

CASE REPORT

## 십이지장 소유두의 신경내분비암종 1예

하동우, 김광하, 김동욱, 배민정, 김보원, 전해경, 박도윤<sup>1</sup>, 서형일<sup>2</sup>

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>1</sup>, 외과학교실<sup>2</sup>

### A Case of a Neuroendocrine Carcinoma in the Minor Papilla

Dong Woo Ha, Gwang Ha Kim, Dong Uk Kim, Min Jung Bae, Bo Won Kim, Hye Kyung Jeon, Do Yun Park<sup>1</sup> and Hyung Il Seo<sup>2</sup>

Departments of Internal Medicine, Pathology<sup>1</sup> and Surgery<sup>2</sup>, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Neuroendocrine tumors are usually found in the ileum, appendix, rectum, colon and stomach. Ampullary neuroendocrine tumor is extremely rare and only a few cases of neuroendocrine carcinoma of the minor papilla have been reported. The preoperative diagnosis is very challenging because either asymptomatic or manifests as nonspecific abdominal pain. The tumor is relatively small and located at the deep mucosa and submucosa. Endoscopy with deep biopsy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasonography are good diagnostic tools. The best therapeutic choice is surgery. We report an unusual case of a 55-year-old woman who underwent endoscopy as part of a regular health checkup and was diagnosed a neuroendocrine carcinoma in the minor papilla, which was successfully resected by pancreaticoduodenectomy. (*Korean J Gastroenterol* 2011;58: 144-148)

**Key Words:** Neuroendocrine carcinoma; Minor duodenal papilla

## 서 론

최근 병리학이 발전하면서 조직학적 검사에서 내분비적인 분화가 보이지 않지만, 면역세포화학검사에서 신경내분비적인 특징을 보이는 종양이 발견되고 있으며, 과거 양성 경과를 가진다는 의미에서 이름이 지어진 유암종이 오랜 시간 경과를 관찰한 결과 조직학적 소견이 악성의 정도와 일치하지 않는다는 것이 증명되었다.<sup>1</sup> 이에 2000년 WHO에서는 신경내분비적인 특징을 가지는 모든 종양을 신경내분비종양으로 지칭하는 제안을 제기함으로써 모든 신경내분비종양은 잠재적으로 악성임을 인정하였다.<sup>1,2</sup> 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma)은 74%가 위장관계에서 발생하며 25%는 호흡기계통에서 발생한다. 위장관별 발생빈도는 소장, 충수, 직장, 대장, 위의 빈도로 발생한다.<sup>3,4</sup> 그 중 십이지장의 신경내분비암종은 공장이나 회장에 발생하는 신경내분비암종과 달리 발

생 위치때문에 내시경에 의해 발견되기 쉽다. 그러나 소장예 발생한 신경내분비암종에 비해 설사 및 복통과 같은 카르시노이드 증후군의 임상 증상이 드물며, 상대적으로 작은 크기, 낮은 전이율, 수술 후 높은 생존율을 보고하고 있다.<sup>5</sup> 십이지장의 유두부에 발생하는 종양은 드물며<sup>6,7</sup> 대부분 증상이 없거나 비특이적인 복통을 호소하여 우연히 발견되는 경우가 많으며,<sup>8</sup> 비교적 작은 크기와 점막하에 위치하여 수술 전 진단이 쉽지 않다.<sup>9,10</sup> 저자들은 특별한 증상 없이 지내던 환자에서 정기적으로 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 우연히 소유두의 신경내분비암종을 발견하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

55세, 여자가 정기 검진으로 시행한 상부위장관 내시경 검

Received April 3, 2011. Revised June 7, 2011. Accepted June 8, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김광하, 602-739, 부산시 서구 아미동 1-10, 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Gwang Ha Kim, Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, 1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea. Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180, E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

사에서 십이지장의 소유두에서 점막하 종양이 발견되어 정밀 검사를 위해 전원되었다. 과거력에서 고혈압, 당뇨병 등은 없었고, 가족력에서 특이 사항이 없었고 음주 및 흡연은 하지 않았다. 내원 시 활력증후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 85 회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C로 정상이었다. 의식은 명료하였고, 급성 병색을 보이지 않았다. 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달은 없었다. 흉부청진에서 특이소견은 보이지 않았고, 심음은 정상이었다. 복부진찰 소견에서 특별히 촉진되는 종괴는 없었다.

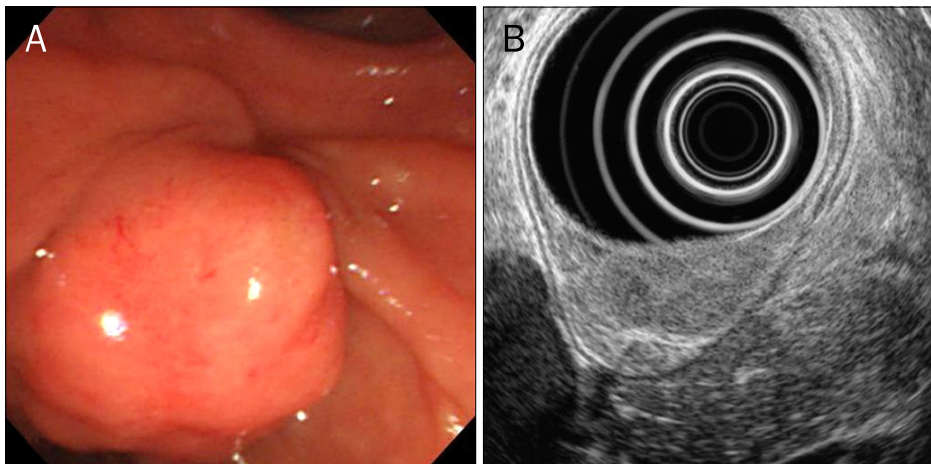
내원 시 말초혈액 검사에서 백혈구  $8,270/\text{mm}^3$ , 혈색소 13.0 g/dL, 혈소판  $435,000/\text{mm}^3$ 이었고, 생화학 검사에서 AST/ALT 14/9 IU/L, 혈액요소질소 12.5 mg/dL, 크레아티닌 0.4 mg/dL이었고, 총빌리루빈은 0.35 mg/dL, ALP 189 IU/L이었다. 면역혈청 검사에서 HBs Ag (-), HBs Ab (+), anti-HCV (-)이었으며, 혈청 내 종양표지자는 CEA 1.01 IU/L, CA19-9 12.75 IU/L이었다.

상부위장관 내시경 검사에서 십이지장 대유두는 정상소견을 보였으나 대유두 직상부의 소유두 부위에 비교적 정상 점막으로 덮인 점막하종양이 관찰되었다(Fig. 1A). EUS 검사에

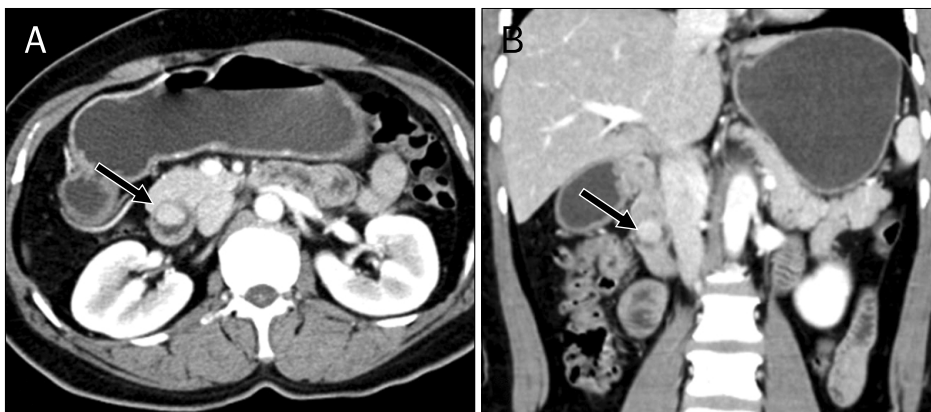
서 점막층 심부와 점막하층에 위치하는  $1.6 \times 1.1$  cm의 저에코성 병변이 관찰되었으며(Fig. 1B), 대유두부, 담낭, 담관과 췌관에는 이상 소견이 없었다.

흉부엑스레이 검사에서 특이소견은 없었으며, 복부전산화 단층촬영에서 췌대부 주위에 약 1.5 cm의 조영증강을 보이는 종양이 관찰되며(Fig. 2A, 2B), 담도계나 췌장 등 다른 장기의 이상소견과 주변 림프절의 종대는 관찰되지 않았다. 십이지장 소유두 점막하종양의 조직검사서 신경내분비암종의 소견을 보여, 위유문보존 췌장십이지장 절제술을 시행하였다.

점막하종양은 십이지장 소유두에 위치하였으며, 크기는  $2.2 \times 1.7$  cm였다(Fig. 3A, 3B). 조직검사서 병변은 심부 점막층과 점막하 조직에 국한되어 있었으며 절제 경계 부위에는 종양의 침범이 없었다. 현미경 소견에서 암종 세포들은 섬유주 또는 로제트 모양으로 배열되어 있었고 핵은 둥글고 염색질은 과립상이며 유사분열도 흔히 관찰되었다. 면역조직화학 검사에서 synaptophysin에 염색되어 신경내분비암종에 합당한 소견을 보였고, 직경이 2 cm 이상되어 World Health Organization Grade III의 고분화 신경내분비암종의 소견을 보이며(Fig. 4A, 4B, 4D), 임파선과 혈관에 암색전이 관찰되

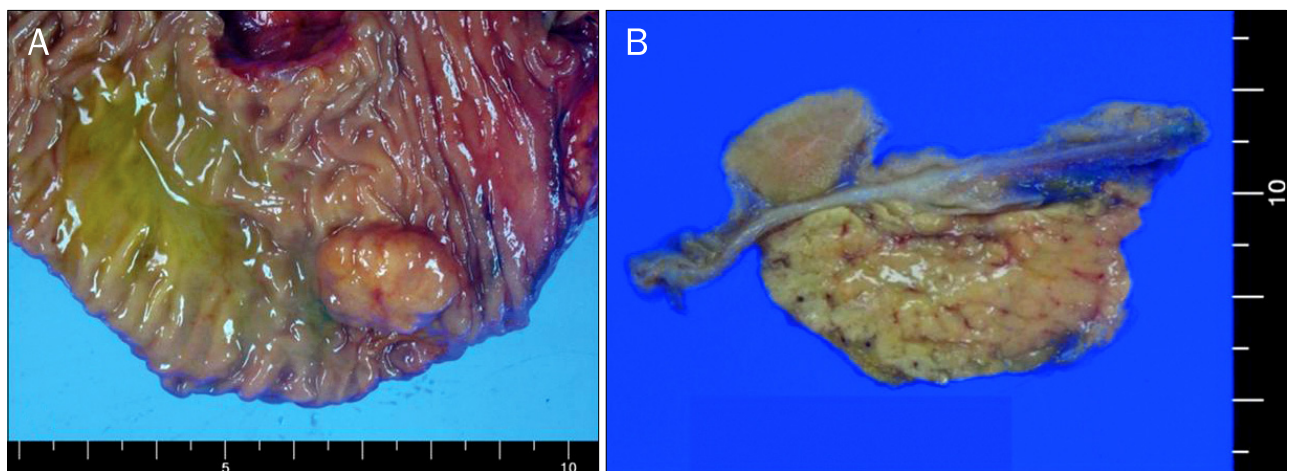


**Fig. 1.** (A) Duodenoscopic findings. A submucosal tumor was seen on the minor papilla. (B) Endosonographic findings. The tumor was about 1.6 cm sized and located in the deep mucosal and submucosal layers.

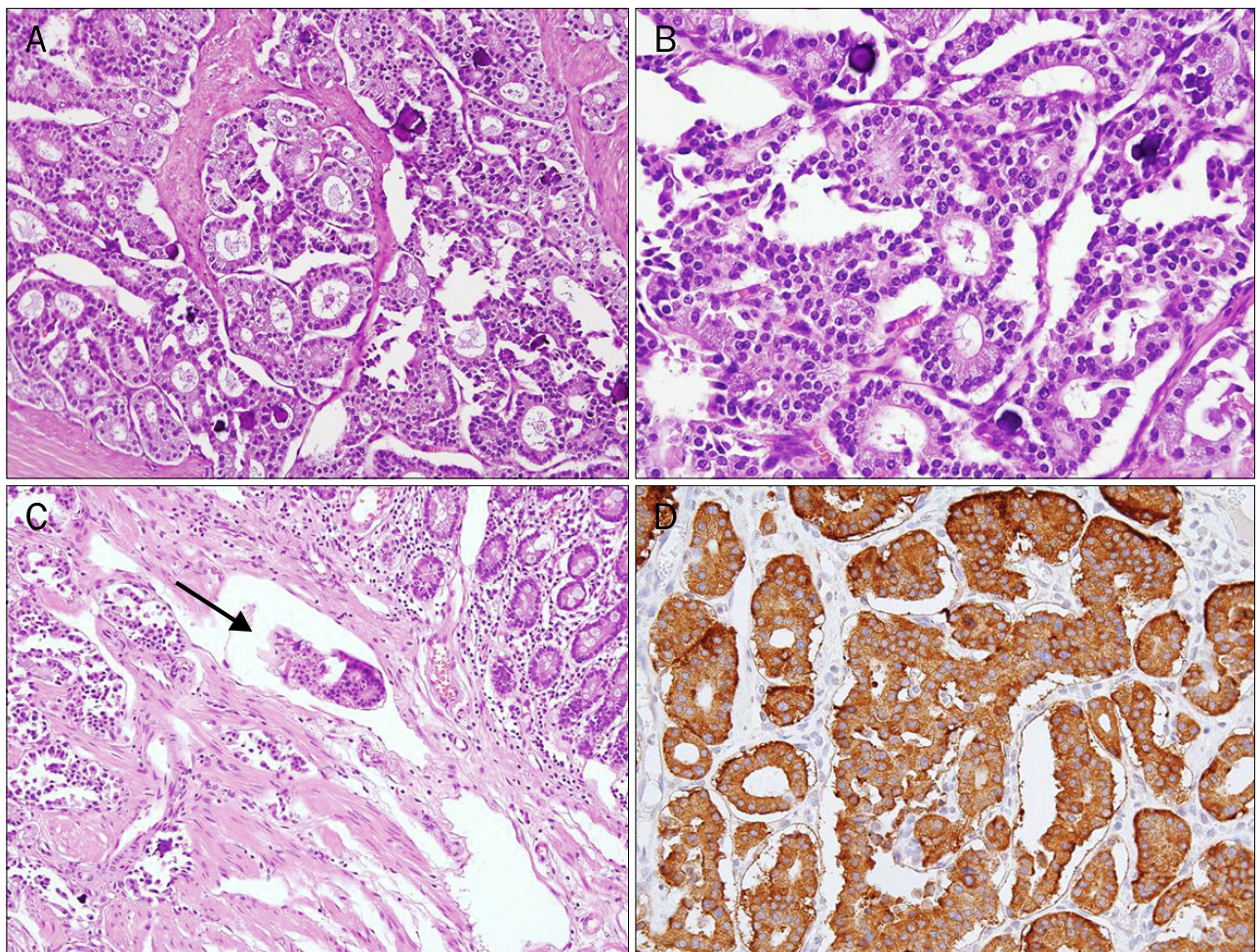


**Fig. 2.** Abdominal CT findings. (A) Axial image. (B) Coronal reformat image. An about 1.5 cm sized highly enhancing round mass was seen on periampullary region.





**Fig. 3.** Gross findings of surgical resected specimen. (A) A polypoid mass was seen around the minor papilla. (B) Cross-section of the resected specimen after 24 hours formalin fixation.



**Fig. 4.** Pathologic findings. (A) At the low power view, tumor cells made gland-like lumina but did not make true gland. Tumor cells occasionally contain secretions and psammomatous calcification (H&E stain,  $\times 100$ ). (B) At the high power view, tumor cells were monomorphic, uniform-sized and showed a trabecular and rosette pattern (H&E stain,  $\times 200$ ). (C) Lymphatic tumor emboli (arrow) was present at peritumoral area of submucosal layer (H&E stain,  $\times 100$ ). (D) Tumor cells were reactive to synaptophysin immunohistochemistry, which was an evidence of neuroendocrine neoplasm (synaptophysin stain,  $\times 200$ ).

었다(Fig. 4C). 수술 후 경한 장마비가 동반되었으나 보존적 치료 후 호전되었으며, 이후 다른 합병증 없이 퇴원하여 외래 추적관찰 중이다. 현재 소화기 내과에서 etoposide, cisplatin 병합요법으로 수술 후 보조 항암치료를 3회 시행하였으며, 수술 후 6개월이 지난 현재 재발 없이 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

신경내분비종양은 amine precursor uptake and decarboxylation라고 지칭되는 신경내분비계세포 종양에서 유래된 것으로, 대개 전형적인 광학현미경 소견과 면역 조직화학 염색소견을 가지고 있으며 특징적인 전자현미경 소견, 즉 신경분비과립을 관찰함으로써 진단할 수 있다. 이들 신경내분비종양 중 신경내분비암종은 상피성 종류의 종양을 총칭하는 것으로 흔히 조직학적인 분화도 및 특징에 따라 전형적인 유암종을 포함하면서 양성의 경과를 가지는 고분화종양(well differentiated tumor), 좀 더 악성으로 전이가 가능한 고분화암종(well differentiated carcinoma), 악성도가 높고 예후가 불량한 저분화암종(poorly differentiated carcinoma)으로 구분한다.<sup>1,2</sup> 이 종양은 단순한 종양 자체에 의한 증상뿐만 아니라, 악성종양과 마찬가지로 국소전이 및 원격전이를 일으킬 수 있으며 세로토닌, 카테콜라민, 칼리크레인 등과 같은 호르몬성 물질을 만들어 내어 카르시노이드 증후군의 증상을 유발할 수 있다. 면역 조직화학 염색에서 대부분 chromogranin A에 양성반응을 보이며 neuron specific enolase, synaptophysin, cytokeratin에 100% 가까이 양성반응을 보인다.<sup>11</sup> 소화기에 발생한 신경내분비암종은 잠정적으로 악성 가능성이 있고 전이의 유무와 관계하는데 전이의 호발장기로는 림프절, 간, 골격 등이 있다.<sup>12</sup>

십이지장 유두부에 발생하는 신경내분비암종은 모든 위장관에서 발생하는 신경내분비암종의 1% 이하로 매우 드물며,<sup>13-15</sup> 특히 소유두의 종양은 극히 드물다.<sup>6,7</sup> 소장외의 신경내분비암종은 종양의 위치, 괴사 유무, 고유충의 침범, 종양크기, 세포분열도가 전이위험률과 밀접한 관련이 있으나 십이지장 팽대부 신경내분비암종은 이와는 관련이 없는 것으로 알려져 있다.<sup>16</sup> 지금까지 국외에서 소유두에 발생한 종양은 성장억제호르몬종, 유암종, 거대세포신경종, 뮤신 분비성 종양, 신경절세포 부신경절종, 이소성 췌장, 선종, 선근종, 원발성 암종으로 보고하고 있어 상기 질환에 대한 감별 진단이 이루어져야 할 것이다. 소유두의 종양을 진단하기 위해서는 병변의 전반적인 모양과 침범정도를 평가할 수 있는 EUS와 분할체(pancreas divisum)와 같은 췌담관의 이상소견 동반 유무를 확인할 수 있는 ERCP나 자기공명췌담관조영술이 시행되어야 할 것으로 보이며, 이번 증례에서는 EUS 및 CT 검사로

췌담관의 이상 소견이 없음을 확인하였다.

유두부 신경내분비암종의 가장 적절한 치료는 whipple 수술이다. 하지만 최근에는 내시경 용종절제술이 시행되면서 소유두의 종양에 대한 치료와 진단을 위해서 시행한 내시경적 절제술도 드물게 보고되고 있다.<sup>17,18</sup> 항암치료는 저분화 암종 또는 빠르게 진행되는 신경내분비암종과 림프절 전이나 원격 전이가 있는 경우 일차 치료로 사용한다. 현재 표준화된 항암 치료는 없지만 etoposide, cisplatin 병합요법이 다른 항암치료보다 효과가 좋으며 암종의 크기를 30% 이상 감소시킨다는 보고가 있다.<sup>19</sup> 이번 증례에서는 조직검사에서 림프관과 혈관에 암색전이 관찰되어 etoposide, cisplatin 병합요법으로 수술 후 보조 항암치료를 시행하였다. 방사선 치료도 가능하지만 골전이의 통증 감소 외에 그 효과는 크지 않다. 약물치료로 소마토스타틴 제제 및 인터페론 알파 치료를 사용할 수 있으나 카르시노이드 증후군의 증상조절 외에 큰 효과가 없으며, 최근 항류마티스 제제인 leflunomide 및 teriflunomide나 혈관신생억제제인 bevacizumab, sunitinib 등 카르시노이드 세포의 증식을 억제하는 표적치료제의 연구가 진행 중이다.<sup>19,20</sup>

십이지장 대유두 신경내분비암종의 예후는 5년 생존율이 약 90% 정도로 우수하며 림프절 전이나 특히 간전이가 있는 경우 예후가 불량한 것으로 보고되고 있지만 소유두 신경내분비암종의 예후에 대해서는 아직 알려지지 않았다.

## REFERENCES

1. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):11-23.
2. Donadon M, Torzilli G, Palmisano A, et al. Liver resection for primary hepatic neuroendocrine tumours: report of three cases and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:325-328.
3. Sun JM, Jung HC. Gastrointestinal carcinoid tumor. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:59-65.
4. Lee DH, Chin HM, Kim JG, Lee YB, Park WB, Chun CS. Clinical analysis of carcinoid tumors. *J Korean Surg Soc* 1997;53:315-323.
5. Soga J. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:349-363.
6. Waisberg J, de Matos LL, Waisberg DR, dos Santos HV, Fernezian SM, Capelozzi VL. Carcinoid of the minor duodenal papilla associated with pancreas divisum: Case report and review of the literature. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61:365-368.
7. Choi YH, Park DH, Kim SJ, et al. Two cases of endoscopic resection of submucosal tumor of the minor papilla. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;34:164-169.
8. Noda Y, Watanabe H, Iwafuchi M, et al. Carcinoids and endocrine

- cell micronests of the minor and major duodenal papillae. Their incidence and characteristics. *Cancer* 1992;70:1825-1833.
9. Makhlof HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer* 1999;85:1241-1249.
  10. Walton GF, Gibbs ER, Spencer GO, Laws HL. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. *Am Surg* 1997;63:302-304.
  11. Bisceglia M, Giordano M, Bosman C. Argrophil-negative G-cell duodenal carcinoid. *Am J Gastroenterol* 1992;87:534-537.
  12. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:700-704.
  13. Hatzitheoklitos E, Büchler MW, Friess H, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater: clinical characteristics and morphologic features. *Cancer* 1994;73:1580-1588.
  14. Malone MJ, Silverman ML, Braasch JW, Jin GL, Dayal Y. Early somatostatinoma of the papilla of the duct of Santorini. *Arch Surg* 1985;120:1381-1383.
  15. Wang HY, Chen MJ, Yang TL, Chang MC, Chan YJ. Carcinoid tumor of the duodenum and accessory papilla associated with polycythemia vera. *World J Gastroenterol* 2005;11:3794-3796.
  16. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Carcinoids of the duodenum: a histologic and immunohistochemical study of 65 tumors. *Am J Surg Pathol* 1989;13:828-837.
  17. Lucena JF, Alvarez OA, Gross GW. Endoscopic resection of heterotopic pancreas of the minor duodenal papilla: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 1997;46:69-72.
  18. Nakamura T, Ozawa T, Kitagawa M, et al. Endoscopic resection of gangliocytic paraganglioma of the minor duodenal papilla: case report and review. *Gastrointest Endosc* 2002;55:270-273.
  19. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
  20. Cook MR, Pinchot SN, Jaskula-Sztul R, Luo J, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Identification of a novel Raf-1 pathway activator that inhibits gastrointestinal carcinoid cell growth. *Mol Cancer Ther* 2010;9:429-437.