

위에서 발견된 해면모양의 종괴: 선암종으로 이행을 동반한 유문선종

국립암센터 위암센터, 병리과*

오명근 · 조수정 · 이준호 · 국명철* · 박석연*

A Spongiform Mass in the Stomach: Pyloric Gland Adenoma with a Transition to Adenocarcinoma

Myueng Guen Oh, M.D., Soo-Jeong Cho, M.D., Jun Ho Lee, M.D.,
Myeong-Cherl Kook, M.D.*, and Seog-Yun Park, M.D.*

Center for Gastric Cancer, Department of Pathology*, National Cancer Center, Goyang, Korea

증례: 69세 여자 환자가 건강검진에서 발견된 위종양으로 내원하였다. 과거력 상 2년 전에 충수절제술을 시행받았으며 관절염으로 개인병원에서 celecoxib 200 mg을 복용 중이었고, 가족력은 없었다. 내원 당시 혈압은 153/96 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.4°C였다. 신체검사상 특이 소견은 없었다. 일반혈액검사에서 백혈구 4,970/mm³, 혈색소 11.0 g/dL, 혈소판 261,000/mm³이었다. 혈청생화학검사에서 알부민 4.3 g/dL, 혈청 빌리루빈 0.4 mg/dL, AST 18 IU/L, ALT 8 IU/L, BUN 16 mg/dL, creatinine 1.2 mg/dL, Na

140 mEq/L, K 4.7 mEq/L로 정상이었다. 프로트롬빈 시간은 1.05 INR이었으며 CEA 2.0 ng/mL (정상범위 0-5.0), AFP 1.6 ng/mL (정상범위 0-12.0), CA 19-9 13.1 U/mL (정상범위 0-37), CA 72-4 1.3 U/mL (정상범위 0-4)이었다. 대변과 소변 검사 및 흉부단순촬영에서 특이 소견은 없었다. 상부위장관 내시경 검사에서 위저부에 목이 거의 없는 약 3 cm의 용종 모양의 종괴가 관찰되었다. 용종은 위에서 흔히 보이는 형태가 아니라 체모양 또는 표면에 작은 구멍이 있는 스폰지같은 모양이었다. 용종의 표면은 투명한 점액으로 덮여 있었으며

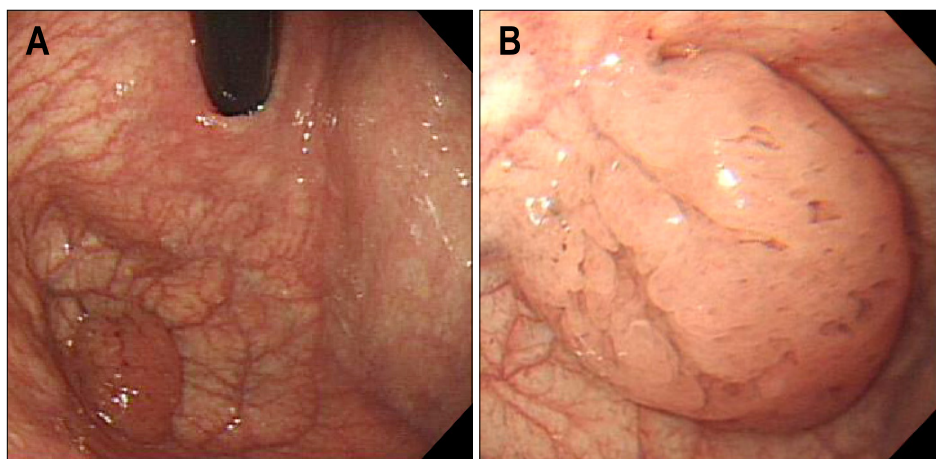


Fig. 1. Endoscopic findings. (A) About 3 cm sized polypoid mass sessile has been detected at gastric fundus. (B) The mass showed cribriform or sponge-like surface full of tiny holes. Its surface appeared to be greasy with transparent mucus.

연락처: 조수정, 411-769, 경기도 고양시 일산동구 마두1동 809번지
국립암센터 위암센터
Tel: (031) 920-1604, Fax: (031) 920-1289
E-mail: crystal522@ncc.re.kr

Correspondence to: Soo-Jeong Cho, M.D.
Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 809, Madu 1-dong, Ilsandong-gu, Goyang 411-769, Korea
Tel: +82-31-920-1604, Fax: +82-31-920-1289
E-mail: crystal522@ncc.re.kr

끈적끈적해 보였다(Fig. 1). 용종은 겸자로 잘 찢혀지지 않았고, 겸자를 이용한 조직검사 시에 조직 속으로 파묻혀 들어가며, 잘 부서지는 양상이었다.

복부 전산화단층촬영 상 위저부에 목이 거의 없는 약 3.5 cm 크기의 폴립양 종괴가 확인되었다(Fig. 2). 조직검사상 세포의 기저부에 타원 또는 원모양의 작은 핵과 약한 호산성을 띄는 세포질로 구성된 원주형 세포들이 단층으로 뺨뺨하게 배열되어 있는 유문선종이 관찰되었다. 일부에서 비교적 샘구조는 잘 유지되어 있으나, 핵이 커지고 진하게 염색되는 형성이상과 균일하지 못한 소와(foveolae)를 동반하는 고분화형 관상선암종이 관찰되었다. 면역화학조직염색에서 mucin 6 (MUC6)에 강한 양성을 보였으며 mucin 5AC (MUC5AC), human gastric mucin (HGM), CD 44에 양성 소견을 보였고 Mucin 2 (MUC 2), CD 10에는 음성 소견을 보였다. 진단은?



Fig. 2. Abdominal CT showed a 3.5 cm sized polypoid mass with a short stalk in the gastric fundus. Lymph node involvement or distant metastasis was not observed.

진단: 선암종으로의 이행을 동반한 유문선종

병변은 복부 전산화단층촬영 상 약 3.5 cm 크기로 조직검사에서 분화도가 좋은 선암종으로의 이행을 동반한 선종으로 내시경적 점막절제술이나 내시경적 점막하 박리술을 고려해 볼 수 있었다. 그러나 내시경 검사 시에 종괴는 목이 거의 없어 찢혀지지 않았으며 쉽게 부서지는 양상으로 위저부에 위치하여 내시경 시술로 병변을 제거하기 어렵다고 판단되어 위전절제술이 시행되었다. 수술 중 주위 조직이나 장기, 림프절의 이상 소견은 보이지 않았다. 수술로 제거된 위의 육안소견에서 위저부 내강 내로 돌출된 양상으로 약 3×3 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 3). 병변에 대한 Hematoxylin & Eosin 염색 후 현미경상 낭종성 확장소견을 보이는 샘이 다수 관찰되었다. 유문선과 같은 세포에 강하게 염색되는 MUC6를 이용한 면역조직화학염색에서 돌출된 병변 전체가 강하게 염색되었으나 위의 표피층인 오목상피(foveolar epithelium)는 염색이 되지 않았다. 병변 대부분의 세관은 이형성(atypism)이 없는 핵이 기저부에 나란히 정렬되어 있고 세포질이 내강의 안쪽을 향하는 원주상피세포로 구성되어 있었으나 일부에서는 핵의 이형성이 관찰되고 거치상(serration)의 상피세포 배열이 보이며 부분적으로 세관들이 복잡한 가지 형태를 이루는 양상으로 Vienna 분류 4.2 또는 4.3에 해당하는 소견이 관찰되었다(Fig. 4).

위선종에 대한 개념은 서양과 동양에서 차이가 있다. 서양에서는 상피세포들의 비정형 변화가 있는 경우에는 형성이상(dysplasia)으로 정의하였으며, 형성이상인 상피세포들이 경계가 비교적 분명하게 점막면으로부터 돌출된 병변을 선종으로 정의하였다. 하지만 일본을 포함한 동양에서는 형성이상과 선종을 구성하는 형성이상 상피세포는 동일하므로 두 병변을 같은 개념으로 간주하였다.¹ 이러한 선종은 서양의 경우 위에서 발생하는 용종의 약 10%를 차지하며 대부분은 장형(intestinal type)이었다.² 그러나 위선종은

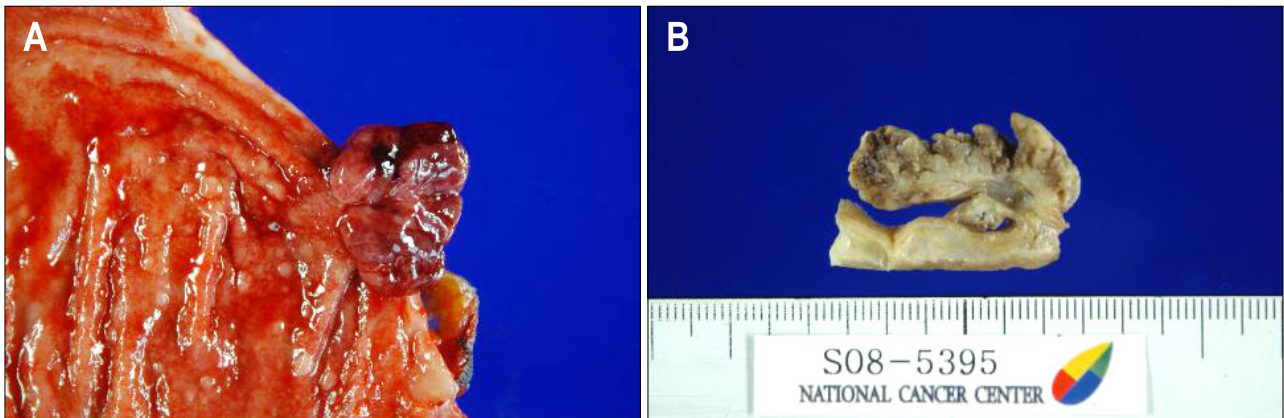


Fig. 3. Gross findings. (A) Polypoid lesion was detected at the resected stomach. (B) Polypoid mass was connected to the stomach by a short stalk with 1.5 cm sized base.

표면상피에 따라 장형 점액소(intestinal mucin)를 포함한 술잔세포(goblet cell) 또는 창자(intestine)에 분포하는 호산성과

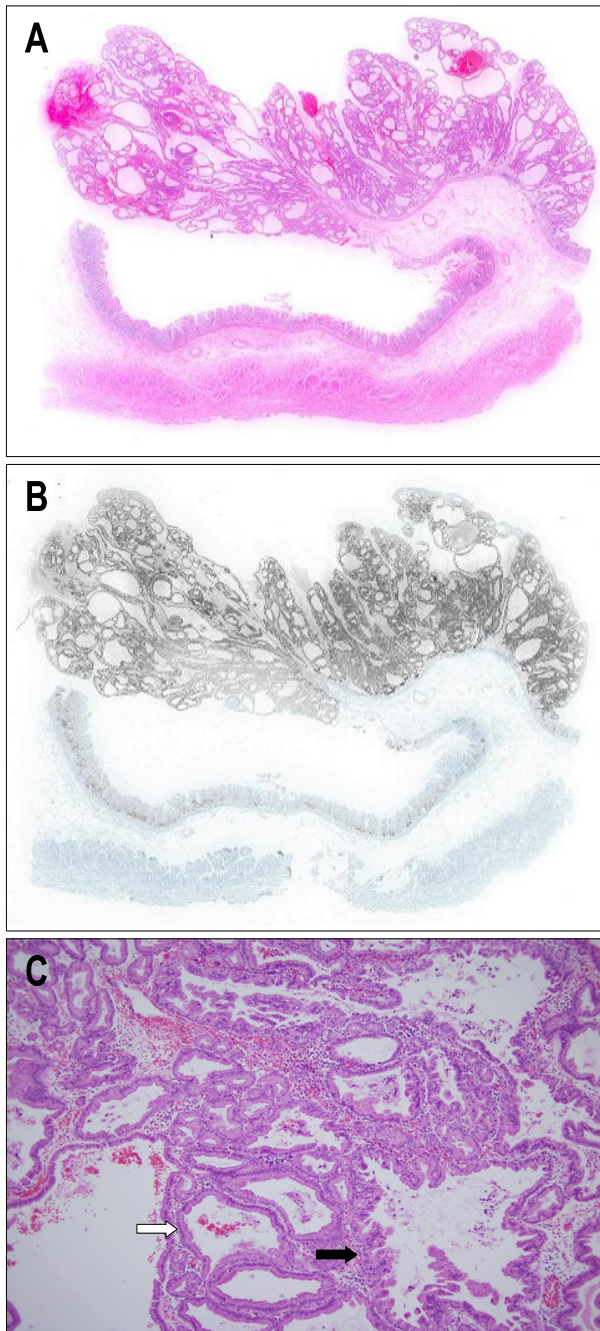


Fig. 4. Microscopic findings. (A) Polypoid mass consisted of cystically dilated tubules which are not fused or irregularly branched (H&E stain, $\times 1$). (B) Epithelial glands except gastric foveolar epithelium were strongly stained for MUC6 ($\times 1$). (C) Pyloric gland adenoma was composed of closely packed pyloric gland type tubules with a monolayer of cuboidal columnar epithelial cells containing pale to eosinophilic cytoplasm (white arrow). Pyloric gland adenocarcinoma had a nuclear atypism, serrated epithelial arrangement, and focal complex branching of tubules (black arrow) (H&E stain, $\times 100$).

립세포(paneth cell)로 구성된 장형(intestinal type)과, 중성 점액소(neutral mucin)를 포함한 위오목세포(gastric foveolar epithelial cell)로 되어 있는 위형(gastric type)으로 구분된다. 또한 위형은 위오목형(gastric foveolar type)과 유문선형(pyloric gland type)으로 세분할 수 있다. 하지만 장형선종의 술잔세포와 호산성과립세포들이 국소적으로 분포하거나 위형선종의 중앙세포에서 점액질의 생산이 전혀 없거나, 매우 국소적인 경우가 있어서 장형과 위형의 구분이 어려운 경우가 많다.³ 이처럼 위에서 발생하는 선종을 명확하게 분류하기가 어려우며 더욱이 유문선종은 그 특징에 대하여 알려진 것이 거의 없어 임상에서 유문선종을 진단하는 것은 어려운 것으로 생각된다.

유문선종은 1976년 Elster⁴에 의해 처음으로 보고되었지만 이는 선종처럼 보인 위점액선들의 과증식을 잘못 보고한 것이었다. 1990년 세계보건기구의 위암분류에서 위암과 비슷한 병변이라고 기술되었으며 이후 십이지장, 췌장, 담낭, 자궁경부 등에서 발생한 유문선종이 증례 형식으로 보고되었다. 2003년에 Vieth 등⁵이 처음으로 다수 환자를 대상으로 유문선종의 임상적 특징을 발표하였다. 유문선종으로 진단된 90명의 환자에서 발생위치를 살펴보면 위에서 발생한 경우가 77명(85%)으로 가장 많았고 십이지장 구부(8%), 담도(3%), 담낭(2%), 십이지장(1%)순이었다. 또한 2,778명의 위용종 환자 중 77명(2.7%)의 환자가 유문선종이었으며, 증식성 용종(hyperplastic polyp)을 제외하고 위점막에서 발생하는 장형 선종, 폴립양 선암종(polypoid)에 이어 세번째로 흔한 상피 신생물성 용종이었다. 위에서 호발부위는 체부와 위저부로 64%를 차지하였으며 위궁류부 8%, 전정부 7%, 각 부분의 경계 부위 5%였다. 임상적으로 여자(75%)와 노인(평균 나이, 73 ± 12 세)에서 호발하였고, 진단 시 평균 크기는 약 16 mm였다. 77명의 위유문선종 환자 중 23명(30%)의 환자에서 부분적으로 선암종으로의 이행이 관찰되어 절제가 필수적이라고 보고하였다. 2009년 Chen 등⁶이 위오목형 선종과 유문선종의 특징을 비교한 연구에 의하면 고령인 여성이거나 선종 주변 위점막이 장상피화생 및 자가면역 화생성위축성 위염(autoimmune metaplastic atrophic gastritis)을 동반한 경우에 유문선종이 호발한다고 하였다. 또한 고등급의 선종 및 선암으로의 이행을 동반한 경우가 위오목형 선종이 0%인 것에 비해 유문선종의 경우 58%로 매우 높았다. 장형인 경우에는 선종내에 고등급과 선암으로의 이행을 포함한 부분이 국내에서 각각 5.6%, 8.2%로 보고되었다.⁷ 이처럼 유문선종은 위오목형 선종과 장형 선종에 비해 악성으로 진행 가능성이 높으며 외국에서 발표된 발생률에 근거할 때 우리나라에서도 발생률이 없지 않을 것으로 판단되나 실제 국내에서 보고된 사례는 없었다. 이는 대부분의 선종이 장형선종으로 인식되어 왔으며 육안적인 소견으로만 분류하는 것이

쉽지 않고 질환의 특징에 대해 알려진 것이 거의 없기 때문이다.

한편 유문선종은 다른 선종들과 다르게 특이한 모양으로 인하여 때때로 독특한 형태의 증식성 용종으로 오인되기도 한다.⁶ 또한 국내에서 유문선종이 증식성 용종으로 오인되었다는 보고는 없었지만 조직학적으로 유문선종의 표층부는 심층부와 다르게 이형성이 없는 위오목세포들로 구성되어 있어 증식성 용종과 동일한 소견을 보인다. 따라서 내시경에서 증식성 용종으로 생각되는 병변이 발견되었을 때 겸자로 병변의 일부분 조직검사를 시행하여 병변의 심부가 포함되지 않았을 경우에는 실제로 유문선종임에도 불구하고 증식성 용종으로 오인되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 하지만 조직학적으로 증식성 용종은 풍부한 세포질 중성 점액을 포함한 위오목세포들의 증식을 특징으로 하며, 유문선종은 첨단 점액소(apical mucin)가 없는 미세한 간유리 세포질(ground glass cytoplasm)이 관찰되는 것으로서 구분될 수 있다. 증식성 용종은 유문선종과 다르게 다염색성의 형성이상 핵을 가지고 있지 않으며 유문선종에서 증명된 p53의 변이가 관찰되지 않는다.⁸ 또한 증식성 용종은 대부분 크기가 작을 때에는 정기적 추적 관찰을 하지만, 유문선종은 종양성 병변이기 때문에 육안적인 모양과 조직학적 소견만으로 두 질환이 구분이 되지 않을 경우에는 면역조직화학염색을 통한 진단이 필요할 것으로 생각된다.

최근 점액소 생화학(mucin biochemistry)의 발전은 선종을 이루는 상피세포 점액소의 세부적인 구별을 가능하게 하여 선종의 구분을 가능하게 했다.⁹ 샘 상피세포에서 분비되는 점액소는 분자량이 높은 당단백으로 상피 표면을 보호하는 중요한 역할을 하는 것으로 19개 이상의 점액소가 밝혀졌으며 분비형(secreted)과 막결합형(membrane-associated)으로 나눌 수 있다.¹⁰ 이들 점액소는 세포 및 장기에 따라 상이하게 발현되는데 위에서 대표적인 것은 MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 등이 있으며 CD 10, HGM 등도 진단에 도움이 된다. MUC1은 유문의 표층 상피와 목 부위의 점액세포, 유문샘 및 위 몸통의 산분비세포에서, MUC5AC는 주로 유문과 위 몸통의 소화세포에서, MUC6은 위 몸통의 목점액세포(mucous neck cell)와 유문샘에서, MUC2는 술잔세포에서 발현된다.¹⁰ 또한 CD 10은 장형 흡수 세포(intestinal absorptive cell)들에서 human gastric mucin (HGM)은 위 오목세포들에서 나타나는 표지자이다.¹¹ Nagata 등¹²은 58명의 유문선종 환자들을 대상으로 점액에 대한 면역조직화학염색에서 MUC5AC 38%, HGM 50%, MUC6 100%, M-GGMC-1 93%, MUC2 0%, 그리고 CD10 34%의 결과를 발표하였으며, Chen 등⁶의 연구에서도 모든 유문선종은 MUC6에 양성소견을 보였다. 따라서 유문선종이 의심되는 경우는 MUC6을 이용한 면역조직화학염색을 시행하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

유문선암종에서는 암세포의 미성숙과 불안정성때문에 MUC5AC와 MUC6가 동시에 양성 소견을 보일 수 있어 유문선종의 악성소견이 의심되는 경우는 동시에 면역조직화학염색의 시행과 함께 세포의 형성이상 소견을 확인하는 것이 필요하다. 본 증례에서도 Vienna 분류 4.2 또는 4.3의 형성이상이 관찰되었으며 MUC6, MUC5AC, HGM의 양성소견을 나타냈다. 또한 선암종에서 양성으로 나타나는 CD44에 대한 면역조직화학염색에서 양성 소견을 보였으며 MUC2, CD10에서는 음성 소견을 보였다.

위형선종 중 유문선종의 경우 약 30-58%에서 고도 이형성 병변 또는 선암종을 포함하고 있는 것으로 보고되었다. 따라서 유문선종이 의심될 때는 면역조직화학염색 등을 통한 감별진단이 필요하며 크기에 상관없이 조직검사서 유문선종의 소견을 보일 때에는 내시경적 절제술이 필요할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Kang HJ, Park DY, Kim KH, Song GA, Lauwers GY. Pathologic diagnosis of gastric epithelial neoplasia. Korean J Gastroenterol 2008;52:273-280.
2. Abraham SC, Park SJ, Lee JH, Mugartegui L, Wu TT. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. Mod Pathol 2003;16:786-795.
3. Abraham SC, Montgomery EA, Singh VK, Yardley JH, Wu TT. Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. Am J Surg Pathol 2002;26:1276-1285.
4. Elster K. Histologic classification of gastric polyps. Curr Top Pathol 1976;63:77-93.
5. Vieth M, Kushima R, Borchard F, Stolte M. Pyloric gland adenoma: a clinico-pathological analysis of 90 cases. Virchows Arch 2003;442:317-321.
6. Chen ZM, Scudiere JR, Abraham SC, Montgomery E. Pyloric gland adenoma: an entity distinct from gastric foveolar type adenoma. Am J Surg Pathol 2009;33:186-193.
7. Chung IS, Chung KW, Sun HS, et al. Clinicopathologic evaluation of endoscopic mucosal resection of early gastric carcinomas and gastric adenomas. Korean J Gastroenterol 1996;16:15-24.
8. Kushima R, Müller W, Stolte M, Borchard F. Differential p53 protein expression in stomach adenomas of gastric and intestinal phenotypes: possible sequences of p53 alteration in stomach carcinogenesis. Virchows Arch 1996;428:223-227.
9. Kushima R, Vieth M, Borchard F, Stolte M, Mukaisho K, Hattori T. Gastric-type well-differentiated adenocarcinoma and

- pyloric gland adenoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2006;9:177-184.
10. Jung CK, Song KY, Park G, et al. Mucin phenotype and CdX2 expression as prognostic factors in gastric carcinomas. *Korean J Pathol* 2007;41:139-148.
 11. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, et al. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in early differentiated-type tumors of the stomach: clinicopathologic significance and genetic background. *Clin Cancer Res* 2006;12:6469-6479.
 12. Nagata S, Ajioka Y, Nishikura K, et al. Co-expression of gastric and biliary phenotype in pyloric-gland type adenoma of the gallbladder: immunohistochemical analysis of mucin profile and CD10. *Oncol Rep* 2007;17:721-729.
-