Clinicopathologic features of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma

Epstein-Barr 바이러스 양성 위암의 임상양상

¹Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea ²Surgical Oncology and Immunotherapy, National Cancer Institute, Surgery Branch, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A. ³Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea
Ji Young Kim¹, Seung Jong Oh¹, Jenny Jimmy Hong², Cheong Ah Oh¹, Dae Hoon Kim¹, Young Sik Bae¹, Min Gew Choi¹, Kyoung Mee Kim³, Jae Hyung Noh¹, Tae Sung Sohn¹, Jae Moon Bae¹, Sung Kim¹

성균관대학교 의과대학 외과학교실 김지영, 오승중, 오정아, 김대훈, 배영식, 최민규, 노재형, 손태성, 배재문, 김 성,
Surgical Oncology and Immunotherapy, National Cancer Institute, Surgery Branch, National Institutes of Health,
Bethesda, Maryland, U.S.A. Jenny Jimmy Hong, 성균관대학교 의과대학 병리학교실 김경미

초 록

목적: 위 악성 종양으로 위절제술을 시행 받은 환자에서 Epstein-Barr 바이러스 감염 여부에 따른 임상병리학적 특성에 대해 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법: 2009년 9월부터 2010년 1월까지 위암으로 위절제술을 시행 받은 환자 640명을 대상으로 in situ hybridization 방식으로 EBV를 검출하고 EBV 양성군과 음성군간의 임상병리학적 특성을 비교 분석하였다.

결과: 본 연구의 대상자 640명 중 남자는 408명, 여자는 232명이었고, 평균 연령은 55.3(26-82)세였다. EBV 양성위암환자에서 남자가 39명 (90.7%)으로 여자 4명 (9.3%) 보다 통계적으로 유의하게 많았으며 ($p<0.001$), 종양이 위의 상부 1/3에 위치한 경우와 ($p<0.001$) Lauren 분류에서 혼합형이 경우가 통계적으로 유의하게 빈도가 높았다. ($P=0.010$). 그러나, 연령, 종양의 침윤 정도, 종양의 크기와 모양, 분화도, 림프절 전이 여부 등의 인자들과 EBV 감염 여부 사이에 통계학적으로 의미 있는 결과를 보이지 않았다.

결론: EBV 양성 위암은 남자, Lauren 분류에서 혼합형, 상부에 발생한 위암과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이후 EBV와 관련된 위암이 환자의 생존율에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

서 론

위암은 전세계적으로 가장 널리 분포하는 악성 종양 중의 하나이며 특히 우리나라를 포함한 아시아와 남아메리카 등지에서 높은 발병률을 보이고 있으며, 우리나라에서 발생하는 암의 원발 부위별 발생율 1위, 악성 종양으로 인한 사망 원인 중 2위를 차지하고 있다.^{1,2} 인간종양 바이러스의 하나인 Epstein-Barr virus (EBV)는 감염성 질환 및 여러 가지 악성 종양과 관련되어 있음이 밝혀지고 1990년에 EBV와 연관된 위암이 처음으로 발표된 이후 이에 대한 연구가 진행되었으며, 최근에는 전세계적으로 1년에 75,000 예 이상 발생하며 이는 전체 위암 중 2-18%정도가 EBV와 연관된 위암이라고 보고되었다.³⁻⁷ 지금까지 발표된 연구를 보면 EBV 양성 위암과 EBV 음성 위암 사이에 임상병리학적으로 차이가 있는지에 대해서는 많은 차이를 보이고 있다.^{6,8-11} 이에 본 연구에서는 본원에서 위절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 EBV 연관 위암의 빈도를 조사하여 EBV 연관 위암 환자와 EBV 음성 위암환자 사이에 임상병리학적인 차이가 있는지에 대해 분석해 보았다.

대상 및 방법

환자 선정 및 방법

2009년 9월부터 2010년 1월까지 삼성서울병원 외과에서 위선암으로 위절제술을 시행 받은 전체 환자 683명 중 수술 전 내시경적 점막하 절제술을 시행하여 잔존암이 발견되지 않은 경우, 진행성 위암으로 개복시 복막 전이, 주위 장기 침습 등으로 수술을 진행하지 못하거나 고식적 우회술만을 시행한 경우, 수술 전 시행한 선행항암요법으로 잔존암이 없었던 43명을 제외한 640명의 환자를 대상으로 하였다. 이들의 조직에서 EBV 감염 여부를 확인하기 위해 EBV mRNA 동소교잡 반응검사를 시행하였고 이 결과에 따라 환자군을 EBV 양성 환자군과 음성 환자군으로 구별하여 두 군간의

책임저자 : 손태성

135-710, 서울특별시 강남구 일원동 50 성균관대학교 의과대학 외과학교실
Tel:02-3410-3475 Fax:02-3410-6981 E-mail:tssohn@skku.edu
접수일: 2010년 11월 20일; 게재승인일: 2010년 12월 23일

Table 1. Clinical features and EBV expression in gastric cancer

	EBV(-), n(%)	EBV(+), n(%)	P value
No. of patients	597	43	
Gender			<0.001
Male	369 (61.8)	39 (90.7)	
Female	228 (38.2)	4 (9.3)	
Age(yr), mean	56.0 ± 12.2	56.9 ± 9.2	0.671

Table 2. Tumor presentation of EBV-positive and EBV-negative group

	EBV(-), n(%)	EBV(+), n(%)	P value
Location			<0.001
Upper 1/3	84 (14.1)	24 (55.8)	
Middle 1/3	166 (27.8)	16 (37.2)	
Lower 1/3	328 (54.9)	3 (7)	
whole	19 (3.2)	0 (0)	
Size(cm)	4.2 ± 3.1	3.7 ± 2.4	0.412
LN metastasis			0.159
LN (-)	411	34	
LN (+)	186	9	
Macroscopic finding(EGC)			0.776
Elevated	59 (17.3)	5 (18.5)	
Flat	71 (20.8)	7 (25.8)	
Depressed	212 (62.0)	15 (55.6)	
Macroscopic finding(AGC)			0.268
B-I	4 (1.6)	1 (6.3)	
B-II	21 (8.2)	0 (0)	
B-III	156 (61.2)	10 (62.5)	
B-IV	21 (8.2)	0 (0)	
B-V	53 (20.8)	5 (31.3)	
Differentiation			0.241
Differentiated	205 (34.3)	11 (25.6)	
Undifferentiated	392 (65.7)	32 (74.4)	
Histology, Lauren			0.001
intestinal	221 (37)	15 (34.9)	
diffuse	260 (43.6)	10 (23.3)	
mixed	116 (19.4)	18 (41.9)	
Lymphatic invasion			0.127
No	390 (65.3)	33 (76.6)	
Yes	207 (34.7)	10 (23.3)	
Vascular invasion			0.064
No	553 (92.6)	43 (100)	
Yes	44 (7.4)	0 (0)	
Perineural invasion			0.077
No	458 (76.6)	38 (88.4)	
Yes	139 (23.3)	5 (11.6)

Fig. 1. Moderately differentiated tubular adenocarcinoma positive for EBV mRNA in situ hybridization. (in situ hybridization, x200)

임상병리학적 특성을 후향적으로 비교분석하였다. 수술적 방법에는 개복 수술과 복강경 수술을 모두 포함하였으며, 복강경 수술은 수술 전 검사에서 조기 위암으로 판단되는 환자들 중 성별, 연령, 비만도 등을 고려하여 대상자를 결정하였다. 수술 방법에 관계 없이 모든 환자에서 D2 이상의 림프절 절제술을 포함하는 근치적 위 절제술을 시행하였다. 위암의 병기 설정은 AJCC cancer staging manual, 6th Edition 을 이용하였고 림프절 절제 범위는 Japanese Classification of Gastric Carcinoma에 제시된 정의에 따라 분류하였다.^{12,13)}

EBV mRNA 동소교잡 반응 검사

제작된 블록 중 가장 대표적인 종양 블록을 선택하여 EBV mRNA 동소교잡 반응에 이용하였다. 각각의 파라핀 블록에서 4 mm 두께의 절편을 채취한 후 Superfrost-plus slides (Thermo Scientific, Waltham, MA) 에 고정시켰다. EBV Probe ISH Kit (Leica, Newcastle, UK) 를 이용하여 EBV mRNA 동소교잡 반응을 시행하였고, 전 과정은 BOND-MAX™ 를 이용한 자동화 시스템으로 시행하였다. 종양 세포 핵에 강하게 염색되는 경우에만 양성으로 판독하였다.

통계학적 분석

본 연구의 통계학적 분석은 PASW software(version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 임상병리학적 인자들과의 비교분석을 위해 Fisher's exact test와 Mann Whitney test를 이용하였고, P값이 0.05 이하일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

(1) 임상적 특성

본 연구에 참여한 총 640명의 환자들 중 EBV 양성 위암 환자는 43명으로 6.7%를 차지하였다. EBV 음성 환자군과 양성 환자군의 평균 연령은 각각 56(26-82)세와 57(41-74)세로 두 그룹간에 차이를 보이지 않았다. EBV 음성군에서 남성은 369명(61.8%), 여성은 228명 (38.2%)이었던 반면 EBV 양성군에서는 남성 39명 (90.7%), 여성 4명 (9.3%)으로 EBV 양성 위암이 남성에서 많이 발생하였고 통계적으로도 의미 있는 결과를 보였다 ($p<0.001$).

(2) 조직병리학적 특성

EBV 양성 위암 환자 43명 중 조기 위암은 27명(62.8%), 진행 위암은 16명(37.2%)으로 EBV 음성 위암 환자에 비해 조기 위암이 차지하는 비율이 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. EBV 양성 위암에서 조기 위암 중앙의 해부학적 위치는 위의 소만곡 및 대만곡의 길이를 삼등분하여 각 경계를 잇는 선으로 상부, 중부, 하부로 나누었고, EBV 양성 위암은 상부 24예(55.8%), 중부 16예(37.2%), 하부 3예(7%)의 분포를 보였으나 EBV 음성 위암에서는 상부 84예(14.1%), 중부 166예(27.8%), 하부 328예 (54.9%)로 하부에 가장 많이 분포하는 양상을 보였으며 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다 ($P<0.001$). 중앙의 크기는 EBV 양성 위암에서 평균 3.7(1-11)cm였고, EBV 음성 위암에서는 4.2(0.3-24)cm로 두 군에서 뚜렷한 차이를 보이지는 않았다. 림프절 전이는 EBV 양성 위암인 경우 43명중에 9명에서 전이를 보였고, EBV 음성 위암에서는 597명중 186명에서 전이를 보였으나 통계적으로 의미 없는 결과를 보였다. 육안적 분류나 조직학적 분류에서 두 군에 큰 차이가 없었으며 통계학적으로도 유의한 차이를 보이지 않았다. Lauren 분류법에 따른 비교에서는 EBV 음성 위암군에서는 장형이 221예 (37%), 미만형이 260예(43.6%), 혼합형이 116예(19.4%)로 나타난 반면에 EBV 양성 위암군에서는 장형 15예(34.9%), 미만형 10예 (23.3%), 혼합형 18예(41.9%)의 분포를 보여 장형은 두 군에 비슷한 분포를 보이나 미만형은 EBV 음성 위암군에, 혼합형은 EBV 양성 위암군에 더 많이 분포 하는 양상을 보이며 통계적 유의성을 보였다 ($p=0.001$). 림프관 침윤 ($p=0.127$), 주위신경 침범 ($p=0.077$), 혈관 침윤 ($p=0.064$)에 대해 두 군을 비교한 결과 통계적인 유의성은 없었다. AJCC-TNM staging 6th edition에 근거하여 분류하였을 때 EBV 양성 위암군은 T1, T2, T3, T4가 각각 27명(62.8%), 14명 (32.6%), 2명(4.7%), 0명의 분포를 보였고 EBV 음성 위암군은 342명(57.3%), 171명(28.6%), 73명(12.2%), 11명(1.8%)의 분포를 보여

두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.365$). N 병기 역시 EBV 양성 위암군에서는 N0, N1, N2, N3가 각각 34명 (79.1%), 5명(11.6%), 4명(9.3%), 0명, EBV 음성 위암군에서는 각각 410명 (68.7%), 115명(19.3%), 37명(6.2%), 35명(5.9%)으로 두 군간에 통계학적 차이가 없는 것으로 분석되었다($p=0.172$).

고 찰

Burke 등에 의해 EBV 양성 위암이 비인두에서 발생하는 림프상피종과 유사하다고 보고된 이후 위암에서 EBV의 역할에 대한 연구가 진행되어 왔다.⁵⁾ 버킷 림프종이나 비인두암 상피종과는 달리 EBV 양성 위암은 전 세계적으로 고른 분포를 보이나 전체 위암에서 EBV 양성 위암이 차지하는 비율은 지역별로 차이를 보이는 것으로 알려져 있으며, Takada et al. 등의 보고에 의하면 미국과 독일 등지에서 16-18%로 가장 높고 중국에서 4.3%로 가장 낮은 분포를 보인다⁴⁾. 우리나라의 경우 전체 위암의 5.6-13%에서 EBV 연관성이 보고되었으며^{7,15,16)} 본 연구에서도 6.7%의 빈도를 보여 결과가 크게 다르지 않았다.

이전 연구들에서 남성에서 3-4배정도 더 흔하게 발생하는 결과를 보였으며 이는 흡연, 식습관과 같은 생활 방식의 차이 및 직업적 요소들에 의해 위 점막에 기계적 손상을 일으켜 EBV감염이 일어날 위험이 많은 것과 연관이 있는 것으로 보고하였다.^{6,8,17,18)} 본 연구에서도 남성 위암 환자 중 EBV 양성 비율이 9.7%로, 1.7%의 여성 환자들에 비해 현저하게 높은 결과를 보여 다른 연구와 비슷한 결과를 보였다.

본 연구에서 Lauren 분류법에 따라 분류한 결과 EBV 음성 위암군에서 미만형이 가장 많고, EBV 양성 위암군에서는 혼합형이 가장 많은 것으로 나타났다. 이는 EBV 양성 위암에서 미만형이 가장 많이 분포한다는 다른 연구의 결과와 다른 결과를 보였다.^{6,8)}

발생 부위에 따른 두 군간의 차이에 대해 대부분의 연구에서 EBV 양성 위암이 EBV 음성 위암에 비해 위 상부에 많이 분포하는 양상을 보인다는 결과가 보고되었으며^{16,17,19)} 본 연구에서도 EBV 양성 위암이 위 상부에 많이 발생하였으며 통계적으로도 의미 있는 결과를 보였다.

위암의 생존율에 영향을 미치는 림프절 전이는 EBV 양성 위암에서 더 낮은 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다.^{19,20)} 본 연구에서도 EBV 양성 위암에서 림프절 전이 빈도는 낮은 것으로 나타났으나 통계적으로 의미 있는 결과를 보이지는 않았다.

결 론

본 연구에서는 남자, Lauren 분류에서 혼합형 EBV 양성 위암에서 더 많이 관찰 되었으며 병변의 위치도 위 상부에서 많이 발견되었다. 수술 후 경과기간이 길지 않아 EBV 와 관련된 위암이 환자의 생존율에 어떤 영향을 미치는지에 대해 조사를 하지 못하였으나 향후 EBV 양성 위암의 예후 및 임상병리적 특성이 조기 진단 및 예후 예측이 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-592.
2. Shin HR, Ahn YO, Bae JM, Shin MH, Lee DH, Lee CW, et al. Cancer Incidence in Korea. *Cancer Res Treat* 2002;34:405-408.
3. Anagnostopoulos I, Hummel M. Epstein-Barr virus in tumours. *Histopathology* 1996;29:297-315.
4. Sixbey JW, Nedrud JG, Raab-Traub N, Hanes RA, Pagano JS. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. *N Engl J Med* 1984;310:1225-1230.
5. Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990;3:377-380.
6. Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993;143:1250-1254.
7. Chang MS, Lee HS, Kim CW, Kim YI, Kim WH. Clinicopathologic characteristics of Epstein-Barr virus-incorporated gastric cancers in Korea. *Pathol Res Pract* 2001;197:395-400.
8. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992;140:769-774.
9. Uozaki H, Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma-viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:198-216.
10. Hsieh LL, Lin PJ, Chen TC, Ou JT. Frequency of Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma in Taiwan. *Cancer Lett* 1998;129:125-129.
11. Takano Y, Kato Y, Saegusa M, Mori S, Shiota M, Masuda M, et al. The role of the Epstein-Barr virus in the oncogenesis of EBV(+) gastric carcinomas. *Virchows Arch* 1999;434:17-22.
12. Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Chicago: Springer, 2002.
13. Japanese Gastric Cancer A. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
14. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000;53:255-261.
15. Shin WS, Kang MW, Kang JH, Choi MK, Ahn BM, Kim JK, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996;105:174-181.
16. Kim YS, Nam SC, Han MH, Jeong JY, Park SK, Suh IS, et al. Predictive factors of Epstein-Barr virus association in gastric adenocarcinoma. *The Korean Journal of Pathology* 2008;42:193-197.
17. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ, Middeldorp JM, van den Brule AJ, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:664-670.
18. Koriyama C, Akiba S, Minakami Y, Eizuru Y. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp Clin Cancer Res* 2005;24:547-553.
19. Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000;118:1031-1038.
20. Truong CD, Feng W, Li W, Khoury T, Li Q, Alrawi S, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:14.

Clinicopathologic features of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma

¹Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea ²Surgical Oncology and Immunotherapy, National Cancer Institute, Surgery Branch, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A. ³Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Ji Young Kim¹, Seung Jong Oh¹, Jenny Jimmy Hong², Cheong Ah Oh¹, Dae Hoon Kim¹, Young Sik Bae¹, Min Gew Choi¹, Kyoung Mee Kim³, Jae Hyung Noh¹, Tae Sung Sohn¹, Jae Moon Bae¹, Sung Kim¹

Abstract

Purpose: The purpose of this retrospective study is to examine the clinical and pathological features of Epstein-Barr virus (EBV) infection in patients with gastric cancer who underwent gastric resection.

Subject and Method: Six hundred and forty patients with gastric cancer underwent gastric resection at Samsung Medical Center (Sungkyunkwan University School of Medicine) from September 2009 to January 2010. EBV was detected through in situ hybridization in these patients. Subsequent clinical and pathological features of EBV infection were analyzed and compared between the EBV-positive group and EBV-negative group.

Results: Of the 640 patients, 408 patients were male and 232 patients were female. The average age was 55.3 years of age (range 26-82). In the EBV-positive group, 39 patients were male (90.7%) and 4 patients were female (9.3%) ($p<0.001$). Tumors were located in the upper one-third of the stomach ($p<0.001$) and had a mixed Lauren classification ($p=0.010$). Age, depth of tumor, size and shape of the tumor, degree of cancer differentiation, and lymph node metastasis were not statistically significant.

Conclusion: EBV-positive gastric cancer may be more prevalent in males with a predominance of a mixed intestinal and diffuse carcinomas of the Lauren classification (a mixed Lauren classification) that are located in the upper third of the stomach. However, additional factors that may influence the overall survival should be investigated in this specific group of patient population.

Key Words : Gastric cancer; Epstein-Barr virus

Correspondence : Tae Sung Sohn, M.D

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-170 Korea

Tel: (+82)-2-3410-0498 Fax: (+82)-2-3410-6981 E-mail: ts.sohn@samsung.com

Received : November 20, 2010 ; **Accepted :** December 23, 2010