대한병리학회지 1996; 30: 115~120

림프기질성 위암종

-14예의 병리학적 및 면역조직화학적 연구-

영남대학교 의과대학 병리학교실

이 은 희·장 우 영·최 경 찬
심 영 란·최 준 혁·최 원 희

Gastric Carcinoma with Lymphoid Stroma

- Pathologic and immunohistochemical study of 14 cases -

Eun Hee Lee, M.D., **Woo Young Jang,** M.D., **Kyoung Chan Choi,** M.D.
Young Ran Shim, M.D., **Joon Hyuk Choi,** M.D. and **Won Hee Choi,** M.D.

Department of Pathology, Yeungnam University College of Medicine

A total of 672 surgically resected gastric carcinomas were reviewed, and fourteen cases(2.1%) of "gastric carcinoma with lymphoid stroma" were identified. The tumor was located mostly in cardia and body portion(86%). Thirteen patients - one was lost to follow up - were alive without recurrence of tumor. Grossly, this carcinoma was characterized by an expanding growth pattern or a multinodular pattern. Histologically, this carcinoma showed an irregular trabecular and alveolar arrangement and densely infiltrated lymphoid cells with lymph follicles. The tumor cell nests were widely separated by non-desmoplastic lymphoid stroma. On immunohistochemical study, T cells were evenly distributed throughout the tumor lesion with intimate contact with individual carcinoma cells, but B cells were mainly present within the germinal centers of lymph follicles. Thus, the organized immune response combined with cell mediated and humoral immunities against the carcinoma cells may be a defense mechanism of the host in this type of gastric carcinoma. **(Korean J Pathol 1996; 30: 115~120)**

Key Words: Gastric carcinoma, Lymphoid stroma, Pathology, Prognosis

서 론

위암종은 한국인에서 가장 흔한 악성 종양이며 일본 등을 비롯한 전세계 여러나라에서도 중요한 악성종양 중의 하나로 인식되어 임상, 역학 및 병리학적인 연구가 활발히 진행되어 왔다.

위암종의 병리학적 접근 방법으로서 종양세포의 배열, 분화정도, 성장 형태 및 종양 주위의 기질반응 등에 대해 행해졌으며, 이 중 예후를 결정짓는 요인으로서 종양기질에서의 림프구 침윤에 관한 연구는 주목할만하다. 역사적으로 MacCarty등[1]이 1912년에 광범위한 염증세포의 침윤을 보이는 위암종의

접 수 : 1995년 9월 4일, 게재승인 : 1995년 12월 14일
주 소 : 대구시 남구 대명동 317-1, 우편번호 705-035
영남대학교 의과대학 병리학교실, 이은희

한 형태에 대하여 처음 시사하였으며, Steiner등[2]은 이를 "blue cell cancer"로 그리고 Hamazaki등[3]은 "림프구의 침윤을 동반한 수질성암종 (Medullary carcinoma with lymphoid infiltration)"이라고 각각 명명하였다. 한편 Moore와 Foote는[4] 유방에서 발병한 수질성암종과 그 예후의 특성에 대해 언급한 바 있다. Watanabe등[5]은 1976년에 이런 병변을 림프기질성 위암종(Gastric carcinoma with lymphoid stroma)으로 분류하였는데, 이는 위암종 중 조직학적으로 비결합조직성 간질에 많은 림프구 및 형질세포가 미만성으로 전 종양에 걸쳐 일정하게 침윤되어 있으며 다양한 배열을 보이는 비교적 작은 양의 종양세포가 사이사이의 간질에 의해 나눠지는 양상을 보이는 특징적인 암종으로 정의하였다. 여러 연구 보고[3,5-7]에 의하면 이 특징적인 종양을 통상의 위암종보다 더 좋은 예후를 보이는 하나의 다른 형태의 위암종으로 간주하였다. 한편 국내 문헌상 위암종에 관해서 많은 연구 논문이 있으나 림프기질성 위암종에 대한 병리학적 연구는 거의 없는 실정이다.

따라서 본 연구는 수술로 제거된 672예의 위암종 중 Watanabe등[5]의 기준을 만족하는 14예의 림프기질성 위암종의 병리조직학적 특징을 분석하고, 종양에 침윤된 림프구들의 성상과 종양에서의 면역반응의 기전을 규명하고자 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1990년 1월부터 1995년 5월까지 수술로써 절제되어 영남대학교 의과대학 병리학교실에서 진단된 672예의 위암종 중 Watanabe등[5]의 기준에 따라 분류한 림프기질성 위암종 14예를 대상으로 하였다.

2. 방 법

모든 예의 병록지와 조직검사 결과지를 참고하여 환자의 임상소견과 종양의 위치, 생존유무 등을 기록하였다. 병리조직학적 검색을 위해 통상의 방법으로 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매된 블록으로 hematoxylin-cosin 염색을 시행하였고 종양전체를 대표할 수 있는 블록 하나를 선택하여 PAS, Alcian blue, Gomori's reticulum, Masson's trichrome 염색을 시행하였다. 그리고 간질에 침윤되어 있는 림프구의 성상을 알기 위하여 선택된 블록 하나를 4~5 μm 두께로 절편을 만들어 통상의 ABC(Avidin-Biotin complex)방법으로 CD3(Dako A/S Glostrup, Denmark)와 L26(Dako A/S Glostrup, Denmark)에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여 간질에 분포하고 있는 T 림프구와 B림프구의 양과 분포를 관찰하였다.

결 과

1. 빈도, 연령, 성별

672예의 위암종 중 림프기질성 위암종으로 분류된 것은 14예로써 2.1%였다. 림프기질성 위암종으로 진단된 환자의 나이는 44세에서 69세까지였고 평균 나이는 55세였다. 남자가 12명 여자가 2명으로 남자가 압도적으로 많았다(Table 1).

2. 육안 소견

종양의 위치는 분문부에 6예, 체부에 6예, 전정부에 2예로 86%가 체부와 분문부에 주로 위치하였다. 림프절 전이는 4예에서 영역 림프절에 전이가 있었고 10예에서는 전이가 없었다(Table 1).

점막층에만 국한되어 있는 조기위암은 침윤되는 경계를 알기 힘들어 림프기질성 위암종의 분류에 포함시키지 않았고 림프기질성 위암종 14예 중 1예만이 점막하층까지 침범한 조기위암종이었고 나머지 13예는 진행성위암종이었다. 진행성위암종에서 종양세포의 침윤정도를 보면 근층까지 침윤한 경우가 8예, 장막층까지 침윤한 경우가 3예, 대망까지 침윤한 경우가 2예였다(Table 1).

육안적으로는 Borrmann의 분류에 따르면 진행성 위암종 13예 중 1예가 I형, 2예가 II형, 10예가 III형이었고 조기 위암 1예는 IIc형이었다. 종양의 경계부위에서 종양의 성장양식을 보면 10예에서 팽창성 성장양식을 보였고 3예에서 대부분의 종양의 경계가 팽창성이나 일부에서 침윤성 성장양식을 보였고 1예는 침윤성 성장양식을 보였다. 종양은 14예 모두에서 중심부에 궤양을 동반하고 있었으며 궤양의 경계부위의 점막은 약간 융기되어 있었으며 절단면상 종괴는 균일한 회백색의 고형성 종괴였고 통상의 위암종보다 매끈하여서 마치 악성 림프종의 성상과 유사하였다(Fig. 1).

3. 병리조직 소견 및 T 림프구와 B 림프구에 대한 면역조직화학염색 소견

현미경적 소견을 보면 14예의 림프기질성 위암종은 대체로 비슷한 소견을 보였는데 저배율에서 보면 종양의 세포밀도가 아주 높고 주위의 근육 조직이나 점막하 조직과 경계가 분명하였으며 이 분명한 경계는 심한 염증세포 침윤에 의해서 나타났다. 종양세포는 불규칙한 육주형이나 포상으로 배열되

Table 1. Gastric carcinoma with lymphoid stroma of 14 cases

Case	Age(yr)/sex	Location	Gross classification	Growth pattern	Invasion depth	Lymph node metastasis	Postoperative survival
1	61 M	body	Borr. III	exp.	muscle	(−)	Alive; 5 yr
2	54 M	body	EGCA II_c	exp.	submucosa	(−)	Lost
3	47 M	cardia	Borr. III	exp-inf	serosa	(+)	Alive; 4 yr 2 mo.
4	44 M	cardia	Borr. III	exp	muscle	(−)	Alive; 3 yr 1 mo.
5	56 M	body	Borr. II	exp	serosa	(+)	Alive; 2 yr 9 mo.
6	53 M	cardia	Borr. III	exp	muscle	(−)	Alive; 2 yr 8 mo.
7	53 F	body	Borr. III	exp-inf	muscle	( )	Alive; 2 yr 9 mo.
8	58 F	antrum	Borr. I	exp	muscle	(−)	Alive; 2 yr 6 mo.
9	52 M	antrum	Borr. III	inf	serosa	(−)	Alive; 2 yr 4 mo.
10	60 M	cardia	Borr. III	exp	muscle	(−)	Alive; 1 yr 10 mo.
11	60 M	cardia	Borr. III	exp	muscle	(−)	Alive; 1 yr 6 mo.
12	58 M	cardia	Borr. II	exp	omentum	(−)	Alive; 1 yr 6 mo.
13	48 M	body	Borr. III	exp	muscle	(−)	Alive; 7 mo.
14	69 M	body	Borr. III	exp-inf	omentum	(+)	Alive; 5 mo.

M: Male F: Female EGCA; Early Gastric Carcinoma, Borr.; Borrmann exp: expanding inf: infiltrative

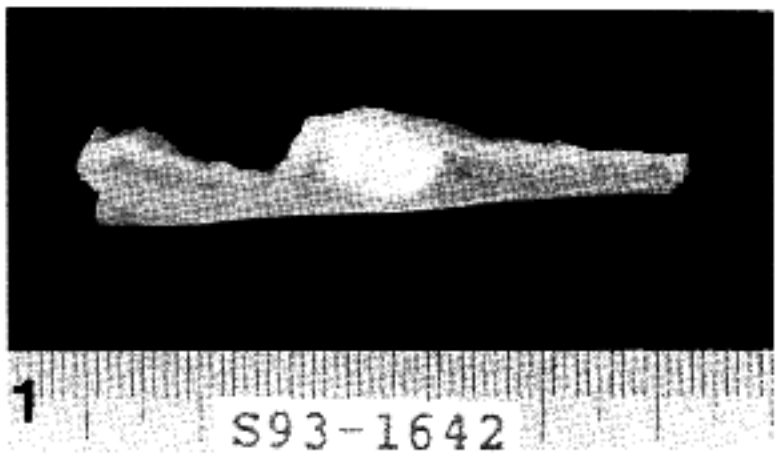

Fig. 1. Gross feature of gastric carcinoma with lymphoid stroma. The cut surface shows a well demarcated margin and expansive growth pattern

이 있었으며 특징한 배열을 hematoxylin-eosin염색으로는 알기 힘들 정도로 미만성으로 자라는 것도 있었다(Fig. 2). 9예에서 점막에 국소적으로 선을 형성하는 부분이 있고 4예에서는 점막하에 국소적으로 선상구조를 하고 있었다. 구성하는 종양세포는 11예에서는 균일한 모양을 보이는 난원형 저염색성의 핵과 흔히 뚜렷한 핵소체가 관찰되었으며 중등도의 호산성 세포질을 갖고 있었다. 3예에서는 핵의 다형성이 비교적 심하고 두 개 이상의 뚜렷한 핵소체를 가지며 아주 큰 핵도 관찰되었다. 종양세포는 간혹 PAS 양성을 나타내었고 선을 형성하는 부분이나 세포질 내 공포에 드물게 Alcian blue 양성을 보였다. 이러한 종양세포들은 간질의 염증세포 침윤에 의하여 느슨느슨하게 나누어져 있는 양상이었으며 대부분의 예에서는 심한 간질의 염증세포 침윤으로 인하여 종양세포가 잘 구분되지 않았으나 2예에서는 종양세포가 우세하여 증례들 간의 약간의 차이가 있었다.

대부분의 예에서 결합조직 형성은 거의 궤양의 기저부에만 존재하였으나 2예에서는 결절상 증식을 보이는 사이사이에 약간의 결합조직형성이 관찰되었는데 이는 trichrome염색에서 더 잘 관찰되었다. 또한 림프기질성 종양은 기질에 많은 reticulin섬유를 함유하고 있었다. 주위 점막에는 11예에서 장상피화생이 관찰되었고 3예에서는 관찰되지 않았다. 종양 내부에는 어느 곳에서도 괴사나 출혈은 발견되지 않았다.

간질에 침윤된 염증세포는 림프구와 형질세포로 주로 구성되어 있으며 1예를 제외하고 대부분의 예에서 소량의 호산구를 포함하고 있었다. 3예에서는 비교적 많은 수의 호산구 침윤이 있었으며 또다른 3예에서는 호중구 침윤이 뚜렷이 관찰되었다. 2예에서 국소적으로 조직구의 침윤이 보였으며 이는

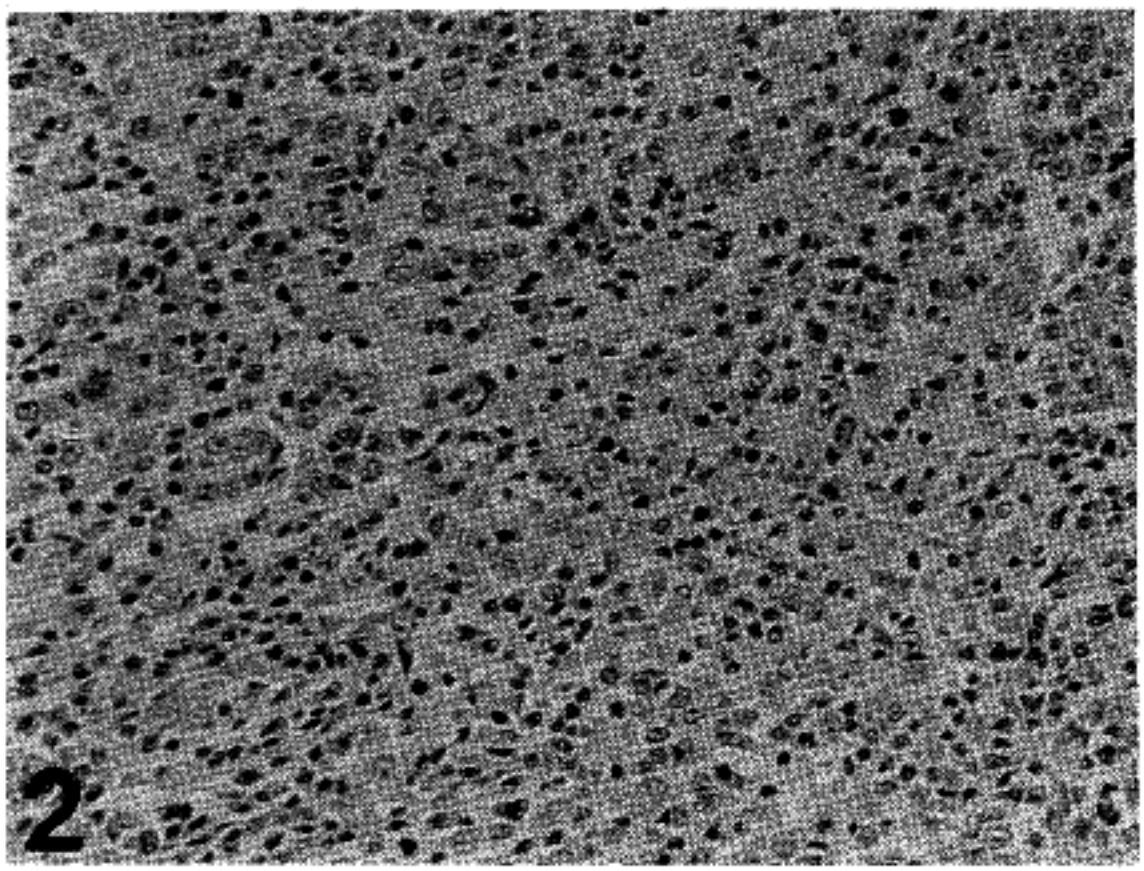

Fig. 2. Histology of gastric carcinoma with lymphoid stroma. The sparce populations of the small tumor nests were widely separated by intervening lymphoplasmocytic infiltration.

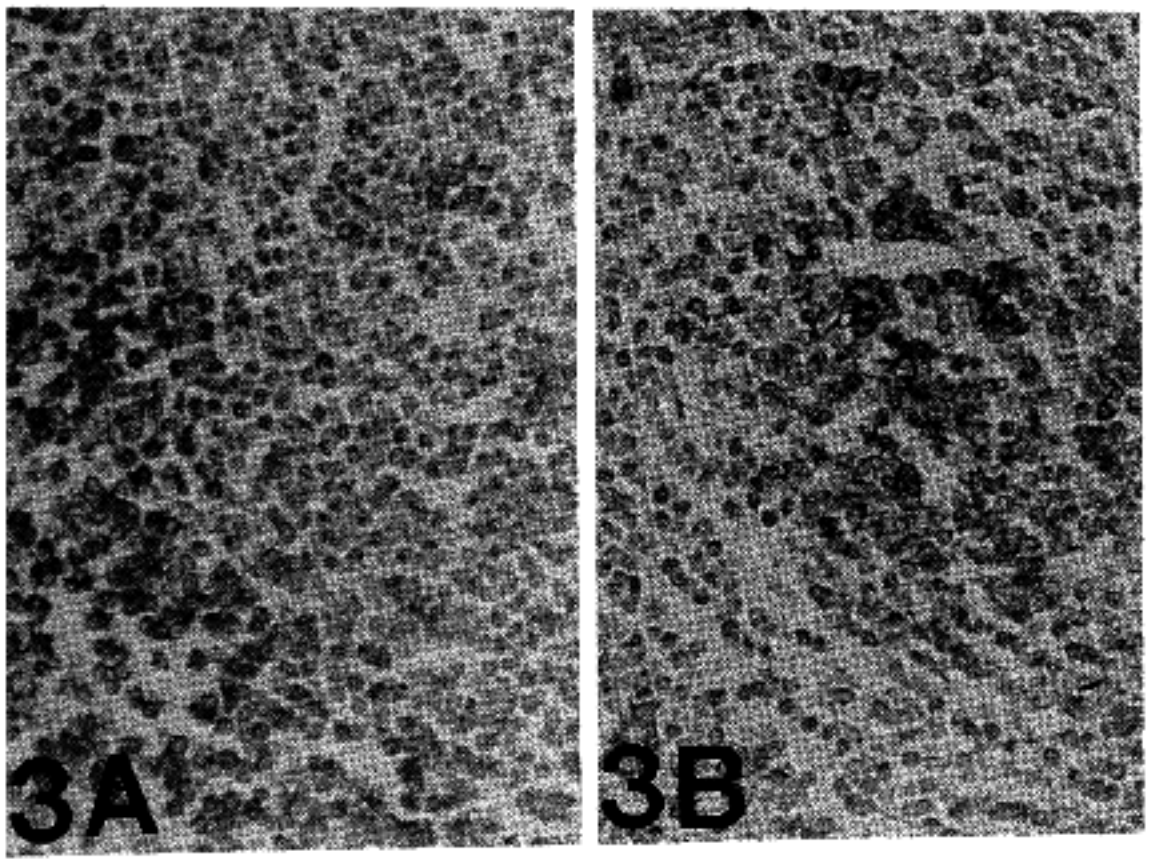

Fig. 3. Immunohistochemical distribution of T-cells and B-cells. A) T-cells were evenly distributed throughout the tumor. B) B-cells were present in germinal center of lymph follicles.

CD68에 대하여 양성이었다. 림프소절의 형성은 종양의 가장자리에서 주로 발견되었으며 간혹 실전성 증식을 보이기도 했는데 14예 중 1예를 제외한 13예에서 림프소절을 보였으며 배중심을 갖고 있는 경우가 많았다.

기질에 보이는 림프구의 성상을 알기 위하여 시행한 CD3와 L26에 대한 면역조직화학적 염색상 CD3는 종양세포와 연접하여 흩어지 있거나 림프소질의 변연부에 존재하는 림프구에 광범위하게 양성반응을 보였으며 L26은 림프소절의 배중심에 있는 세포에서 양성반응을 보였다(Fig. 3).

4. 수술후 생존

림프기질성 위암종 환자의 임상경과를 보면 추적관찰을 할 수 없었던 1예를 제외하고 13명의 환자가 모두 생존해 있었으며 생존기간은 최소 5개월에서 최대 5년까지였다(Table 1).

고 찰

사람의 종양에서 그 간질에 다양한 염증세포의 침윤을 관찰할 수 있는데 이는 종양세포에 대한 숙주의 방어기전의 하나임을 쉽게 짐작할 수 있다. 그러나 침윤된 세포가 활동적으로 방어기능을 담당하는 현상을 직접 관찰하기는 힘들며 이러한 염증세포의 침윤과 좋은 예후와의 직접적인 인과관계를 확실히 하기는 어렵다. 실제로 괴사된 조직은 염증반응의 강력한 자극제이며 종양에 침윤된 세포는 대부분 종양조직 내에 포함된 괴사 때문이다. 그러므로 종양의 괴사, 종양성장의 방해, 염증세포의 침윤, 향상된 생존율 사이에 수동적이고 간접적인 연관이 있다.[8] 그러나 괴사가 없이도 많은 종류의 종양에서 풍부한 림프구의 침윤을 관찰할 수가 있는데 사람의 종양에서 림프구의 침윤과 미분화의 종양세포로 구성되어 있는 종양에 대하여 처음 기술한 것은 1949년 Moore와 Foote가[4] 발표한 유방의 수질성 암종에 대해서이다. 유방의 수질성 암종이 통상의 유방암 환자보다 더 좋은 예후를 보인다는 것은 잘 알려져 있다. 또한 식도암종[9], 기도암종[10], 악성 흑색종[11] 등에서도 림프구의 침윤정도가 수술 후 생존율을 증가시킨것으로 보고되고있다.

위암종의 림프구 침윤에 관하여는 1948년 Steiner 등[2]이 "blue cell cancer"에 대해 기술하였고 1949년 Hamazaki등[3]이 "림프구 침윤을 동반한 수질성 암종"에 대하여 기술하였다. 이 당시 Hamazaki의 기준은 ① 저분화암종세포의 작은 군집이 드문드문하게 사이사이의 림프구 침윤에 의해 나누어져 있고, ② 종양 전반에 걸쳐 풍부한 림프구의 침윤이 균일하게 비결합조직성 간질에 존재한다는 점과 종양의 어떤 부분에도 괴사나 출혈이 없다는 점 등이었다. 그 후 Watanabe등[5]이 1041예의 위암종 중 4.0%를 차지하는 림프기질성 암종을 보고하였는데 분류의 기준은 림프조직과 유사한 간질이 존재하고 종양세포의 군집이 간질세포성분에 의하여 광범위하게 나누어지며 종양의 경계가 분명하고 종양세포와 림프구의 분포가 종양전반에 걸쳐 균일하다는 점 등이었다.

본 연구에서는 Watanabe의 기준에 따라서 위암종 672예를 재검토 하였는데 이 중 림프기질성 위암종은 14예로 2.1%였다. 이는 Watanabe등[3]의 4.0%와 Minamoto등[6]의 3.1%에 비해 낮은 비율인데 아마도 지역차와 엄격한 기준의 적용 등이 이유일 것으로 생각한다.

나이와 성별은 다른 연구에서와 유사하였고 호발부위에서도 본 연구에서 86%의 림프기질성 위암종이 분문부와 체부에 위치하였는데 이는 Lertprasertsuke[7]의 연구에서 분문부와 체부에 87% 존재한다고 한 것과 유사하였다. 육안소견상 대체로 Borrmann III 형이 많았고 절단면상 결절성 구조를 많이 갖는 것이 또한 특징이었다.

림프기질성 위암종 환자의 예후가 통상의 위암종보다 통계적으로 유의하게 좋다고 Minamoto등[6]이 기술하고 있는데 본 연구에서도 추적관찰이 가능하지 않았던 1예를 제외하고는 모든 환자가 종양의 재발없이 생존해 있었다. 그러나 본 연구에서 환자의 추적관찰기간이 짧았던 점과 통상의 위암종 환자의 생존유무에 대한 조사가 이루어지지 않아 환자의 예후에 대하여 정확히 평가하기는 어렵다. 림프기질성 위암종에서 환자의 좋은 예후는 많은 림프구의 침윤이 숙주의 종양세포에 대한 방어기전의 하나로 작용하기 때문이라고 한다[6]. 이 방어기전에 관여하는 림프구의 성분을 보면 림프기질성 위암종의 기질에 주로 존재하는 림프구는 T림프구가 우세하였으며 종양세포와 연접하여 존재하는 림프구 역시 T림프구로서[6,7] 본 연구에서도 이와 일치하였다. 최근의 연구에서 다른 장기인 유방[12], 폐[13], 비인두[14] 등에서도 종양세포에 침윤하는 림프구는 주로 T림프구였다. 그러나 림프기질성 위암종의 대부분의 예에서 림프소절이 있었고 이 소절의 배중심에 있는 세포들은 B림프구였다 그러므로 림프기질성 위암종에서 작용하는 숙주의 방어기전은 세포면역과 체액성 면역이 함께 관여하는 것으로 짐작할 수 있고 이는 Minamoto등[6]의 연구에서와 비슷한 양상을 나타내었다. 그러나 이에 대한 직접적인 면역학적 연구는 이루어져 있지 않으며 Lertprasetrsuke와 Tsutsumi는[7] 림프구의 반응 그 자체가 종양에 대한 면역을 직접적으로 나타내지는 않는다고 가정하고 그 근거로써 종양세포의 괴사나 퇴행이 없고 종양세포가 일정한 조직학적 및 화학적 특성을 가지고 있으며 전이된 병변에서도 림프구와 밀접히 연관되어 있다는 점 등을 들었다.

따라서 그 기전이 명확하지 않아 좀 더 많은 연구가 필요하겠으나 림프기질성 위암종이 통상의 위암종과는 명확히 구분되는 특징적인 육안적, 조직학

적, 생물학적 형태를 갖는 하나의 실재로서 분류하는 것이 타당할 것으로 생각한다.

결 론

수술로써 절제된 672예의 위암종을 재검토하여 Watanabe의 기준에 의하여 림프기질성 위암종으로 분류된 것은 14예로써 2.1%였다. 이 환자의 평균연령은 55세였으며 남자에서 많았다. 호발부위는 분문부와 체부에 위치한 것이 86%였고 추적관찰이 가능했던 13명은 종양의 재발없이 생존하였다. 림프기질성 위암종은 육안적으로 Borrmann II형이나 III형에 해당하였으며 절단면상 팽창성 경계를 보이거나 결절성 성장양식을 보였다. 조직학적으로 종양세포는 일정한 모양의 핵을 가지며 불규칙한 육주형이나 포상배열을 하고 있었고 사이사이의 간질에 의해 나누어지는 모양이었다. 간질에 침윤된 세포는 주로 림프구나 형질세포였으며 호산구나 호중구도 관찰되었다. 림프구의 구성은 종양세포과 연접해 흩어져 있거나 림프소절의 주변부는 T림프구로 구성되어 있었고 림프소절의 배중심은 B림프구였다. 림프기질성 위암종의 육안적, 조직학적 특징 및 구성하는 림프구의 성분 등은 14예 모두에서 거의 일정한 양식을 보여 림프기질성 위암종은 통상의 위암종과 구분되는 하나의 병변으로 생각하였으며 이 종양의 좋은 예후는 T림프구의 세포면역과 B림프구의 체액성면역이 복합된 기질화된 면역기전에 의한 것으로 생각하였다.

참 고 문 헌

1. MacCarty WC, Mahle AE. Relation of differentiation and lymphocytic infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. J Lab Cli Med 1921; 6: 473-80.
2. Steiner PE, Maimon SN, Palmer WL, Kirsner JB. Gastric cancer: Morphologic factors in five-year survival after gastrectomy. Am J Pathol 1948; 24: 947-69.
3. Hamazaki M, Sawayama K, Kuriya T. Medullary carcinoma with lymphoid infiltration of stomach. J Karyopathol 1968; 12: 115-20.
4. Moore OS Jr., Foote FW Jr. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. Cancer 1949; 2: 635-42.
5. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer 1976; 38: 232-43.
6. Minamoto T, Mai M, Watanabe K, Ooi A, Kitamura T, Takahashi Y, Ueda H, Ogino T, Nakanishi I. Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. Clinicopathologic study of 27 cases and immunohistochemical analysis of the subpopulations of infiltrationg lymphocytes in the tumor. Cancer 1990; 66: 945-52.
7. Lertprasertsuke N, Tsutsumi Y. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Analysis using mucin histochemistry and immunohistochemistry. Virchow Archiv A Pathol Anat 1989; 414: 231-41.
8. Underwood JCE. Lymphoreticular infiltration in human tumors: Prognostic and biological implications: A review. Br J Cancer 1974; 30: 538-48.
9. Takahashi K. Squamous cell carcinoma of the esophagus. Stromal inflammatory cell infiltration as a prognostic factor. Cancer 1961; 14: 921-33.
10. Bennett SH, Futrell JW, Roth JA, Hoye RC, Ketcham AS. Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. Cancer 1971; 28: 1255-65.
11. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: Prognostic histolopathological features comparing Clark's and Breslow's Staging Methods. Ann Surg 1978; 188: 732-43.
12. Kikuchi K, Yamaoka H, Uchizawa K, Iguchi S. Systemic and local response of immunocytes to human cancer. Gann Monogr Cancer Res 1978; 21: 49-55.
13. Vose BM, Moore M. Suppressor cell activity of lymphocytes infiltrating human lung and breast tumors. Int J Cancer 1979; 24: 579-85.
14. Klein E, Becker S, Sredmyr E, Jondal M, Vanky F. Tumor infiltrating lymphocytes. Am Ns Acad Sci 1976; 276: 207-16.