

## 원발성 위 소세포암 2예

서울대학교 의과대학 <sup>1</sup>외과학교실, <sup>2</sup>병리학교실 및 <sup>3</sup>암연구소

서운석<sup>1</sup> · 박도중<sup>1,3</sup> · 이혁준<sup>1,3</sup> · 조수연<sup>2</sup> · 김우호<sup>2,3</sup> · 박성희<sup>2</sup> · 양한광<sup>1,3</sup> · 이건욱<sup>1</sup> · 최국진<sup>1</sup>

### Two Cases of Primary Small Cell Carcinomas of the Stomach

서 례

Yun-Seock Seo, M.D.<sup>1</sup>, Do Joong Park, M.D.<sup>1,3</sup>, Hyuk-Joon Lee, M.D.<sup>1,3</sup>, Soo Youn Cho, M.D.<sup>2</sup>, Woo Ho Kim, M.D.<sup>2,3</sup>, Seong Hoe Park, M.D.<sup>2</sup>, Han-Kwang Yang, M.D.<sup>1,3</sup>, Kuhn Uk Lee, M.D.<sup>1</sup> and Kuk Jin Choe, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Surgery and <sup>2</sup>Pathology, and <sup>3</sup>Cancer Research Institute Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary small-cell carcinomas of the stomach are rare and aggressive malignancies with poor survival rates. Pre-operative diagnosis is difficult and a standard treatment is not yet established. We have recently experienced two cases of a primary small-cell carcinoma of the stomach. The first case was a 65-year-old man with epigastric soreness. Endoscopic biopsy showed an adenocarcinoma. He underwent a radical subtotal gastrectomy with D2 lymph-node dissection. Pathology revealed a collision tumor of a small-cell carcinoma and an adenocarcinoma with submucosal invasion and with metastasis in 20 out of 48 lymph nodes (T1N3M0). The second case was a 64-year-old man with epigastric soreness. Endoscopic biopsy revealed a small-cell carcinoma. There was no evidence of a primary tumor in the lung. A radical subtotal gastrectomy with D2 lymph-node dissection was performed. Pathology showed a pure small-cell carcinoma with proper muscle invasion and with metastasis in 1 out of 36 lymph nodes (T2aN1M0). (J Korean Gastric Cancer Assoc 2004;4:186-191)

**Key Words:** Small-cell carcinoma of the stomach, Collision tumor, Pure small-cell carcinoma

**중심 단어:** 위 소세포암, 복합형, 순수 소세포암

책임저자 : 양한광, 서울시 중로구 연건동 28번지  
서울대학교 의과대학 외과학교실 및 암연구소, 110-744  
Tel: 02-760-3797, Fax: 02-3672-0047  
E-mail: hkyang@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2004년 8월 2일, 게재승인일 : 2004년 8월 5일  
본 증례의 요지는 2004년도 대한위암학회 제17회 춘계학술대회에서 발표되었음.

위에서 발생하는 원발성 위 소세포암은 1976년 처음 보고 되었으며 전체 위암의 약 0.1%를 차지하는 매우 드문 암종이다.(1) 폐에서 발생하는 소세포암과 조직학적 유사성을 가지며,(2,3) 진단에 있어 내시경 육안 소견이나 방사선학적 소견상 위 선암과 매우 비슷하여 수술 전 진단을 내리기가 어렵다고 알려져 있다. 또한 원발성 위 선암에 비하여 공격적인 임상 소견을 보이고 그 예후 또한 좋지 않은 것으로 알려져 있지만, 아직까지 확립된 치료법은 뚜렷이 제시되지 않고 있다.

저자들은 위에 발생한 원발성 소세포암 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

#### 증 례 1

환 자: 65세 남자

주 소: 내원 3주 전부터 발생한 심외부 작열감과 팽만감  
현병력: 상기 주소로 시행한 위 내시경 및 조직검사 상 진행성 위 선암을 진단 받은 후 수술 위해 입원하였다.

과거력 및 가족력: 20년 전 충수돌기 절제술을 시행 받은 것 외에 특이 사항 없으며 가족력은 없었다.

이학적 소견: 복부 이학적 검사 상 특이 소견 없었으며, 전신에 특별히 만져지는 림프절이나 직장수지검사 상의 이상 소견 없었다.

임상병리학적 소견: 말초 혈액 검사상 Hb 12.6 g/dl, Hct 36.2 Vol%, WBC 4,960/ul, PLT 266,000/ul이었으며, 대변잠혈반응검사는 음성이었고, 그 외 다른 특이 소견은 없었다.

방사선학적 소견: 복부 전산화단층촬영 상 위 유문부의 전벽에 종괴가 관찰되었으며, 상장간막정맥, 횡장 두부, 십이지장, 담낭 주위로의 전이성 림프절 비대 소견을 보였다.

수술소견: 상복부 정중 절개로 개복하였고 복강 내에 500 cc 미만의 소량의 복수가 있었으며, 유착소견 없었고, 간 전이, 복막 전이, 직장 선반의 소견은 없었다. 위 주변의 림프절 비대 소견이 있었으며 위 유문부 전벽에 직경 약 5 cm의

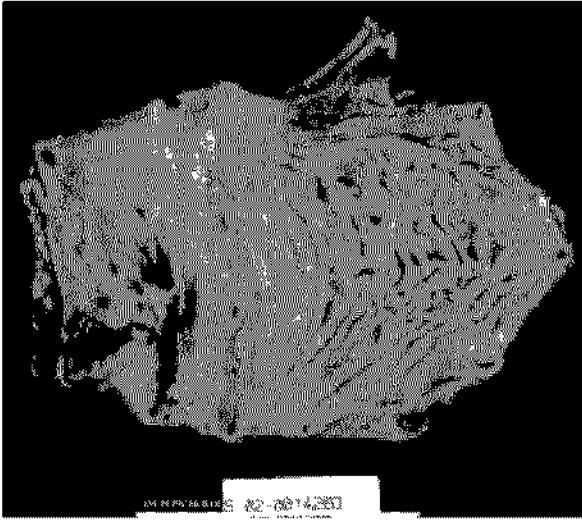


Fig. 1. Macroscopic findings. 5×2.8 cm sized ulcerofungating mass on anterior wall of antrum is examined.

종괴가 만져졌으나 위 장막을 뚫고 나온 소견은 없었다. 위 아전절제 및 D2 림프절清扫술 시행 후 Billroth 제 2형 문합을 시행하였다.

병리조직학적소견: 절제된 위에서는 위 유문부의 전벽부를 따라 5×2.8 cm의 궤양 용기형 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 조직학적으로 소세포암과 고등도의 분화(well differentiated)를 보이는 선암의 복합형 종양(collision tumor)이었다(Fig. 2A). 면역조직화학검사 상 대부분의 암종이 cytokeratin에 양성, chromogranin에 음성, leukocyte common antigen에 음성이었으며, 암종 중 소세포암 성분에 한하여 CD 56, Synaptophysin에 양성반응을 보여 위 소세포암과 위 선암의 복합형 종양에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2B, C). 암종은 위 점막하층까지 침범하였으며, 절연면에서의 암세포는 관찰되지 않았고, 48개의 림프절 중 20개의 림프절에서 전이가 관찰되었다(T1N3M0). 림프절에 전이된 종양의 조직학적 소견은 모두 소세포암이었다.

추적 관찰 소견: 수술 후 항암화학요법(Etoposide, Cisplatin)을 받던 중 수술 후 4개월에 시행한 전산화 복부단층 촬영상 복막 전이가 의심되었으나, 복강경을 이용한 조직검사 결

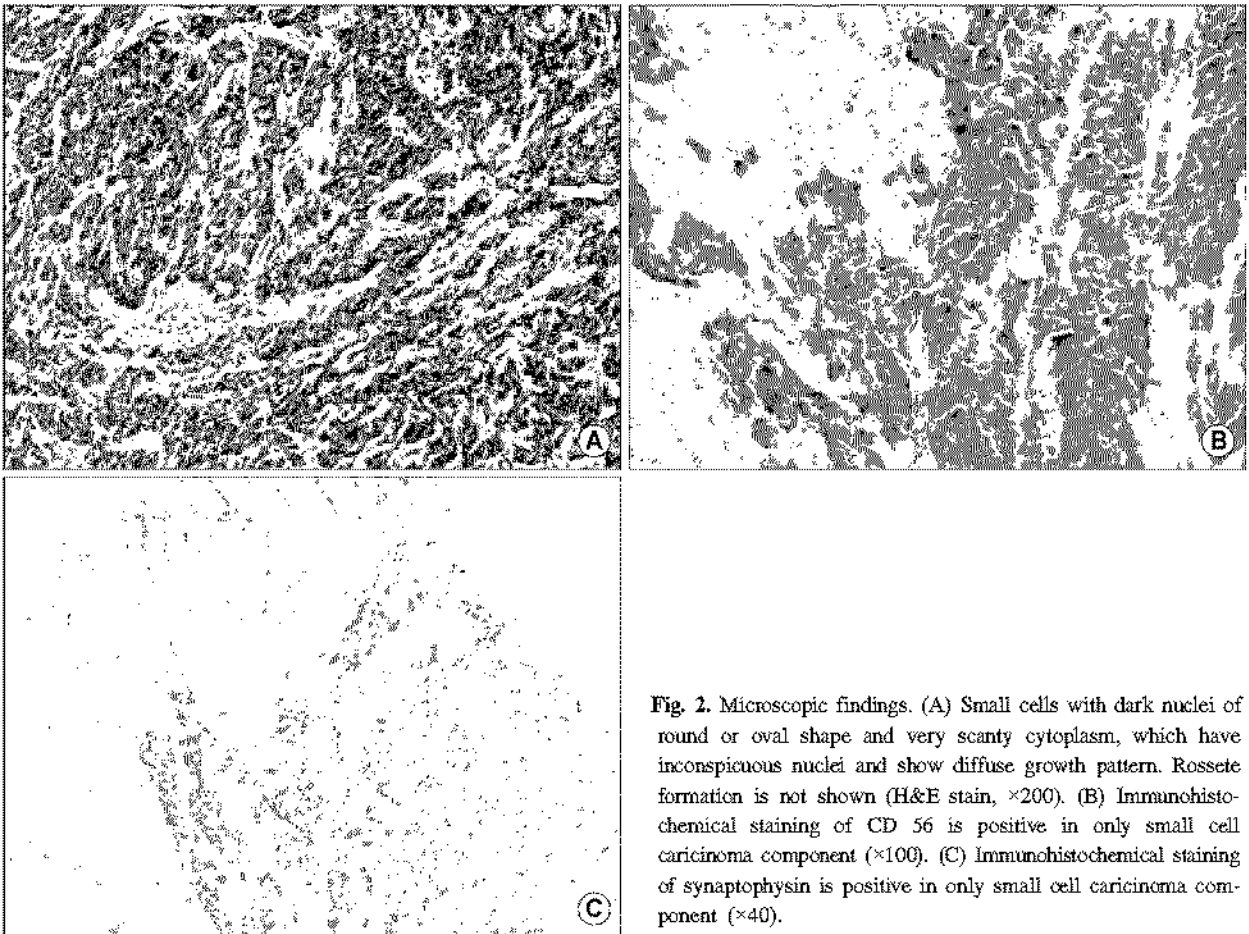


Fig. 2. Microscopic findings. (A) Small cells with dark nuclei of round or oval shape and very scanty cytoplasm, which have inconspicuous nuclei and show diffuse growth pattern. Rosette formation is not shown (H&E stain, ×200). (B) Immunohistochemical staining of CD 56 is positive in only small cell carcinoma component (×100). (C) Immunohistochemical staining of synaptophysin is positive in only small cell carcinoma component (×40).



Fig. 3. (A) Endoscopic finding of the stomach. Borrmann type II advanced gastric cancer with spontaneous bleeding is shown at prepyloric antrum. (B) UGI series of the stomach. Encircling mass is seen at antrum involving pylorus and duodenal bulb. (C) CT finding of the stomach. Contrast enhanced CT scan shows advanced gastric cancer in antrum with regional lymph node enlargement and perigastric fat infiltration.

과에서는 암의 전이소견을 발견할 수 없었다. 이후 Paclitaxel, Topotecan으로 화학요법을 바꾸었고 현재까지(21개월) 생존하고 있다.

증 례 2

환 자: 64세 남자

주 소: 내원 1개월 전부터 발생한 공복 시 심와부 저열감  
 현병력: 상기 주소로 시행한 위 내시경 및 조직검사 상 출혈 경향을 동반한 Borrmann 제 2형의 위 소세포암으로 진단 받고 수술을 위해 입원하였다(Fig. 3A).

과거력 및 가족력: 고혈압과 요산증이 있었고 가족력은 없었다.

이학적 소견: 복부 이학적 검사 상 특이 소견 없었으며, 전신에 특별히 만져지는 림프절이나 직장수지검사 상의 이상 소견 없었다.

임상병리학적 소견: 말초 혈액 검사 상 Hb 12.2 g/dl, Hct

37.8 Vol%, WBC 6,940/ul, PLT 271,000/ul이었고, 대변잠혈 반응검사 결과 양성이었으며, 이외에 다른 특이한 소견은 없었다. 암태아성항원은 1.9 ng/ml이었다.

방사선학적 소견: 위 두시 검사 상 위 유문부와 십이지장 구부를 침범하는 유문부의 Borrmann 제 3형 진행성 위암 소견을 보였다(Fig. 3B). 복부 전산화단층촬영에서는 위 주변의 림프절 비대를 동반하는 위 유문부의 진행성 위암 소견을 보였으나, 원격 전이 소견은 보이지 않았다(Fig. 3C).

수술 소견: 정중 절개로 개복하였고 복강 내에 복수, 유착, 간 전이, 복막 전이, 직장 전반의 소견은 없었다. 위 주변 림프절 비대가 관찰되었으며 특히 13번 림프절이 약 1.5 cm, 2 cm으로 비대해져 있어 동결절편조직검사를 의뢰하였으나 전이 소견은 없었다. 위의 소만곡과 전벽부에 걸쳐 전장부 위치에 직경 약 7 cm의 종괴가 만져졌으며 위 장막을 뚫고 나온 소견은 없었다. 위 아전절제 및 D2 림프절확청술 시행 후 Billroth 제 2형 문합을 시행하였다.

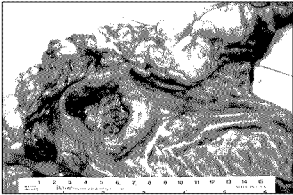


Fig. 4. Macroscopic finding. A 7×6 cm sized ulcerofungating mass on lesser curvature and antrum of the stomach has central ulceration and peripheral mucosal elevation.

병리조직학적 소견: 절제된 위에서는 소만곡과 전벽부에 걸쳐 크기 7×6 cm의 Borrmann type 제 2형의 궤양 용기형 병변이 관찰되었으며, 중앙 부위의 궤양이 심하고 주변부 짐막 조직은 용기되어 낭성변화를 일으키고 있는 소견을 보였다(Fig. 4). 조직학적으로 중간 세포(intermediate cell)에 가까운 소세포암이었으며, 세포질 역시 매우 적은 편이나 중례1에서 관찰되는 세포질보다는 풍부한 편이었다(Fig. 5A). 면역조직화학염색 검사 결과 CD56에 부분적인 양성, Chromogranin과 Synaptophysin에 전반적인 양성반응을 보여 위 소세포암으로 진단되었다(Fig. 5B-D) 암종은 고유근층까지 침범하였고 절연면에서의 암세포는 관찰되지 않았으며, 36 개의 림프관 중 1개의 림프관에서 전이 소견을 보였다(T2aN1M0).

추적 관찰 소견: 수술 후 항암화학요법(Etoposide, Cisplatin)

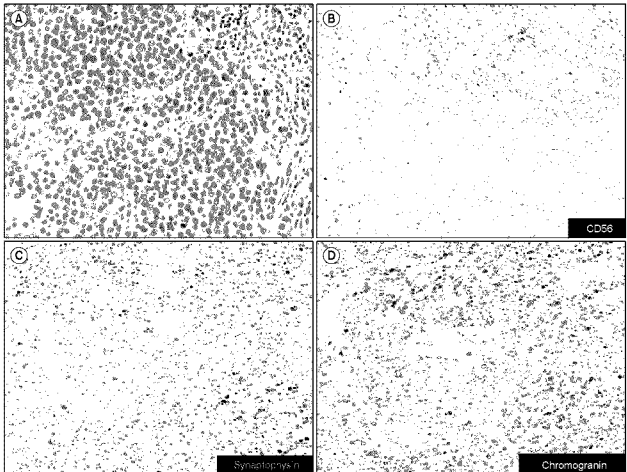


Fig. 5. Microscopic findings. (A) small cells which size nearly to intermediate cell have more abundant cytoplasm than Fig. 2A and contain vesicular nucleus. Organoid pattern or peripheral palisading is not shown (H&E stain, ×200). (B) Immunohistochemical staining of CD 56 is focal membranous positive (×100). (C) Immunohistochemical staining of synaptophysin is diffuse cytoplasmic positive (×100). (D) Immunohistochemical staining of CGA is diffuse cytoplasmic positive (×100).

을 시행 받고 있으며 현재까지(6개월) 재발 없이 생존하고 있다.

## 고 찰

위장관에 발생한 소세포암은 1952년 Mckeown(2)에 의해 처음 보고된 이후 2003년까지 544예가 보고되어 있으며, 그 중 약 70%가 상부 위장관에서 발생한 것으로 알려져 있다.(4) 원발성 위 소세포암은 이 중 3번째로 흔하며(11%) 전체 위암의 0.1%를 차지한다.(1,4) 보고 상으로는 1976년 Matsusaka(1)에 의해 처음 보고된 이후 2003년까지 단 38예만이 보고되어 있을 정도로 드문 질환이다.(5) 원발성 위 소세포암은 위의 상부 1/3에서 가장 호발하며(44.7%), 평균 호발 연령은 약 64세로 고령에 속한다. 남녀 비율은 2.8 : 1 정도로 남자가 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.(2,5)

환자의 증상으로 식욕부진이나 체중 감소 등의 전신 증상이 가장 흔하지만, 위장관의 소세포암의 경우 그 위치에 큰 상관없이 통증, 흑변, 폐색 증상이 흔하다.(6) 원발성 위 소세포암의 전이 방식은 다른 위장관에서의 소세포암과 비슷하여 대부분의 경우 진단 당시 국소 림프절 전이를 동반하고 있으며, 진단 당시 약 50%가 원격 전이 소견을 보인다. 가장 흔한 원격 전이 부위는 간이며, 원격 림프절, 뼈, 골수, 폐, 피부, 뇌 순으로 전이하는 것으로 보고되어 있다.(2,3,6)

진단방법으로 내시경 상, 소세포암의 점막하로 빨리 자라는 특성 때문에 흔히 점막하 종양으로 관찰되고 조직검사로 진단되는 경우는 전체의 약 40%로 수술 전 진단이 어려운 편에 속한다.(5,7) 그 이유로 환자의 증상이나 내시경 소견 및 방사선학적 소견에 있어 위 선암과 감별하기 매우 어려우며, 내시경을 통한 조직검사 상 미분화성 위암이나 림프종, 위 선암 등과의 감별진단이 어렵기 때문이다.(4,7,8) 원발성 위 소세포암은 형태학적, 조직학적으로 폐의 소세포암과 유사성을 가지며, 조직학적으로 소세포만으로 구성된 순수 소세포암과, 소세포암과 선암 또는 소세포암과 상피세포암과의 복합형 소세포암 두 형태로 분류할 수 있다.(8) 원발성 위 소세포암이 갖는 감별진단의 어려움은 소세포암의 다양한 분화도 및 복합형 소세포암에서의 선암 또는 상피세포 암의 존재 때문으로 생각되며, 이러한 복합형 소세포암의 빈도는 폐 소세포암에서보다 위 소세포암에서 그 빈도가 높다.(8) 원발성 위 소세포암에서 다방향 분화도를 갖는 복합형 소세포암의 경우 약 75%가 위의 중간 1/3 부위나 위 유문부에서 관찰되고, 이에 반하여 상부 1/3에서는 약 75%가 순수 소세포암이 관찰되는 것으로 알려져 있다.(8) 일반적으로 위장관에서 발생하는 소세포암의 약 절반 가량이 복합형 소세포암이며, 식도에서는 소세포암과 상피세포암의 복합형이 가장 흔하지만, 위를 포함한 다른 위장관에서는 소세포암과 선암의 복합형이 가장 흔하게 관

찰된다.(4,9) 특히 복합형 소세포암에서 선암 또는 상피세포 암은 광학현미경 소견상 소세포암 성분과는 독립적으로 위치하는 것으로 관찰되며 그 이행 부위 역시 비교적 명확하게 구분되는 것으로 보인다. 순수한 소세포암성분과 복합형 소세포암에서의 비소세포암 성분(non-small cell carcinoma elements)이 비록 같은 신경내분비학적 분화(neuroendocrine differentiation)를 보인다 하더라도 절대 같이 혼재하여 위치하는 경우가 없으므로 아마도 소세포암종과 이러한 저분화도의 신경내분비학적 종양은 서로 관계가 없을 것으로 보고된 바 있다.(4) 위 소세포암의 진단에 있어서 면역조직화학염색 방법이 많이 연구되고 있으며 일반적으로 chromogranin, synaptophysin, CD 56이 위장관의 소세포암 진단에 있어 양성반응을 갖는 지표로 많이 이용되고 있다.(4,9) 하지만 위의 조건이 소세포암 진단에 확진 조건으로 연구 입증된 바가 없으며 동시에 모두 만족시키는 경우가 드문 편이다. Arai와 Matsuda(8)의 보고에 의하면 암종의 소세포암 성분에 대하여 neuron-specific enolase (NSE), epithelial membrane antigen이 대부분 양성 반응을 보이고 keratin에 대하여는 일부분에서만 양성 반응을 보이며, chromograninA (CGA), carcinoembryogenic antigen (CEA)은 위의 소세포암 성분에서 양성 반응을 찾아보기 어렵다고 한다. 그러나 복합형 소세포암에서 선암 또는 상피세포암 성분에 대한 면역조직화학 지표로서는, keratin이나 epithelial membrane antigen 등의 epithelial marker, 선암 내강 면에서의 CEA 등의 양성반응을 들 수 있으나 CGA나 NSE에 대개 음성 반응을 보이는 것으로 보고하고 있어 진단에 어려움을 주고 있다.(8) 드물지만 전자 현미경을 이용한 신경내분비 과립(neuroendocrine granule)을 확인하는 방법도 소세포암의 진단에 이용되고 있다. 원발성 위 소세포암의 면역조직화학 염색의 최근 밝혀진 지표로서 thyroid transcription factor-1 (TTF-1), microtubule-associated protein-2 (MAP-2) 등이 보고되고 있다.(10,11) TTF-1은 폐 소세포암에서 양성(95%)을 보이지만, 폐 이외 장기의 소세포암의 경우 음성(92%)을 보이는 것으로 보고되었으며,(10) MAP-2에 대하여 신경내분비 종양(neuroendocrine tumor)과 미신경내분비종양(Non-neuroendocrine tumor)의 양성률을 보았을 때 각각 88.9%와 4.4%로 보고된 바 있다.(11)

위 소세포암의 병기 결정은 아직까지 특별히 확립된 방법이 없다. 크게 2가지 방식으로 TNM 병기 결정 방법(12)과 Veterans' Administration Lung Study Group의 방법 2가지가 제시된 바 있다.(13) 후자의 경우 주변 림프절 전이와 관계없이 일정 해부학적 부위에 암종이 제한되어 있는 경우 Limited disease (LD), 암종이 일정 해부학적 부위를 벗어난 경우는 Extensive disease (ED) 2가지로 분류할 수 있다.(13) 수술적 치료법이 제한적인 폐 소세포암의 치료에서와 같은 경우에는 Veterans' Administration Lung Study Group의 방법이 추천될 수 있겠으나, 그보다 다각적인 치료법이 모색되

어야 하는 경우는 TNM 병기 결정 방법이 더 효과적일 것으로 받아들여지고 있다.(4)

치료방법은 원칙적으로 아직까지 명확하게 제시된 방법은 없으나, 항암화학요법에 반응이 좋지 않은 선암 또는 상피세포암 성분이 폐 소세포암에서 보다 위 소세포암에서 더 많이 발견되므로 LD의 경우에는 항암화학요법과 수술적절제요법의 병행이 추천되는 추세이다.(4,7,8) 하지만 ED의 경우 수술적절제가 얼마나 도움이 되는지에 대하여는 아직 불명확하며, 항암화학요법의 시기 역시 명확하게 제시된 바는 아직 없다. 하지만 Casas 등(14)에 의하면 단독 수술적 절제는 사망률을 높이는 가장 위험한 요소라고 보고되어 있을 정도로 위 소세포암에서의 항암화학요법은 가장 중요한 치료법이라 할 수 있다. 위 소세포암의 항암화학요법은 아직 확립된 추천 요법이 없어 병원마다의 차이는 있지만 폐 소세포암에서의 항암화학요법(cisplatin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin 등)이 대체로 추천되고 있다.(2,4,5) 위 선암에서의 항암화학요법(5-FU나 mitomycin C 등)으로 치료한 경우 대체적으로 임상 경과가 좋지 못한 것으로 알려져 있다.(8) 방사선치료의 경우는 국소적인 반응이나 증상의 조절에 있어 반응을 보일 수 있지만 장기 생존율에 있어 큰 차이가 없는 것으로 보고되어 있다.(4,8,15) 위 소세포암이 신경내분비 종양의 특성을 갖는다는 점에서 방사선지표(radiolabelled)를 갖는 somatostatin 유도체를 이용한 치료법 역시 이론적으로 가능하지만 위장관 소세포암에서 아직까지 이를 이용한 뚜렷한 치료 성과가 보고된 바는 없다.(4)

임상 경과 면에 있어 위 소세포암은 매우 공격적인 성향을 지니며 그 예후 또한 불량하여, 진단 받은 환자 중 약 60%가 진단 받은 지 1년 이내에 사망한 것으로 보고되어 있다.(7) Casas 등(14)의 보고에 의하면, 위장관의 소세포암의 경우 예후 인자로 종양의 침습 범위(Extent of disease), 종양의 크기(tumor size), 보조 항암화학요법의 시행 유무(Addition of chemotherapy) 3가지를 들었으며, 이 중 가장 중요한 것은 종양의 침습 범위로서 LD와 ED의 경우 각각 평균 생존을 8개월, 3개월을 보고하였다( $P < 0.0001$ ). 종양의 크기의 경우 직경 5 cm 이하인 경우 평균 생존을 12개월을 보고하였고, 5 cm 이상인 경우 평균 생존을 4개월을 보고하였다( $P = 0.007$ ). 보조 항암 화학 요법의 경우 화학 요법을 실시한 경우 평균 생존을 20개월을, 실시하지 않은 경우 평균 생존을 5개월을 보고하였다( $P < 0.001$ ).

증례 1, 2 모두 LD에 해당하는 경우로, 수술로서 근치적 절제술을 시행하였고 종양의 크기가 5 cm 또는 그 이상인 경우이며 보조 항암 화학 요법을 적절히 시행 받은 경우라 할 수 있다. 증례 1의 경우는 앞서 제시된 Casas 등의 보고와 비교하여 더 좋은 예후를 보이고 있다.

## REFERENCES

- Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M. Oat cell carcinoma of the stomach. *Fukuoka Igaku Zosshi* 1976;67:65-73.
- McKeown F. Oat-cell carcinoma of the esophagus. *J Pathol Bacteriol* 1952;80:889-891.
- Shin DG, Kim BS, Jang SJ, Choi WY, Yook JH, Oh ST. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: A clinicopathologic study of 18 cases. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2003;3: 191-194.
- Brenner B, Tang L, Klimstra D, Kelsen, D. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2730-2739.
- Chaudhary UB, Taksey JD, Johnson RD, Lewin DN. Small-cell cancers and an unusual reaction to chemotherapy: Case 3. small-cell carcinoma of the stomach. *J Clin Oncol* 2003;21: 2441-2442.
- Matsui K, Kitagawa M, Miwa A, Kuroda Y, Tsuji M. Small cell carcinoma of the stomach: A clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1167-1175.
- Kusayanagi S, Konishi K, Miyasaka N, et al. Primary small cell carcinoma of the stomach. *J Gastroenterol hepatol* 2003;18:743-747.
- Arai K, Matsuda M. Gastric small-cell carcinoma in Japan: a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1998;21:458-461.
- Burke AB, Shekitka K, Sobin LH. Small cell carcinomas of the large intestine. *Am J Clin Pathol* 1991;95:315-321.
- Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1217-1223.
- Liu Y, Saad RS, Shen SS, Silverman JF. Diagnostic value of microtubule-associated protein-2 (MAP-2) for Neuroendocrine neoplasm. *Adv Anat Pathol* 2003;10:101-106.
- Vrouvas J, Ash DV. Extrapulmonary small cell cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7:377-381.
- Van Der Gaast A, Verwey J, Prins E, Splinter TA. Chemotherapy as treatment of choice in extrapulmonary undifferentiated small cell carcinomas. *Cancer* 1990;65:422-424.
- Casas F, Ferrer F, Farrus B, Casals J, Biete A. Primary small cell carcinoma of the esophagus: A review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer* 1997;80: 1366-1372.
- Bunn PA Jr, Lichter A, Makuch RW, et al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer: A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:655-662.