

위에서 발생한 원발성 용모암

계명대학교 의과대학 외과학교실

류 승 완 · 김 인 호 · 손 수 상

Primary Gastric Choriocarcinoma

Seung Wan Ryu, M.D., In Ho Kim, M.D. and Soo Sang Sohn, M.D.

A choriocarcinoma is a rapidly invasive, widely metastatic, human chorionic gonadotropin (HCG)-producing neoplasm, which are usually intrauterine and gestational. A primary gastric choriocarcinoma is very rare, and its pathogenesis is still uncertain. A 56-year old man presented with gastrointestinal bleeding and a gastric mass, clinically suspicious of a gastric adenocarcinoma. Thus, a radical subtotal gastrectomy and lymph node dissection, with a reconstruction, was performed. The resected specimen was found to be a Borrmann type I tumor, and a histological examination showed it to be a primary gastric choriocarcinoma, with an associated adenocarcinoma and a syncytiotrophoblast, which was immunostained by human chorionic gonadotropin (HCG). The serum HCG level, on the 7th postoperative day, was found to be 2,775 mIU/ml. Chemotherapy was administered two months after surgery, as the patient refused chemotherapy during the immediate post operative period. At that time, the tumor rapidly recurred and disseminated to the liver. The patient died three months after the initial diagnosis. (J Korean Surg Soc 2003;65:356-360)

Key Word: Primary gastric choriocarcinoma
중심 단어: 원발성 위용모암

Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

서 론

용모암은 빠른 침습성과 광범위한 전이를 보이는 용모성

책임저자 : 김인호, 대구광역시 중구 동산동 194번지
☎ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-7309, Fax: 053-250-7322
E-mail: kih309@dsmc.or.kr

접수일 : 2003년 3월 27일, 게재승인일 : 2003년 6월 17일
본 논문의 주요내용은 2002년 추계 위암학회에서 포스터 발표되었음.

성선 자극호르몬(human chorionic gonadotropin; HCG)을 생성하는 종양으로 주로 자궁 내에서 임신과 연관되어 발생하는 종양이다. 또 이 용모암은 정상 임신 외에 자궁외 임신, 성선 혹은 몸의 중심부(중격동, 후복막, 송과선) 등에서 기형종의 형태로도 나타날 수 있다.(1) 아주 드물게 전립선, 간, 폐, 방광, 코 그리고 위장관과 같은 실질장기에서 이 종양의 발생이 보고되었다.(2) 그러나 위에서 발생한 원발성 용모암은 매우 드물고, 이 종양의 병인에 관해서는 아직 명확하게 밝혀진 것은 없다.

저자들은 혈변과 상복부 동통을 주소로 내원한 56세 남자 환자에서 외과적 절제술 후 병리조직소견으로 확진된 위에 원발한 용모암 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이O복, 남자 56세

주 소: 혈변과 상복부 동통

현병력: 내원 3개월 전부터 혈변과 함께 공복 시 간헐적인 속쓰림 증상이 있었으며 내원 2주 전부터는 어지러움증과 함께 가슴 답답함이 동반되었으며, 내원 당일 혈변과 상복부 동통이 지속되어 내원하였다.

과거력: 5년 전 고혈압으로 진단 받았으나 별 치료 없이 지냈다.

가족력: 특이사항이 없었다.

이학적 검사소견: 환자는 전신 상태는 양호해 보였으며 키는 168.5 cm, 체중은 78.5 kg, 혈압은 140/80 mmHg, 맥박수 108회/min, 호흡수 20/min, 체온은 36.7°C였다. 공막에 황달 소견은 없었고 결막은 약간 빈혈상태를 보였으며 두경부에서 결절이나 종괴는 촉진되지 않았다. 청진상 폐 및 심음에는 이상소견이 없었으며 여성형 유방은 아니었다. 복부 소견상 특이한 압통이나 반발통은 없었다. 비장은 촉진되지 않았고 사지 부종은 없었으며 고환의 비대나 결절, 압통은 없었다.

임상병리학적 검사소견: 말초혈액검사상 혈색소 7.2 g/dl, 헤마토크리트 20.5%, 혈소판 수 446,000/mm³이었고 생화학 검사, 뇨검사, 혈청전해질 검사는 모두 정상이었다. 종양표지물질검사는 alpha-fetoprotein(AFP) 4.19 ng/ml, CEA 4.73 ng/ml, CA19-9 6.45 ng/ml로 정상이었다.

위 십이지장 내시경소견: Borrmann type I의 용종형 종괴가 말단 유문부의 소만에 위치하고 있었다(Fig. 1). 내시경적 조직생검에서의 조직학적 소견은 저분화형 위선암으로 판정되었다.

방사선 소견: 상부위장관 조영술에서는 말단 유문부에 음영결핍 소견이 보였으며, 복부 전산화단층촬영 소견상 위 유문부 후벽에 조영이 증가되는 2.4×1.2 cm 크기의 종괴가 있었고 우측 위 대망정맥 주위와 횡장상부에 림프절로 보이는 불규칙한 종괴가 관찰되었다(Fig. 2).

수술 소견: 2002년 6월 17일 전신마취하에 개복수술을 시행하였다. 수술 중 시진, 촉진상 위 유문부에 4×2 cm의 종괴가 촉진되었으며, 횡장 상부 부위와 하부 유문 부위의 림프절이 커져 있었다. 그외 다른 장기에는 특별한 이상소견을 발견할 수 없었다. 술 전 검사상 위암으로 진단되어



Fig. 1. The Gastroscopic finding was a large multilobulated hard mass located on lesser curvature side of distal antrum. The mass mucosa was very friable and easy bleeding by simple touch.

Billroth II 문합을 이용한 원위부 위 아전절제술과 D2 림프절 광청술을 시행하였다.

병리조직학적 소견

1) 육안적 소견: 쉽게 출혈하는 양상의 조기위암 I형과 같은 4×2×1.5 cm 크기의 용기형 종괴가 말단 유문부에 관찰되었다(Fig. 3).

2) 조직학적 소견: 현미경적 조직검사 소견상 두 개의 다른 종양의 조직이 나타났는데, 첫째는 조직의 대부분을 형성하는 출혈과 괴사조직 부위를 가진 용모암 부위로 이는 심한 이형성을 보이는 종양세포에서 관모양, 유두형의 구조를 이루는 핵이 크고 다형인 합포영양막세포(syncytiotrophoblast-like cell)와 핵이 작고 단형인 세포영양막세포(cytotrophoblast-like cell)가 관찰되었으며, 종괴 내부에는 심한 출혈과 괴사가 있었고, 종양 주위의 크기가 커진 림프절에서 용모암과 선암의 전이를 각각 관찰할 수 있었다(Fig. 4A, 4B). 또한 용모암 종양의 주위와 종양 내에서 두 번째의 종양을 관찰할 수 있었는데, 여기서는 여러 단계의 분화를 보이는 선암 조직이 동시에 관찰되었으며, 이들 종양의 정확한 진단을 위해 실시한 면역조직화학검사에서 용모암 조직에서는 HCG에 양성을 보였고, 선암 조직에서는 특이소견이 없었다(Fig. 4C, 4D).

수술 후 추가검사: 술 후 조직검사상 위 용모암이 의심되어 실시한 혈청 HCG는 2,775 mIU/ml로 증가되어 있었고 초음파 검사상 고환이나 생식기에서의 이상소견은 없었고, 전산화 단층촬영상 종격동, 후복막 등에서 다른 이상소견은 관찰되지 않았다.

임상경과: 환자는 수술 후 본원 종양내과로 전과되어 즉시 항암화학요법치료를 받을 것을 권유받았으나, 더 이상의 치료를 거부하며 퇴원하였고 그 뒤 추적관찰이 되지 않다가 2개월이 지난 후 우측상복부 불쾌감을 주소로 응급실을 통해서 입원하였다. 재입원 당시 혈청 HCG는 66,139 mIU/ml로 증가되어 있었으며 복부 단층촬영상 양측 간내에

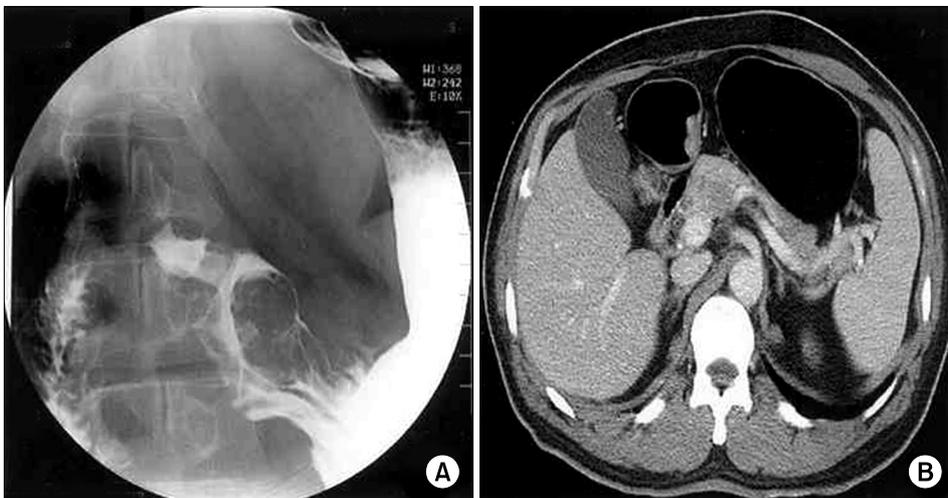


Fig. 2. (A) Radiographic findings show a multilobulated mass lesion along the lesser curvature of the stomach. (B) Enhanced abdominal CT scan shows a small fungating intraluminal mass (2.4×1.2 cm in diameter) in the posterior wall of the gastric antrum and two enlarged LNs in the right suprapancreatic region and along right gastroepiploic vein.

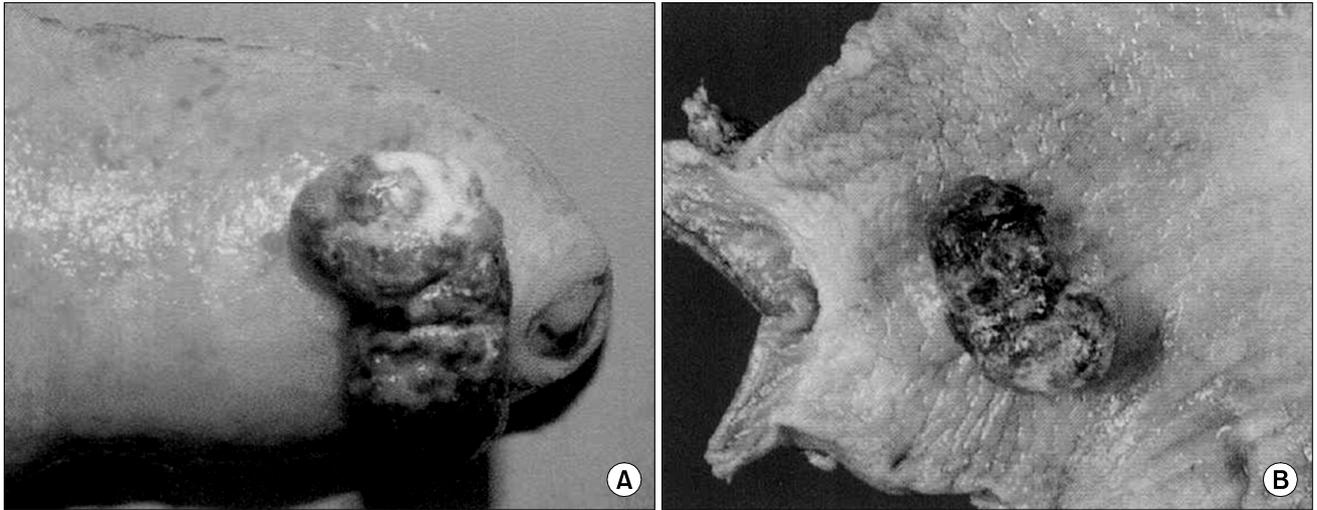


Fig. 3. Gross finding was 4×2×1.5 cm sized polypoid mass which located on lesser curvature side of distal antrum.

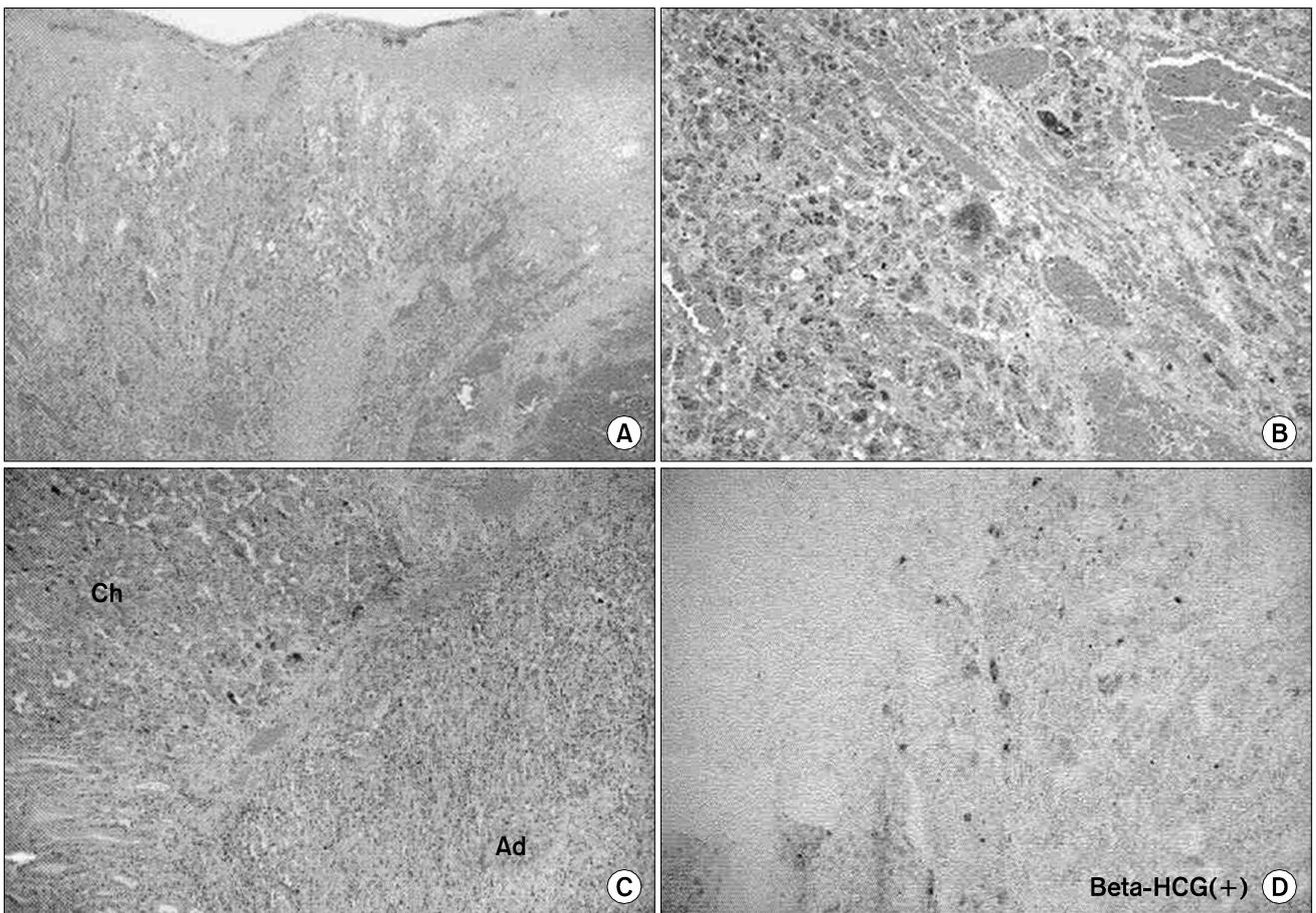


Fig. 4. (A) Most of the polypoid mass consist of choriocarcinoma, multinucleated, giant cells, and large polygonal cells with clear cytoplasm. (B) There are many tumor embolus which have both carcinoma components in vessels and lymphatics. Lymph nodes also harbor metastatic lesions of both components. (C) Choriocarcinoma (Ch) cells invading a large vein and less adenocarcinoma (Ad) cells in the same section. (D) Syncytiotrophoblastic tumor cells are strongly positive for HCG (A: H&E stain, ×40, B: H&E stain, ×200, C: H&E stain, ×100, D: Immunostain, ×100)

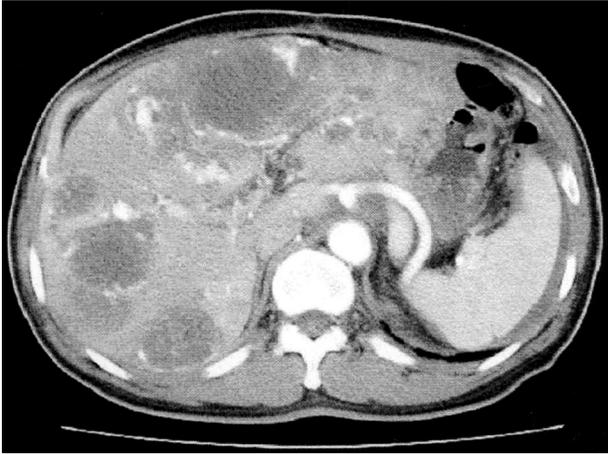


Fig. 5. Follow up abdominal CT scan shows multiple variable sized dense peripheral enhancing masses in both hepatic lobes.

암 전이로 보이는 다수의 저밀도 음영의 증만결손이 관찰되었다(Fig. 5). 입원 후 내과에서 Cisplatin 120 mg/m², Etoposide 120 mg/m², Bleomycin 30 mg single bolus로 1회의 항암화학요법을 시행받았고 추적 혈청 HCG는 17,305 mIU/ml로 감소되었으나 2주일 후 사망하였다.

고 찰

원발성 용모암은 정상 또는 비정상 임신 후에 용모에서 발생하는 악성종양으로 생식기 외에서 발생하는 경우는 매우 드물다. 원발성 용모암은 폐, 대장 그리고 방광 등에서도 발생이 보고되었지만 본 증례에서와 같은 원발성 위 용모암은 최근까지 세계적으로는 약 130예, 국내적으로는 5예가 보고된 매우 희귀한 경우이다. 원발성 위 용모암은 순수한 용모암의 형태로 존재할 수도 있고, 본 증례와 같이 선암과 동반되어 나타나거나 혹은 비영양배엽 성선 조직과 연계되어 존재할 수 있다.(3)

위 용모암의 임상증상은 위 선암의 임상증상과 비슷하여 복통, 식욕부진, 체중감소, 오심 그리고 구토 등을 포함한다. 그러나 특이적인 것은 본 증례는 괴사를 동반한 출혈성 종양이어서 위장관 출혈이 좀 더 잘 일어난다는 점과 몇 가지 호르몬의 영향으로 인해, 성인 남성의 경우 여성형 유방, 어린이에게서는 성조숙증, 성인 여성의 경우는 임신과 유사한 오조를 보이기도 한다.(4,5) 본 증례에서도 환자 종양의 내시경적 소견상 괴사를 동반한 출혈성 종양이 관찰되었고, 주 증상은 혈변이었으며 내원 당시 혈색소는 7.2 g/dl이었다. 일반적으로 위 용모암의 병리학적검사에서 내시경적 생검조직은 분화가 좋지 않은 위 선암과 구분하기 힘들고 선암과 혼합되어 있는 경우가 많아 수술 전 내시경적 조직검사만으로 진단된 경우는 매우 드물며 종양의 명

확한 특징을 밝혀내기 위해서는 수술로서 얻을 수 있는 큰 조직이 필요하다.(6) 진단에 있어 특이적인 병리조직소견은 세포영양막세포(cytotrophoblast)와 합포영양막세포(syncytiotrophoblast)가 관찰되는 것이며, 그 후 조직염색으로 HCG 양성 세포를 확인하고 혈청에서 높은 HCG 상승을 확인한다. 본 증례의 내시경적 조직검사 소견은 저분화성 선암으로 판명되었으나 술 후 조직검사상 세포영양막세포와 합포영양막세포를 확인하였고 면역조직염색에서 HCG에 양성을 보였으며 혈청 HCG도 2,775 mIU/ml로 증가되었으며 위 이외 고환이나 후복막등의 다른 장기에는 특이 소견이 없는 용모암으로 진단되었다.

원발성 위 용모암의 발생기원에 대해서는 많은 논란과 가설들이 제기되었다. Davidsohn(7)은 복부 내로 잘못 위치한 생식원기에서 발생함을 주장하였고, Hartz와 Ramirez(8)은 위에 존재하는 기형종으로부터 발생한다 하였으며, Koritschner 등(9)은 자궁 내 원발성 병소에서부터 매우 오랜 뒤에 전이가 되어서 발생한다고 하였다. 그러나 위 용모암의 발생기원설에 가장 타당한 가설은 1926년 Pick(10)에 의해 주장되었다. 그는 많은 원발성 위 용모암의 경우에 선암과 공존하여 존재한다는 것의 발견을 기초로하여 위 선암으로부터 용모암으로의 조직학적 이행이 있다는 것과 원발성 위 용모암에서 영양막 요소를 발견할 수 있는 것은, 미분화성 위 선암에서의 역분화 과정의 결과로서 용모암이 위에서 원발로 발생할 수 있다는 역분화 가설(dedifferentiation theory)을 주장하였다. 원발성 위 종양의 발생기원에 대한 이 역분화의 가설은 이 들 종양의 역학적 성격을 지지해 주고 있는데, 이는 위 용모암이 발생한 나이와 성별이 위 선암과 비슷함을 보일 뿐만 아니라 선암이 많이 호발하는 일본에서 발견되는 율이 많다는 것이다.(6)

비록 많은 연구자들이 이 역분화 이론(dedifferentiation theory)에 공감을 할지라도 아직 해결되지 않는 문제점이 있는데, 이는 위 점막에 정상적으로 존재하는 HCG 생성세포의 역할에 대한 것이다. 이것은 어떤 순수한 용모암이 선암의 전제 발병 없이 정상 위 점막의 HCG 생성 세포로부터 기원될 수 있다는 것을 가능하게 한다. 정상 위 점막과 선암 그리고 용모암에서 HCG 양성 세포의 면역조직화학적 성향을 기술한 Yakeishi(11) 등의 연구에 의하면 저분화성 선암으로부터의 역분화 과정의 결과로 대부분의 용모암이 위에서 원발로 발생할 수 있다. 아주 드문 순수한 용모암의 발생은 용모암에 의해 선암의 과증식에 의한 것으로 설명될 수 있으며 이는 궁극적으로 위에 정상적으로 존재하는 HCG 생성세포로부터 기원되는 용모암의 발생을 나타낸다.

혈청 HCG치의 증가와 종양세포 내에서 HCG 항체의 면역반응의 동반여부의 의의는 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 일부 연구 보고에서는 위선암을 동반하는 환자와 혈청 내 높은 HCG치를 가진 환자 혹은, 종양조직 내 HCG 양성 세포의 높은 비율은 환자의 예후에 있어 나쁜 결과를 나타

내며 생존율 또한 낮다고 보고하고 있다.(12) 그러나 또 다른 보고에서는 위 선암 내에 HCG 양성세포의 존재여부는 환자의 예후에 있어 영향이 없다고 하였다.(11) 이들과 여러 연구발표들을 분석해 보면 혈액학적검사와 면역조직학적 검사에서부터 관찰되는 HCG 양성세포의 존재는 비록 원발성 위 용모암의 예후적 중요성과 진단적 가치를 평가할 수는 없으나, 계속적인 추적검사로 혈청 HCG치를 평가하는 것은 치료의 반응에 대한 평가와 재발된 질환의 유무를 판단하는 데 도움을 준다.

HCG 면역반응 종양세포의 동반여부에 관계없이 혈청 HCG치의 증가는 암의 심한 정도의 여부와 관계가 없고, 일반적으로 위 선암의 동반은 흔하여 이 선암에 의한 다른 진단적 특징 혹은 예후적 특징에 영향을 주지 않고 그들의 병기와 조직학적 형태에 따라 HCG를 생성하지 않는 종양과 같은 결과를 나타낸다. 그러므로 용모암의 진단에 있어서 단지 HCG 면역반응 세포의 존재에 기초하여서만 진단을 내려서는 안 되며 세포학적으로 조직학적으로 생물학적으로 좀 더 임신성 용모암에서 일치하는 종양의 존재의 배경에 이들 세포들이 존재하여야 한다.

원발성 위 용모암의 원발전이는 용모 상피암의 혈행성 전이와 선암에서의 림프전 전이가 모두 이루어지나, 특징적인 것은 간이나 폐 등으로의 빠르고 광범위한 혈행성 전이가 흔하다는 것이다. 이러한 이유로 이들 종양의 사망률은 상당히 높고 사망원인으로는 출혈이 가장 흔하며 범발성 혈관내 응고, 간기능 부전, 호흡부전 등으로 대부분의 환자는 6개월 내에 사망하는 것으로 알려져 있다. 본 증례에서도 환자의 조직 검사상 종양세포의 림프절 전이와 혈관 침범이 동반되었으며, 술 후 2개월 후 국소 재발이나 주위 장기의 직접 침범 없이 광범위한 혈행성 간전이를 동반하였다.

위 용모암의 치료에 있어 최선의 방법은 아직 확립되어 있지 않는데 최근의 치료 방법으로는 수술적 절제술 후에 화학요법이 주를 이룬다. 일부 보고에서는 술전 용모암의 조기 발견에 이은 위 전 절제술과 같은 광범위 절제술과 적극적인 화학요법으로 생존율을 증가시켰다고 주장하였다.(13) 그러나 아직 이 종양에 대한 경험이 충분하지 못하여 명확한 조기 진단과 치료 방침이 없는 현실에서는, 술전 검사에 있어 조기 위암임에도 불구하고 출혈이 심한 임상적 특징을 보일 경우에는 위 용모암의 특이적인 소견인 괴사를 동반한 출혈성 종양을 의심하여 적극적인 검사와 치료가 필요하리라 생각된다.(4)

REFERENCES

- 1) Jindrak K, Bochetto JF, Alpert LT. Primary gastric choriocarcinoma: case report with review of world literature. *Hum Pathol* 1976;7:595-604.
- 2) Wurzel J, Brooks JJ. Primary gastric choriocarcinoma: immunohistochemistry, postmortem documentation, and hormonal effects in a postmenopausal female. *Cancer* 1981;48:2756-61.
- 3) Imai Y, Kawabe T, Takahashi M, Matsumura M, Komatsu Y, Hamada E, et al. A case of primary gastric choriocarcinoma and a review of the Japanese literature. *J Gastroenterol* 1994; 29:642-6.
- 4) Okada K, Yokohama S, Mochizuki Y, Moriuchi A, Yamashita H, Yasunaga A, et al. An autopsy case of primary gastric choriocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1987;17:263-73.
- 5) Tanohuchi H, Otuska A, Morozumi K, Kobayashi K, Shirobe T, Umezono A, et al. Case of histopathological findings of choriocarcinoma in stomach cancer. *Gan No Rinsho* 1984; 30:1942-6.
- 6) Krulewski T, Cohen LB. Choriocarcinoma of the stomach: pathogenesis and clinical characteristics. *Am Gastroenterol* 1988;83:1172-5.
- 7) Davidson C. Chorion-Epitheliom and Magenkrebs, eine seltene Verschmelzung zweier bosatiger Geschwulste. *Charite Ann* 1905;29:426-37.
- 8) Hartz P, Ramirez C. Coexistence of carcinoma and chorionepithelioma in the stomach of a young man. *Cancer* 1953; 6:319-26.
- 9) Koritschoner R. Ber ein Chorionepitheliom ohne Primartumor mit abnorm langer Latenzzeit. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1920;66:501-70
- 10) Pick L. U ber die chorionepitheliomahnliche metastasierende Form des Magencarcinoma. *Klin Wochenschr* 1926;5:1728-9.
- 11) Yakeishi Y, Mori M, Enjoji M. Distribution of beta-human chorionic gonadotropin-positive cells in noncancerous gastric mucosa and in malignant gastric tumors. *Cancer* 1990;66:695-701.
- 12) Tomita K, Kuwajima M. Chorionic gonadotropin in gastric cancer tissue, especially its relation to the patient's prognosis. *Jpn J Cancer Clin* 1981;27:1281-2.
- 13) Noguchi T, Takeno S, Sato T, Takahashi Y, Uchida Y, Yokoyama S. A patient with primary gastric choriocarcinoma who received a correct preoperative diagnosis and achieved prolonged survival. *Gastric Cancer* 2002;5:112-7.