

위에서 전암병변의 분류와 임상적 의의

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리학교실

김 경 미

암중화 과정 중 침윤성 암종의 발생에 선행하는, 형태학적으로 인지되는 병변이 전암병변이다. 그러나 전암병변의 임상적인 중요성에도 불구하고 전암병변에 대한 목록이나 분류에 대한 노력은 거의 전무한 실정이었다. 2001년 미국 암연구소 주최 전암병변의 분류에 대한 모임에서는 전암병변이나 비침윤성 병변에 대한 통일된 전문용어가 없음을 결론짓고 모든 주요 장기에서 전암병변의 용어와 진단 기준에 대한 협약을 할 것을 권고하였다. 이 모임에서 결정된 바에 의하면 모든 전암병변이 종양으로 진행되는 것은 아니라는 것이다. 그리고 한편으로는 종양으로서의 특성이 명확히 밝혀지지 않는 암과 밀접하게 연관성이 있는 것으로 밝혀진 미만성의 증식성 병변도 전암병변으로 분류하였다. 본 증설은 이러한 전암병변의 정의 및 분류 체계에 맞추어 인체의 주요 장기인 위에서의 전암병변을 분류하고 그 임상적 의의를 알아보려고 한다.

중심 단어: 전암병변, 전문용어, 분류, 위

서 론

암중화 과정 중 침윤성 암종의 발생에 선행하는, 형태학적으로 인지되는 병변을 전암병변(precancerous lesion)이라 정의한다. 이들 병변은 전암(precancer), 전악성종양(pre-malignancy), 전종양성 병변(preneoplastic lesion), 상피내 종양(intraepithelial neoplasia), 전침윤성 암종(preinvasive cancer) 등으로 명명되기도 한다.(1) 이론적으로만 본다면 전암병변을 제거하면 인간에서 대부분의 암은 제거될 수 있다. 이러한 병변의 중요성에도 불구하고, 이들 전암병변에 대한 목록이나 분류에 대한 노력은 거의 전무한 실정이다. 2001년 2월 미국 암연구소는 전암병변의 분류에 대한 워크숍을 주최하였다. 이 모임에서는 전암병변이나 비침윤성 병변에 대한 통일된 전문용어가 없음을 결론짓고 모든 주요 장기에서 전암병변의 용어와 진단 기준에 대한 협약을 할 것을 권고하였다. 전암병변에 대한 정의 중 하나는 모든 전암병변이 모두 종양으로 진행되는 것은 아니라는 것이다. 종양

책임저자: 김경미, 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 삼성서울병원 병리과, 135-710
Tel: 02-3410-2800, Fax: 02-3410-0025
E-mail: kkmkys@skku.edu
투고일(2009년 6월 26일), 게재확정일(2009년 6월 30일)

Table 1. Precancer classification

1) Acquired microscopic precancers
2) Acquired large lesions with microscopic atypia
3) Precursor lesions occurring with inherited hyperplastic syndromes that progress to cancer
4) Acquired diffuse hyperplasia and diffuse metaplasia
5) Currently unclassified entities

으로서의 특성이 명확히 밝혀지지 않는 암과 밀접하게 연관성이 있는 것으로 밝혀진 미만성의 증식성 병변도 전암병변으로 분류된다. 대표적인 예가 점막관련림프조직종양(MALTOMA) 주변에서 발견되는 *Helicobacter*-연관 위의 점막관련림프조직의 증식(MALT hyperplasia)와 위의 장형 암종(intestinal type cancer) 주변에서 주로 발견되는 미만성의 장상피화생이 바로 그것이다. 전암병변에 대한 미국 암연구소 주최 워크숍 후 만들어진 전암병변의 분류를 보면, 1) 현미경하에서만 볼 수 있는 미세 전암병변(acquired microscopic precancer), 2) 조직학적 이형성을 동반하지만 육안적 식별이 가능한 전암병변(acquired large lesions with microscopic atypia), 3) 유전 요인에 의한 과증식성 증후군(hyperplastic syndromes), 4) 후천성의 미만성 증식과 미만성의 화생성 변화 5) 미분류된 엔티티(unclassified entity) 등으로 분류하였다(Table 1).(1) 이에 저자는 위에서의 전암병변을 위의 기준을 근거로 병리학적 관점에서 임상적 의의를 중심으로 제시해보고자 한다.

본 론

1) 미세 전암병변

위에 생기는 미세 전암병변으로는 위의 현미경적 이형성, 비정상적 재생변화, 염증성 이형성 등이 포함된다. 육안으로는 안보이고 생검 후 현미경 관찰 후에만 진단될 수 있다.

2) 육안적 식별이 가능한 전암병변

(1) 증식성 폴립: 증식성 폴립은 위에 생기는 가장 흔한 용종으로 대부분 양성이나 1.3%에서 7.1%로 악성화가 보고되어 있으며, 용종 안에 이형성을 포함하고 있는 경우도

1.8%에서 16.4%까지 보고되어 있다. 세포의 이형성이 동반된 증식성 폴립에서의 악성화는 13%까지 높게 보고되어 있지만 이형성이 없을 경우 2% 미만으로 악성화가 매우 드물다.(2) 그러나 이러한 이형성은 대개 크기가 2 cm 이상인 경우가 대부분이므로 크기가 큰 경우 혹은 이형성이 동반되어 있는 경우 악성화의 가능성을 고려하여 제거하는 것이 필요하다.

(2) 위궤양: 궤양-암종 혹은 반흔-암종(Scar-cancer)의 빈도는 1%에서 33.3%로 매우 다양하다.(2,3) 삼성서울병원의 경우 점막에 국한된 암이면서 궤양반흔이 장막하 이상의 깊이로 존재하는 엄격한 기준을 적용하였을 때 약 1.8%에서 궤양-암종을 관찰할 수 있었다. 궤양을 동반한 암종은 그렇지 않은 경우보다 림프절 전이가 흔하다고 알려져 있다.(4) 독일의 병리학자 Hauser는 궤양-암종의 조직학적 기준을 암종이 궤양의 원위부 혹은 궤양전체를 둘러싸면서 분포하고, 암종이 깊은 궤양의 상부에 연한 점막에 국한되어 있는 경우로 제한할 것을 주장하였다. 그러나, 1967년 일본 Jun-tendo대학의 병리학자인 Murakami T는 궤양-암종도 양성의 궤양처럼 반흔을 형성함으로써 암종이 가장자리 뿐 아니라 궤양의 가운데에도 있을 수 있고 잠시 없어질 수도 있다는 견해를 발표하였다(Fig. 1). 궤양-암종이건 혹은 반흔-암종이건 단면이 그림과 같은 모양을 띠는 것을 알 수 있다.

(3) Menetrier병: 이 질환은 매우 드물며 원인은 밝혀져 있지 않다. 조직학적으로 심한 foveolar hyperplasia에 염증은

미미하나 심한 선의 위축과 부종을 동반하며, 상당히 진행된 증후군으로 나타날 경우 거대 점막주름, 단백 손실, 위산 분비의 저하 등을 동반하는 질환이다. 최근 TGF-alpha를 과 발현하는 형질전환동물(transgenic mice)에서 Menetrier병을 닮은 위의 병변이 관찰되어 성장인자와 연관이 있을 것으로 추측되고 있다.(5) 암으로의 진행은 아직 이견이 있지만 많은 경우 5%까지의 보고가 있으며, 암종화의 진행에는 위염 혹은 성장인자와의 연관성이 제기되고 있다. 예후는 예측이 불가능하여 일부는 자연스럽게 없어지기도 하지만 심한 저 단백증후군이 동반되는 경우 위절제를 시행하기도 한다.

(4) 기존의 위 절제: 위 절제 수술은 위암발생의 가능성을 높이는 데, 특히 수술 후 15~25년 후에 위험성이 매우 높다. Billroth II 위 아전 절제술을 시행 받은 남자의 경우 일반인보다 3.3배 높은 위암발생률을 보이는 데, 대부분 원위부의 위, stoma에 잘 생긴다. 잔위암의 발생빈도는 전체 위암의 약 0.8~9%로 보고되고 있다. 잔위암에서의 암 발생기전은, (1) 담즙 역류와 위절제술로 인한 acidity 감소에 의한 혐기성 세균증식 및 이에 따른 발암물질 생성, (2) Epstein-Barr virus (EBV) 감염, (3) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염에 의한 상승작용 등이 원인으로 제기되고 있다. 잔위암의 병리기전은 기존 수술의 원인이 양성질환, 즉 궤양 때문인지 혹은 악성질환 때문인지에 따라 다른데, 양성질환으로 인하여 수술을 받은 경우, 담즙이나 췌분비물에 의해서 발암과정이 진행되고, 이 때 *H. pylori*나 EBV의 감염이 영향

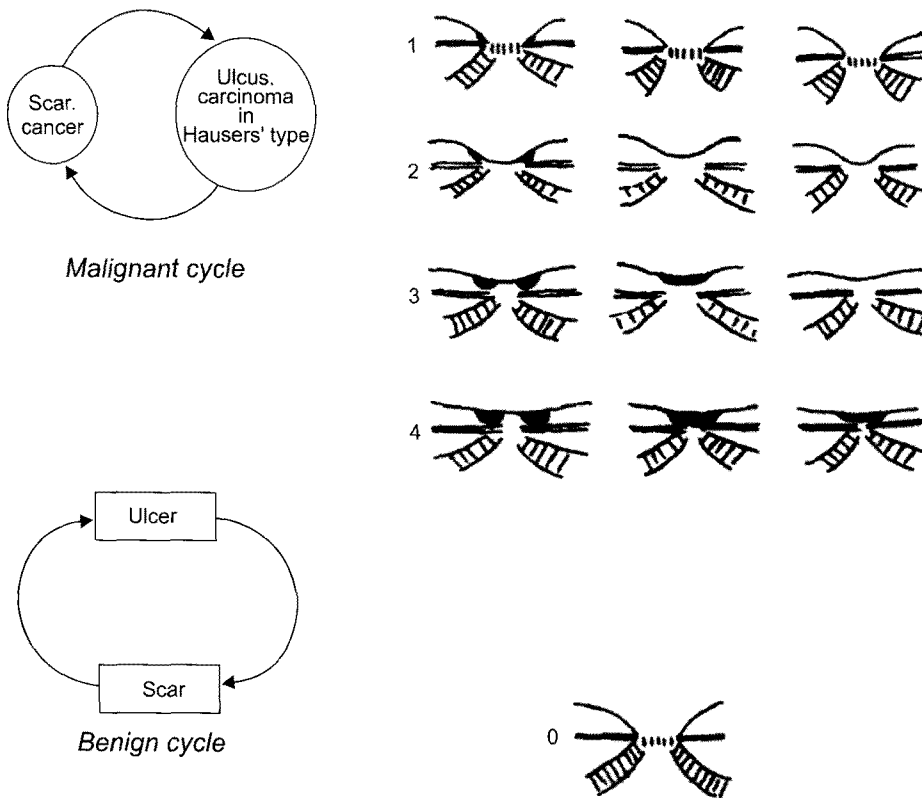


Fig. 1. Possible courses of cancerization of gastric ulcer (from Murakami T. J Gastroenterol 1967;2:253-259).

을 미친다(Fig. 2). *H. pylori*의 유병률은 환자의 연령이 많은 경우, 수술 후 시간이 오래 경과한 경우, 악성 종양으로 수술을 받은 경우, 그리고 역류성 위염이 있는 경우에 낮다. 반면 비종양성 원인으로 수술을 받은 경우에는 만성 활동성 위염이 있는 경우, 연령이 젊고 위축 및 역류가 없는 경우에 유병률이 높으며, 이 경우 *H. pylori*의 제균치료가 필요하다. 그러나 수술의 유형(Billroth I or II)과는 무관하다.(6,7)

암종으로 인한 수술 후 10년 이상 경과 후 암이 다시 발생하는 것은 유전자적 인자(field cancerization)나 gastritis cystica profunda에 병발한 EBV 감염이 발암작용에 관여한다. 암종으로 인한 수술 후 10년 미만 경과 후 암이 다시 발생하는 것은 미만성의 장상피화생 및 위축에 의하여 발생하며, 초발암이 EBV 양성인 경우에도 발병이 되므로, 이 경우 세심한 추적관찰이 요구된다.(8,9)

(5) 선종: 눈에 보이는 전암병변의 다섯 번째 예는 선종(adenoma)이다. 가장 중요한 전암병변으로 위의 선암종, 이중 특히 장형 암종의 전암병변이다. 빈도는 서구의 경우 0.5%에서 3.75%로 매우 드무나, 우리나라와 같은 고위험군

의 경우 9%에서 20%정도로 흔하게 발견된다. 남녀의 성비는 2.4~3.9 : 1로 남성에 흔하며, 연령은 60세 이상에 흔하다. 소만의 유문부 혹은 위각에 흔하다. 위선종은 WHO의 종양 분류에 따르면 상피내 종양(intraepithelial neoplasia-adenoma)이다. 일본에서는 용기형, 평탄형, 함몰형을 모두 선종이라 하나 서양에서는 경계가 분명한 용기형만을 선종이라 하고 나머지는 모두 상피 이형성(epithelial dysplasia)이라고 한다. 조직학적으로 tubular, tubulovillous, villous로 나눈다. 이형성의 정도는 저등급과 고등급으로 나누며, 핵의 길이가 세포 길이의 1/2 이하인 경우 저등급 이형성으로 분류하고, 인접한 세 개 이상의 선구조가 고등급 이형성(핵의 길이가 세포 길이의 1/2 이상)의 소견을 보일 경우 고등급 이형성으로 분류한다. 크기가 2 cm 이상이거나 용모상 선종의 모양을 보이는 경우 악성화로의 진행 빈도가 높다. 저등급 이형성을 보이는 선종은 중등도 및 고등급의 이형성을 보이는 선종으로 진행되거나 스스로 없어지기도 한다. 그러나 고등급 이형성을 보이는 선종은 스스로 없어지는 경우는 없고 대부분의 경우에서 암종으로 진행한다(Fig. 3).

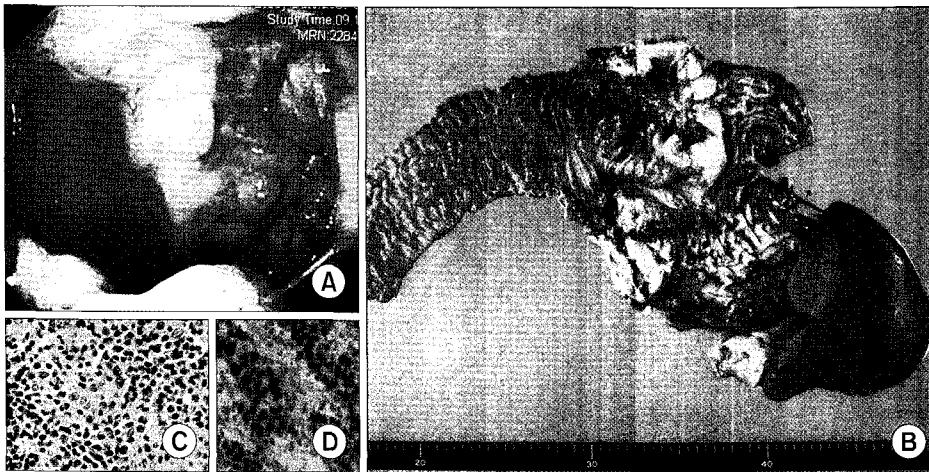


Fig. 2. Remnant gastric carcinoma observed during endoscopy (A) and after extended total gastrectomy (B). The patient had received Billroth II subtotal gastrectomy due to ulcer perforation 23 years ago. The pathologic diagnosis was lymphoepithelioma-like carcinoma (C) and was Epstein-Barr virus positive by EBER in situ hybridization (D).

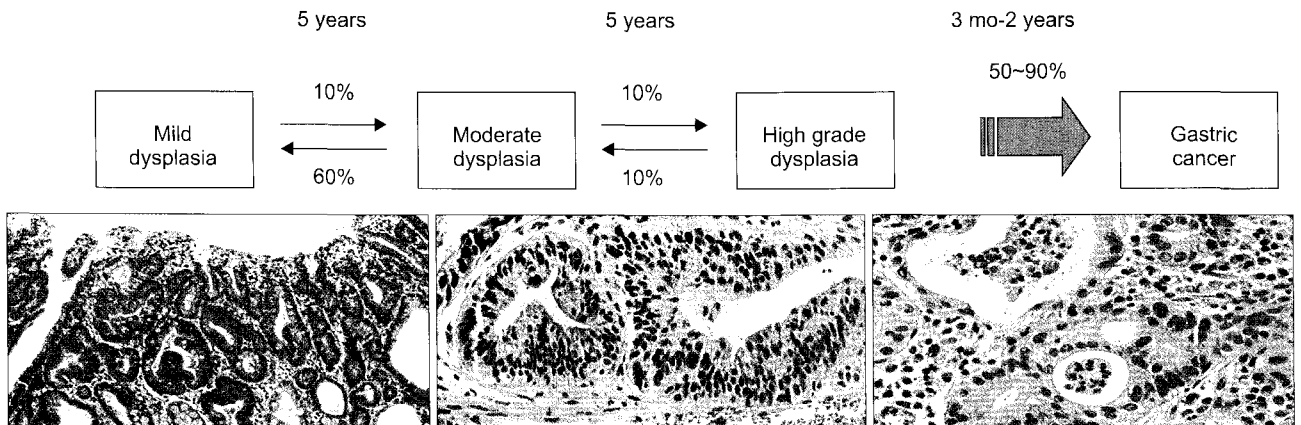


Fig. 3. Natural history of gastric adenoma (from Luk GD. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. page 736).

Table 2. Precursor lesions occurring with inherited hyperplastic syndromes that progress to cancer

First-degree relatives of gastric carcinoma patients
Germline mutations of ATM5, TP53 (Li Fraumeni SD), BRCA2
Hereditary diffuse gastric carcinoma
Germline mutation of E-cadherin (CDH1)
HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer)
Mismatch repair deficiency, intestinal type, MSI-high
Gastrointestinal polyposis syndromes
Familial adenomatous polyposis (40% of FGP have dysplasia)
Peutz-Jeghers polyposis (malignant potential in 2~3%)

한편으로 위선암종의 직접적인 선행 병변으로서 선종의 존재는 위의 다른 부위에 암종이 있을 가능성이 높다는 것을 알리는 위험요소이기도 하다. 이는 암종의 주변에 선종이 자주 발견되기 때문이다. 이들 이형성 병변을 제거할 경우 그 이후의 암종의 발생을 낮출 수 있다.(10)

3) 유전 요인에 의한 증식성 증후군

위에서 암으로의 진행을 일으키는 유전 요인에 의한 증식성 증후군의 종류 및 그 기전 및 내용은 Table 2에 기술하였다.

4) 후천성의 미만성 증식과 미만성 화생

(1) 위축: 위축은 정상적으로 존재하는 점막의 선구조들이 없어지고 화생성의 선구조 혹은 섬유화로 대체되는 것을 말한다. 위에 위축이 오면 혈액내 pepsinogen치의 감소가 오는데, 이 중 특히 pepsinogen I이 감소하여, Pepsinogen I/II ratio가 감소하는 결과를 초래한다. 서구에서는 장상피화생보다 위축이 암으로의 위험률을 가장 잘 예측하는 지표로 이용된다.

(2) 장상피화생: 장상피화생이 위암과 연관을 가지기는 하나 장상피화생이 있는 것 자체가 *H. pylori* 위염 환자의 추적관찰에 큰 의미를 가지는 것은 아니며, 장상피화생의 분류 또한 위암의 감시에 유용하지 않다. 다만 위축과 장상피화생의 정도 및 분포만이 암의 위험도를 높이는 것으로 밝혀졌다.(11) *H. pylori* 감염은 만성위염, 위축성 위염(fundic atrophy, predominantly parietal and chief cell loss)과 장상피화생, 이형성 등의 일련의 과정을 거쳐 민감한 숙주에서 장형 선암종을 일으킨다.(12)

결론

위암의 병인은 환경적 요인들과 숙주연관 요소들이 관여하는 다요인성 과정으로 생각되고 있다. 이러한 다양한 과정은 일련의 연속적인 변화 과정으로 이루어지며 만성위염, 점막위축, 장상피화생, 이형성 과정을 통해 위암으로 진행된다고 추정되고 있다. 위의 전암병변을 정확히 이해하는 것은 위암의 예방 및 적절한 치료에 크게 기여할 것이다.

REFERENCES

- Berman JJ, Albores-Saavedra J, Bostwick D, Delellis R, Eble J, Hamilton SR, Hruban RH, Mutter GL, Page D, Rohan T, et al. Precancer: a conceptual working definition -- results of a Consensus Conference. *Cancer Detect Prev* 2006;30:387-394.
- Yamagata S, Hisamichi S. Precancerous lesions of the stomach. *World J Surg* 1979;3:671-673.
- Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 1980;33:711-721.
- Mita T, Shimoda T. Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. *J Gastroenterol* 2001;36:661-668.
- Takagi H, Jhappan C, Sharp R, Merlino G. Hypertrophic gastropathy resembling Menetrier's disease in transgenic mice overexpressing transforming growth factor alpha in the stomach. *J Clin Invest* 1992;90:1161-1167.
- Onoda N, Maeda K, Sawada T, Wakasa K, Arakawa T, Chung KH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric remnant after distal gastrectomy for primary gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001;4:87-92.
- Seoane A, Bessa X, Alameda F, Munné A, Gallen M, Navarro S, O'Callaghan E, Panadès A, Andreu M, Bory F. Role of *Helicobacter pylori* in stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:778-785.
- Hori T, Tabata M, Iida T, Taniguchi K, Yagi S, Mizuno S, Yokoi H, Isaji S, Uemoto S, Kato Y. A case report of advanced gastric remnant cancer treated with extended resection accompanied with reconstructions of the portal vein and the hepatic artery with resultant disease free survival for one year and eight months. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2005;102:190-195.
- Matsui N, Yao T, Akazawa K, Nawata H, Tsuneyoshi M. Different characteristics of carcinoma in the gastric remnant: histochemical and immunohistochemical studies. *Oncol Rep* 2001;8:17-26.
- Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:813-829.
- Cassaró M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431-1438.
- Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1994;54(suppl 7):1941s-1943s.

= Abstract =

Classification and Clinical Implications of Precancerous Lesions in the Stomach

Kyoung-Mee Kim, M.D. Ph.D.

Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

During carcinogenesis, precancers (pre-malignant lesions) are the morphologically identifiable lesions that precede invasive cancers. In theory, the successful treatment of precancers would result in the eradication of most human cancers. Despite the importance of these lesions, there has been no effort to list and classify all of the precancers. In 2001, the NCI sponsored a workshop on the classification of precancers. When considering all the possible classes of precancers, it is worth noting that not all precancers are neoplastic. In fact, precancers need not progress to cancer, and precancerous lesions often have a high rate of regression. Thus, the following five classes were adopted: 1) acquired microscopic precancers; 2) acquired large lesions with microscopic atypia; 3) precursor lesions occurring with inherited hyperplastic syndromes that progress to cancer; 4) acquired diffuse hyperplasias and diffuse metaplasias; and 5) currently unclassified entities. In this review paper, precancerous lesions of the stomach are classified and their clinical significance is described. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2009;9:46-50)

Key Words: Precancerous lesion, Terminology, Classification, Stomach