

위에 동시성으로 발생한 조기위암 및 위장관간질종양

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹병원병리교실

지성배 · 서경진¹ · 허 훈 · 전해명

전 세계적으로 위선암은 두 번째로 많은 암 사망의 원인을 차지하며 지역에 따라 유병률의 차이를 보인다. 한편 위장관 간질종양은 다양한 악성도를 갖는 드문 질환이다. 지금까지의 연구결과에 따르면 이 두 종양은 서로 상이한 발병기전을 가지고 있는 것으로 생각되며, 두 종양이 한 환자에서 동시성으로 발병하는 경우는 매우 드물다. 환자는 64세 남자로, 우연히 발견된 위의 종괴 및 궤양 병변으로 본원에 의뢰되었다. 수술 전 검사를 시행한 뒤 위전절제술을 시행하였고, 9 cm 크기의 위장관 간질종양 및 유문부의 조기위암이 동시에 존재하고 있는 것으로 확인되었다. 이러한 현상은 드물지만 위선암의 유병률이 높은 지역에서는 일어날 수 있는 일일 것으로 생각되며, 지금까지 보고된 문헌들에 대한 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 동시성 종양, 위장관 간질종양, 위암

서론

위암은 전세계적으로 암 사망의 원인 중 두 번째로 많은 것으로 알려져 있으며, 우리나라에서는 1999~2001년도 통계에서 남, 여 모두에서 가장 많이 발생하는 암으로 발표된 바 있는 반면 미국에서는 13번째 암 사망의 원인을 차지하는 것으로 알려져 있다.(1) 위에 생기는 악성 종양의 85~90%는 상피 기원의 위선암이 차지하고 있으며,(2) 위장관 간질종양은 위장관에 발생하는 중배엽기원의 종양 중 가장 흔한 것으로 52%가 위에서 발생하는 것으로 알려져 있고, 미국의 경우 1년에 약 2,000~5,000여가 발생하며 전체 위장관 악성종양의 1~3%에 불과한 비교적 드문 질환이다.(3) 저자들의 문헌 조사에 따르면, 동일한 환자의 위에서 서로 다른 부위에 위선암과 위장관 간질종양이 동시성으로 생기는 경우는 지금까지 6건의 증례보고를 통하여 13예가 알려져 있다.(4-9) 1960~70년대에 일본에서 위선암과 점막하 종양의 동시성 종양이 보고된 바 있으나 면역화학염색이 이루어지지 않던 시대의 보고이므로 위장관 간질종양인지

확인하기는 어렵다. 아직까지 우리나라에서 문헌보고된 바는 없는 것으로 생각된다. 저자들은 위 전정부의 상피내암과 함께 위저부에 중등도 위험의 위장관 간질종양을 동시에 가진 환자에서 위 전절제술을 시행한 드문 치험예를 경험하여, 기존에 보고된 증례들의 분석 및 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자는 64세 남자로 과거 수술력은 없으며 건강상 특별한 문제가 없었던 환자이다. 비스테로이드성 항염제 등의 약물 복용력은 없었으며, 평소 간헐적이고 경미한 상복부 불편감을 호소하고 있었다. 가족력에서도 특이사항은 없었으며 건강검진으로 시행한 위내시경에서 점막하 종양 및 조기위암으로 의심되는 병변이 함께 확인되어 수술받기 위해 입원하였다. 병색은 보이지 않았으며 복부는 부드러웠고 촉진 시 만져지는 종괴는 없었다. 혈액검사소견에서 이상소견은 없었으며 본원에서 시행한 내시경에서 위저부에 4×4 cm 크기의 정상점막으로 덮인 점막하 종양이 관찰되었고(Fig. 1A) 위 전정부-대만부위에 1.0 cm, IIc형의 조기위암

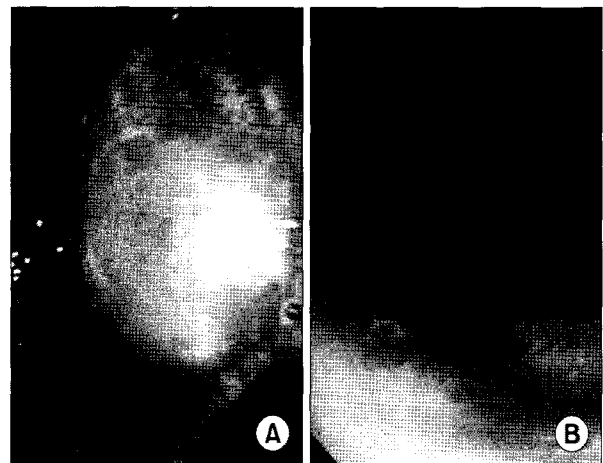


Fig. 1. At the fundus, a tan colored intraluminal protruding mass, which is mostly covered by intact mucosa, is noted (A). Also a 1.0 cm sized shallow ulcer at proximal antrum is shown, suspicious of EGC IIc (B).

책임저자: 전해명, 서울시 영등포구 여의도동 62번지
가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 150-713
Tel: 02-3779-1170, Fax: 02-786-0802
E-mail: hmjcon@catholic.ac.kr
접수일 : 2007년 10월 7일, 게재승인일 : 2007년 10월 16일

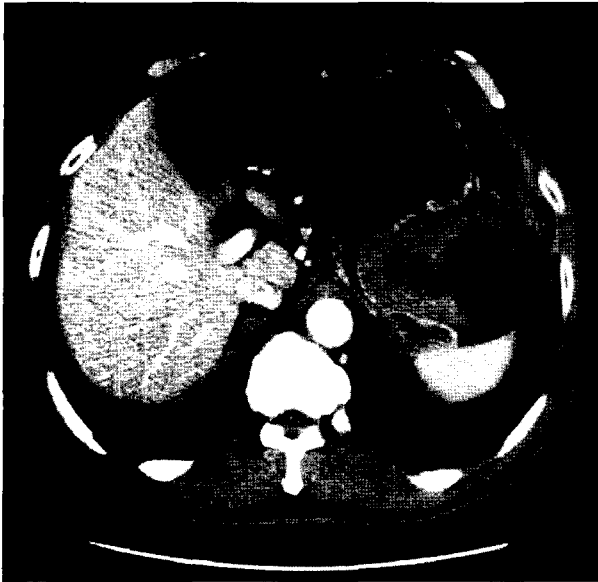


Fig. 2. Computed tomography of abdomen shows 8.5 cm-sized heterogeneously enhanced mass lesion at high body, most likely gastrointestinal stromal tumor.

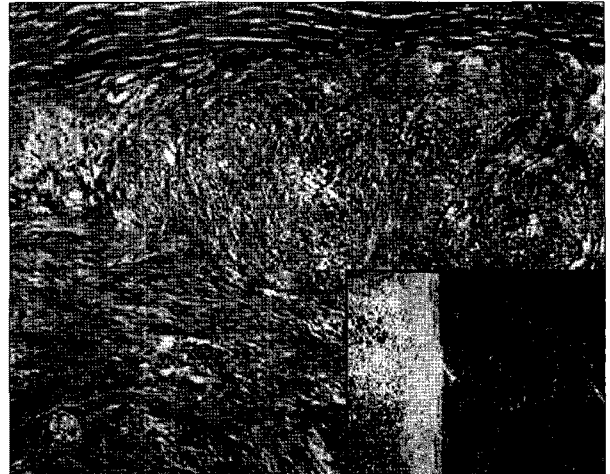


Fig. 4. The protruding mass (Fig. 1A) is a spindle cell type GIST, showing interlacing bundles and whorls of uniform spindle-shaped cells ($\times 100$, H&E stain) and tumor cells are showing strong positive expression of CD117 immunohistochemically (inlet).



Fig. 3. The intraluminal mass located at the fundus is a well circumscribed, pink colored nodule with rubbery consistency. The arrow indicates the early gastric cancer lesion at antrum.

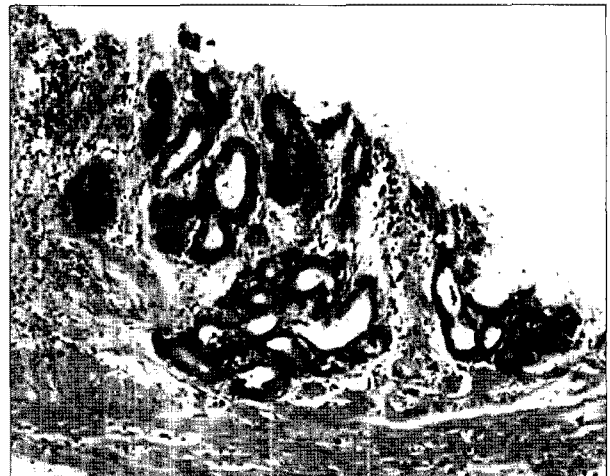


Fig. 5. The ulcerative lesion (Fig 1B): well differentiated tubular adenocarcinoma, composed of neoplastic tubules showing irregular branching and anastomosis ($\times 200$, H&E stain).

이 의심되는 병변(Fig. 1B)이 동시에 관찰되었다. 위점막 조직생검 결과 점막하 종양이 의심되는 병변에서는 만성염증 소견만 보일 뿐 암세포나 장상피 화생 등은 확인되지 않았으며 조기위암이 의심되는 병변에서 고분화도의 악성세포가 관찰되었다. 상부위장관 조영술을 추가로 시행한 결과 위저부-대만부위에 점막하 병변이 의심되는 소견이 보였다. 컴퓨터단층촬영에서는 위저부에 균일하지 않게 조영 증강되는 8.5 cm 크기의 점막하 종양이 관찰되었다(Fig. 2).

개복 수술 시야에서 위저부 대만-전벽 부위에 장막쪽으로 주변장기 침습소견이 없는 9.0×6.1 cm 크기의 돌출성 종괴가 관찰되었으며 전정부 대만부위에 0.5×0.3 cm 크기의 IIc형 조기 위암소견이 관찰되었다(Fig. 3). 복수 및 림프절 종대를 비롯한 다른 이상소견은 보이지 않았다. 식도-위 연결부위로부터 점막하 종양까지의 거리가 가까워서 위전절제술 및 루와이(Roux-en-Y) 식도-공장 문합술 및 2군 림프절 절제술을 시행하였다. 환자는 모든 수술조작을 잘 견디어 냈고 수술 중 합병증 없이 수술을 마쳤다. 환자는 수술 후 6일째부터 유동식을 시작하였으며 9일째 배액관을 제거하고 11일째에 건강한 상태로 퇴원하였다.

병리조직검사에서 전정부위의 조기위암 병변은 로렌

(Lauren) 분류의 장형에 해당하는 고분화도의 위선암으로 침윤 깊이는 기저막이 보존된 상피내암이었다(Fig. 4). 림프관, 혈관, 신경침습소견은 보이지 않았고 47개의 림프절을 수확하였으나 전이소견은 없었다. 위저부의 돌출성 병변은 9.0×6.1 cm 크기의 위장관 간질종양으로 유사분열이 0-1/50HPF에서 관찰되어 생물학적인 위험도는 중등도로 판단되었다.(10) 아형은 미분류형으로 판단되었으며 중등도의 다형성이 관찰되었고 괴사소견도 동반되어 있었다. 림프관, 혈관, 신경침습소견은 보이지 않았고 근위부 절제연으로부터 4 cm의 거리가 확보되었다. 면역염색결과는 CD117과 CD34 양성이었으며, 액틴(actin), 데스민(desmin), S-100단백에는 모두 음성이었다(Fig. 5).

고 찰

위선암과 위장관 간질종양이 동시에 같은 위치에 존재하는 대립형 종양(collision tumor)을 제외하고, 지금까지 문헌 보고된 증례들을 정리하면 Table 1과 같다.

전반적인 경향을 살펴보면, 우선 위선암의 위치는 분문부 1예, 위체부 3예, 전정부 6예 및 유문부 2예인 반면 위장관 간질종양의 경우 분문부 1예, 위저부 4예, 위체부 5예, 전정부 1예로 각 종양의 분포가 서로 다른 양상을 보였다. 총 14예 중 8예에서 위장관 간질종양이 위선암보다 근위부에 위치한 것으로 나타났으며, 위장관 간질종양이 위선암보다

원위부에 위치하는 것으로 확인된 경우는 2예에 지나지 않았다. 위선암의 병기와 위장관간질종양의 위험도는 각각 다양한 분포를 보이며 둘 사이에 특별한 상관관계는 존재하지 않는 것으로 생각된다. 저자들이 보고한 본 증례의 특징은 위선암이 상피 내암으로서, 여러 증례들 가운데 가장 조기 병변으로 나타난 반면 위장관 간질종양의 경우 가장 큰 크기를 보였다는 점이다. 식도-위 연결부위 내장의 안전한 확보가 가능하였다면 점막하 종양에 대해 췌기절제술을 시행하고 위선암에 대해서는 내시경점막절제술을 시행할 수도 있었을 것으로 생각된다.

위선암의 발암기전으로는 헬리코박터 감염에 의한 만성 염증-장상피 화생, MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)와 같은 발암물질, p53과 같은 암 억제유전자 염기서열의 변화, p16, RUNX3, hMLH1 등의 유전자의 프로모터 구역에 생기는 에피제네틱(eigenetic)한 변화,(11) 그리고 현미부수체 불안정성(12) 등이 거론되고 있다. p53은 로렌 분류의 미만형과 장형 모두에서 돌연변이를 보이며, 장형에서 주로 돌연변이가 관찰되는 유전자에는 *K-ras*, *APC*, β -*catenin* 등이 있고 미만형에서 주로 돌연변이가 관찰되는 유전자에는 *CDH1*이 있다.(13) 한편, 위장관간질종양은 위암에 비해 비교적 잘 밝혀져 있다. 즉, 4q11-21 좌위에 위치하며 세포막에 존재하는 성장인자수용체인 *c-kit* (CD117)의 유전자 돌연변이에 의한 활성화가 그 발병기전으로 생각되고 있으며 중배엽의 카할 중간엽 세포(interstitial cells of

Table 1. Clinical features of the patients with synchronous gastric adenocarcinoma and GIST

Case No.	Adenocarcinoma				GIST			
	Location	Size (cm)	Stage	Differentiation/ Lauren's classification	Location	Size (cm)	Mitosis (/50HPF)	Risk
*1	Antrum	5	T4N0	n-c	Body	2	2	Low
*2	Body	1	T1N0	n-c	Body	1	0	Very low
†3	Body	1.7	T1Nx	Signet ring cell	Fundus	1.1	n-c	n-c
†4	Antrum	5.7	T3N1	PD	Body	0.5	0	Very low
†5	Body	7.5	T2N1	MD	Cardia	0.6	0	Very low
§6	Cardia	4	T2N0	Intestinal type	Fundus	5.0	n-c	Borderline
§7	Antrum	2	T1N0	Diffuse type	Pylorus	6	n-c	Malignant
§8	Antrum	4	T2N1	Intestinal type	Antrum	5	n-c	Borderline
§9	Pylorus	1.2	T2N1	Intestinal type	Body	5	n-c	Borderline
§10	Antrum	2.0	T2N0	Intestinal type	Body	0.6	n-c	Benign
11	n-c	n-c	n-c	n-c	n-c	1.0	n-c	n-c
12	Pylorus	n-c	n-c	n-c	Fundus	4.5	n-c	n-c
¶13	n-c	n-c	T3N1	PD	n-c	2	5	n-c
**14	Antrum	0.5	TisN0	WD	Fundus	9	0-1	Intermediate

*Wronski et al.(3); †Lin et al.(4); ‡Bircan et al.(5); §Andea et al.(6); ||Agaimy et al.(7); ¶Rauf et al.(8); **Reported in this article. n-c = not commented; PD = poorly-differentiated; WD = well-differentiated.

Cajal)가 그 기원세포로 추정되고 있다.(14)

그 기원과 지금까지 밝혀진 발생기전이 서로 다른 두 종류의 종양이 동시성을 가지고 한 환자의 위에서 동시에 나타나는 현상에 대해 설명하려는 두 가지 가설이 제시되어 왔다. 먼저, 아직 밝혀지지 않은 어떤 유전자의 변이에 의해 공통적으로 일어나는 현상이라는 가설인데,(7) 가능성을 완전히 무시할 수는 없는 주장이지만 지금까지 밝혀진 발암 기전만으로는 두 종양 사이의 연결고리를 추측하기가 어려운 것이 사실이다. 두 번째는 기존의 실험에 근거하여 MNNG와 같은 발암물질이 아스피린이나 스트레스의 존재하에서 점막과 간질에 동시에 작용하여 발암과정을 일으켰으리라는 가설이다. 이 가설은 동물실험을 통해 입증된 바 있으나,(15) 이 가설이 옳다면 통계적 관점에서 살펴볼 때 우리가 알고 있는 것보다 훨씬 더 많은 위선암-위장관 간질종양의 동시성 내지는 이시성 종양이 지금까지 발견되었어야 하겠지만 매우 드물게 나타나는 것으로 보아 이 또한 쉽게 받아들여지는 어려운 가설이라고 생각된다.

따라서 저자들은 이러한 드문 현상이 위선암의 절대발생수가 많은 곳에서 드물게 일어날 수 있는, 통계적으로 가능한 사건이라는 설명에 무게를 두고 싶다. 이탈리아, 폴란드, 터키, 중국, 파키스탄, 한국 등 비교적 유병률이 낮은 것으로 알려진 국가에서 증례보고 된 것이 간접적인 증거라고 생각해볼 수 있겠다.

위선암과 위장관간질종양은 서로 상이한 기전을 통해 발생하는 것으로 생각되며 한 환자의 위에 동시성으로 생기는 원인에 대하여 아직까지 명확히 밝혀진 바는 없지만 공통된 유전자나 발암물질이 발병기전으로 작용할 가능성보다는 위암의 유병률이 높은 지역에서 확률적으로 일어날 수 있는 사건이라는 생각에 무게를 두는 바이며, 드문 증례를 경험하여 문헌고찰 및 기존 증례보고의 정리와 함께 보고하는 바이다. 본 증례는 지금까지 보고된 증례 가운데 처음으로 가장 조기암인 상피내암과 가장 큰 크기의 위장관간질종양이 동시성으로 존재하는 경우이다.

REFERENCES

- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
- Sidoni A. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:290.
- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-87.
- Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Cebulski W, Slodkowski M, Wasitynski A, Krasnodebski IW. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2006;12:5360-5362.
- Lin YL, Tzeng JE, Wei CK, Lin CW. Small gastrointestinal stromal tumor concomitant with early gastric cancer: a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12:815-817.
- Bircan S, Candir O, Aydin S, Baspinar S, Bulbul M, Kapucuoglu N, Karahan N, Ciris M. Synchronous primary adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach: a report of two cases. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:187-191.
- Andea AA, Lucas C, Cheng JD, Adsay NV. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:318-319.
- Agaimy A, Wuensch PH. Gastrointestinal stromal tumours in patients with other-type cancer: a mere coincidence or an etiological association? A study of 97 GIST cases. *Z Gastroenterol* 2005;43:1025-1030.
- Rauf F, Ahmad Z, Muzzafar S, Hussaini AS. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumor and gastric adenocarcinoma: a case report. *J Pak Med Assoc* 2006;56:184-186.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002;10:81-89.
- Waki T, Tamura G, Tsuchiya T, Sato K, Nishizuka S, Motoyama T. Promoter methylation status of E-cadherin, hMLH1, and p16 genes in nonneoplastic gastric epithelia. *Am J Pathol* 2002;161:399-403.
- Halling KC, Harper J, Moskaluk CA, Thibodeau SN, Petroni GR, Yustein AS, Tosi P, Minacci C, Roviello F, Piva P, et al. Origin of microsatellite instability in gastric cancer. *Am J Pathol* 1999;155:205-211.
- Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:651-674.
- Min KW, Leabu M. Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths. *J Cell Mol Med* 2006;10:995-1013.
- Cohen A, Geller SA, Horowitz I, Toth LS, Werther JL. Experimental models for gastric leiomyosarcoma. The effects of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in combination with stress, aspirin, or sodium taurocholate. *Cancer* 1984;53:1088-1092.

= Abstract =

Synchronous Occurrence of a Gastric Adenocarcinoma and a GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor): A Case Report

Sung Bae Jee, M.D., Kyung Jin Seo, M.D.¹, Hun Heo, M.D. and Hae Myung Jeon, M.D.

Departments of Surgery, ¹Pathology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

A gastric adenocarcinoma is the second most common cause of cancer deaths worldwide, but there are some geographical differences in its incidence. A gastrointestinal tumor is an uncommon disease with a wide spectrum of aggressive behavior. These two tumors have a distinct pathogenesis, and synchronous occurrence of an adenocarcinoma and a GIST (gastrointestinal stromal tumor) in the stomach is very rare. We report a case of synchronous occurrence of a gastric adenocarcinoma and GIST in a 64-year-old man. We performed the following tests: barium swallowing test, gastroduodenoscopy, and CT scanning. We performed a total gastrectomy, and a 9 cm-sized GIST at the fundus and a small early gastric cancer at the antrum were confirmed pathologically. Some explanations for this rare case exist, but in our opinion, the synchronous occurrence is a rare but probable event that can happen in an endemic area. We describe a case of synchronous occurrence of a gastric adenocarcinoma and GIST in the stomach, with a review of the literature. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2007;7:261-265**)

Key Words: Synchronous tumor, Gastrointestinal stromal tumor, Gastric cancer