대한병리학회지 1996; 30: 396~407

위장관계의 유암종

-36예에 대한 병리학적 분석-

서울대학교 의과대학 병리학교실

정경천 · 김희성 · 송상용 · 최기영 · 김용일

Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract : Analysis of 36 Cases

Kyeong Cheon Jung, M.D., **Hee Sung Kim,** M.D., **Sang Yong Song,** M.D.
Ghee Young Choe, M.D. and **Yong Il Kim,** M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

We reviewed a total of 36 cases of gastrointestinal carcinoid tumors during a period of ten and a half years at Seoul National University Hospital, looking at their histologic and ultrastructural features, as well as immunohistochemical results, then we correlated these with location. The primary sites of carcinoid tumors were rectum(39%), stomach(25%), appendix(22%), small intestine(8%) and colon(6%), in order of frequency. The predominant histologic types by organ were mixed and solid(A) types in all location, the solid type(type A) in the stomach, and tubular type(type C) in the rectum. Six out of 8 cases of appendiceal carcinoid were type A and the other two cases were mucinous carcinoid. Tubular adenoma or adenocarcinoma was associated with 36% of the rectal carcinoids, with one case of carcinoid in the small intestine, and one(11%) of the gastric carcinoids was found near an adenocarcinoma. Metastasis was found in one case of ileal carcinoid(100%), one case of cecal carcinoid, 3 of gastric carcinoid(33%) and 2 of rectal carcinoid(14%). Primary tumor size ranged from 1 to 7 cm. Tumor necrosis and endolymphatic tumor emboli were found in 57% and 43% of the metastatic carcinoids, respectively. PCNA index showed a borderline significant difference between metastatic and nonmetastatic groups(P value=0.063). The low prevalence of appendiceal carcinoid and the relatively high prevalence of gastric-rectal carcinoid may reflect a low chance of incidental appendectomy and frequent detection of gastrointestinal endoscopy. **(Korean J Pathol 1996; 30: 396~407)**

Key Words: Gastrointestinal tract, Carcinoid, Pathology

접 수 : 1995년 5월 30일, 게재승인 : 1995년 7월 28일
주 소 : 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일
*본 연구에 소요된 경비의 일부는 1995년도 서울대학교병원 지정진료연구비에 의하여 충당되었음.

서 론

위장관의 유암종은 서양에서는 부검예의 약 1.2%에서 발견되고 특히 적출 충수돌기 300예당 1예의 비율로 발견된다[1]. 우리나라에서는 이 종양의 유병율에 대한 정확한 조사가 없으나 충수돌기 유암종의 경우 외과적 충수돌기 절제예의 약 0.3%에서 발견되는 것으로 알려져 있다[2].

위장관의 유암종은 발생 부위에 따라 발생 빈도가 다양하여 일반적으로 충수돌기, 회장, 직장의 순으로 호발하며 십이지장, 대장에서는 상대적으로 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으나 보고자마다 호발부위의 발생 순서에 차이가 있다[1,3]. 특히 우리나라에서는 위장관계 내시경의 적극적인 활용으로 위나 직장 유암종의 검색 빈도가 급격히 늘고 있어서 이에 대한 충분한 이해가 요청되고 있다. 또한 발생 부위에 따라 전이율이나 예후에 큰 차이를 보이는 것도 유암종의 특징이다[1]. 위장관의 유암종은 발생부위에 따라서 발생기전에 차이가 있어서, 직장의 유암종은 흔히 선종이나 선암종에 동반되기 때문에 두 종류의 종양이 동일 기시세포에서 기원한다는 가설이 주목받고 있고[3~5], 반면 위에서는 만성 위염에 의한 내분비세포의 증식이 중요한 원인으로 제시되고 있다[6,7].

위장관의 유암종은 그 조직학적 소견이 다양하여 소세포암종이나 선암종으로 오진될 수도 있어서 유암종의 조직학적 다양성을 파악하는 것이 진단에 있어서 중요하다. 아울러 우리나라 사람에 생기는 위장관계 유암종에 대한 문헌들은 매우 산발적이고 비체계적이며 여러 증례를 종합한 보고들이 있기는 하나[8,9] 그 수가 적다. 또한 이 종양의 예후인자로서 전이 여부나 조직상과 세포증식능간의 상관관계에 대한 집중적인 연구가 미진하다. 저자들은 서울대학교병원에서 진단된 유암종과 국내 문헌을 조사하여, 이를 바탕으로 우리나라에서 발생하는 위장관계 유암종의 임상-병리학적 정보를 종합하고자 하였다.

재료 및 방법

1984년 1월부터 1994년 6월까지 10년 6개월 동안 서울대학교병원에서 내시경 생검이나 외과적 절제 후 병리학적으로 위장관계의 유암종으로 진단된 43예중 조직표본 재검색이 가능한 36예를 대상으로 하였다. 각 증례의 조직표본을 재검색한 후 신경내분비 물질의 증명과 증식능을 조사하기 위하여 면역조직화학염색을 시행하였다. 환자의 병력은 병리검사의뢰서 및 병록지를 중심으로 조사하였다.

1. 광학현미경 소견의 재검색

Hematoxylin-eosin 염색 조직표본을 재검색하여 유암종의 위치, 전이 유무 및 전이 위치 등을 조사하였다. 현미경적 소견은 Soga 등이 제시한 다음의 다섯가지 유형으로 분류하였다[10].

A형: 주로 결절성인 고형 세포군집을 형성하면서 경계부위가 침윤성 띠를 보이는 경우

B형: 종양세포들이 주상(trabecular) 혹은 리본 모양의 배열을 보이는 경우

C형: 종양세포들이 관상, 세엽상, 혹은 로젯트 모양의 배열을 보이는 경우

D 형: 종양세포의 분화가 나쁘거나 비정형성을 보이는 경우

혼합형: 위의 네가지 유형중 두개 이상의 조합으로 혼합된 경우

환자가 두번 이상의 생검을 받았을 경우에는 조직표본을 모두 재검색하여 비교하였으며 다른 질환과의 연관성 여부도 확인하였다.

2. 면역조직화학검사

36예중 충분한 파라핀 포매 조직을 얻을 수 있었던 25예에 대하여 neuron specific enolase(NSE) 및 chromogranin 면역조직화학염색을 시행하였고 6예에 대해서는 초기 진단시의 면역조직화학검사 결과를 활용하였다. 면역조직화학염색은 통상의 avidin-biotin-peroxidase complex(ABC) 법을 사용하였으며 그 방법을 약술하면 다음과 같다. 각 증례마다 4 μm 두께의 절편 2장을 취하여 탈파라핀 과정을 거쳐 함수시킨 뒤 3% H_2O_2로 내인성 peroxidase를 억제하고 우혈청 알부민으로 비특이 반응을 차단하였다. 1차 항체로 항-NSE 항체(BioGenex Laboratory, San Ramon, U.S.A.)와 항-chromogranin A 항체(BioGenex Laboratory, San Ramon, U.S.A.)를 실온에서 4시간 반응시키고 세척한 뒤 2차항체인 항흰쥐 면역글로불린 항체와 ABC 복합체를 각각 차례로 30분간 반응시켰다. 발색반응을 위하여 diaminobenzidine과 0.03%의 H_2O_2를 5분간 반응시켰다. 음성대조군으로는 종양 주위의 정상조직을 이용하였다. 판독은 강양성, 약양성, 국소적 양성을 모두 양성으로 포함시켰다. 필요에 따라서는 항-carcinoembryonic antigen(CEA) 항체(BioGenex Laboratory, San Ramon, U.S.A.)에 대한 면역조직화학염색도 시행하였다.

Proliferating cell nuclear antigen(PCNA)에 대한 면

역조직화학염색은 20예 대해서 항-PCNA에 대한 항체(DAKO, Japan)를 이용하여 위의 방법으로 시행하였으며 각 증례마다 대표적인 부위에서 500개의 종양세포중 양성인 세포의 수를 산정하였다.

3. 전자현미경 검색

전자현미경 검색이 가능했던 1예에 대하여 1개의 파라핀 포매조직을 선택하여 탈파라핀 과정과 OsO_4 재고정 과정을 거쳐 Epon 810에 포매하고 초박절하였으며 uranyl acetate-lead citrate로 복염색한 후 Hitachi-7100 투과형 전자현미경으로 검색하였다.

결 과

검색기간 동안 병리학적으로 유암종으로 확인된 증례는 총 64예였으며 이중 위장관계에서 발견된 유암종은 43예(67%)로 가장 흔하였다. 나머지는 폐 및 기관지 16예(25%), 흉선 2예(3%), 난소 1예(2%), 그리고 기타 2예(3%)이었다.

1. 발생 연령, 성별 및 부위

환자의 나이는 22세에서 71세(평균 49세)이었고 50~60대에 가장 많았다. 남녀비는 1 : 1.1로 차이가 없었다. 종양의 원발부위는 36예중 직장이 14예(39%)로 가장 많았고, 위 9예(25%), 충수돌기 8예(22%), 소장 3예(8%), 맹장-결장 2예(6%; 결장 1예, 맹장 1예)의 순이었다. 이 중 8예의 충수돌기 유암종은 모두 여자에서만 관찰되었는데 6예는 자궁절제술시, 1예는 제왕절제술시에 우연히 절제한 충수에서 관찰된 것들이었다. 36예중 다른 원인으로 생검된 조직중에서 우연히 유암종이 관찰된 증례는 10예(28%)이었다. 위장관계 유암종의 발생 장기별

Table 1. Relative incidence of 36 gastrointestinal carcinoid tumors by primary site

Site	Total	Male	Female	No. of G-I carcinoid/No. of total carcinoid(%)	No. of G-I carcinoid /No. of total biopsy or operation(%)*	Incidentally found cases
Stomach	9	6	3	25	0.039	1
Small intestine	3	2	1	8	0.19	1
Appendix	8	0	8	22	0.12	7
Colon and cecum	2	1	1	6	0.071	2
Rectum	14	8	6	39	0.62	0
Total	36	17	19	100		11

* Ratio of carcinoid tumors per total biopsy or operation cases in each organ.

Table 2. Histologic subtypes of 36 cases of gastrointestinal carcinoid

Site	A	B	C	D	A+B	B+C	A+C	C+D	A+B+C	Other	Total
Stomach	3	0	1	1	1	0	2	1	0	0	0
Small intestine	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3
Appendix	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	8
Cecum & colon	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
Rectum	2	2	4	0	1	3	0	0	2	0	14
Total	11	2	7	3	3	3	2	1	2	2	36

A: insular or solid type. B: trabecular type, C: glandular type, D: undifferentiated, *: Two cases are classified as mucinous carcinoid.

빈도를 요약하면 Table 1과 같다. 반면 각 장기별 총 생검 및 수술 증례중에서 유암종이 차지하는 빈도는 직장(0.62%), 소장(0.19%), 충수돌기(0.12%), 맹결장(0.071 %), 및 위(0.039%)의 순이었다.

2. 광학현미경 소견

36예의 유암종을 조직학적 유형별로 분류하면 Table 2와 같다. 혼합형(Fig. 1)은 전체의 31%를 차지하였으며 A형(31%)도 같은 수로 발견되었다. 분화가 나쁜 D형(Fig. 2)은 회장에 1예, 맹장에 1예 그리고 위에서 1예가 있었다.

충수돌기에 생긴 유암종 8예중 6예는 A형(Fig. 3)이었고 나머지 2예는 소위 점액성 유암종(mucinous carcinoid)이었다. 이 종양의 특징은 뚜렷한 핵소체를 가진 종양세포들이 작은 선구조를 만들거나 주로 납개로 근육층내에 흩어져 있었으며 선내강에 점액

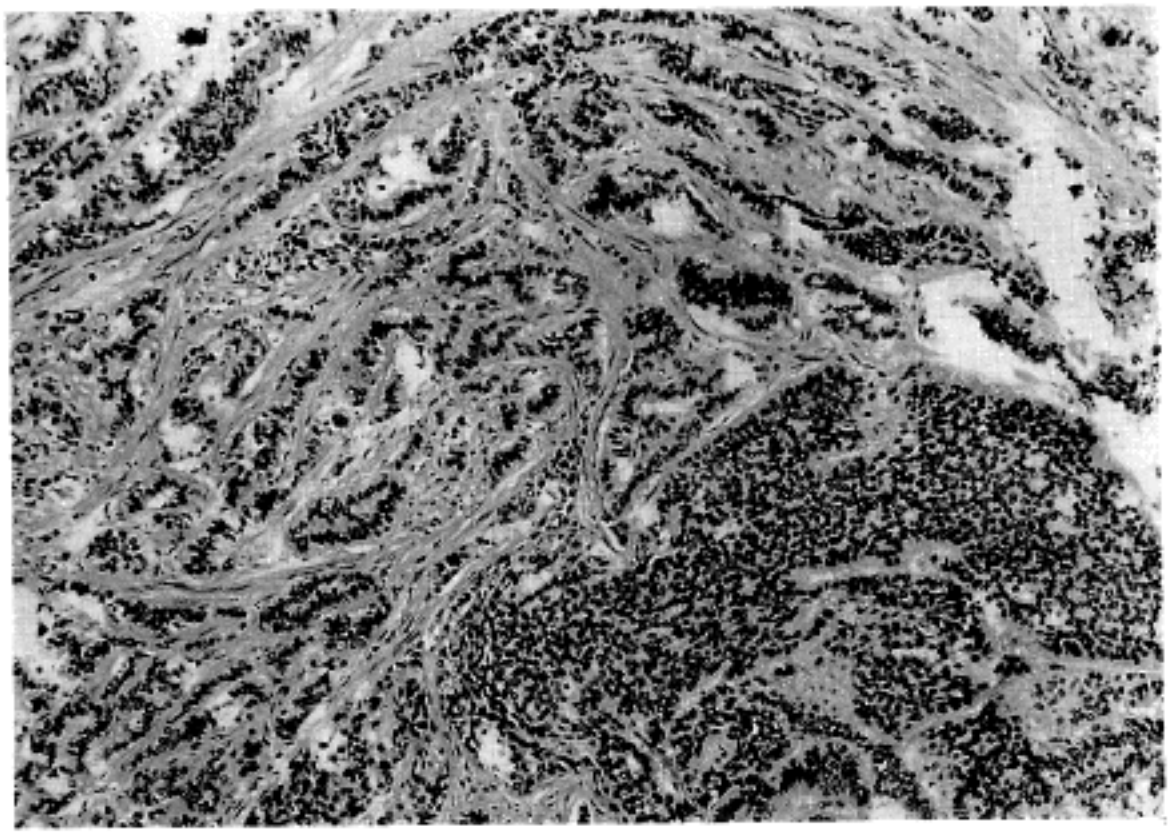

Fig. 1. Photomicrograph of rectal carcinoid(mixed A and B type). The tumor cells form partly solid nests in the right lower portion, while the remainder is in cord-like or tubular arrangement.

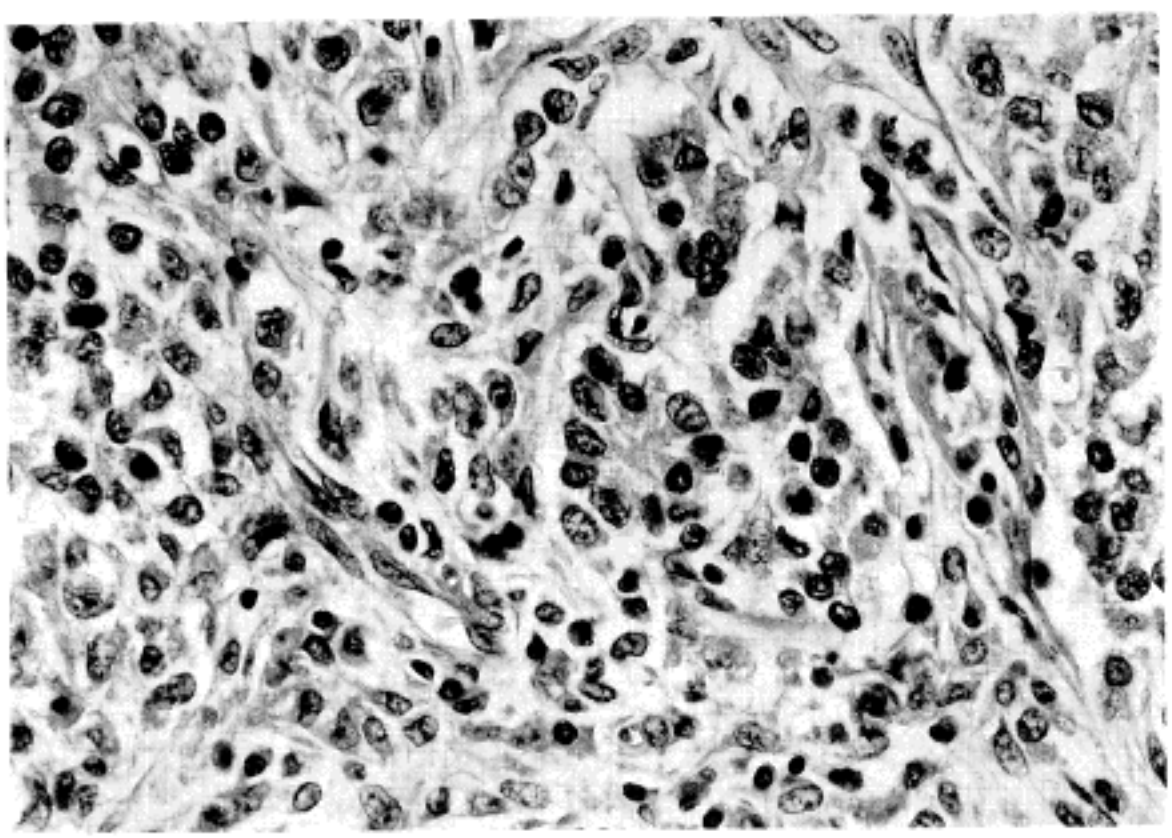

Fig. 2. Ileal carcinoid(D type). Tumor cells show pleomorphic nuclei and prominent nucleoli. Rosette formation in the center suggests a neuroendocrine differentiation.

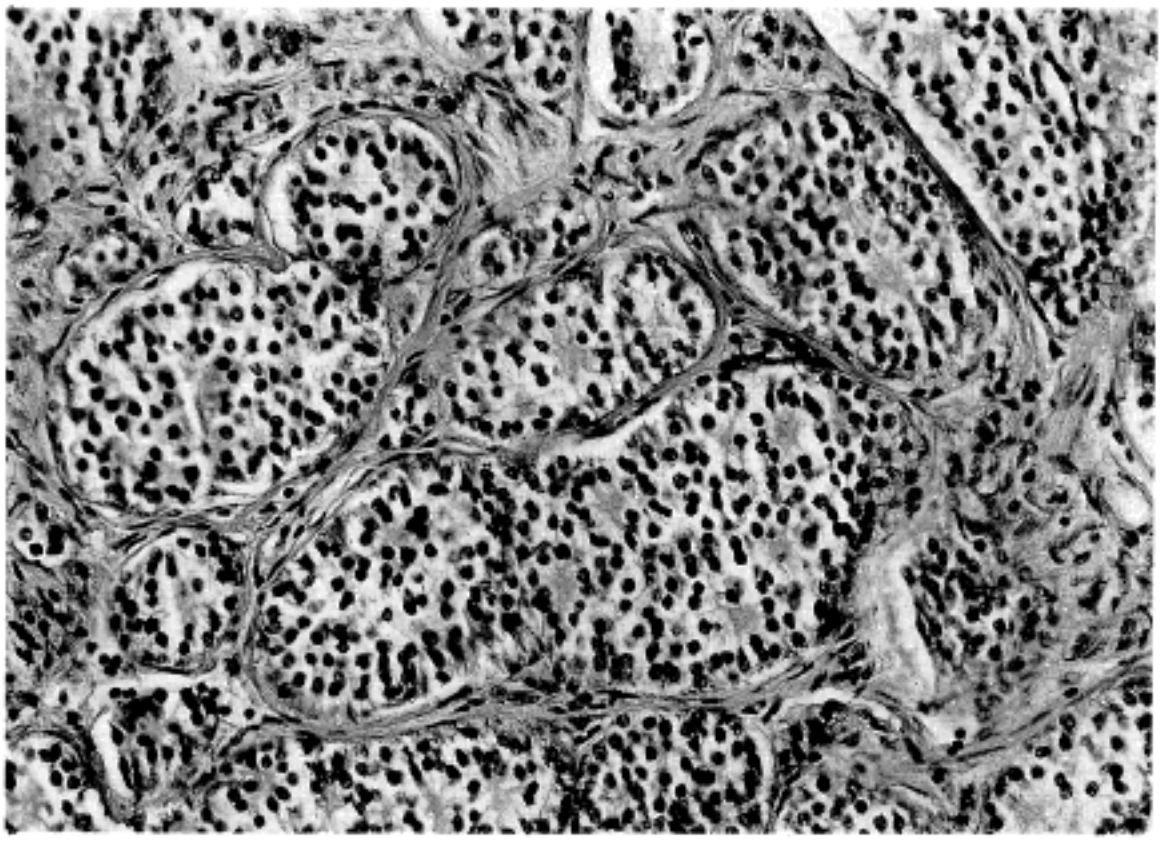

Fig. 3. Appendiceal carcinoid(A type). Round monotonous tumor cells with relatively abundant cytoplasm form solid cell nests which are separated by thin fibrous septa or myofibers in the muscle layer.

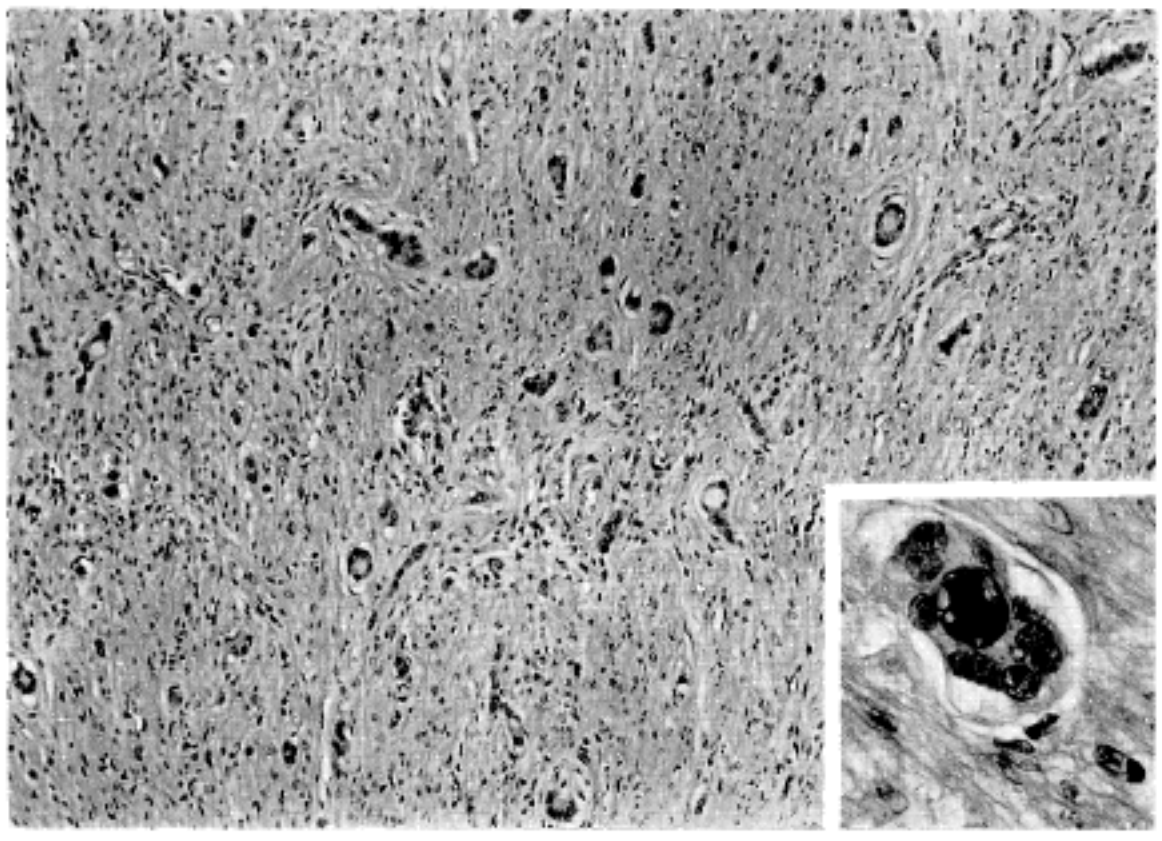

Fig. 4. Mucinous carcinoid of appendix. Tumors cells are arranged in tubular or glandular pattern and are scatterd in the muscle layer. Inset shows PAS-positive mucin secretion in a lumen.

을 많이 함유하고 있었다(Fig. 4). 위에 생긴 유암종 9예중 1예는 다발성 유암종으로서(Fig. 5A) 3개의 종양이 서로 떨어져서 존재하였다. 주변 위점막은 부분적으로 분비선의 감소나 소실을 보였으며 위와상피세포(foveolar epithelial cells)의 증식을 동반한 만성위축성위염상을 보였다(Fig. 5B). 직장에서 발견된 유암종에서는 선모양, 고형성 혹은 주상 배열을 보이는 부분이 다양한 비율로 혼재하고 있었으나 선모양 분화 부분이 조금 많았다(Fig. 6).

종양의 전이는 총 36예중 7예(19%)에서 있었는데, 14예의 직장 유암종중 2예(14%), 위의 유암종 9예중 3예(33%), 그리고 맹장의 유암종 1예에서 간이나 주변 림프절에 전이하였고 소장의 유암종 3예중 1예(회장발생)에서 경부의 연부조직에 전이하였다. 이

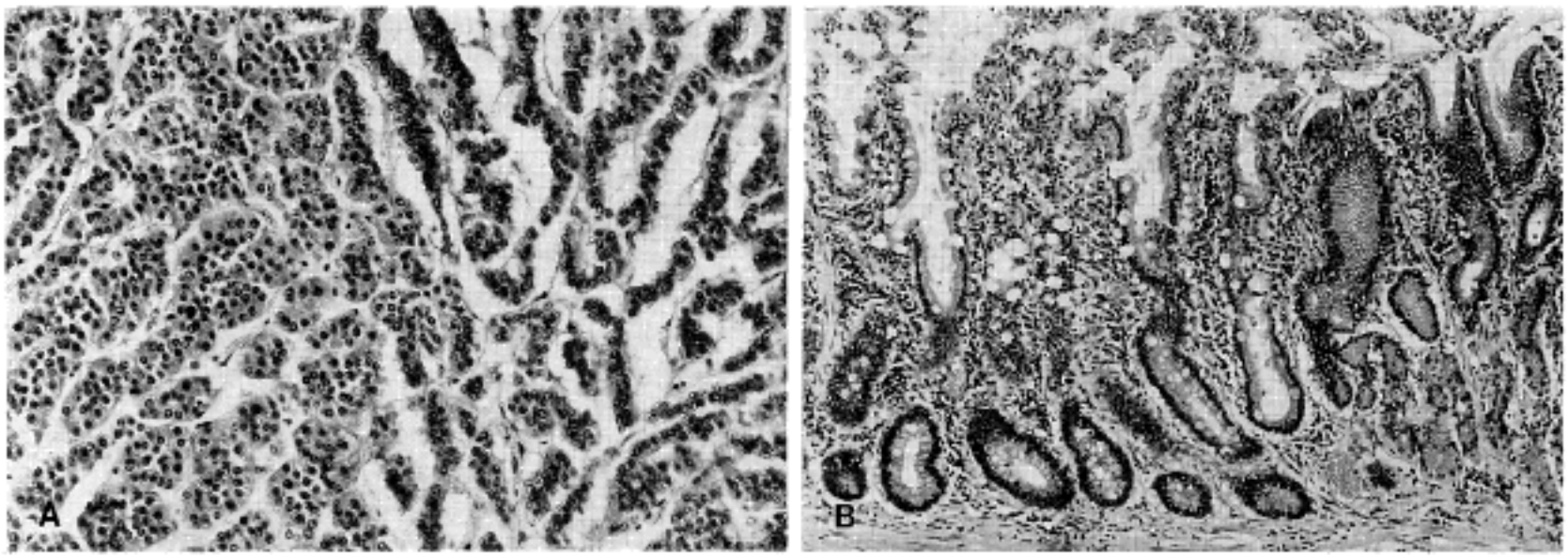

Fig. 5. Multiple carcinoids of stomach. (A) It is composed of type A(left) and B component (right). (B) In the covering mucosa, fundic glands (right lower) are decreased in number and some area is replaced by foveolar epithelial cells with intestinal metaplasia (left).

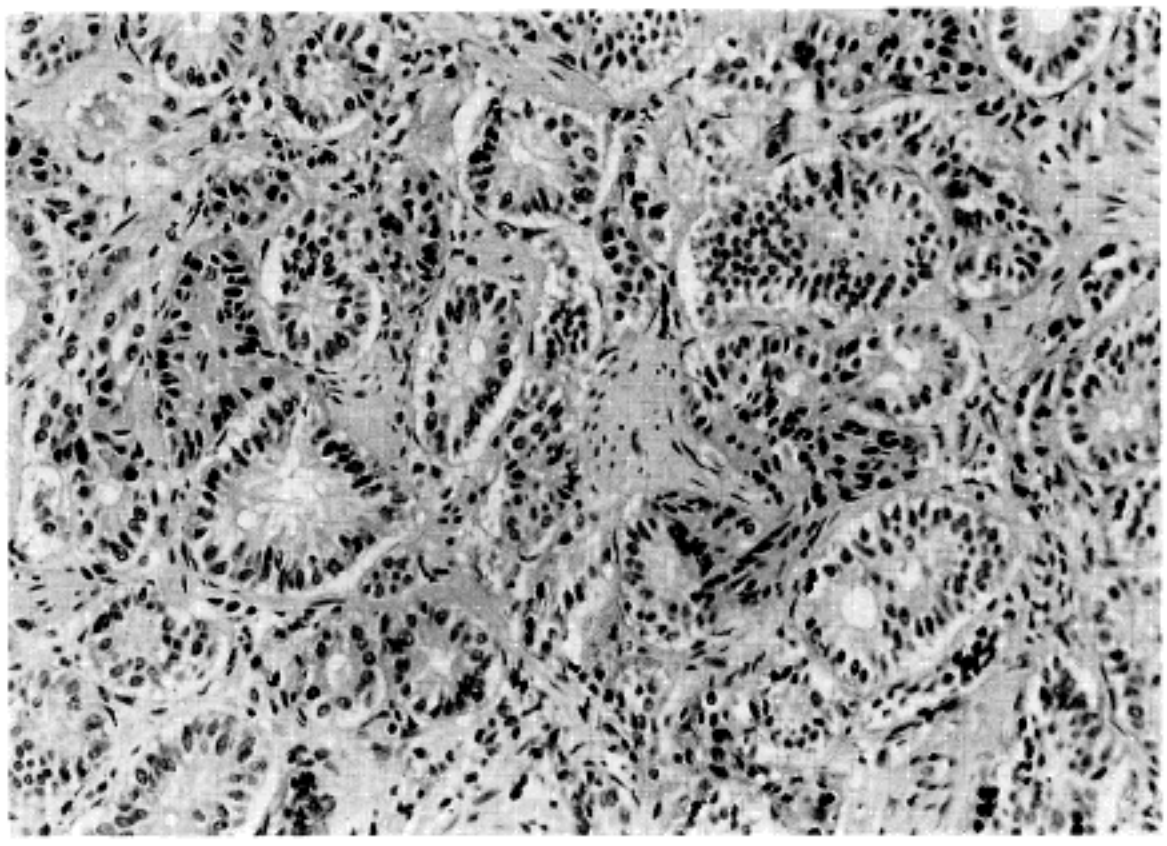

Fig. 6. Rectal carcinoid(C type). Atypical glands or tubular structures are scattered in the muscle layer. Tumor cells are less pleomorphic and nuclei are located at basal portion of the glands.

증례들에서 원발부위 종양의 크기는 직장에 생긴 1예가 장경 1 cm였고 다른 1예는 내시경 생검만을 시행하여 그 크기를 알 수 없었다. 위의 유암종중 전이를 보였던 3예의 크기는 1.2~7 cm이었다. 맹장의 전이성 유암종의 장경은 5 cm였고 맹장주위 지방조직까지 침윤하였으며 전이부는 모두 국소 림프절이었다. 전이를 보인 회장의 유암종은 부분절제되었기 때문에 원발종양의 정확한 크기를 측정할 수 없었으나 직경이 최소한 1.4 cm 이상이었고 경부 연부조직까지 전이하였다. 이들 전이성 종양중 3예(위, 맹장, 회장의 유암종 각 1예)는 분화가 나쁜 D형이었다. 7예의 전이성 유암종중 3예(43%)에서 원발종양 주위의 혈관 혹은 림프관내에서 종양세포의 색전이 있었고 종양의 괴사는 4예(57%)에서 관찰되었다(Table 3, 4). 충수돌기의 유암종중 전이예는 없었다.

원발부위에서 두번 또는 그 이상 조직생검을 시행한 예는 모두 9예였는데, 이중 위의 유암종 2예와

Table 3. Pathologic features of carcinoid tumors with metastasis

Site	Age (year)	Sex	Type	Tumor size(cm)	Depth of invasion	Tumor emboli	Tumor necrosis	Metastatic site	PCNA index	F/U period	F/U result
Stomach	60	F	A	3.3	proper muscle	-	-	liver	6	2yr	NED
Stomach	64	F	A	1.1	submucosa	-	-	regional LN	ND	4mo	NED
Stomach	60	M	D	7	subserosa	+	+	regional LN	79	0**	
Ileum	56	M	D	>1.4	full layer	+	+	neck	43	<1mo	Death
Cecum	23	F	D	5.0	full layer	+	+	regional LN	30	0	
Rectum	71	M	B+C	1	proper muscle	-	-	regional LN	ND	5yr	NED
Rectum	52	M	B+C	?*	?	-	+	liver	17	2mo	Death

LN: lymph node, ND: not determined, F/U: follow-up, NED: no evidence of disease, *: not determined because only endoscopic punch biopsy specimen was submitted., **: Further follow-up data was not available.

Table 4. Comparison between two types of carcinoid tumors with or without metastasis

	Metastasis		P-value
	−	+	
No. of cases	29	7	
Age(mean)	22-67(47)	23-71(55)	
M:F	1:1.2	1.3:1	
Size(mean)	0.04-6.0 cm(0.95 cm) (21 cases)	1.0-7.0 cm(3.13 cm) (6 cases)	0.0073
Muscle invasion			0.36
−	9	1	
+	12	5	
not determined	8	1	
Type D component			0.018
−	28	4	
+	1	3	
Tumor necrosis			0.00026
−	29	3	
+	0	4	
Endolymphatic tumor emboli			0.0035
−	29	4	
+	0	3	
PCNA index(mean)	1-59/100(17) ; 14 cases	6-79/100(35) ; 6 cases	0.063

직장의 유암종 3예에서는 처음 생검시 선암종과의 감별을 요하였으며, A형과 B형이 혼합된 위의 유암종 1예는 처음 생검에서 사구종양(glomus tumor)과 유사하였고 위의 A형 유암종 1예는 편평상피세포암종과의 감별이 어려웠다.

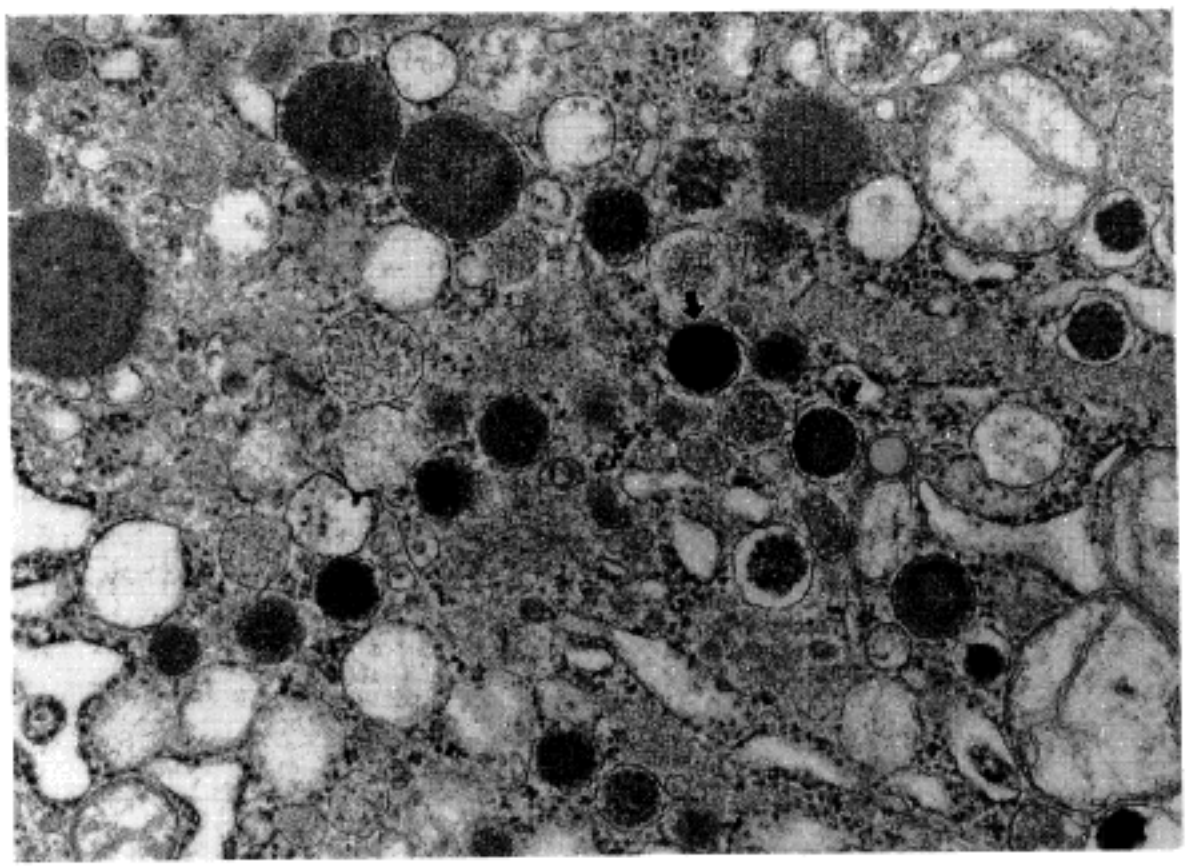

Fig. 7. Ultrastructure of carcinoid. Cytoplasm contains many mitochondria and characteristic membrane-bound neurosecretory granules(arrow). Large granules represent dense bodies(x46,000).

3. 면역조직화학염색 결과

NSE와 chromogranin에 대한 면역조직화학염색 모두 양성인 예는 23예(74%)이었고 나머지 7예(23%)는 NSE에만 양성이었다(이중 2예는 chromogranin에 대한 염색은 시행하지 못하였다). Chromogranin에만 양성인 증례는 1예(3%)이었으며 모두 음성인 예는 없었다. 충수의 점액성 유암종 1예는 NSE, chromogranin 및 CEA 모두에 양성이었다.

PCNA 표지율은 14예의 비전이성 유암종에서 1~59개(평균 17개)인데 반하여, 전이를 보인 유암종에서 6~79개(평균 35개)이어서 후자에서 다소 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p value=0.063, Table 4).

4. 전자현미경 검색

위에 생긴 다발성 유암종 1예에 대하여 투과형 전자현미경적 검색을 하였던 바, 종양세포들은 비슷한 크기의 둥근 세포로 구성되어 있었고 세포질이 많았으며 부착판이 발달되어 있었다. 세포질 내에는 세포소기관, 특히 마이토콘드리아가 많았으며 170~240 μm 크기의 둥글고 모양이 일정한 신경분비과립이 다수 관찰되어 전장 기원의 유암종에 합당하였다(Fig. 7).

5. 수반된 질환

14예의 직장 유암종중 3예에서는 관상선종을, 다른 2예에서는 선암종을 동반하였으며 그 외에 직장 지방종과 직장루가 각각 1예 있었다. 소장의 유암종 중 1예는 직장 선암종의 절제중 우연히 발견되었고 십이지장에 발생한 1예는 췌도선종과 부신피질선종이 발견되어 2년전에 외부병원에서 수술을 받은 병력이 있었으며, 전산화 단층촬영상 경부종괴가 있고 혈청 칼슘치가 증가되어 있어서 부갑상선 기능항진증이 의심되었고, 저프로락틴혈증을 동반하고 있어서 뇌하수체선종이 의심되어 다발성내분비종양(multiple endocrine neoplasia, MEN) 1형으로 해석되었다. 위의 유암종 1예는 위체부 전반에 걸친 큰 Borrmann 4형 선암종을 가지고 있었는데 별도로 직경 3mm 크기의 유암종이 위-십이지장 경계부에서 우연히 발견되었다. 다른 1예의 위의 유암종 증례에서는 간낭종이 발견되었다. 대부분의 증례에서 안면 홍조, 복통 등 유암종과 연관된 증상이나 이를 뒷받침하는 혈중 호르몬치에 대한 기록은 없거나 불분명하였다.

6. 환자의 추적관찰 결과

총 36명의 환자 중 32명의 환자를 최단 2개월에서 최장 10년간(1년 이하 12예, 1년~5년 15예, 5년~10년 5예) 추적관찰 하였다. 이 중 사망한 환자는

Table 5. Collective review on topography of primary gastrointestinal carcinoids in Korean literatures

Site of origin	No. of cases(%)			
	Oh et al.[8]	Song et al.[9]	Our cases	Total
Esophagus	0	1(5)	0	1
Stomach	1(20)	6(30)	9(25)	16
Small intestine	1(20)	2(10)	3(8)	6
Duodenum	1	1	1	3
Jejunum	0	0	0	0
Ileum	0	1	1	2
Not definite	0	0	1	1
Appendix	1(20)	3(15)	8(22)	12
Cecum and colon	0	4(20)	2(6)	6
Rectum	2(40)	4(20)	14(39)	20
Total	5	20	36	61

2예였으며 이 환자들은 유암종 진단시 각각 경부연부조직 및 간에서 전이성 병변이 발견되었으며 처음 진단 후 각각 1개월 및 2개월 이내에 사망하였다. 전이성 병변이 있었으나 생존한 환자는 4명으로 추적관찰 기간은 각각 4개월, 2년 및 5년이었으며 나머지 2명은 추적관찰 결과를 얻을 수 없었다. 유암종의 전이가 없었던 환자에서 사망한 환자는 진단 3년 뒤 심혈관계 질환으로 사망한 환자 1명뿐이었다(Table 3).

고 찰

총 36예의 위장관 유암종의 위치별 검색빈도 순위는 직장(39%), 위(25%), 충수돌기(22%), 소장(8%)의 순이었다. 직장 및 위의 유암종 증례가 많은 점은 이미 보고된 국내의 다른 보고와는 유사하며(Table 5)[8,9] 반면 외국에서의 빈도에 비하여 전혀 다른 양상을 보여 주고 있다. Lewin 등은 위장관 유암종의 발생부위에 대한 여러 보고를 종합하여 충수돌기(45%), 소장(20~35%), 직장(12~25%), 위(2~7%) 및 결장(2~7%) 등의 순으로 호발한다고 하였다.[11] 물론 소장의 유암종 빈도는 조직의 획득방법에 따라 다르다. 부검 증례에서는 소장 유암종이 충수돌기나 직장의 유암종보다 흔하나, 생검 혹은 수술로 진단된 경우에는 장기별 상대적 빈도가 매우 다양한데 비하여[12] 본 연구결과에서 각 장기별 총 수술 혹은 생검예증 유암종이 차지하는 빈도는 오히려 직장이 가장 많고 소장, 충수돌기, 맹결장 및 위의 순이고 소장 및 맹결장의 유암종 빈도 순서가 바뀌었던 것은 임상적으로 진단적 접근방법에 차이가 있었던 것으로 생각된다. 특히 위나 직장의 유암종이 상대적으로 흔하였는데 그 이유로 우리나라에서는 각종 위장관계 질환이 많고 이를 위한 내시경적 검색빈도가 높기 때문에 다른 장기에 비해서 발견될 기회가 많았을 것으로 추정된다. 아울러 우리나라에서 만성위염의 유병율이 높은 것도 위유암종의 원인 인자로 참여할 가능성이 많다. 한편 충수돌기의 유암종이 모두 여자에서 발생한 것은 우연히 적출된 충수의 대부분이 자궁절제술에 동반된 점에 기인하였다.

발생부위와 전이와의 관계를 조사해 보면 회장에 발생한 1예는 조직학적으로 분화가 나쁜 D형이었고 처음 발견시 이미 경부 연부조직으로의 전이를 보였다. 그리고 위의 유암종중 33%(3예), 직장의 유암종중 14%(2예)에서 국소림프절 또는 간전이가 있었던 점으로 보아 위 및 소장의 유암종에 비해 직장의 유암종이 상대적으로 낮은 전이율을 시사하고 있다. 한편 충수돌기 유암종중에는 한 예의 전이도 없었다.

유암종의 예후는 종양의 원발부위, 크기 및 전이가 중요한 요소로 알려져 있다[1]. 충수돌기나 직장의 유암종은 비교적 예후가 좋아서 종양의 크기가 1

cm 이하에서는 전이를 하지 않는 반면, 위나 소장의 유암종은 예후가 불량하여 처음 진단시 67%에서 국소림프절이나 간전이를 동반한다고 알려져 있으며, 특히 회장의 유암종은 종양의 크기가 1 cm 이하일 때에도 전이를 할 수 있다[1,13]. 그러나 본 연구예중 전이를 보인 1예의 직장 유암종의 크기가 1 cm이었고 1예의 위의 유암종의 크기가 6 cm 인데도 주변 림프절로의 전이가 없었던 점은 유암종의 전이를 예측하는데 있어서 종양의 크기가 절대적 지표가 되지 못함을 암시하고 있다.

전이 예측인자로서 종양의 조직학적 유형과 전이간의 상관관계를 조사하였던 바 이들 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었는데(p=0.018), 특히 전이를 보인 유암종의 57%에서 종양의 괴사가 발견되었으며 43%에서 종양색전을 발견할 수 있었다. 그러나 종양의 괴사를 보인 1예의 D 유형 위 유암종은 그 크기가 6 cm였음에도 불구하고 전이가 없어서 조직학적 유형이나 종양괴사의 존재가 유암종의 전이를 예측할 수 있는 절대적 기준이 되지는 못하였다. 그러나 종양색전은 비전이성 유암종에서는 전혀 관찰되지 않았다. 악성 유암종의 기준이 되는 근육층 침범과 전이 사이에도 통계학적 유의성을 찾을 수 없었으며, 전이를 보인 1예의 위 유암종은 종양의 크기, 침윤 깊이, 및 조직학적 유형 등에서 특이소견을 보이지 않았다.

유암종의 전이를 예측할 수 있는 인자로서 조직학적 특징 이외에도 PCNA 표지율을 검토하였다. Hayashi 등은 전이성 유암종에서 PCNA 표지율이 비전이성 유암종에 비하여 통계학적으로 유의하게 높다고 보고하였으나[14] 본 연구에서는 경계영역성 유의성을 보이고 있어서 그 타당성에 대해서는 좀더 많은 증례를 대상으로 면밀히 검토할 필요가 있다.

본 연구 증례중 십이지장에 발생한 1예(전체의 4%)에서 MEN 1형을 동반하였다. 다발성 내분비종양은 전체 유암종의 약 4%에서 동반되는 것으로 알려져 있다[15]. 일반적으로 유암종은 중장(midgut)이나 후장(hindgut) 기원이 전장(foregut) 기원보다 많으나, 다발성 내분비종양을 동반한 경우는 흉선, 기관지 혹은 십이지장 등의 전장 기원의 유암종에서 훨씬 많아 전장 기원의 유암종이 있는 경우에는 다른 부위에 내분비종양이 동반될 가능성이 있으므로 세심한 검사가 필요하다[15].

14예의 직장의 유암종중 5예(36%)에서 대장의 관선종이나 선암종을 동반하였고 위의 선암종 9예중 1예(11%), 소장의 선암종 3예중 1예(33%)가 각각 위 선암종이나 직장 선암종이 있는 환자에서 발견되어 전체적으로는 25%에서 선종이나 선암종을 동반한 셈이다. 위장관 유암종의 40%에서 다른 질환이 동반되며 특히 대장의 관상선종이나 선암종의 발생율이 높은 것으로 알려져 있다[1,3]. 이러한 사실은 선암종과 유암종이 공통 기시세포 기원일 가능성을 뒷받침하며 또한 점액을 함유하는 점액성 유암종(mucinous carcinoid)이나, 혼합 유암-선암종(mixed carcinoid-adenocarcinoma) 등의 존재가 이를 시사하고 있다[4,5,16].

위의 선암종은 특히 다발성으로 발생한다. 위의 유암종중 43%가 다발성으로 발생하고 특히 다발성 유암종의 전예가 만성위축성위염에 동반되어 있으며 단발성 유암종의 69%에서도 만성위축성위염이 동반되어 있다[17]. 또한 위의 유암종이 내분비세포의 과형성, 악성빈혈, 혹은 고가스트린혈증(hypergastrinemia)을 동반하는 것으로 미루어 위점막 위축의 결과 가스트린 분비세포가 증식하고 그 후 유암종으로 진행된다는 가정이 제시되었다[6,7]. 본 연구에서도 예외가 아니어서 8예의 위 유암종 중 5예에서 위를 절제하였는데 이 중 1예가 다발성이었으며 주변 위점막은 상당 부분에 걸쳐서 만성위축성위염의 소견을 보였다.

위장관의 유암종은 종양이 발생한 부위의 특이 내분비세포의 증식이기 때문에 그 조직학적 소견이 다양하다. Soga의 분류[10]에 따라 위 유암종을 조사하여 보면 주로 결절성 고형 세포군집을 이루는 A형이 주종을 이루면서 C형이 혼재하는 경우가 많았던 반면, 직장 유암종은 A, B 및 C형이 다양하게 있었으나 상대적으로 C형이 많았다. 한편 각 1예의 회장과 맹장의 유암종 모두 분화가 좋지 않은 D형이었으며, 충수돌기의 유암종은 8예중 6예가 전형적인 A형이었다. Soga의 분류법은 유암종의 발생부위에 따라 조직학적 특징을 표현할 수 있다는 점에서 의미가 있다고 생각하며 이러한 조직상의 특징 이해는 특히 내시경 생검조직 검사시 감별진단에 도움을 준다. 유암종이 고형성 세포군집을 보일 때, 분화가 좋지 않은 편평세포암종이나 사구종양으로 오인될 수 있고, 위나 직장의 유암종이 관상 혹은 선모양의 세포배열을 할 때 선암종으로 오진될 수 있다. 특히 직장의 유암종은 발생 빈도가 다른 장기에 비해서 높을 뿐만 아니라 선종이나 선암종에 동반되는 경우가 많아서 다발성 선종증과의 감별진단이 중요하다. 이때 유암종을 암시하는 소견으로는 (1) 종양세포의 다형성 및 유사분열이 적고, (2) 선모양의 배열을 보이더라도 종양세포들의 핵이 선관의 기저부에 나란히 배열하고 있으며, (3) 세포질은 강내로 밀려

있다(Fig. 6).

점액성 유암종 2예는 충수돌기에서만 관찰되었는데 이들은 주로 선내강 내에 점액을 가지고 있어서 선암종을 닮았으며 전이는 없었다. 충수돌기의 유암종 중에서 선관 분화를 보이는 경우는 크게 세 가지로 구분되는데 ① 관상유암종, ② 배세포 유암종 및 ③ 유암종-선암종 혼합형이다. 관상유암종 및 배세포 유암종 모두가 점액성 유암종에 속하지만 전자는 주로 관 혹은 선모양의 구조를 만들면서 관 혹은 선강내에 점액을 가지는데 비해서 배세포 유암종에서는 선관내 뿐만 아니라 세포질내에 점액을 많이 가지고 있다. 이러한 관상 혹은 배세포 유암종은 충수돌기에서만 선택적으로 발생하며 전이를 잘 하지 않으므로 충수돌기 선암종 혹은 유암종-선암종 혼합형과 감별하는 것이 중요하며 면역조직화학염색 및 전자현미경 검색에 의해 신경내분비분화를 증명함으로써 감별이 가능하다[16].

내분비기능에 대한 면역조직화학염색을 시행한 29예 모두에서 NSE 혹은 chromogranin 중 적어도 하나에 양성을 보였으나, 1예(3.4%)에서는 NSE 음성이었고 chromogranin에 대한 염색을 시행한 27예중 5예(19%)에서 음성이어서 NSE 단백질에 대한 단클론 항체가 chromogranin 보다 민감도가 높음을 확인시켜 주었으나 NSE나 chromogranin 단독 염색만으로 판정이 어려움을 암시해주고 있다. NSE 음성인 증례는 C 형이었고, chromogranin 음성인 증례중 1예는 C형과 D형의 혼합형이었으며 다른 4예는 분화가 좋은 유암종이어서 조직학적 소견으로 유암종을 진단하는데는 어려움이 없었다.

결 론

36예의 위장관계 유암종을 재검색하고 neuron specific enolase, chromogranin 및 PCNA에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 발생부위, 조직형, 다발성, 전이 등에 관하여 조사하였다. 직장 및 위의 유암종이 상대적으로 많고 충수돌기 유암종은 외국 보고에 비해서 적었는데 이는 위 질환에 대한 내시경 검사의 증가와 관련되었으며, 충수돌기 유암종의 대부분은 자궁절제술중 절제된 충수에서 우연히 발견된 것들이었다. 유암종의 괴사는 전이성 유암종에서 흔하였으며 비전이성 유암종에서는 혈관내 색전이 없었다. 위장관 유암종의 전이를 예측할 수 있는 인자로는 종양의 발생부위, 크기 및 분화정도가 중요하며 PCNA 표지율이 증가되는 경계영역성 증식경향을 보였으나 통계적 유의성을 제시할 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Thompson GB, van Heerden JA, Martin JK, Schutt AJ, Ilstrup DM. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis. Surgery 1985; 98: 1054-62.
2. 강윤경, 최기영, 김용일, 최국진. 충수돌기의 대장형 유두상 선암종 - 1증례 보고 -. 대한병리학회지 1992; 26: 306-9.
3. Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract : a 44-year experience. South Med J 1989; 82: 1501-5.
4. Klappenbach RS, Kurman RJ, Sinclair CF, James LP. Composite carcinoma/carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Am J Clin Pathol 1985; 84: 137-43.
5. Hock YL, Scott SWM, Grace RH. Mixed adenocarcinoma/carcinoid tumors of large bowel in a patient with Crohn's disease. J Clin Pathol 1993; 46: 183-5.
6. Mendelsohn G, Monte S, Dunn JL, Yardley JH. Gastric carcinoid tumors, endocrine cell hyperplasia, and associated intestinal metaplasia. Histologic, histochemical, and immunohistochemical findings. Cancer 1987; 60: 1022-31.
7. Nosaka T, Habu H, Endo M, Okayasu I. Multiple carcinoid tumors of the stomach with hypergastrinemia. Am J Gatroenterol 1992; 87: 766-70.
8. 오세정, 김준기, 전정수. 유암종(carcinoid tumor). - 8예 보고 -. 외과학회지 1989; 37: 396-402.
9. 송병수, 전규영, 권성준. 유암종(carcinoid tumor)에 대한 임상적 고찰. 외과학회지 1994; 46: 495-501.
10. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Cancer 1971; 2: 990-8.
11. Lewin KJ, Riddel RM, Weinstein WH. Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications. Vol 1. New York: IGAKU-SHOIN, 1989: 217-35.
12. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. Cancer 1968; 21: 270-8.
13. Andaker L, Lamke LO, Smeds S. Follow-up of 102 patients operated on for gastrointestinal carcinoid. Acta Chir Scand 1985; 151: 469-73.
14. Hayashi H, Kakagawa M, Kitagawa S, Yamada T, Ishida K, Kurumaya H. Immunohistochemical analysis of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterol Jpn 1993; 28: 483-90.
15. Duh QY, Hyabarger CP, Geist R, Gamsu G, Goodman PC, Gooding GA, Clark OH. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndrome. Am J

Surg 1987; 154: 142-8.
16. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitsk KM, Helwing EB. Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. Am J Clin Pathol 1990; 94: 27-35.
17. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davoli C, Pilato FP, Baruzzi G, Cardini G, Zamboni G, Franzin G, Papotti M, Bussolati G. Gastric carcinoid and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. Cancer 1991; 67: 663-72.