

위식도 접합부 암의 특성

Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Clinicopathological Characteristics

Jie-Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The incidence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) is dramatically increasing in Western countries, while it is not increasing in Eastern countries. Siewert type I tumors are observed less frequently in Eastern countries in comparison to Western countries. On the other hand, other clinicopathological features of AEG, including age, male-to-female ratio, pathological grade, tumor progression, and prognosis, are similar in Western and Eastern countries. Many previous studies have demonstrated that the characteristics of type II tumors are more like those of type III tumors than those of type I tumors. Further investigation of the adequacy of esophageal classification for AEG of the seventh American Joint Committee on Cancer TNM classification should be necessary. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:141-144)

Key Words: Esophagogastric junction; Stomach neoplasms; Cardia; Esophageal neoplasms; Classification

연세대학교 의과대학
강남세브란스병원 내과학교실

김지현

접수일 : 2012년 8월 14일

승인일 : 2012년 8월 23일

연락처 : 김지현

서울시 강남구 언주로 211 (도곡동
146-92)

우편번호: 135-720

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원
내과

Tel: 02-2019-3505

Fax: 02-3463-3882

E-mail: otilia94@yuhs.ac

서 론

서양에서 증가하고 있는 위식도 접합부 암은 위의 다른 부위에 발생하는 선암과 비교하여 예후나 림프절 전이 등 임상병리학적 특성에 차이가 있다고 알려져 왔다.^{1,2} 반면 우리나라를 비롯한 동양에서는 위식도 접합부 암을 근위부 위선암의 일부로 종종 간주하여 왔으며,^{3,4} 보고마다 차이는 있지만 일부 연구에서는 서양과 비슷하게 동양에서도 증가 되는 경향을 보여 주었다.^{3,4}

위식도 접합부 암은 최근 2010년도에 개정된 Union for International Cancer Control (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기 체계 7판에서 기존에 위암으로 분류되었던 병변이 위식도 접합부 침범 여부에 따라 식도암의 병기로 분류됨으로써 논란의 대상이 되고 있다.

따라서, 위식도 접합부 암에 대해 살펴보는 것이 현 시점

에서 의미가 있을 것으로 생각되며 본 고에서는 위식도 접합부 암의 분류 및 임상병리학적 특성에 대해 검토하겠다.

본 론

1. 분류 및 기원(classification and origin)

위식도 접합부 암의 분류는 해부학적 위치에 근거한 Siewert 분류가 일반적으로 사용되며 다음과 같은 세가지로 분류된다.⁵ Type I (adenocarcinoma of the distal esophagus)은 병변이 위식도 접합부를 침범하던 안하던 병변의 중심(epicenter)이 위식도 접합부 상방 1~5 cm 이내에 위치하는 원위부 식도선암이며, type II (true cardia cancer)는 위식도 접합부를 침범한 병변으로 중심이 위식도 접합부 상방 1 cm에서 하방 2 cm 이내에 위치하는 위 분문암이고, type III (subcardial cancer)도 역시 위식도 접합부를 침범한 병변으로, 중심이 위식도 접합부 하방 2~5 cm에 위치하는 분문하

위선암이다. 일반적으로 동양인의 경우 서양인에 비해 위의 소만 길이가 짧다고 알려졌기 때문에, 위식도 접합부 하방 5 cm라는 길이 기준 적용의 적합성에 대해서는 추후 연구가 필요할 수 있다.⁶

이론적으로 type I 병변은 식도선상피(esophageal glandular epithelium) 또는 특수 장상피화생(specialized intestinal metaplasia, so called Barrett's esophagus)에서 발생한 것으로 특히 특수 장상피화생의 경우 위식도 접합부 암 발생과 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다. Barrett식도의 유병률은 서양이든 동양이든 type I에서 type II/III 보다 더 높다고 보고된다.⁷

Type II 병변은 접합부위에서 기원한 진정한 위식도 접합부 암으로,⁵ 위분문 상피 또는 장상피화생에서 기원한다.⁸ Type II 병변의 기원은 일부는 type I 병변과 같을 수 있고 일부는 type III 병변과 일치할 수 있다고 보고되는데,⁵ 많은 이전 연구에서 type II 병변은 type I 보다는 type III 병변의 특성과 비슷하여 기원 또한 type I 보다는 type III와 일치할 것으로 보고하고 있다.⁹⁻¹¹ Type II 병변의 기원과 관련된 특수 장상피화생에 있어서 한 연구에서는 수술 조직을 대상으로 전향적 병리 분석을 시행하였을 때 type II 병변의 약

28%에서만 goblet 세포가 관찰되었고 대부분의 type II 병변에서는 관찰할 수 없기 때문에 type II 병변의 대부분은 위점막에서 기원한 위선암임을 보고하였다.⁹

Type III 병변은 위점막에서 기원하며 이는 *Helicobacter pylori*와 위축성 위염과 연관이 있을 것으로 보고되고 있다.^{5,12} 병변의 중심이 위식도 접합부 아래 2~5 cm에 있다고 하더라도 위식도 접합부를 침범하지 않으면 위식도 접합부 암이 아닌 분문하 위선암으로 분류되며, 병변의 중심이 위식도 접합부 아래 2~5 cm에 있으면서 위식도 접합부를 침범한 경우에만 위식도 접합부 암으로 분류된다. 따라서, 같은 분문하 위선암이라고 하더라도 위식도 접합부를 침범한 병변, 즉 위식도 접합부 암으로 분류된 병변의 크기가 더 크게 된다.⁵ Type III 병변은 UICC/AJCC 병기 체계 7판에서 식도암으로 분류되어 논란이 되고 있지만, 대부분의 기관에서 진성 위암으로 간주하고 이에 준하여 치료를 진행하여 왔다.⁸

2. 임상병리학적 특징

위식도 접합부 암내에서 type I, II, III의 유병률은 동양과

Table 1. Differences in the Incidence and Clinicopathological Features of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction between Western and Eastern Countries

Variables (I/II/III)	Author					
	Siewert et al. ¹³	Pedrazzani et al. ²¹ and de Manzoni et al. ²²	Bai et al. ⁷	Chung et al. ³	Hasegawa et al. ¹⁴	Fang et al. ²³
Country	Germany	Italy	China	Korea	Japan	Taiwan
Siewert subtype	I/II/III	I/II/III	I/II/III	I/II/III	I/II/III	I/II/III
Number of patients	NA	21/32/38	29/80/94	23/47/540	5/82/60	0/51/180
Incidence (%)	38.8/30.3/31.0	23.1/35.2/41.8	14.3/40.0/45.5	3.7/7.7/88.5	3.4/55.8/40.8	-/22.1/77.9
Age ≥ 60 years (%)	61/62/64 (NS)	66/67/69 (NA)	59.7/60.1/61.3 (NS)	64.7/62.8/57.7 (P=0.01)	54/63/67 (NS)	-/84.3/79.4 (P=0.199)
Male-to-female ratio	10.7/4.9/2.1 (P<0.01)	9/5.8/5.8 (NA)	3.5/3.1/2.9 (NS)	6.7/10.1/2.8 (P=0.01)	1.5/3.3/2.2 (NS)	-/9.2/4.5 (P=0.199)
Histology (%)						
G3/4	54.4/60.2/73.4 (P<0.01)	20/22.6/37.7 (NA)	19.5/42.8/65.9 (P<0.01)	26.1/38.3/53.9 (P<0.01)	60/30.5/56.7 (P=0.002)	NA
Intestinal metaplasia	79.5/5.6/0.8 (P<0.01)	NA	39.1/6.6/1.6 (P<0.01)	NA	NA	NA
Tumor progression (%)						
T1	34.3/16.2/8.3	28.6/20.6/2.4	NA	NA	60.0/20.7/3.3	-/29.4/24.4
Stage 3~4	NA	NA	27.6/41.3/67.0	87.0/57.4/53.9 (P=0.07)	0/50/80 (P<0.001)	-/41.2/46.7 (NS)
5-year survival	40~50/40~50/20~30	NA	34.0/27.5/24.5	4.8/47.9/47.4 (P<0.01 vs. type 1)	-/44.2/31.0 (P=0.013)	-/59.6/63.5 (NS)

G3/4, grade 3/4 undifferentiated histology; NA, not available; NS, no significant difference. (Adapted from the article of Hasegawa and Yoshikawa. Gastric Cancer 2010;13:63-73⁵).

서양 사이에 큰 차이가 있으며, type I 병변은 동양보다 서양에서 더 자주 발생한다.⁵ Type I 병변인 원위부 식도선암의 위험인자가 위식도역류, 바렛식도, 비만이며, *Helicobacter pylori*가 보호인자로 작용할 수 있다는 점에서 이와 같은 유병률 차이는 예측되는 결과이다. Table 1은 동양과 서양에서 보고된 위식도 접합부 암 각각의 분류에 따른 임상병리학적 특징들을 요약한 것이다.⁵ 각 분류에 따른 유병률을 제외하고 대부분의 임상병리학적 특징은 동서양 사이에 비슷하다. Type II는 동서양 모두 type I과 III의 중간적 특징을 보여주는 경향이 있으나, 동양에서는 type II와 III가 좀 더 비슷한 경향의 임상적 특징을 보여주고 있다.

위식도 접합부 암의 평균 나이는 60세 전후로 type I, II, III의 세 분류 사이에 큰 차이는 없다. 세 분류 모두 남성 비율이 높으나 type I에서 더 두드러지며, type III가 가장 덜 두드러진다. 한 연구에서는 여성에 대한 남성의 비율을 type I, II, III에서 각각 10.7, 4.9, 2.2로 보고하였다.¹³

분화암(장형)은 type I에서 더 자주 관찰되며, 저분화/미분화암(미만형)은 type III에서 더 관찰된다. 특수 장상피화생, 즉 바렛식도의 경우 type I에서 두드러지게 관찰된다. Type III의 경우 type I과 II에 비해 더 진행성 암의 특징을 보여주며 이는 동서양이 비슷한 양상으로 관찰되는데, 이는 분문하 위암인 type III가 다른 분류의 병변에 비해 크기가 큰 특징을 고려할 때 당연한 결과라고 하겠다.¹⁴

우리나라를 비롯한 동양에서는 type I 병변은 흔하지 않기 때문에 주로 type II, III 병변의 위식도 접합부 암을 근위부 위선암의 일부로 간주하여 임상적 특성을 분석하는 경우가 많다. 이들 연구에 따르면 근위부 위선암의 경우 원위부 위선암과 비교하여 진행성 병변인 경우가 많고, 림프절 전이나 원격전이가 더 흔하고, 예후도 나쁜 것으로 보고하고 있다.¹⁵⁻¹⁷ 그러나, 최근 한 연구에서는 type II/III 병변과 이외의 위선암을 비교하였을 때 T 병기나 N 병기가 위식도 접합부 암인 type II/III 병변에서 더 높았지만, 수술 후 생존율에 있어서는 의미 있는 차이를 보여주지 않음을 보고하면서 위식도 접합부 암이 다른 위선암에 비해 진행성 병변일 때 발견되기 때문에 예후가 안 좋다고 알려져 있는 것이며, 위식도 접합부 암이 다른 위선암과 구별되는 병변일 가능성이 적음을 보고하였다.⁶ 또한, 이 연구에서는 위식도 접합부 암과 다른 근위부 위선암의 림프절 전이 형태를 비교하여 보았는데, 위식도 접합부 암에서는 종양 주변과 위소만 부위의 림프절 전이가 주로 관찰되었으며, 근위부 위선암에 비해 대만 부위의 림프절 전이는 덜 관찰되었다.⁶ 하지만, celiac axis 주변의 림프절 전이가 위식도 접합부 암에서도 무시할 수 없을 정도로 관찰되었고 이는 위식도 접합부 암의 수술적 치료에 있어 이 부위의 림프절 제거가 필요함

을 시사한다고 하겠다.

3. 위식도 접합부 암의 UICC/AJCC 병기 분류

최근 2010년도에 개정된 UICC/AJCC 병기 체계 7판에서는 하부식도, 위식도 접합부에서 발생한 암은 물론, 위식도 접합부에서 5 cm 이내의 근위부 위에서 발생한 선암도 암의 일부가 위식도 접합부를 침범하였다면 식도암의 병기를 따르는 것으로 분류하고 있다. 즉 위식도 접합부 암은 모두 식도암의 병기를 따르는 것으로 분류된다는 것인데, 암의 기원에 대한 고려 및 기존의 많은 연구들에서 type II 병변이 위선암의 특징에 좀 더 가까움을 보여주었다는 점에서 이와 같은 병기 분류는 논란의 여지가 많다. 또한, type III 병변의 경우 같은 분문하 위선암의 경우에 있어서 위식도 접합부를 침범할 경우 식도암의 병기로 분류하라는 것인데, 이와 같은 분류가 의미가 있기 위해서는 분문하 위선암에서 위식도 접합부 침범 여부에 따른 임상적 특징에 차이가 있어야 할 것이다.

같은 분문하 위선암에서 위식도 접합부를 침범한 경우 (type III)와 침범하지 않은 경우를 비교한 연구를 보았을 때,⁶ 위식도 접합부를 침범한 경우 병변의 크기가 크고, T 병기나 N 병기가 더 높았으나, 이는 앞에서도 언급한 것과 같이 종양의 중심(epicenter)이 같은 분문하 위선암에서 위식도 접합부를 침범하기 위해서는 병변의 크기가 클 수밖에 없고, 이에 따른 좀 더 진행된 병기가 될 수밖에 없기 때문에 관찰되는 임상적 차이일 수 있다. 중요한 것은 두 병변 사이의 림프절 전이 양상일 수 있는데, 두 병변의 림프절 전이 양상은 차이가 없이 종양 주변, 위의 소만 부위, celiac axis 주변에서 관찰되었다.⁶ 또한, 방사성동위원소 주입하여 림프절 전이 패턴을 분석한 연구들에서도 type II 병변에 해당하는 분문암의 경우 대부분 복강 내 림프절 전이로 관찰되었음을 보고하였으며, 다른 몇몇 연구에서도 type II/III 병변의 경우 celiac axis 림프절 전이가 많이 관찰된 것을 보고하였다.^{18,19} 이러한 림프절 전이의 특성에 따라 type II 위식도 접합부 암의 근치적 수술 범위에 식도절제를 포함하는 경우가 생존률의 향상에 기여하는 바가 없었던 연구의 결과도 type II의 분류가 식도암이 아닌 위암에 해당하다는 것을 시사한다.²⁰

또한, T 병기를 보정하였을 때 위식도 접합부 침범 여부에 따라 생존율에도 차이가 없었다.⁶ 따라서, 같은 분문하 위선암에서 위식도 접합부 침범 여부에 따라 식도암 또는 위암으로 병기를 분류하는 것은 재고되어야 할 수 있다. 중요한 것은 위식도 접합부를 침범하였으나 침범하지 않았느냐가 아니라 위식도 접합부 암 내에서 각 분류에 따른 암의 기원이나 임상병리학적 특징일 것이다.

위식도 접합부 암 중 type II/III 병변을 식도암으로 병기 분류를 한 경우와 위암으로 병기 분류한 경우를 비교한 최근 연구에서는 위암 병기로 분류하였을 때 각 병기별 생존율 차이가 좀 더 명확하게 관찰됨을 보고하였다.⁶

결 론

위식도 접합부 암의 Siewert 분류에 따른 임상병리학적 특징은 동양과 서양에 있어 큰 차이를 보이지는 않는다. 위식도 접합부 암의 각 분류에 따른 기원 및 임상병리학적 특징의 올바른 분석과 이해는 추후 적합한 병기 분류와 치료 적용에 도움이 될 것으로 생각한다. 위식도 접합부 암과 다른 위선암에 대한 종양생물학적 연구 및 임상적 비교 연구가 위식도 접합부 암의 완전한 이해 및 분류를 위하여 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000;29:645-654.
3. Chung JW, Lee GH, Choi KS, et al. Unchanging trend of esophagogastric junction adenocarcinoma in Korea: experience at a single institution based on Siewert's classification. *Dis Esophagus* 2009;22:676-681.
4. Okabayashi T, Gotoda T, Kondo H, et al. Early carcinoma of the gastric cardia in Japan: is it different from that in the West? *Cancer* 2000;89:2555-2559.
5. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer* 2010;13:63-73.
6. Suh YS, Han DS, Kong SH, et al. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg* 2012;255:908-915.
7. Bai JG, Lv Y, Dang CX. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction in China according to Siewert's classification. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:364-367.
8. Marsman WA, Tytgat GN, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Differences and similarities of adenocarcinomas of the esophagus

- and esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2005;92:160-168.
9. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005;90:139-146.
10. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-1459.
11. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol* 2000;9:35-41.
12. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut* 2007;56:918-925.
13. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006;95:260-269.
14. Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A, Kobayashi O. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center. *World J Surg* 2009;33:95-103.
15. Park JC, Lee YC, Kim JH, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: a single-center, large-volume study in Korea. *Ann Surg Oncol* 2010;17:829-837.
16. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD, Busch R. Problem of proximal third gastric carcinoma. *World J Surg* 1995;19:523-531.
17. Sakaguchi T, Watanabe A, Sawada H, et al. Characteristics and clinical outcome of proximal-third gastric cancer. *J Am Coll Surg* 1998;187:352-357.
18. Cense HA, Sloof GW, Klaase JM, et al. Lymphatic drainage routes of the gastric cardia visualized by lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 2004;45:247-252.
19. Ott K, Weber WA, Fink U, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia. *World J Surg* 2003;27:1035-1039.
20. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
21. Pedrazzani C, de Manzoni G, Marrelli D, et al. Lymph node involvement in advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:378-385.
22. de Manzoni G, Pedrazzani C, Pasini F, et al. Results of surgical treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1035-1040.
23. Fang WL, Wu CW, Chen JH, et al. Esophagogastric junction adenocarcinoma according to Siewert classification in Taiwan. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3237-44.