

# 위장관 선종성 용종증에 병발한 직장-S상 결장의 소세포신경내분비 암종

- 1에 보고 -

한양대학교 의과대학 병리학교실 및 외과학교실\*

김완섭 · 홍은경 · 김강식\* · 이광수\* · 이종달

## Gastrointestinal Adenomatous Polyposis Associated with Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Rectosigmoid

- A case report -

Wan Seop Kim, M.D., Eun Kyung Hong, M.D., Kang Sik Kim, M.D.\*  
Kwang Soo Lee, M.D.\* and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology & General Surgery\*  
College of Medicine, Hanyang University

In adenomatous polyposis coli there are many colonic and extracolonic manifestations, and various combinations of these induce different clinical presentations and syndromes. We experienced a unique case of adenomatous polyposis of the large intestine and stomach in a 39-year-old man. In the colon, small cell neuroendocrine carcinoma rather than adenocarcinoma had developed, which did not contain adenomatous or carcinomatous foci. The adenomatous polyps in the colon were all small and sessile with no cancerous or precancerous change two years after the resection of the symptomatic gastric adenomas, even though the gastric adenomas were larger and showed dysplastic change. We think this case is another variant of adenomatous polyposis syndrome. (Korean J Pathol 1996; 30: 1040~1044)

**Key Words:** Adenomatous polyposis coli, Gastric adenoma, Small cell neuroendocrine carcinoma

### 서 론

가족성 대장 용종증이 관심의 대상이 되는 중요 이유는 발암과정의 다단계성 과정(multistep process)

을 잘 밝혀주는 모델로, 여러 암유전자가 단계별로 작용하여 형태학적 변형을 유도해서 결국 암종발생에 이르게 하는 선종-암종 귀결(adenoma-carcinoma sequence)의<sup>1,2</sup> 대표적인 예이며, 다양한 대장의 병변이 동반되어 종양 발생학적으로 매우 흥미로운 질환이라는 것이다. 특히 상부 위장관에 약 70%의 빈도로 여러가지 유형의 용종증 및 선암종이 동반됨이 보고되어 있으며, 위나 소장에도 유암종의 병소를 동반한 경우도 기술되어 있다. 병발하는 위선종의 경

접 수: 1996년 3월 15일, 게재승인: 1996년 7월 5일  
주 소: 서울시 성동구 행당동 산 17, 우편번호 133-792  
한양대학교 의과대학 병리학교실, 김완섭

우, 대장 용종의 숫적 분포와 비례하는 경향이 있으며, 위병변은 대장의 용종증 진단 후 또는 동시에 진단되는 경우가 대부분이다<sup>3-9</sup>. 저자들은 대장의 선종성 용종증이 진단되기 2년전 심한 이형성증을 동반한 다발성 위용종으로 위아전절제술을 받은 39세 남자에서 간절이로 먼저 발견된 소세포 신경내분비 암종의 원발부위를 찾던 도중 우연히 발견된 대장의 선종성 용종증을 경험하였다. 이에 저자들은 그 발현 양상이 전형적인 가족성 선종성 용종증과 다른점이 있고, 이런 유형이 가족성 선종성 용종증에서 발현될 수 있는 다양한 유형중에 특이한 한 변형으로 생각되어 보고하고자 한다.

### 증 례

환자는 39세 남자로 내원 2개월전 부터 발생한 상복부 통증과 체중 감소를 주소로 내원하였다. 상부 위장관 조영술상 위전정 근위부에 다발성의 결절성 병소가 있어 다발성 위선종의 진단으로 위아전 절제술을 시행하였다. 이 당시 바륨관장 검사는 시행하지 않았다. 절제된 위에는 크기가 다양한 여러개의 용기성 병변이 중앙부 함몰을 동반하면서 체부 및 전정부에 흩어져 있었으며, 가장 큰 것은 2.5×2.0 cm이었다(Fig. 1). 조직검사 결과 국소적으로 심한 이형성이 동반된 다발성 관상 선종으로 진단되었다(Fig. 2).

수술 1년 10개월 후에 다시 상복부 불쾌감, 소화 불량 등이 있어 내원하였다. 재입원시 시행한 위내시경에서 위체부 상부와 위-식도 경계 부위에 또 다시 발생한 다발성의 작은 용종들이 관찰되어 생검을 실시하였다. 조직소견은 관상선종이었으며 이형성 또는 악성 병변은 없었다. 복부 초음파 검사 결과 간 우엽에 2개의 고초음파성 병변이 발견되었고, 동맥 조영술을 시행하여 주로 주변에 강한 조영이 되고 중심부는 균일하지 않으며 중등도로 조영이 되는 2개의 종괴가 겹쳐서 관찰되었다. 이상의 방사선학적 소견으로 전이성 병변을 의심하고 간종괴에 대한 세침흡인 세포학적 검사를 시행하였다. 세포학적으로 비교적 작고 균일한 둥근 세포들이 개별적으로 흩어지거나 줄을 지어서 또는 선방과 비슷한 구조를 형성하며 도말되었다. 핵은 과염성이고 중등도의 이형성을 가지고 있었으며 둥글거나 난원형이었다. 거친 염색질과 1개 또는 2개의 작은 핵소체가 간혹 관찰되고 세포질은 거의 없었다. 이상의 세포학적 소견으로 유암종을 포함한 전이성 소세포 암종이 의심되어 원발병소를 찾던 중 바륨관장 검사상 직장-S상 결장 부위에서 6cm 크기의 장을 에워싸는 큰 종괴

와 더불어 맹장에서 직장까지 무수한 납작한 용종들이 발견되어, 대장 내시경을 통한 생검을 시행한 후 좌측 대장의 저위 전방 절제술 및 간 우엽 절제술을 실시하였다. 소장조영술을 시행하였으나 용종의 소견없이 정상이었다. 절제된 대장은 직장-S상 결장을 포함하는 길이 39cm의 분절로 0.5cm 내외의 무경

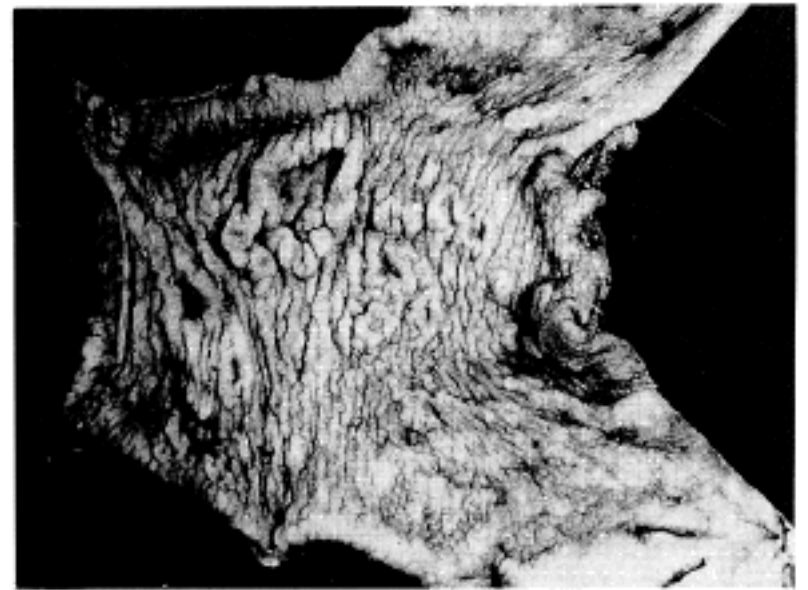


Fig. 1. Subtotally resected stomach reveals diffusely scattered several adenomatous polyp with central depression over the entire body and antrum.



Fig. 2. Low power view of gastric lesion. Tubular adenoma with severe dysplasia is seen.

성 폴립 370개가 고무 흔어져 있었으며, 가장 큰 용종은 0.7 cm이었다(Fig. 3). 직장-S상 결장 부위에 8.5 × 6.0 cm 크기의 내강으로는 궤양돌출형, 장표면으로는 다발성 결절을 이루는 환상형 종괴가 관찰되었다. 조직학적으로 종양은 비교적 작거나 중등도의 크기를 갖는 비교적 균일한 종양세포들로 이루어진 판, 소, 또는 육주의 형태를 취하고 주위조직으로 침윤하면서 상당한 영역의 괴사가 수반된 소세포 신경내분비암종의 소견이었고(Fig. 4A), 이 종양은 대장주위 연부조직까지 침범하여 커다란 종괴를 형성하고 있었다. 간혹 신경상피형의 로제트가 관찰되기도

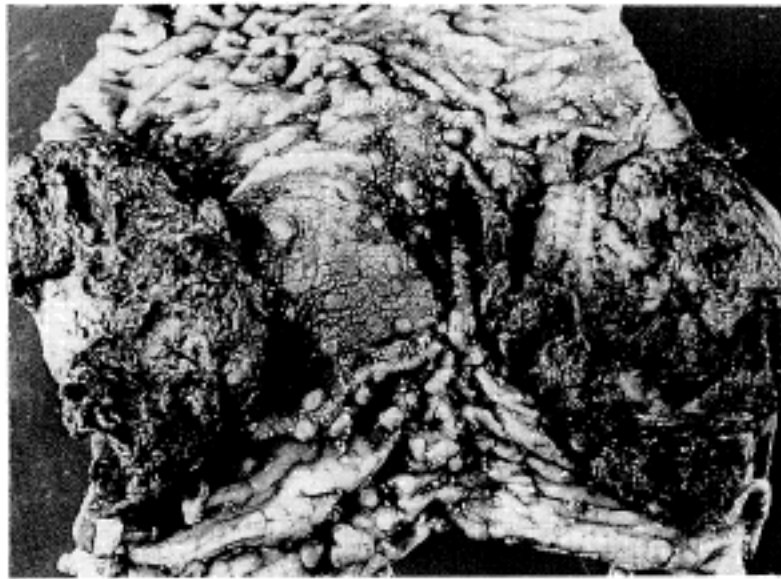


Fig. 3. Gross finding of the resected colon. Numerous small sessile polyps are distributed along the entire colon. A bisected ulcerofungating mass is noted in the rectosigmoid.

하였다. 기질은 치밀하게 근접된 세포소 주위를 회박한 탄성섬유가 둘러싸는 것부터 현저한 결합조직을 형성하는등 다양하게 존재하였다. 종양세포는 둥근것에서 각이지거나 방추형을 취하는등 모양에 있어 부동증이 뚜렷하였다. 핵은 대부분 과염성으로 거칠고 뭉쳐진 염색질을 가지고 있었으며 가끔 크고 수포성인 핵을 가지고 있었다. 핵소체는 거의 보이지 않았지만 일부 세포에서 한두개의 작은 핵소체가 관찰되었다. 유사분열은 자주 관찰되었다. 이들 종양세포는 Grimelius염색에 양성, NSE, Chromogranin염색에 부분적으로 양성소견을 보였다. 대장주위 연부조직에서 박리한 림프절 35개중 12개에서 전이가 있었다. 이 암종 병소에서 선암종 또는 선종의 부위는 관찰되지 않았다. 대장 전면에서 고무 관찰되었던 용종은 모두 선종성 용종이었으며 세포의 비정형성이나 이형성은 관찰되지 않았다. 절제된 간에서는 경계가 비교적 좋고, 괴사가 심한 6.0 × 6.0 cm, 4.0 × 3.5 cm 크기의 전이성 종양이 각각 Couinaud 간 구역 #5, #7에 존재하였고, 종양은 직장-S상 결장의 소세포 암종과 동일한 조직소견이었다(Fig. 4B). 환자의 가족력상 용종증의 병력은 확인할 수 없었다. 환자는 소화관외에서의 종양 병소는 없었으며 Gardner 증후군을 의심할만한 다른 소견들은 발견되지 않았다.

### 고 찰

1895년 Hauser<sup>10</sup>가 최초로 가족성 선종성 용종증 환자의 부검례에서 다발성 위선종이 동반됨을 보고

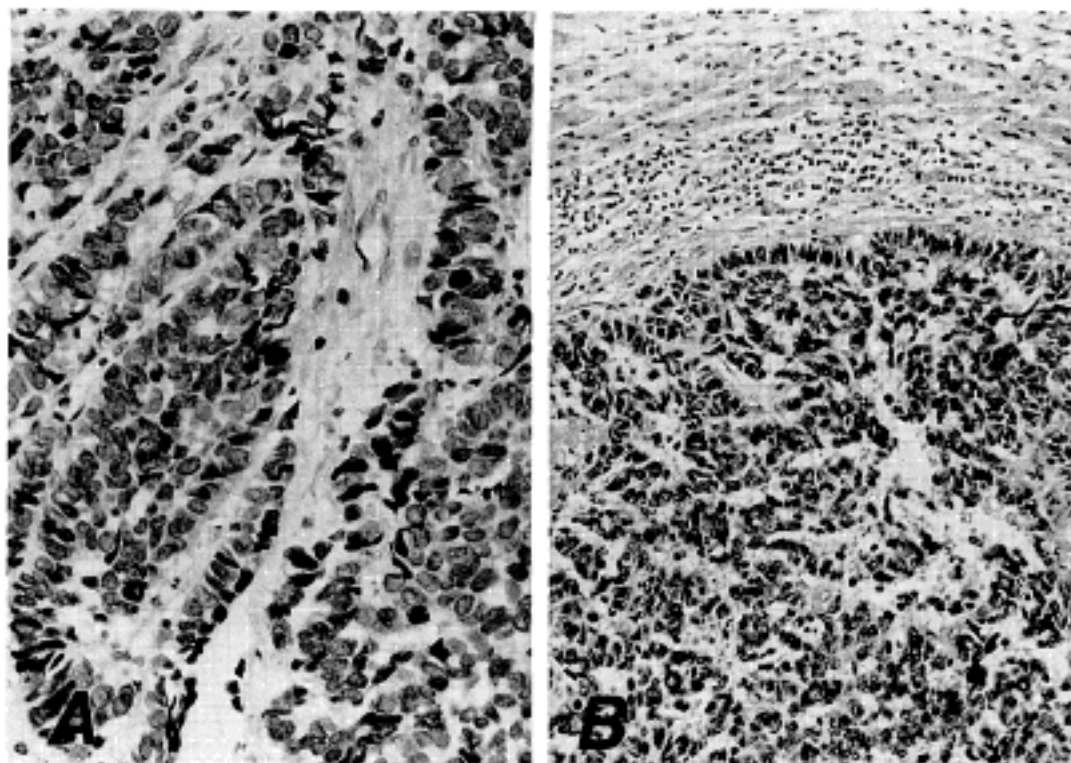


Fig. 4. Histologic findings of small cell neuroendocrine carcinoma of the rectosigmoid. Ribbon or trabecular arrangement is characteristic (A). Hepatic metastasis from small cell neuroendocrine carcinoma of the rectosigmoid (B).

하였고, 1962년 Murphy등<sup>11</sup>이 가족성 선종성 용종증 및 Gardner증후군 환자에서 생긴 위암종을 처음 기술한 이후 가족성 선종성 용종증 환자의 약 70%에서 여러가지 유형의 용종증, 선종 및 선암종이 위 및 십이지장에서 동반한다고 알려져 있으며 드물게 위의 미소 유암종이 발생한 경우도 보고되어 있다.<sup>3</sup> 현재까지 알려진 가족성 선종성 용종증과 관련된 대장의 악성병변으로는 십이지장 암종이 가장 흔하며 이외에 유암종, 위 및 소장외 선암종, 팽대부주위 암종, 간암 및 문맥계의 암종, 다발성 림프모양 용종, 고환의 배세포암종, IIB형의 다발성 내분비 종양, 부신 선종 및 암종 그리고 위저부 선 용종증등이 알려져 있다.<sup>12,13</sup> 병발하는 위선종의 경우, 대장 용종의 숫적 분포와 비례하는 경향이 있으며, 위병변은 시기적으로 대장의 용종증 진단 후 추적조사에서 발견되거나 또는 대장 용종증과 동시에 진단되는 경우가 대부분이다.<sup>3-9</sup> 그러나 위병변이 매우 많은 우리나라에서는 위선종이나 위암종에 의한 증상이 먼저 발현되어 진단되기도 하며, 본 예에서도 다발성 관상선종이 위에서 먼저 진단되었다. 본 예에서 위에서 다발성 관상선종이 발견되었던 당시에 면밀한 대장검사를 통하여 대장의 선종성 용종증의 이환 여부를 확인했어야 하나 시행하지 못하였다. 위선종이 선암종으로 직접 이행될 것인지에 대해서는 아직 확실한 정설은 없으나 가족성 선종성 용종증 환자의 위선종에서 선암종 병소를 포함하거나 선암종으로 진전된 예들의 보고가 있다.<sup>3,14,15</sup> 국내에서는 이등<sup>16</sup>이 가족성 선종성 용종증 환자 3예중 1예에서 이러한 변화를 보고하였다. 본 증례에서도 여러개의 위선종 중에서 특히 심한 이행성을 보이는 부분이 있어 위선종에서 선암종으로의 이행을 의심케 하였으며 이러한 변화는 통상 선종성 용종증의 대장에서 여러 선종들 가운데 일부에서 암종성 변화를 취하는 양상과 유사하였다.

본 예에서 특이한 점은 대장의 악성 종양이 통상의 선암종이 아니라 소세포 신경내분비 암종이란 점과, 환자의 나이가 39세임에도 불구하고 위절제 2년 후에 발견된 대장의 용종들이 모두 그 크기가 0.5 cm 내외로, 악성이나 전암성 병변의 가능성이 거의 없는 선종이란 점이다.

대장의 선종성 용종증에서 선암종이 발생하는 것은 질병의 경과 중 항상 나타나지만 본 증례에서와 같이 소세포신경내분비 암종이 발생한 경우는 보고된 바 없으며 종양 발생학적으로 매우 흥미로운 일이다. 대장에서 발생하는 미분화소세포 암종의 발생 빈도는 전체 대장암종의 1% 미만이다. 일반적으로

대장에서 발생하는 유암종 또는 신경내분비암종은 다방향성 분화가 가능한 미분화 간세포들이 종양성 전환한 것으로 알려져 있으며 특히 병소내에 점액을 분비하는 세포나 Paneth세포를 포함하는 경우일 때 그러하다. 일부 유암종은 소낭선 간세포 또는 상피하 내분비 세포복합체에서 발견되는 간세포에서 기원하기도 한다. Klappenbach등<sup>18</sup>은 8예의 복합성 암종-유암종의 면역조직화학적 연구를 통해 이들이 양측성 분화를 보이며 따라서 다능성의 간세포에서 기원한다는 가설을 제시했다. Mills등<sup>19</sup>은 대장에서 발생한 소세포 미분화암종 5예 중 4예에서 현저하게 융모선종을 종양내 구성성분으로 가지고 있었음을 보고했고 Moyana등<sup>20</sup>은 복합성 선종-유암종 2예에서 선종과 유암종 사이에 이행되는 부위가 관찰되는 1예를 보고하여 이러한 가설을 뒷받침하였다. 본 증례에서는 종양에서 세밀한 검색을 시행하였으나 선종이나 암종 병소와의 이행을 관찰하지 못하였다. 그러므로 본 증례의 소세포 암종은 선종에서의 이행 부위는 관찰되지 않았지만 선종에서 발생하였을 가능성과 선종성 용종과는 별개로 정상 점막에서 발생하였을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 대부분의 선종성 용종증은 통상의 선암종으로 악성 변화가 일어나지만 대장의 고립성 암종과 마찬가지로 드물게는 다방향성 분화가 가능하고, 이중 현저하게 신경내분비성 분화를 유발하여 소세포 암종이 발생하였을 가능성이 있다. 그러나 선종성 용종이 모두 0.5 cm 내외로 암종 병소를 전혀 갖고 있지 않는 점으로 소세포 암종이 정상 점막에서 de novo로 발생하였을 가능성도 있다. 이러한 소세포 신경내분비암종의 발생은 선종에서의 이행 여부에 관계없이 가족성 선종성 용종증의 다형성(pleiotropic) 표현의 특이한 한 발현이라 할 수 있다. 본 예에서 대장의 선종에서 암종 또는 전암성 병변이 관찰되지 않고, 그 크기가 균일하게 작은 것으로 미루어서 이러한 소세포 암종의 발생은 통상의 선종성 용종증에서 밟게되는 유전자 변이의 단계와는 다른 유전자에 의한 경로로 발생하였을 가능성이 있다. 또한 환자의 연령에 비해 대장 용종들이 매우 크기가 작고 전암성 병소가 관찰되지 않는 점도 이러한 추정을 뒷받침한다. 이는 추후 이러한 증례들의 축적과 대장병변의 유전자 변이에 대한 분자생물학적 연구로 밝혀지리라 생각된다. 본 예는 대장의 용종증에 앞서 다발성 위 선종을 발견, 절제하였으며, 병발한 소세포 암종의 간접이로 원발 병소를 찾던 중 용종증이 우연히 발견된 경우로, 가족성 선종성 용종증의 특이한 한 발현이라 할 수 있다. 환자는 추적조사 중 잔존 위에서 다발성 용종의

발생이 다시 관찰되었고, 대장의 선종성 용종의 병소가 많이 남아있는 상태이므로, 앞으로 위 및 대장 병소의 암종 발생에 대한 추적조사가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Morson BC. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc Roy Soc Med* 1974; 67: 451-7.
2. Helwig EB. Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1959; 2: 5-17.
3. Watanabe H, Enjoji M, Yao T, Ohsato K. Gastric lesions in familial adenomatosis coli. Their incidence and histologic analysis. *Hum Pathol* 1978; 9: 269-83.
4. Halsted JA, Harris EJ, Bartlett MK. Involvement of the stomach in familial polyposis of gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1950; 15: 762-70.
5. Ranzi T, Castagnone D, Velio P, Bianchi PA, Polli EE. Gastric and duodenal polyps in familial polyposis coli. *Gut* 1981; 22: 363-7.
6. Sivak MV Jr, Jagelman DG. Upper gastrointestinal endoscopy in polyposis syndromes; familial polyposis coli and Gardner's syndrome. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 102-4.
7. Utsunomiya J, Maki T, Iwama T. et al. Gastric lesion of familial polyposis coli. *Cancer* 1974; 34: 745-54.
8. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 783-5.
9. Ranzi T, Campanini MC, Velio P, Bianchi PA. Long term follow-up of upper gastrointestinal tract polyposis in 15 patients with familial adenomatous polyposis and Gardner's syndrome. *Gastroenterology*. 1989; 96: A407(abstr).
10. Hauser G. Über Polyposis intestinalis adenomatosa

und deren Beziehausen zur Krebsentwicklung. *Arch Klin Med* 1895; 55: 429-48.

11. Murphy ES, Mireles MV, Beltra'n AO. Familial polyposis of the colon and gastric carcinoma. Concurrent conditions in a 16-year-old boy. *JAMA* 1962; 31: 1026-9.
12. Perkins JT, Blackstone MO, Riddel RH. Adenomatous polyposis coli and multiple endocrine neoplasia type 2b. *Cancer* 1985; 55: 375-81.
13. Fenoglio-Preiser CM, Pascal RR, Perzin KH. Tumors of Intestine. Second series, fascicle 27. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology 1990; 151-9.
14. Desigan G, Wang M, Dunn GD, Halter S, Vaugham S. Intramucosal gastric carcinoma in a patient with familial polyposis coli. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 19-22.
15. Iida M, Yao T, Itoh H. et al. Natural history of fundic gland polyposis in patients with familial adenomatous coli/Gardner's syndrome. *Cancer* 1988; 61: 605-11.
16. 이승숙, 김우호, 김용일. 대장의 가족성 폴립증 환자에 병발된 위-십이지장 선종 및 선암종. 3예의 임상-병리학적 분석. *대한병리학회지* 1993; 27: 263-7
17. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussay HJ. Upper gastrointestinal cancer in Familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988; 1: 1149-51.
18. Klappenbach RS, Kurman RJ, Sinclair CF, James LP. Composite carcinoma-carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 137-43.
19. Mills SE, Allen MS, Cohen AR. Small cell undifferentiated carcinoma of the colon. A clinicopathological study of five cases and their association with colonic adenomas. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 643-51
20. Moyana TN, Qizilbash Ah, Murphy F. Composite glandular-carcinoid tumors of the colon and rectum. report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 607-11.