

내시경 초음파 유도하에 세침흡인 세포검사로 진단한 위의 위장관 기질 종양 1예 보고

인하대학교 의과대학 부속병원 병리과, 소화기내과¹

김 루시아 · 김 형 길¹ · 주 영 채 · 박 인 서 · 최 석 진 · 한 지 영 · 김 선 희 · 이 돈 행¹ · 김 준 미

Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of a Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach -A Case Report-

Lucia Kim, M.D., Hyung Gil Kim, M.D.,¹
Young Chae Chu, M.D., In Suh Park, M.D.,
Suk Jin Choi, M.D., Jee Young Han, M.D.,
Sun Hee Kim, M.D., Don Haeng Lee, M.D.,¹ and
Joon Mee Kim, M.D.

Department of Pathology and Gastroenterology,¹
College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

논문접수 : 2008년 7월 21일
논문수정 : 2008년 9월 8일
게재승인 : 2008년 9월 10일

책임저자 : 김 준 미
주 소 : (400-711) 인천시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교 의과대학 부속병원 병리과
전 화 : 032-890-3984
팩 스 : 032-890-3464
E-mail address : jmkpath@inha.ac.kr

*이 논문은 인하대학교의 지원에 의하여 연구되었음.

We report here a case of a gastrointestinal stromal tumor (GIST) in the stomach that was diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (EUS-FNA). A 67 year old male patient underwent regular check-ups for five years due to the presence of a submucosal tumor that was found in the fundus of the stomach incidentally. EUS-FNA was performed to evaluate the tumor, which had increased in size from 1cm to 2.8cm. A cytologic smear revealed cohesive sheets or clusters of spindle cells with elongated nuclei. Immunohistochemical staining revealed a strong positive reaction for c-kit and CD34, without any reaction for smooth muscle actin and Ki-67. Therefore, a diagnosis of GIST was made.

(*Korean J Cytopathol* 2008;19(2):178-182)

Key Words : Gastrointestinal stromal tumor, Endoscopy,
Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology,
Immunohistochemistry

서 론

위장관기질종양 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)은 위장관에서 발생하는 중간엽 기원의 종양 중에서 가장 흔한 종양이다. 본 종양은 조직학적 조건에 따라 악성도의 차이가 있기 때문에 수술 전에 진단을 하고 다른 질환과 감별하는 것이 매우 중요하다. 그러나 위장관 기질종양은 대부분 점막하에 위치하기 때문에 위내시경으로 병변에서 검체를 채취하기 어려우므로 진단을 위해서 개복 수

술, 복강경을 통한 생검 또는 절제술 등 주로 침습적인 방법이 사용되어 왔다. 최근 위내시경을 하면서 동시에 초음파 검사와 세침흡인 세포학적 검사까지 할 수 있는 장비 (EUS-FNA)가 개발되어 점막하 종양을 진단하는데 매우 유용하게 사용된다. 저자들은 내시경 초음파 유도하에 세침흡인을 시행하고 세포 도말슬라이드를 만든 후 면역조직화학염색으로 진단한 위에 발생한 위장관 기질 종양 한 예를 보고하는 바이다.

중 려

임상 소견

67세 남자 환자가 혈변을 주소로 본원 소화기내과에 내원하여 내시경 검사를 받았다. 검사실 소견은 혈액학적 소견과 간기능 검사가 모두 정상이었다. 이 당시 위궤양과 1cm 크기의 위점막하 종양이 상부체부의 큰굽이에서 관찰되어 H. pylori 제균 요법을 시행한 후 추적 관찰을 하던 중 1년 10개월 후 위내시경 검사에서 점막하 종양의 크기가 약간 증가하여 EUS를 시행하였다. 위의 기저부에서 근육층에서 기원한 1.8 cm 크기의 종양이 관찰되어 수술을 권유하였으나 응하지 않았고 처음 발견 5년 후 종양은 2.8 × 1.4cm 크기로 증가하여 EUS-FNA를 시행하였다. EUS-FNA 장비는 Olympus GF-UCT 240 ultrasonic gastrovideoscope 였다. 22게이지 바늘(Wilson Cook)으로 FNA를 4회 시행하였으며 숙련된 병리사가 대기하고 있다가 도말하면서 세포 밀도가 충분하다고 판단될 때까지 FNA를 시행하였다. 세포학적 소견상 GIST로 진단 되었고 임상적으로 EUS 상 종양의 크기가 크지 않기 때문에 악성 위험이 낮을 것으로 추정되어 수술을 하지 않고 현재 추적 관찰 중이다.

세포 소견

도말 슬라이드의 세포 밀도는 전체적으로 낮았으나 저배율에서 배경이 매우 깨끗하였고 군데군데 세포가 밀집한 덩어리를 관찰할 수 있었다. 이러한 덩어리에는 응집하는 방추형 세포가 뺨뺨이 밀집하여 3차원적 세포덩이를 형성하였다(Fig. 1). 방추형 종양세포는 서로 나란히 배열하면서 다발을 형성하는 두꺼운 세포 덩어리를 만들었고 이러한 덩어리 주변에 흩어지거나 느슨히 배열하는 방추형 세포를 관찰할 수 있었다. 고배율에서 핵의 모양과 크기는 균일한 편이었고 핵은 길쭉한 방추형으로서 약간 굽거나 뒤틀린 모양으로 시가담배 모양 또는 끝이 약간 뾰족하였고 핵막이 균일하였다(Fig. 2). 염색질은 미세한 과립상으로 균일하게 분포하였고 핵소체는 뚜렷하지 않았다. 세포질은 풍부하고 방추형으로 경계가 불분명하였다. 유사분열은 관찰되지 않았다. 세포블러를 제작하였으나 혈액만 관찰되고 세포성분이 없었다.



Fig. 1. Tightly aggregated and loosely cohesive tumor cells present in clean background. The tumor cells are uniform and long spindling with ill-defined cytoplasmic border forming fascicular arrangement and nuclear palisading.(Papanicolaou stain).

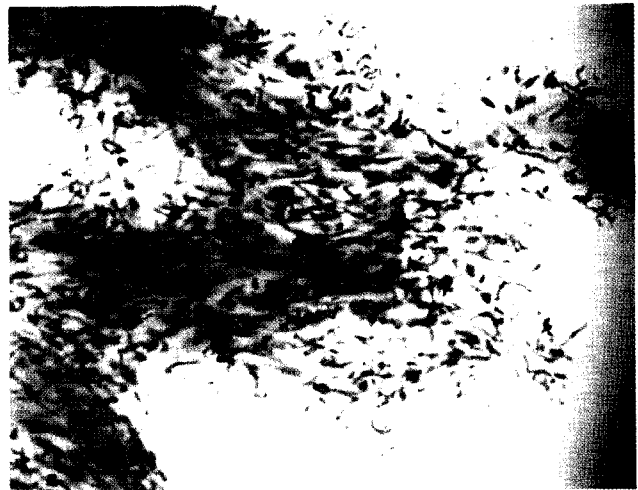


Fig. 2. The tumor cells show spindle cytoplasm with tapering both ends and bland looking elongated nuclei, fine chromatin, and inconspicuous nucleoli (Papanicolaou stain).

면역조직화학염색 소견

Papanicolaou 염색한 슬라이드를 탈색시킨 후 면역조직화학 염색을 시행하였다. 사용한 일차항체는 c-kit (DAKO, 500배 희석), CD34 (DAKO, 200배 희석), smooth muscle actin(SMA) (DAKO, 400배 희석) Ki-67 (DAKO, 150배 희석) 등이며 염색 과정은 다음과 같다. 1% acid alcohol로 2시간 정도 두어 탈색시킨 후 증류수로 수세한 다음 3% H₂O₂에 15분간 담근다. Tris buffer로 수세 후 1차 항체를 가한 후 한 시간 동안 반응시킨다. Tris

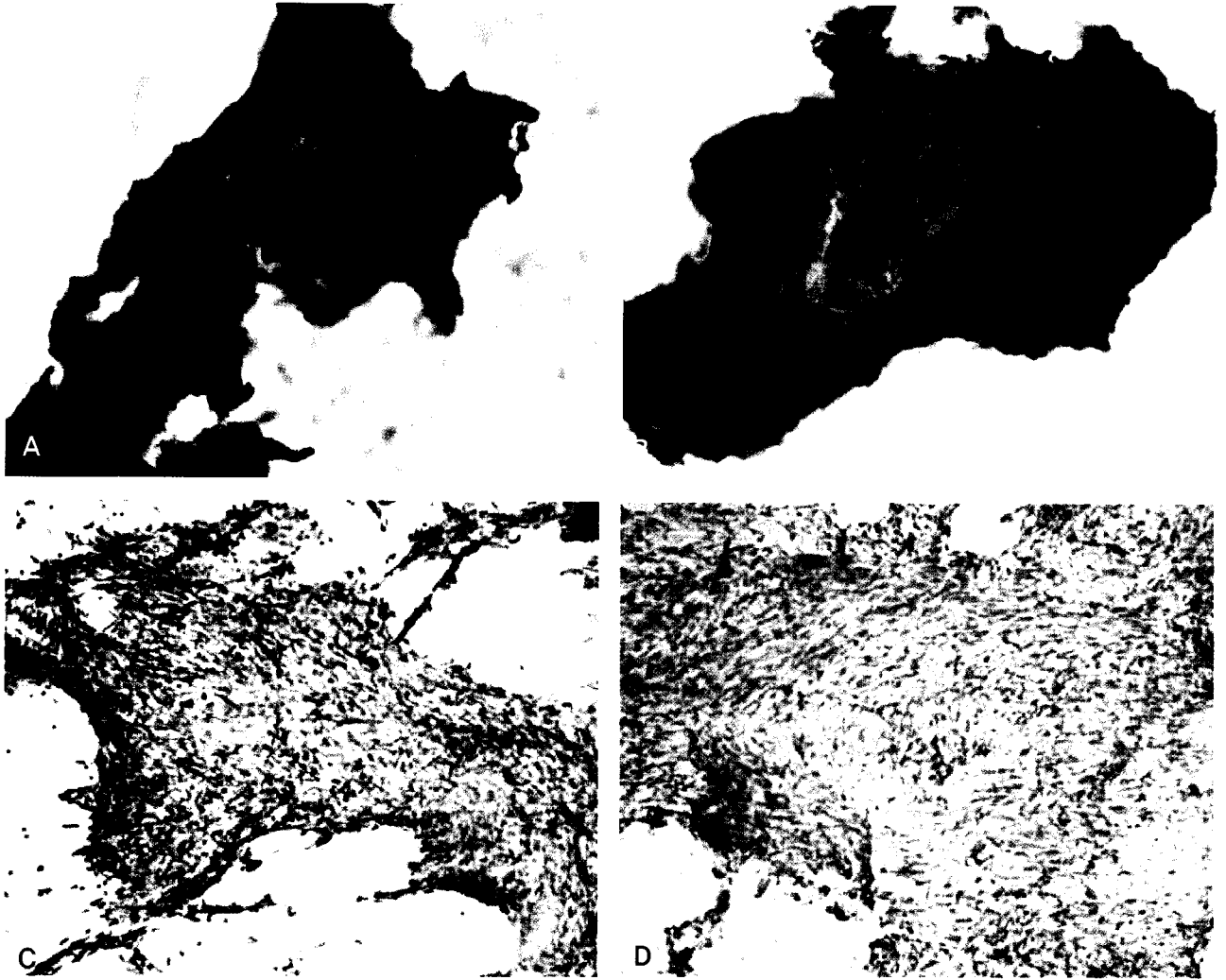


Fig. 3. Immunohistochemical staining reveals diffuse strong positivity of tumor cells for c-kit(A) and CD34(B) without any reaction for SMA(C) and Ki-67(D) (Immunocytochemical stain).

buffer 로 수세 후 2차 항체(DAKO Envision kit)를 가하고 30분간 반응시킨다. 흐르는 물로 수세 후 DAB로 발색하고 다시 흐르는 물로 수세 후 Hematoxylin으로 대조염색을 시행한다. 탈수 후 봉입한다.

면역조직화학 염색 결과 종양세포는 c-kit와 CD-34에 대해 매우 강하게 세포질에 양성을 나타낸 반면 SMA에 대해서는 음성을 나타내었다. Ki-67에 양성 세포는 관찰되지 않았다(Fig. 3). 이상과 같은 면역조직화학 염색에서 GIST의 특징적인 소견이 분명히 발현되었기 때문에 조직검사를 시행하지 않고도 GIST라고 확진할 수 있었다.

고 찰

GIST는 드문 종양이기는 하지만 위장관에서 발생하는

중간엽종양 중에서는 가장 흔하며 위, 소장, 대장 등의 벽과 때로 창자간막과 그물막에서도 발생한다. Cajal 사이질 세포에서 기원하는 종양으로 알려져 있으며^{1,2} 대부분의 종양에서 CD117양성을 나타내고 많은 경우 CD34에도 양성을 나타낸다.^{3,4}

본 종양은 점막하 또는 고유근층내에 위치하기 때문에 진단을 위하여 과거에는 내시경 생검이나 수술을 하여야 했으나 최근에는 내시경 초음파(EUS)를 하면서 세침흡인 세포학적 검사(FNA)를 할 수 있는 장비가 개발되어 진단에 획기적인 발전을 이루게 되었다. EUS는 위장관과 췌장에 발생한 질환을 진단하고 병기를 정하는데 매우 유용한 방법이며 특히 위장관의 어떤 층에서 발생한 병변인지 알 수 있고 병변의 경계와 침범정도를 알 수 있다. 그러나 EUS 영상만으로는 양성인지 악성인지를 확실히 구분하는데 한계가 있다. EUS 유도하에 세침흡인 세포학적 검사를 시행하

면 이러한 문제를 해결하는데 매우 큰 도움을 받을 수 있다. EUS-FNA는 주로 궤장 종괴나 림프절 종대에서 유용하게 사용되고 위장관 질환에서는 유용성이 덜한 것으로 알려져 있었으나^{5,6} 최근에는 위장관 종양의 EUS-FNA 검사 민감도, 특이도가 89%와 88%로 높게 보고되고 있다.⁷ Ando 등의 연구에서 EUS만 시행하였을 때 악성 GIST 진단 정확도는 78%였으나 EUS-FNA를 시행하고 면역조직화학 염색을 시행하면 91%로 증가한다고 보고하였다.⁸ 따라서 과거에 CT 또는 초음파 유도하에 경피적으로 시행하기 어려웠던 접근이 안되는 부위에 발생한 위장관 병변의 경우 EUS-FNA를 시행하는 것이 진단율을 높일 뿐 아니라 비용-효율 면에서도 우수하고 수술에 비해 덜 침습적이어서 많은 소화기내시경 의사들이 선호하는 방법으로 주목받고 있다.⁹ 그러므로 세포병리학적 입장에서도 새로운 분야로 인지하지 않을 수 없다.

진단적인 검체를 얻기 위해 필요한 흡인횟수는 병변의 위치와 특성 및 내시경의사의 숙련도에 따라 다르지만 보통 3~4회 시행한다. 본 예에서는 4회를 시행한 결과 종양의 크기가 2.5cm 정도로 크지 않았음에도 불구하고 도말된 슬라이드에서 상당히 많은 세포를 채취할 수 있었다. 다른 보고에서도 17예 중 전예에서 두 번의 흡인만으로도 매우 높거나 중등도의 세포밀도를 나타내는 검체를 획득할 수 있었다고 한다.¹⁰ EUS-FNA를 시행할 때 병리의사가 흡인된 검체의 세포 충실도를 즉석에서 판정하면 그렇지 않은 경우에 비해 만족스런 검체를 얻을 수 있다.¹¹ 저자들의 기관에서는 처음 EUS-FNA 기계가 설치되었을 때는 병리사가 옆에서 도말을 시행하고 즉시 Papanicolaou 염색을 시행하여 병리의사가 세포밀도를 확인하여 필요한 경우 더 시행할 것을 요청하였다. 그러나 이 방법은 병리사가 오랜 시간 현장에서 대기하여야하고 병리의사가 여러차례 세포 충실도를 판독해야하는 번거로움이 있어서 약간의 숙련 기간을 거친 후부터 현재는 세포병리사가 도말하면서 세포밀도를 감지하여 시술 의사에게 알려주고 필요시에만 염색하여 세포 충실도를 판단하여오다가 요즘은 내시경을 보조하는 간호사가 도말하고 있다.

GIST의 세포학적 소견은 비교적 전형적이다. 즉 방추형의 세포가 한쪽 방향으로 매우 밀집하여 흐르는 듯한 형태를 취하는 느슨한 세포 군집을 형성하며 이러한 세포는 긴 난원형 또는 방추형의 핵을 가지고 있고 핵막이 균일하고 매끈하다. 염색질은 미세하고 균등하게 분포하고 핵의 이형성과 다형성, 유사 분열 등은 드물다. 보고에 따르면 조

직학적으로 세포의 이형성과 빈번한 유사분열을 나타내는 악성인 GIST라 할지라도 세포도말에서는 뚜렷한 악성세포의 특징을 나타내지 않고 양성 GIST와 세포학적 차이를 관찰하기 어렵다고 한다.¹² 따라서 FNA 소견으로 GIST라고 진단할 수 있는 경우라 할지라도 그 악성도에 대한 판별이 어렵고 세포학적 소견으로 악성도를 예측할 수 있는 기준이 마련되어 있지 않다. Ando 등⁸은 EUS-FNA에서 GIST로 진단한 23예 중 3예에서 유사분열을 관찰할 수 있었으며 이러한 3예가 모두 악성이었다고 하였으며 EUS-FNA를 통해 채취한 조직을 이용하여 시행한 Ki-67 표시지수가 3% 이상이었던 6예가 악성이었으며 3% 이하였던 17예는 모두 양성이었다고 한다. 따라서 세포학적 소견으로 양성 GIST와 악성 GIST를 감별하는 데는 유사분열과 Ki-67 지수가 매우 중요하다고 생각된다. 그러나 악성 GIST라 할지라도 유사분열이 관찰되지 않는 경우가 많고 Ki-67 염색을 세포 도말 슬라이드에 시행한 것이 아니라 조직에서 시행한 것이기 때문에 향후 조직학적으로 악성도가 판정된 증례 중 FNA를 시행한 검체를 대상으로 좀 더 많은 연구가 필요하리라고 생각된다. 본 예에서는 세포학적 소견에서 이형성과 유사분열이 관찰되지 않았고 세포 도말에서 시행한 Ki-67 염색에서 양성 세포가 전혀 관찰되지 않았으며 종양의 크기도 2.8 cm로 작았기 때문에 악성 위험도가 낮을 것으로 생각하고 수술을 시행하지 않았다. 그러나 모든 GIST가 악성일 위험성을 내재하고 있음을 감안할 때 향후 본 환자에 대한 면밀한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

GIST와 세포학적으로 감별이 필요한 질환은 방추세포로 구성된 병변 즉, 평활근 종양, 섬유성 질환, 신경세포 종양 등이다. 이러한 방추세포 질환 외에 GIST가 상피양 모양을 보일 수 있으므로 글로무스 종양, 유암종 등도 감별해야 한다. 감별을 위해서는 면역조직화학염색이 도움이 된다.

세포블럭이 있으면 면역조직화학염색을 시행하기 쉽다. Gu 등¹³은 12예의 EUS-FNA를 시행한 GIST 환자 중 11예에서 세포블럭을 제작하였으나 3예(25%)에서만 진단적인 세포 성분이 관찰되었다고 한다. 본 예에서도 세포블럭을 제작하였으나 세포성분이 전혀 관찰되지 않았다. 그러나 세포검사에서 종양세포가 비교적 큰 덩어리로 도말되었기 때문에 이를 이용하여 면역조직화학염색에서 진단하는데 충분하였다. 이처럼 세포도말에서 직접 c-kit과 CD34 면역염색을 통해 GIST를 진단할 수 있었으며, 향후 Ki-67 염색

같은 면역조직화학염색 또는 돌연변이 검사 등을 시행하여 세포학적 검사만으로도 양성과 악성을 구별하는 기준을 마련할 수 있는 가능성에 대한 연구가 좀더 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD et al. Interstitial cells of Cajal as precursors for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:377-89.
2. Kindblom L-G, Rematti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
3. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117. *Mod Pathol* 2000;13:1134-42.
4. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, Ma CK, Gown AM. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994;2:89-93.
5. Williams DB, Sahai AV, Aabakken I, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999;44:720-6.
6. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
7. Vander Noot MR 3rd, Eloubeidi MA, Chen VK, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004;25:157-63.
8. Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:37-43.
9. Caletti G, Fusaroli P. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1999;31:95-102.
10. Chatzipantelis P, Salla C, Karoumpalis I, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A study of 17 cases. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:15-20.
11. Erozan YS. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1997;41:1645-6.
12. Fu K, Eloubeidi MA, Jhala N, Jhala D, Chhieng DC, Eltounm IE. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy-a potential pitfall. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:294-301.
13. Gu M, Ghafari S, Nguyen PT, Lin F. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. Cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol* 2001;25:343-50.