

## 하부식도에서 발생한 GIST 1예

인하대학교 의과대학 외과학교실  
아주대학교 의과대학 외과학교실\*

이상훈 · 오창권\* · 이기석 · 조영업 · 김경래

=Abstract=

### Esophageal GIST : case report

Sang Hoon Lee, M.D., Chang Kwon Oh\*, M.D., Ki Seog Lee, M.D.,  
Young Up Cho, M.D. and Kyung Rae Kim, M.D.  
*Department of Surgery, Inha Hospital, College of Medicine, Inha University, Seongnam, Korea,  
Department of Surgery, Ajou University, School of Medicine\**

Currently gastrointestinal mesenchymal tumors are divided into three major categories: myogenic tumors(leiomyoma, leiomyosarcoma), neurogenic tumors (schwannomas) and neoplasms that belong to neither group, which are known by GIST(gastrointestinal stromal tumors). The stromal tumors are heterogenous, so that they may show myogenic or neurogenic differentiation or both, or no differentiation at all in some patients. The best defining feature for GIST is their expression of KIT-protein(CD117). Leiomyomas are the most common mesenchymal tumor in esophagus. Esophageal GISTs are very rare in comparison to those of the stomach and intestine.

Recently we experienced one case of the esophageal GIST, so that we describe an esophageal GIST on immunohistochemical analysis.

A 70 years old woman complained of dysphagia and nausea for 3 days. FGS showed a huge elevated lesion in lower esophagus 33cm distal to incisor, which was covered with normal mucosa. CT and UGI showed the intramural tumor of lower third of the esophagus. The distal esophagectomy and esophago-gastrostomy were performed. The tumor was located in lower third of esophagus and measured as 6 X 3.7 cm in size. Immunohistochemically, it showed weakly positive CD117 and diffusely positive S-100. SMA, desmin, NES and chromogranin showed negative immuno-reaction. The patient was followed for 15 month after operation. There was no recurrence.

**Key Words** : Esophagus, GIST, c-kit

중심단어 : 식도, 위장관 기질종양, c-kit

## 서론

위장관 간엽 종양(gastrointestinal mesenchymal tumor)은 근원성 종양(myogenic tumors), 신경성 종양(neurogenic tumors)과 앞의 어디에도 속하지 않은 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumors, GIST)로 나뉘어진다.<sup>1)</sup> 이들 위장관기질종양(GIST)은 다양한 형태로 나타나, 근원성

---

교신저자 : 이 상훈, 경기도 고양시 일산구 백석동 123번지  
국민건강보험공단 일산병원 외과  
전화 : 031-900-0214 전송 : 031-900-0049  
E-mail : shlee618@hanmail.net

분화(myogenic differentiation) 또는 신경성 분화(neurogenic differentiation)를 보이는 경우도 있으며, 때로는 양쪽 모두를, 또는 전혀 분화되지 않은 모양을 보이기도 한다.<sup>2)</sup> 이러한 세포조직학적 다양성에도 불구하고 이들 기질종양의 가장 현저한 특징은 c-kit 유전자의 CD117 단백질발현으로 간엽 종양중 기질 종양에서만 관찰되어진다.<sup>10)</sup> 식도에서 발생하는 간엽종양은 근원성 종양에 속하는 평활근종(leiomyoma)이 주로 많으며, 위장관 기질종양은 위나 소장에서 많이 발생하는 간엽종양이나 식도에서는 드문 질환이다.<sup>2-5)</sup> 식도의 기질종양은 주로 식도 하부에서 발생하며, 다른 장기에서 발생하는 기질종양에 비해 악성의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.<sup>20)</sup> 다른 장기에서 발생하는 기질종양처럼 CD117 및 CD34에 양성을 나타내며, S-100 음성을 띄는 것으로 보고하고 있다. 저자들은 CD117이 약한 양성을 보이면서 S-100 양성을 띄는 식도의 기질종양을 경험하였기에 이에 보고하는 바입니다.

## 증 례

본 70세 여자 환자는 약 3일간의 연하곤란 및 오심을 주소로 본원을 내원하였다. 과거력상 1년전 검진시 혈압이 높다는 이야기를 들은 적이 있으나 특별한 치료를 받은 적은 없으며, 가족력상 특이 소견은 없었다. 내원당시 진찰소견상 혈압은 150/80, 맥박수는 70회/분이었으며, 전신쇠약 외 특이사항은 없었다. 혈액 검사상 혈당이 313 gm/dl 였으며, 그 외 간기능 검사 그리고 소변 검사에서 특이 소견은 없었다. 동맥혈가스검사서 PH 7.417, PCO2 37 mmHg, PO2 76.6 mmHg로 PO2가 낮게 나왔으며, 폐기능검사서 FVC 1.34 L, FEV1 1.27 L로 구속성 폐질환(restrictive pulmonary insufficiency)을 보였다. 심전도는 정상이었으며, 심초음파 검사상 좌심실비대의 소견을 보였으며, EF은 60%였다. 입원기간중 혈압과 혈당의 변화가 심하였다.

내시경 소견상 절치로부터 33 cm 하방에 큰 종괴가 있었으며, 점막의 손상은 없었다. 식도조영술에서 식도위 문합부 5 cm 상방의 식도 원위부에 직경 4-5cm 크기의 충만결손(filling defect)이 있었으며,

종괴 일부에 바륨집적(barium collection)의 소견을 보였다(Fig. 1A). 컴퓨터 촬영상 하부 식도에 6 cm X 3cm 크기의 경계가 좋은 종괴가 있었으며, 주위 임파절 비대는 없었다(Fig. 2). 하부 식도의 점막하 종괴 진단하에 수술시행하였다.

수술은 복부 정중양절개 및 좌측 개흉술을 통해 원위부 식도절제술 및 자동문합기를 이용한 식도위 문합술을 시행하였다. 수술소견상 6 X 3.7cm 크기의 경계가 분명한 종괴로 궤양은 없었으며, 종괴의 절단면은 노란색의 나선모양을 띄었으며, 출혈이나 괴사는 없었다. 주위 임파절비대는 없었다. 수술은 식도 원위부 절제, 식도위문합술 및 유문부성형술을 시행하였다. 수술 후 병리 검사상 신경성 분화를 보이는 위장관 기질종양으로 나왔으며, 낮은 유사분열지수(1-2/50HPF)를 보여주었다. 면역화학적 검사상 CD117 약한 양성으로 나왔으며, S-100 양성으로 나왔다. 그 외 CD34, SMA, desmin, chromogranin, NSE등은 음성으로 나왔다(Fig. 3). 환자는 수



Fig 1. Preop operative and post-operative UGI film. A. Preoperative UGI showed 4x5cm sized filling defect in lower esophagus(arrow). B. Postoperative UGI

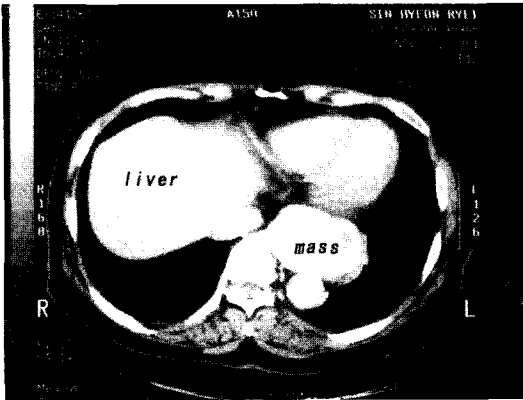


Fig 2. Chest CT showed 6x3cm sized well circumscribed radiopaque density in lower esophagus(mass).

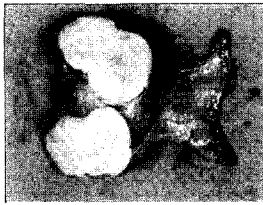


Fig 3. Immunohistochemical staining A. Gross appearance. B. H & E staining(X400) C. CD117 staining(X400). D. S-100 staining(X100).

술후 좌흉 무기폐를 보였으나 별문제없이 수술후 18 일째 퇴원하였다. 퇴원 15일후 소화불량으로 입원하였으나, 보존적 요법으로 호전되어 퇴원하였다. 현재 수술 후 15개월째로 재발은 없었다.

## 고 찰

위장관 간엽종양은 근원성 종양, 신경성 종양 및 위장관 기질종양을 c-kit 유전자의 CD117 단백질발현과 돌연변이는 위장관 기질종양에서만 관찰되어진다. 1) 위장관 기질종양은 과거 형태학적인 분류로 정의 되었으나, 현재 CD117 양성인 위장관 간엽종양으로 정의 되어지고 있다. 그러나 CD117이 음성이나 조직학적으로 위장관 기질종양에 포함되는 경우도 있다.<sup>6)</sup> CD117 양성인 위장관 기질종양에 국한된 것

은 아니며, 드물게 전이성 흑색종(metastatic melanoma), 혈관육종(angiosarcoma), 폐소세포암, 유잉육종(Ewing sarcoma), 비만세포종(mastocytoma), 정신포종(seminoma)등에서 드물게 양성으로 나올 수도 있다.<sup>6,7)</sup> 정상적인 c-kit 유전자의 단백질발현은 생식세포, 멜라닌세포, 조혈모세포, 카잘씨 사이질세포(interstitial cell of Cajal), 위장관 운동조율세포(gastrointestinal pacemaker cell)에서도 보여진다.<sup>6,8,9)</sup>

식도의 위장관 기질종양은 주로 50세이상의 노년층에서 발생하며, 3 : 1 정도로 남성에서 발생빈도가 높다.<sup>2,6,11,12)</sup> 식도에서 발생하는 위장관 기질종양의 대부분이 하부 1/3부위에서 발생하며, 주요증상은 연하곤란이나 우연히 발견되는 경우도 많다.<sup>2)</sup>

위장관 기질종양의 가장 현저한 특징은 c-kit 단백질인 CD117의 발현이다. CD117은 줄기세포인자(stem cell factor)의 transmembrane receptor로 타이로신 활성효소 수용체(receptor tyrosine kinase) 군에 속하며, 신호전달과에 관련된 단백질의 인산화에 관여하여, 종국적으로 성장 신호(proliferation signal)를 유도하는 역할을 한다.<sup>2,6,8,9)</sup> 위장관의 근육층신경절기(myenteric plexus)에 있는 카잘씨 사이질세포는 CD117 양성일 뿐만 아니라 위장관 기질종양과 세포면역화학적 및 미세구조적 유사성 때문에 카잘씨 사이질세포가 위장관 기질종양의 기원으로 생각되어지나, 장의 간엽 전구세포를 기원으로 주장하는 사람도 있다.<sup>6,8,11)</sup> 대부분의 위장관 기질종양세포에서 CD117 양성을 띄나, 약 30%에서는 종양세포의 30%이하에서 양성을 나타내기도 한다.<sup>2,13)</sup> 특히 위장관 기질종양중 상피세포양 형태(epithelioid type)에서 종종 CD117 양성인 약하게 나타나기도 한다.<sup>6)</sup> 위장관 기질종양의 60-70%에서 조혈모세포항원인 CD34가 양성을 보이며, 식도나 직장에서 발생하는 위장관 기질세포의 90%에서 CD34 양성으로 나타나 위나 소장 경우 비해 양성률이 높다.<sup>6-8)</sup> SMA(smooth muscle actin)역시 20%-40%양성으로 나타날 수 있으며, 이 경우 CD34는 음성으로 나오는 경우가 많다. 반대로 CD34 양성인 경우 SMA 음성인 경우가 많다.<sup>6,9)</sup> 점액모양(myxoid type) 위장관기질종양의 경우

CD117, CD34,  $\alpha$ -SMA 및 desmin이 동시에 양성으로 나오기도 한다.<sup>2)</sup>

S-100은 주로 음성으로 나오나, 약 5 - 10%에서 양성으로 나오는 경우도 있으며, CD117과 S-100 모두 양성인 경우 gastrointestinal schwann cell tumor 와 GIST의 면역화학적 감별점이 되기도 한다.<sup>2)(6)(8)</sup> Miettinen 등은 식도 위장관 기질종양 전예에서 CD34 양성 및 S-100 음성을 보였다고 보고하였으며,<sup>7)</sup> Tazawa 등은 위장관 기질종양의 28%에서 S-100 양성을 보였고, 이들 중 일부에서는 CD117 과 CD34에 반응이 없는 경우도 있었음을 보고하였다.<sup>9)</sup> 저자들의 경우 방추형(spindle type)의 위장관 기질종양으로, CD117에 약한 양성을 보였으며, CD34는 음성을 보인 반면 S-100은 양성을 보였다. 그 외 CD34, SMA, desmin, chromogranin, NSE 등은 음성으로 나왔다.

Hirota 등은 c-kit 유전자의 돌연변이가 kit 타 이로신 활성효소의 배합기(ligand)에 관계없이 단백질 인산화를 유발함을 보여줌으로써 성장인자 신호에 관계없는 kit 단백질의 활성화가 위장관 기질종양의 중요한 발생원인으로 보고 하였다.<sup>14)</sup> 그러나 전체 위장관 기질종양의 약 50%정도에서만 돌연변이를 보이며, 악성에서 보다 많이 나타나 독립적인 예후인자로도 생각되어진다.<sup>1)(2)(6)(12)(13)</sup> 위장관 기질종양은 다양한 임상 경과를 띄며, 악성도를 측정하기위해 많은 인자들이 연구되어 졌다. 예후에 가장 관련된 인자로는 종괴의 위치, 유사분열, 크기, c-kit 유전자 돌연변이, Ki-67, 응고괴사 등을 들 수 있다.<sup>5)(9)(10)</sup> 많은 저자들은 종괴의 크기를 예후인자로서 사용하고 있으며, 주로 직경 5cm를 경계로 분류하고 있다. 인접 장기로의 침습 또는 괴사가 있을 시 예후는 좋지 않다. 유사분열 수는 중요한 예후인자이기는 하나 정확한 기준이 아직 확립되어 있지 않다. 다른 부위에서 발생한 위장관 기질종양에 비해 식도나 대장에서 발생한 경우 악성일 경우가 많다.<sup>2)(6)(8)</sup> c-kit 유전자 돌연변이가 있는 경우도 없는 경우에 비해 예후가 나쁘다.<sup>15)</sup> 병기 역시 정립되어 있지 않다.

Franquemont 는 위장관 기질종양을 악성과 양성으로 분류하기보다는 재발과 전이의 위험도에 따라 저위험군과 고위험군으로 나눌 것을 제안하였

다.<sup>16)</sup> 그는 크기가 5cm이상이면서 유사분열 수가 2/10HPF이상인 경우 고위험군으로, 5cm이하이면서 2/10HPF이하인 경우를 저위험군으로 분류하였다. 식도의 위장관 기질종양은 대부분이 조직학적으로 고위험군으로 분류되는 악성으로, Miettinen등은 식도의 위장관기질환자 17명의 환자중 10명이 사망하였으며, 이들의 평균생존기간은 29개월로 보고하였으며, 주로 간과 폐에 원격전이를 보고하였다. 특히 사망환자중 1명은 5개이하의 유사분열을 보였는데도 불구하고 병으로 사망하여, 유사분열 수가 양성 절대적인 기준이 되지 못함을 보였다.<sup>2)</sup> 원격전이는 간이 가장 많으며, 다음으로 폐, 뼈를 들 수 있다.<sup>12)</sup> 저자들의 현재 15개월째 재발의 징후는 없으며, 이는 비록 종괴의 최대 직경은 6cm 이나 유사분열 수가 낮으며, 신경성 분화를 보여 예후가 좋은 것으로 생각한다.

## Reference

1. Nishida T, Hirota S : Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol.* 2000;15:1293-1301.
2. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J : Esophageal stromal tumors : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(2):211-222.
3. Lijima S, Maesawa C, Sato N, et al : Gastrointestinal stromal tumour of the oesophagus : significance of immunohistochemical and genetic analyses of the c-kit gene. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;4(4):445-447.
4. Lee JR, Anstadt MP, Khwaja S, Green LK : Gastrointestinal stromal tumor of the posterior mediastinum. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:1014-1016.

5. Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y : An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol int.* 1999;49:786-798.
6. Miettinen M, Lasota J : Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438:1-12.
7. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M : Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117. *Mod Pathol.* 2000;13(10):1134-1142.
8. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J : Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999;30(10):1213-20.
9. Lasota J, Worniak A, Sarlomo-Rikala M, et al : Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol.* 2000;157(4):1091-1095.
10. Lee JR, Anstadt MP, Khwaja S, Green LK: Gastrointestinal stromal tumor of the posterior mediastinum. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:1014-1016.
11. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al : Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors(GISTs) primary in the omentum and mesentery, clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(9):1109-1118.
12. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A : Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. *Am J Pathol.* 2001;25(9):1121-1133.
13. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M : Mutations in exon11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol.* 1999;154(1):53-60.
14. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al : Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-80.
15. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al : Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Cancer Res.* 1999;59:4297-300.
16. Franquemont DW : Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Pathol.* 1995;103:41-47.