빠른 성장을 보인 위에서 발생한 위장관 간질종양

Gastrointestinal Stromal Tumor with Accelerated Growth Pattern in the Stomach

Kyu Re Joo, Woo Chul Chung, Kang-Moon Lee, Chang Nyol Paik, Kyong-Hwa Jun¹, Hyung Min Chin¹

Departments of Internal Medicine and Surgery¹, St. Vincent Hospital, College of Medicine, The Catholic University, Suwon, Korea

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract and can be benign or malignant. To date, there have been no clear standards for the preoperative assessment of GIST malignancy. Currently it is believed that tumors with diameter smaller than 2.0 cm is benign. Herein, we experienced two cases of GISTs that showed an accelerated growth pattern during the follow-up period. In both cases, the tumors were <2.0 cm in size initially and became larger unexpectedly. The resected tumors revealed GIST with intermediate risk and high risk of malignancy according to National Institutes of Health (NIH) consensus symposium. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2011;11:193-197)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor; Prognosis; Mitotic index

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원,
내과학교실, 외과학교실¹

주겨레, 정우철, 이강문, 백창렬,
전경화¹, 진형민¹

접수일 : 2011년 6월 14일

승인일 : 2011년 10월 13일

연락처 : 정우철

경기도 수원시 팔달구 중부대로 93

우편번호: 442-723

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원

내과학교실

Tel: 031-249-7137

Fax: 031-253-8898

E-mail: jwchulkr@yahoo.co.kr

서 론

내시경 검사에서 우연히 위장관 상피하 종괴가 발견되면 일반적인 조직검사로는 진단에 도움이 되지 않는다. 이전의 보고에 의하면 우연히 발견된 상피하 종괴의 대부분은 2 cm 미만의 작은 종괴이고 이 중에서 악성화 가능성이 있는 것은 위장관 간질 종양인 것을 감안할 때, 2 cm 미만의 위장관 간질 종양은 악성화 정도는 초저위험도로 분류된다. 따라서 2 cm 미만의 종괴에서는 특별한 치료없이 경과를 관찰하는 것으로 알려져 있다.¹ 그러나, 최근 2 cm 이하인 경우에서도 예외적인 경우를 보고하고 있어,² 현재까지는 종양의 크기 및 내시경 초음파, 양전자 방출촬영 등 여러 가지 검사들의 종합적인 분석을 이용하고 있지만 위장관 간질종양의 악성도를 정확하게 판단할 수 있는 기준을 정하지 못하고 있는 실정이다.³

저자 등은 우연히 발견된 무증상의 2.0 cm 미만의 위의 위장관 간질종양 환자들에서 비교적 짧은 시간 동안에 급

속히 성장한 두 개의 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

1. 증례 1

65세 남자가 상복부 불쾌감으로 인근 병원에서 실시한 상부위장관 내시경에서 소만부의 점막하 종양이 의심되어 내원하였다. 과거력에서 내원 26개월 전에 담낭 축농(gall bladder empyema)로 복강경 수술을 받았다. 당시 수술 전에 실시한 복부 전산화단층촬영에서 담낭 축농과는 별개로 우연히 위 소만부에 1.8 cm 크기의 외부로 성장하는 모양의 위장관 간질종양이 관찰되었다(Fig. 1A).

내원 당시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6°C이었다. 신체 검사에서 경부 림프절은 촉진되지 않았고, 흉부 청진에서 폐, 심음은 모두 정상이었으며, 상복부에 경한 압통이 있었으나 반발통은 없었다. 일반 혈액 검사에서 백혈구 5,900/mm³, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판

192,000/mm³이었고, 혈청 생화학 검사에서 총단백 7.8 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 총빌리루빈 0.5 mg/dL, AST 37 IU/L, ALT 42 IU/L 였다. 알칼라인 포스파타제와 γ -GT는 각각 425 IU/L 와 153 IU/L이었고, 그 외 공복시 혈당 93 mg/dL, 혈중 요소질소 18.2 mg/dL, 크레아티닌 1.2 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 3.5 mEq/L였다. 소변 검사는 정상이었다. 내원 당시 외래에서 실시한 상부위장관 내시경에서 위체부와 전정부 소만에 걸쳐 평활한 융기형 병변이 관찰되었고, 표면은 비교적 정상적인 점막으로 덮여 있었으며 병변의 주변에 가교 주벽(bridging fold)이 관찰되었다. 복부 전산화단층촬영에서는 이전에 관찰되었던 위 소만부의 종물이 8 cm으로 현저히 증가된 소견과 종물 내부에는 낭성 종괴로 보이는 병변이 함께 관찰되었다(Fig. 1B).

고위험군의 위장관 간질종양으로 진단하고 위아전절제술과 림프절 절제술을 실시하였다. 수술 후 8.0×5.0 cm 크기의 종양에 대해 조직검사와 면역조직화학염색을 실시하였고, CD117(+)과 CD34(+), 유사분열지수는 4/50 HPF인 중간위험군의 위장관 간질종양으로 진단하였다(Fig. 2). 현재 수술 후 30개월 동안 재발의 소견 없이 외래에서 관찰 중이다.

2. 증례 2

74세 남자가 만성 B형 간염으로 추적 경과 관찰 중에 인근 병원에서 실시한 상부위장관 내시경에서 위 분문부의 점막하 종양이 의심되어 내원하였다. 과거력에서 특이한 소견은 없었고, 내원 36개월 전, 건강 검진 당시 실시한 상부위장관 내시경에서 우연히 위 분문부에 0.6 cm 크기의 점막하 종양이 관찰되었다.

내원 당시 생체활력징후는 양호하였으며, 일반혈액 검사에서 백혈구 4,600/mm³, 혈색소 13.5 g/dL, 혈소판 193,000/mm³이었고, 혈청 생화학 검사에서 총단백 7.8 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 총빌리루빈 0.9 mg/dL, AST 23 IU/L, ALT 25 IU/L 였다. 그 외 공복 혈당 102 mg/dL, 혈중요소질소 22.7 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, Na 142 mEq/L, K 4.4 mEq/L였다. 외래에서 실시한 상부위장관 내시경에서 위 분문부와 체부 후벽에 걸쳐 융기형 병변이 관찰되었고, 표면은 비교적 정상적인 점막으로 덮여 있었다(Fig. 3). 내시경조음파와 복부 전산화단층촬영을 실시하였고, 4.7 cm 크기의 내부 음영이 균일하지 못한 점막하 종양이 관찰되었다. 그 종양은 위벽의 제4층인 근층에서 기원하여 위장관 간질종양이 의심되었다(Fig. 4).

Fig. 1. (A) Initial findings. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) image shows a small elevated lesion with a normal mucosal covering on the lesser curvature side of the gastric body. Abdominal computed tomography (CT) image show a homogenous mass, approximately 1.8 cm in maximum diameter (arrow). (B) Follow up images after 26 months of initial findings. ESD image shows a large protruding mass lesion in gastric body and antrum. CT image shows a heterogeneous cystic mass with wall thickening, approximately 8 cm in maximal diameter.

Fig. 2. Microscopic features of the resected specimen. (A) The tumor is predominantly composed of epithelioid cells (H&E staining, $\times 200$). (B) At high power field, mitotic figure is observed (H&E staining, $\times 400$). Both components were positive for c-kit (C) and CD34 (D).

Fig. 3. Endoscopic findings. At gastric cardia, small elevated lesion with normal covering mucosa is observed (left). After 36 months, the follow up endoscopic image reveals a huge protruding mass at cardia without mucosal lesion (right).

복강경 보조 하에 위의 췌기절제술을 실시하였고, 수술 후 4.7×3.7 cm 크기의 종양에 대해 조직검사와 면역조직화학

염색을 실시하였고, CD117(+)과 CD34(+), 유사분열지수는 12/50 HPF인 고위험군의 위장관 간질종양으로 진단하였다.

Fig. 4. Follow up images. (A) CT image shows a large lobulated mass at gastric cardia. (B) Endoscopic ultrasound which was conducted at 36 months after initial evaluation reveals a round and inhomogeneous mass with regular margins and largest diameter of 4.7 cm, connected with fourth proper muscle layer.

Fig. 5. Postoperative follow up image. (A) After 14 months of wedge resection, a lobulated mass at anastomosis site is observed. (B) On ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) image, there is strong uptake of FDG of the lesion (arrow).

수술 후 정기 검사를 해오다가 12개월에 실시한 복부 전산화 단층촬영과 양전자방출촬영(^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography, PET)에서 수술 접합부위를 중심으로 재발을 확인하였다(Fig. 5). 재수술은 환자가 거부하여 tyrosine kinase inhibitor인 Gleevec[®] (imatinib mesylate) 치료를 하고 있고, 현재 지속적으로 외래에서 경과 관찰을 하고 있다.

고 찰

위장관 간질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)은 모든 위장관 악성 종양의 0.1~3% 정도로 드물지만, 매우 다양한 임상 경과를 보이며 병기를 결정하고 예후를 예측하기가 어려운 질환이다.⁴ 일반적으로 수술 전에 전이가 없는 위장관 간질종양의 악성을 구별하는 것은 어려운 일이며, 현재까지 이것을 정확하게 예측할 수 있는 인자는 없지만, 유사분열지수와 크기가 가장 널리 사용되는 예측인자

이다. 병변의 크기가 5 cm 이상, 유사분열지수가 고배율에서 5개 이상이면 악성가능성이 높다고 알려져 있지만,⁵ 진단은 물론이고 유사분열지수를 정확하게 파악하기 위해서는 완전 절제를 통한 수술적인 방법이 선행되어야 한다.⁶ 따라서 임상적으로 수술 전에 악성도를 미리 알 수 있는 방법으로는 크기가 중요하게 작용하고 있고 치료 방침의 결정에도 가장 중요한 인자이다. 그러나, 실제로 위장관 간질종양의 크기가 악성을 예측할 수 있는 인자에 대해서는 대규모의 전향적인 연구가 부족한 상태이다. 특히 증례 1에서는 2 cm 미만의 병변이 불과 26개월 사이에 폭발적으로 크기가 증가하였지만 수술 후 조직 소견에서는 유사분열지수가 높게 나오지 않았고, 증례 2에서는 5 cm 이하의 병변이 고위험군으로 진단되었다. 따라서 단순히 수술 전 병변의 크기만을 기준으로 예후를 판별하기는 어려울 것으로 보인다. 이렇게 비교적 짧은 기간 동안 종양의 크기가 갑자기 증가하였을 때 생각할 수 있는 것은 발견 당시에 내시경만을 이용한 크기의 판단이 확실하지 않을 수 있다는 것이

다. 대부분의 위장관 간질종양은 내강과 외강으로 방추상의 모양으로 균일하게 자라지만, 일부에서는 외부로만 커지는 형태거나 장막하에서 줄기를 만들게 된다. 이러한 경우에는 내시경으로 관찰했을 때 실제보다 작게 측정할 수 있다.^{7,8} 그리고 그 외에도 유전자적인 변이를 동반한 경우는 비교적 종물의 크기가 작더라도 진행이 빠르고 전이를 동반하기 때문에 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.^{9,10}

내시경초음파는 위장관 간질 종양의 진단에 도움을 줄 뿐만 아니라 악성도를 예측하려는 목적으로 시행하고 있다. 현재까지 악성을 예측할 수 있는 내시경 초음파의 특징은 4 cm 이상의 크기, 불규칙적인 외측 경계(extraluminal border), echogenic foci, 낭종성 공간(cystic space)으로 요약할 수 있지만, 이중 크기를 제외한 나머지 요소는 관찰자 간에 주관적인 소견으로 객관화하기 어려운 부분이 있다.¹¹ 반면 PET의 경우는 병기의 결정이나 재발의 평가, 치료 효과의 판정에 유용할 것이라고 기대하고 있지만, FDG 음성인 위장관 간질종양이 약 20% 정도에서 나타나는 것으로 알려져 있어 진단에 있어서는 아직 권고할만한 단계는 아니다.^{12,13} 그러나 일부에서는 FDG 음성인 위장관 간질종양은 크기가 작고 균질한 밀도를 보이는 경우가 많으며, 전이를 동반하는 경우가 드물어 FDG PET에서 FDG 섭취의 여부가 악성과 양성을 예측하는데 도움을 줄 수 있다는 연구가 있다. 하지만, 아직은 대사 반응에 대한 기준이 완전히 확립되지는 않아 임상 적용을 위해서는 많은 수의 연구가 더 필요한 실정이다.¹⁴

우연히 발견된 위장관 상피하 종괴가 발견되었을 때 추적 관찰의 간격은 정해진 바 없다. 지난 연구에 따르면 3 cm 이하의 위장관 간질종양 환자를 추적한 결과, 24개월 후에도 내시경초음파 기준상 양성 위장관 간질종양 환자에서 크기의 변화가 없었다고 보고하여, 내시경초음파를 2년마다 추적 검사하는 것을 제시하였다.¹⁵ 그 외에도 환자의 나이, 건강상태나 환자의 순응도, 검사자의 악성 의심 정도를 고려하여 시행하여야 하며, 일반적으로 1년마다 내시경초음파로 추적 검사 후에 2년의 연속적인 내시경초음파 검사에도 크기 변화가 없다면, 추적검사기간을 늘릴 수 있다고 알려져 있다.¹⁶

결론으로 현재까지 위장관 간질종양의 예측 인자로 유사분열지수와 크기가 가장 널리 사용되고 있지만, 실제 임상에서 본 증례처럼 비교적 짧은 시간에 폭발적으로 증식하는 경우도 있고, 기준에 맞지 않는 증례를 경험하기도 한다. 이후에는 예후 인자에 보조적인 다른 검사와 분류법이 마련되어야 하고, 무증상의 저위험도 이하의 병변에 대해서도 추적검사의 방법이나 시기에 대한 전문가들의 합의와 지침이 있어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric sub-epithelial masses. *Gastroenterology* 2006;130:2217-2228.
2. Ryu CH, Kim JH, Park KS, et al. Malignant transformation of gastric gastrointestinal stromal tumor in 44 months observational period: a case report. *Korean J Gastrointest Endosc* 2010;41:21-25.
3. Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3:461-471.
4. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:377-389.
5. Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993;100:428-432.
6. Kim MH, Hur H, Kim SS, et al. Clinical characteristics and prognosis of gastrointestinal stromal tumors of stomach. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2006;6:146-153.
7. Kim YJ, Choi JH, Kim ES, et al. A case of a pedunculated exoluminal gastrointestinal stromal tumor in the stomach. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;35:332-336.
8. Lim YJ, Kim JJ, Lim HK, et al. Clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumor. *Korean J Gastroenterol* 2001;37:187-195.
9. Andersson J, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology* 2006;130:1573-1581.
10. Cho S, Kitadai Y, Yoshida S, et al. Deletion of the KIT gene is associated with liver metastasis and poor prognosis in patients with gastrointestinal stromal tumor in the stomach. *Int J Oncol* 2006;28:1361-1367.
11. Chak A, Canto MI, Rösch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;45:468-473.
12. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2008;13 Suppl 2:4-7.
13. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1619-1628.
14. Van den Abbeele AD. The lessons of GIST--PET and PET/CT: a new paradigm for imaging. *Oncologist* 2008;13 Suppl 2:8-13.
15. Lee SJ, Kim JO, Eun SH, et al. The endoscopic ultrasonographic survey of benign mesenchymal tumor in upper gastrointestinal tract. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;35:140-145.
16. Hwang JH, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal sub-epithelial mass. *Gastroenterology* 2004;126:301-307.