일 것이라는 점을 지적하고 싶다. 이 암은 장벽을 모두 침윤하기도 전에 이미 임파절까지 침윤하고 전술한 바와 같이 C₁ 진행암에 있어서 4가지 기질의 반응의 각 항목마다 가장 불량한 결과를 보여 주고 있다. 그러나 5예 밖에 되지 않으므로 통계학적으로 유의하다고 판정할 수는 없으나, 이러한 경향이 있음을 인정할 가치는 있다고 사료되는 바이다.

본 연구에서 기질의 변화를 총괄해서 비교 검토해보면 제 7도에서 보는 바와같이 Dukes 분류의 단계와 기질반응의 정도가 모두 같은 방향으로 출현함이 잘 관찰되었다. 특히 전체적으로 양호한 기질반응과, 암의 말초파열현상은 대체적으로 B₁에서 60%, B₂와 C₂에서 30%, C₁에서 20% 정도라고 말할 수 있다.

점액성 대장암에서 기질의 반응이 전 2개의 항목으로 볼때 가장 미약한데(0%) 이것은 흥미있는 소견이다. 이형의 암세포자체는 점액을 다량 분비할 정도로 분화가 잘 되어 있다고 볼 수 있겠으나, 그 세포들이 분비하는 다량의 점액 때문에 조직간격이 분리가 되어 암세포의 침윤을 도와 주게되며, 동시에 기질반응은 불량하게 나타난다. 이들 점액성암은 위에서도 대장과 마찬가지로 불량한 형의 암으로 분류하며, 예후도 불량한 것은 잘 이해가 된다.

고대곤¹⁶⁾은 기질의 반응(염증세포출현상태), 개체의

DNCB에 대한 피부반응상태를 조사한 결과, 예후가 좋은 예들에서 이들 반응이 모두 양호하였음을 관찰하였고, 또한 혈액내의 임파구의 절대 수도 이들 양호한 예들에서 더 많았음을 보고하였다. 이는 저자의 관찰과 같은 견해라고 하겠다.

결 론

부산백병원에서 과거 7년간 수술절제한 대장암(선암) 74예에서, 암의 진행도를 기질의 조직반응의 상태와 비교 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 암소주변의 기질의 양호한 조직반응은 암이 내측근층까지 침윤되었을 경우 83.3%, 외측근층까지 침윤되었을 경우 33.3%, 장막, 그리고 그 이상 침윤했을 경우 28.3%에서 관찰되었다.
- 2) Dukes 분류법으로 암의 진행도와 기질의 반응을 비교하면, 양호한 기질반응은 모든 항목을 총괄해서 관찰할 때 Dukes B₁에서 약 60%, B₂와 C₂에서 약 30%, 그리고 예 수는 적으나 C₁에서는 20% 관찰되었다. C₁에서 기질반응이 가장 불량한 이유를 「고찰」에서 간단히 언급하였다.
- 3) 암소의 주변에서 자주 관찰되는 종양의 파열의 현상은 암의 퇴행성 변화로 사료되며, 이는 양호한 기질반응의 출현율과 동등한 율로 진행암의 각 단계에서 관찰되었다.
- 4) 암의 분화도와 기질의 염증세포 출현상태, 결합조직의 증식정도를 비교검토 할 때, 분화가 양호 할수록 기질의 반응이 양호한 예가 더 자주 관찰되었다.

REFERENCES

- 1) Goldfarb RH: *Cell-mediated cytotoxic reactions. Human Pathology 17 (2): 138, 1986*
- 2) Inokuchi K, et al: *Stromal reaction around tumor and metastasis and prognosis after curative gastrectomy for carcinoma of the stomach. Cancer 20: 1924, 1967*
- 3) Inberg MV, et al: *Prognosis in intestinal-type and diffuse gastric carcinoma with reference to the effect of the stromal reaction. Acta Chir Scand 139:273, 1973*
- 4) Vose BM, Moore M: *Human tumor-infiltrating lymphocytes: A marker of host response. Seminars in Hematology 22 (1): 27, 1985*

- 5) Watanabe H, Enjoji M, Imai T: *Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer 38:232, 1976*
- 6) 浜崎美景, 他: 胃の“リンパ球浸潤を伴ふ 髄様癌” —豫後良好な胃癌の1組織型—. *細胞・核・病理學雜誌 12:15, 1968*
- 7) 中野 浩, 他: 著明 림프구浸潤을 伴ふ進行胃癌의 1例. *胃と腸 17 (1): 91, 1982*
- 8) Black MM, Barclay THC, Hankey BF: *Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. Cancer 36:2048, 1975*
- 9) Wernicke M, Podesta A: *Host defense factors, tumor aggressiveness, and prognosis associated with carcinoma of the breast. Human Pathology 15:423, 1984*
- 10) Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: *Pathologic basis of disease. 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders, p671, 1984*
- 11) Cohen S: *Physiologic and pathologic manifestations of lymphokine action. Human Pathology 17 (2):112, 1986*
- 12) Trepeta PW, et al: *Giant cell tumor (“Osteoclastoma”) of the pancreas: A tumor of epithelial origin. Cancer 48:2022, 1981*
- 13) Pour PM: *Induction of unusual pancreatic neoplasmas, with morphologic similarity to human tumors, and evidence for their Ductal/Ductular cell origin. Cancer 55:2411, 1985*
- 14) Alpers CE, Beckstead JH: *Malignant neuroendocrine tumor of the jejunum with osteoclast-like giant cells: enzyme histochemistry distinguishes tumors from giant cells. Am J Surg Pathol 9:57, 1985*
- 15) 석동수, 홍숙희, 윤혜경, 강현진: 甚한 淋巴球浸潤과 多核 巨大細胞를 同伴한 胃癌의 1例. *대한병리학회지 20(1): 112, 1986*
- 16) 고대곤: 대장 및 직장암에 대한 임상적 고찰. *대한의과학회지 23(12): 1149, 1982*

- Abstract -

Study on the Stromal Response of Colon Cancer in Relation with the Stage of the Cancer

Dong Soo Suk, M.D.

Department of Pathology, Inje Medical College

Total 74 cases of colon cancer were examined in the

Inje Medical College, Pusan Paik hospital, which were collected from 1979 to the April 1986.

The stromal histopathological findings are as follows;

1) The highest frequency of the good reactions of the four parameters of the stromal response (i.e., good general stromal reaction, peripheral tumor disintegration, and each inflammatory cell infiltration and fibrous proliferation alone) was found in Dukes class B₁ and the least frequency in Dukes C₁. The good general stromal response and the peripheral tumor disintegration are more closely related with the stage than the other two parameters. They are about 60% in class B₁, 30% in class B₂ and C₂, and 20% in class C₁.

2) The insistent poorest stromal response of the Dukes C₁ in all parameters may be explained from the

fact that the cancer cells of this particular stage are very aggressive biologically because the cancer cells are capable to invade the regional lymph nodes before the main tumor can infiltrate all through the layers of the wall.

3) Among the four types of the colon cancer, the better stromal reactions are observed in more than half of the cases of the well and moderately differentiated adenocarcinoma while this trend is completely opposite in the mucinous and poorly differentiated types.

4) The above findings indicate that how closely the stroma influences upon the progress of the colon cancer, or how closely it represents the status of the individual immunological force.

Key Words: Colon Cancer, Stromal Reaction, Cancer Stage.