

## Siewert 분류에 따른 분문부선암종의 임상병리학적 특성

연세대학교 의과대학 외과학교실

윤호영 · 김형일 · 김충배

### Clinicopathologic Characteristics of Adenocarcinoma in Cardia according to Siewert Classification

Ho Young Yoon, M.D., Hyoung Il Kim, M.D., and Choong Bai Kim, M.D., FACS.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** The aim of this study was to evaluate clinicopathologic differences between Type II and Type III groups that were classified by Siewert in cardia cancer. **Methods:** A hundred forty-one patients who were diagnosed as gastric cardia cancer and underwent surgery between January 1990 and December 2006 by single surgeon at Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine were included in this study. The Kaplan-Meier method and log rank test were used for survival analysis. **Results:** Barrett's adenocarcinoma was recognized in two patients so called type I. There were significant differences between type II and III in aspect of depth of invasion, Lauren's classification, and the number of retrieved lymph nodes in which cancer infiltrated. In type III, prognostic factors affecting survival were depth of invasion and nodal status in contrast to the no demonstrable prognostic factors existing in type II. However, there were no differences in recurrence and survival between two groups. **Conclusions:** Several clinicopathologic differences exist between type II and III cardia cancer. In the future, further evaluation is needed regarding the classification and entities of the cardia cancer. (Korean J Gastroenterol 2008;52:293-297)

**Key Words:** Siewert's classification; Cardia; Adenocarcinoma

### 서 론

위암이 우리나라에서 차지하는 비중은 감소하고 있으나, 아직까지는 가장 많은 악성 종양이며 위치에 따른 발생비율은 기관마다 조금씩 차이가 있지만, 그 중의 대부분은 원위부에서 발생한다. 이러한 경향은 서구에서는 다르게 나타나는데, 근위부 즉, 분문부 선암종 발생률이 동양보다는 상대적으로 높다.<sup>1</sup>

분문부는 광의적으로는 위식도 경계부위로 지칭되며, 특

히 그곳에서 발생하는 암 중 바렛식도와 식도 선암종의 관련성에 대해 이전부터 서구에서는 많은 연구가 진행되어 왔다. 바렛식도의 진단은 위식도 경계부와 Z-line이 불일치할 때 조직검사를 통해 이루어진다.<sup>2</sup> 하지만 내시경하에서 예전부터 이 경계부에 대한 정의가 명확히 내려지지 않아 논란이 되어오고 있는바, 위 주름의 최근위부를 위식도 경계부로 하자는 의견에서,<sup>1</sup> 하부 식도에서 종으로 주행하는 혈관의 끝부분으로 정의하자는 의견 등 그에 대한 합의는 없는 것이 현실이다.<sup>3,4</sup>

접수: 2008년 2월 13일, 승인: 2008년 6월 20일  
연락처: 김충배, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250  
연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: (02) 2228-2113, Fax: (02) 313-8289  
E-mail: cbkimmd@yuhs.ac

Correspondence to: Choong Bai Kim, M.D., FACS.  
Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, 250, Sungsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-2113, Fax: +82-2-313-8289  
E-mail: cbkimmd@yuhs.ac

위식도 경계는 병리조직학으로 식도의 편평상피 세포와 위의 원주 상피세포 간의 전이가 일어난 부위로 정의되어 명확해진다. 이를 근거로 International Gastric Cancer association (IGCA)에서는 분문부 선암종의 분류를 선암종이 발생한 위치에 따라 나누는 데 동의하는데 즉, 병리조직학적인 위-식도 경계 부위를 기준으로 상하 5 cm를 분문부로 정의하였고, 경계부위에서 상부 1 cm에서 5 cm까지를 type I, 하부 2 cm에서 5 cm까지를 type III, 그리고 중간 부분을 type II로 Siewert 등은 분류하였다.<sup>5</sup> 분문부 선암종은 생물학 특성에서 광범위하게 림프배출이 되어 예후가 나쁘고 림프절을 통해 전이가 이루어지기 때문에 국소 재발과 사망률이 높은 것을 특징으로 하는데, 이전까지는 위식도 경계부의 정의가 명확하지 않아 수술방법과 치료에 애로사항이 있었지만, 이러한 분류법으로 술식이 표준화되었고 또한 각 기관별 치료성적을 비교할 수 있게 하는 비교적 유용한 도구로 받아들여지고 있다.

저자들은 분문부 선암종을 상기 기술된 Siewert 분류에 따라 환자들의 임상 특성, 병리조직학 특성, 재발 여부 및 생존율 등을 검토하여 고찰해 보고 이러한 분류법이 종양학적으로 어떠한 의미를 부여하는지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상군의 선정 및 연구방법

1990년 1월부터 2006년 12월까지 분문부 선암종으로 진단되어 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 한 외과외에 수술을 받은 환자 141예를 대상으로 하였고, 본원 임상연구 윤리위원회에 조직 사용에 대한 승인을 얻은 후, 임상 기록을 후향으로 검토하여 생존에 영향을 줄 수 있다고 추정되는 성별, 연령, 수술방법, 병리조직 결과와 병기 및 수술 합병증 등의 요인에 대해 Siewert 분류법에 따라 type I, II 그리고 III로 나눈 후 비교하였다. 국내에서 type I은 그 빈도가 매우 낮아 의미있는 비교분석 결과를 제공해주지 못할 것이라는 판단하에 제외하기로 했다. 술식은 근치 수술을 목적으로 Siewert 분류에 따라 type I은 식도 수술에 준해서, type II와 III는 개복을 하여 (확대)위전절제술 및 제2군 림프절 절제술을 원칙으로 하되 근위부 절제연 확보가 충분하지 않을 때 개흉술이나 열공을 통해서 확대 식도-위 절제술을 시행하였고, 이번 연구에서 Siewert 분류는 종양의 종축 중심의 위치를 기준으로 병리 조직 결과지에 근거하여 분문부 선암종을 분류하였다. 병기는 AJCC/IUAC을 기준으로 하였으며 생존 여부는 2007년 6월 30일을 기준으로 하였다.<sup>6</sup>

## 2. 통계

성별, 수술방법, 병리조직 결과와 병기 및 수술 합병증 등의 요인에 대한 비교는 Fisher's exact test 또는 Chi-square test를, 연령과 종양의 크기는 independent t-test를 이용하였다. 생존에 영향을 미친 여부를 알아보기 위해 단변량 분석을 시행하였고, 생존율 분석은 SPSS program (version 12, SPSS Inc.)을 사용하여 Kaplan-Meier method를 이용하였고 log-rank test로 유의성을 평가하였다.

## 결 과

### 1. 성별과 연령

연구 기간 동안 위암으로 수술 받은 총수는 1,361예였고, 141예(10.4%)가 분문부 선암종이었으며 그 중 type I은 2예(1.4%)로 바렛 식도에서 기원한 바렛 선암종이었으며, 이는 서구와는 달리 우리 나라에서 매우 드물어 이번 연구에서는 표본수가 적어서 오는 치우침(bias)으로 인해 의미있는 통계 결과를 줄 수 없을 것이라 생각해 포함시키지 않았다. 분류에 따른 남녀별 발생 비율은 각각 1:0.22, 1:0.56으로 양 군간에 분포 차이가 유의하게 있었다(p=0.023). 연령별 분포는 type II는 50대에서, type III에서는 60대에서 빈도가 가장 많았고, 양 군의 평균 나이는 각각 55.9±13.6세, 55.1±14.3세로 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 1).

### 2. 수술 방법

Type II에서 4예, type III에서 2예 등 총 6예에서 고식 수술이 이루어졌다. 자세히 나누어 보면 수술대에서 시행한 동결절편조직검사가 음성으로 나왔지만 최종 병리조직 결과가 양성으로 나온 1예, 골 전이가 있었으나 술 전 검사에

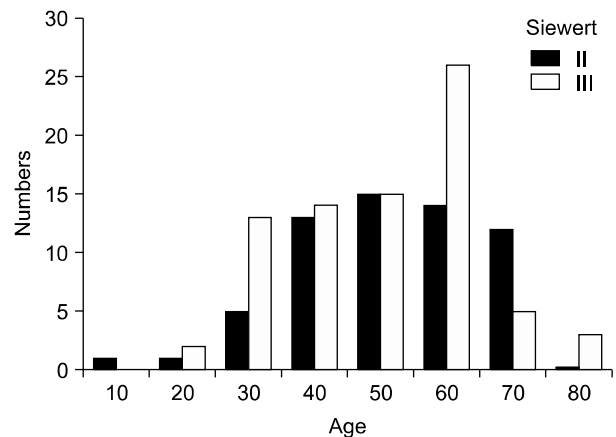


Fig. 1. Distribution of cardia cancer by age.

**Table 1.** Clinicopathologic Findings between Type II and III Groups

Variables	Type II (n=61)	Type III (n=78)	p-value
Age (mean, years)	55.9±13.6	55.1±14.3	0.729
Sex (%)			0.023
Male	50 (82)	50 (64.1)	
Female	11 (18)	28 (35.9)	
Depth of invasion (%)			0.475
T1	10 (16.4)	11 (14.1)	
T2	10 (16.4)	7 (9.0)	
T3	36 (59)	55 (70.5)	
T4	5 (8.2)	5 (6.4)	
Lauren's type (%)			0.003
Intestinal	28 (45.9)	27 (34.6)	
Diffuse	25 (41)	50 (64.1)	
Mixed	8 (13.1)	1 (1.3)	
Differentiation (%)			0.693
Well	7 (11.5)	8 (10.3)	
Moderate	24 (39.3)	22 (28.2)	
Poor	23 (37.7)	34 (43.6)	
Signet ring cell	6 (9.8)	11 (14.1)	
Mucinous	1 (1.6)	2 (2.6)	
Others	0 (0)	1 (1.3)	
Nodal status (%)			0.608
N0	23 (37.7)	23 (29.5)	
N1	20 (32.8)	31 (39.7)	
N2	12 (19.7)	13 (16.7)	
N3	6 (9.8)	11 (14.1)	
Stage (%)			0.338
IA	8 (13.1)	11 (14.1)	
IB	7 (11.5)	6 (7.7)	
II	10 (16.4)	6 (7.7)	
IIIA	16 (26.2)	29 (37.2)	
IIIB	13 (21.3)	12 (15.4)	
IV	7 (11.5)	14 (17.9)	

N, number.

**Table 2.** Differences in Recurrence between Type II and III Groups

	Type II (n)	Type III (n)	p-value
Anastomosis	2	1	
Peritoneal seeding	7	9	
Metastasis			
Bone	3	0	
Kidney	1	1	
Ovary	0	1	
Liver	2	1	
Brain	0	1	
Lung	1	0	
Total	16	14	0.945

N, number.

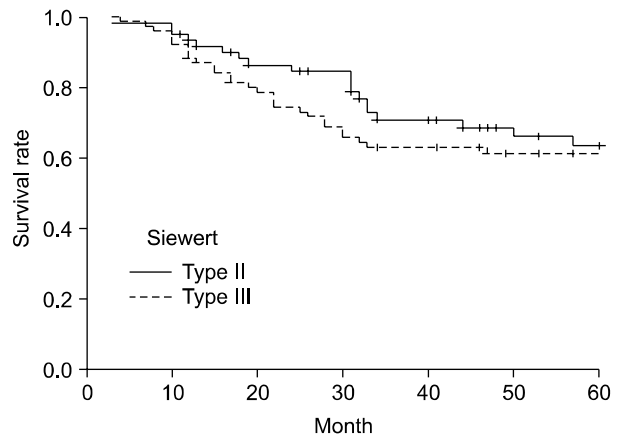
서 확인이 안 된 2예, 수술대에서 개복 후 복막 전이임을 확인하였으나 연하곤란 증상을 해결할 목적으로 수술한 1예 및 동결절편 조직이 악성이었으나 개흉술이 환자의 기저 질환으로 불가능했던 2예 등으로 전체의 4.2%를 차지하였다. 수술은 type III에서 모두 (확대)위전절제술만으로도 충분하였고, type II는 16.4%인 10예에서 개흉 또는 경열공을 통한 식도-위 절제술 후 대장 간치술을 하였으나 대부분에서는 위전절제술이 이루어졌으며, type I에서는 식도절제가 이루어졌다. 암으로 인한 주위 장기 유착으로 근치 수술 목적으로 합병절제가 된 경우는 양 군에서 각각 췌미절제 7예(1/6), 부신절제 3예(1/2), 횡행결장 부분절제 2예(0/2), 횡격막 절제 1예(0/1)로 통계로 유의한 차이가 있었다(p<0.05).

**3. 임상병리학적 특성 및 분포**

Type II는 61예, type III는 78예였고, 종양의 근위부에서 절제면까지의 조직학적인 평균 거리는 type II에서 2.2±2.4 cm, type III에서 1.17±0.90 cm였다. 청소된 림프절의 평균 개수는 각각 38.2±14.50개, 39.24±16.88개였는데, 그 중 암 침윤이 있는 림프절 개수의 평균은 5.56±8.16개, 6.79±9.01개였다. 종양의 장반경은 5.72±3.16 cm, 5.83±3.38 cm로 모두

**Table 3.** Univariate Analysis of Prognostic Factors in Type II and III Groups

	p-value	
	Type II	Type III
Sex	0.323	0.316
Depth of invasion	0.072	0.021
Lauren's type	0.853	0.179
Differentiation	0.068	0.059
Nodal status	0.001	0.008



**Fig. 2.** Five year survival rates (p=0.351).

양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

병리조직학으로는 종양의 위벽침윤도, 분화도, 림프절 침윤도 및 병기에 따른 두 type 간 분포 차이는 없었지만 (Table 1), Lauren 분류에 따라서는 유의한 차이가 있었다 ( $p=0.003$ ).

#### 4. 재발과 생존율

절제연에 암세포 침윤이 있었던 경우는 4예로 type II가 2예, type III가 2예였는데, 퇴원 후 추적기간 중에 중도 탈락된 환자도 있었으나 추적기간 중 문합부 재발은 없었다. 수술 후 재발이 진단되기까지의 기간은 각각 54.54개월과 51.19개월로 차이는 없었고, 복막 재발이 양 군 모두 가장 흔한 재발 양상이었으며, 국소문합 재발은 각각 2예 및 1예였다 (Table 2). 분문부 선암종 전 예의 단변량 분석에서 두 type으로 대별하여 분석하였을 때 종양의 위벽 침윤도, 림프절 침윤, 분화도가 생존에 영향을 주는 요소들이었다 (Table 3).

생존 여부를 알아보기 위해 추적한 환자들의 중위 추적기간은 28개월이었고, 전체 예 중 93%에서 이루어졌다. 총 141예의 분문부 선암종의 5년 생존율은 66.67%였으며, 두 군의 생존율은 각각 69.35%, 64.56%로 유의한 차이는 없었다 (Fig. 2).

## 고 찰

분문부 위암은 다른 부위의 위암과 달리 예후가 불량한데, 그 이유로는 조기에 발견이 어렵고 진단 당시 이미 암이 진행된 상태이며 생물학적으로는 림프절 침윤 등 좀 더 공격적인 특성을 갖기 때문이다. 따라서 생존율과 절제율이 낮으며 고유한 생물학, 해부학적인 특성을 갖고 있어 정의와 치료에 대하여 여러 가지 의견이 제시되고 있다.<sup>7,8</sup>

발병은 여성보다는 남성에서 많이 발생하며 저자에 따라 1.46:1에서 5:1까지 다양하며,<sup>9,10</sup> 이러한 경향은 서구에서도 마찬가지이고,<sup>11,12</sup> Siewert 분류에 따른 성별 차이에 의한 유병률도 비슷하다. 또한 서구에서는 분문부위의 선암종이 현저한데,<sup>13,14</sup> 특히 식도 원위부 즉, type I의 발생률이 높아 77.9%를 차지했다는 Siewert의 보고도 있다.<sup>1</sup> 이는 동양의 발생률과는 상반되는 경향으로 위-식도 역류가 서구에서 빈번하다는 근거가 될 수 있다. 이번 연구에서는 바렛 선암종은 두 예가 있었고, type II에서는 바렛 점막과 관련된 선암종이 한 예도 없었던 것으로 미루어, 전 등<sup>15</sup>이 보고한 우리나라 위-식도 역류질환을 갖는 환자들의 유병률이 8.5%라는 낮은 수치와 상응하는 결과를 얻었다. 그렇다면 우리나라에서 역류 질환이 낮은 이유는 무엇일까? 서구와는 다른 체형과 식이 습관이라는 설명도 있지만 *Helicobacter pylori* 음성군에서 양성군보다 유의하게 높은 역류 식도염을 보였다

는 결과도 있었다.<sup>16</sup> 하지만 *Helicobacter pylori* 제균 여부에 따른 발생률 차이는 없었기 때문에 직접적인 방어진자로서의 연구가 앞으로 필요할 것이다.

이번 연구에서 두 type 간 림프절 암 침윤 개수는 유의한 차이를 보이지는 않았지만, 이를 위벽 침윤도에 따라 대별하여 (T2 이하 vs. T3 이상) 보았을 때 type III에서 더 많은 침윤을 보였고 분포 또한 차이를 보였다 ( $p<0.001$ ). 이는 III 군에서 분화도가 낮았고 Lauren 분류상 미만형이 빈번했기 때문이라고 설명될 수 있는데, 이는 Siewert의 결과와도 일치한다.<sup>17</sup>

Type II는 저자에 따라 위암 범주(병기)에 넣어야 한다는 주장과 식도암 범주에 넣어야 한다는 주장이 있는데 이는 아직도 논란이 되고 있다.<sup>18,19</sup> 즉, 전자인 경우에 총복강동맥 림프절은 국소 림프절에 해당되고, 하종격동 림프절은 원격 림프절에 해당되나, 후자인 경우에는 그 반대가 되어서 병기 설정에 애로가 있다. 저자의 경험에 의하면 분문부 선암종에 있어 그러한 림프절 비대는 수술대에서 육안적으로 확인되는 것이 흔치 않았고, 실제로 확인이 되어 림프 조적을 제거한 후의 병리 조직 결과도 음성인 경우가 대부분이었다. 이는 림프절 전이가 분문부 주위, 위의 소만부와 대만부, 좌위동맥을 따라 총복강동맥에 걸친 영역, 비장동맥을 따르는 췌장의 상연에서 비문(splenic hilum)에 걸친 영역, 하종격동, 좌부신과 좌신동맥 영역의 빈도 순으로 양성을 갖는다는 것으로 설명할 수 있다.<sup>20,21</sup> 따라서 분문부 선암종은 그것이 속하는 범주에 대해 논하기보다는 독립 질환으로 보아야 할지에 대한 논의가 이루어져야 할 것이다.

두 군에서 재발이나 생존율에 있어 유의한 차이는 확인할 수 없었지만 type III에서 보다 생존율이 나빴음을 알 수 있었는데, 이는 위벽 침윤도와 미만형의 빈도 및 낮은 분화도의 빈도가 더 많았기 때문이라고 생각할 수 있다.

결론으로 type II와 III 간에 임상병리학적 특징과 분포에는 전반적으로 차이가 없었으나, 이번 연구에서 얻은 결과로는 첫째, 위벽 침윤도를 T3 이상과 T2 이하로 구분하여 보았을 때 type III에서 국소 진행된 예와 암으로 침윤된 림프절 수가 많았고, 둘째, 병리조직학적인 Lauren 분류에서 분포의 차이가 뚜렷했으며, 셋째, 각 집단에서 생존에 영향을 주는 요인은 차이가 있었으나 양 군 간의 재발과 생존에서 통계학적인 차이는 보이지 않아 의미를 부여할 수는 없었다. 이는 표본수가 그리 크지 않았기 때문이며, 앞으로도 분문부 선암종의 질환에 대한 본질(entity of disease)과 이를 위한 여러 관점에서의 분류에 대해 지속적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

## 요 약

**목적:** 분문부 선암종에서 Siewert 분류에 따른 type II와

type III 간에 임상병리학적 차이 및 예후에 차이를 갖는지 알아보코자 하였다. **대상 및 방법:** 1990년 1월부터 2006년 12월까지 분문부 선암종으로 진단되어 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 한 외과의에게 수술을 받은 환자 141예를 대상으로 하였고, 임상 기록을 후향으로 검토하여 생존에 영향을 줄 수 있다고 추정되는 성별, 연령, 수술방법, 병리조직 결과와 병기 및 수술 합병증 등의 요인에 대해 Siewert 분류법에 따라 type I, II 그리고 III로 나눈 후 Kaplan-Meier method와 log rank test를 이용하여 비교 분석하였다. **결과:** Type I 즉, 바렛 선암종은 2예였고, type II와 type III 간에 위벽 침윤, Lauren 분류에 따른 분포, 암 침윤이 있는 림프절 수에서 유의한 차이를 보였다. Type III에서 생존에 영향을 미친 변수로는 위벽 침윤과 림프절 침윤 정도였는데 type II에서는 영향을 준 요인은 없었다. 생존과 재발에 있어서도 양 군 간 차이는 없었다. **결론:** 서구와는 달리 type I의 수가 매우 적어 구체적인 임상병리학적 특징을 관찰할 수는 없었으나, type II와 type III 분문부 선암종에서는 양 군 간에 임상병리학적 차이가 존재하여 앞으로도 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

**색인단어:** Siewert 분류, 분문부, 선암종

### 참고문헌

- Siewert JR, Feith M, Werner M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: result of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
- Sampliner RE. Practice parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Update guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-1895.
- Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002;346:836-842.
- Hoshihara Y, Kogure T, Yamamoto T, Hashimoto M, Hoteya O. Endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus. *Nippon Rinsho* 2005;63:1394-1398.
- Siewert JR, Stein HJ. Classification of carcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-1459.
- Sobin LH, Wittekind C, editors: International Union against cancer. TNM classification of malignant tumors. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2002.
- Mittal R, Balaban D. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997;336:13924-13932.
- Steup WH, Leyn P, Lerut T. Tumors of the esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;117:16-25.
- Kim JP, Yoo HY, Kim SC, Yang HK. Clinical analysis of gastric cardia cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1994;26:361-368.
- Goo SG, Kwon SJ, Lee KS. Total gastrectomy for gastro-cardiac cancer-Especially focused on prognostic factors. *J Korean Surg Soc* 1992;43:167-175.
- Brewster DH, Fraser LA, McKinney PA, Black RJ. Socioeconomic status and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and cancer of the gastric cardia in Scotland. *Br J Cancer* 2000;83:387-390.
- Wijnhoven BP, Louwman MW, Tilanus HW, Stijnen T, Van Dekken H, Dinjens WN. Increasing incidence of adenocarcinomas at the gastro-oesophageal junction in Dutch males since the 1990s. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:115-122.
- Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990;62:440-443.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-2053.
- Jeon SG, Sohn CI, Kim JE, et al. Prevalance of gastro-esophageal reflux in routine check-up subject. *Korean J Med* 2000;58:145-151.
- Park MH, Lee SH, Joo SY et al. Relationship between reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:255-260.
- Siewert JR, Feith M, Stein HR. Biologic and clinical variation of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005;90:139-146.
- Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction in Japan: relevance of Siewert's classification applied to 177 cases resected at a single institution. *J Am Coll Surg* 1999;189:594-601.
- Peracchia A, Bonavina L, Incarbono R, et al. Result of surgical therapy in patients with adenocarcinoma of the esophagus and cardia. *Gastric Cancer* 1999;2:89-94.
- Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182.
- de Manzoni G, Morgagni P, Roviello F, et al. Nodal abdominal spread in adenocarcinoma of the cardia: results of a multicenter prospective study. *Gastric Cancer* 1998;1:146-151.