

대장에 발생한 대세포 신경내분비암종 1예

인하대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

김희구 · 이정일 · 정 석 · 이진우 · 권계숙 · 김형길 · 신용운 · 김루시아*

A Case of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Colon

Hi Gu Kim, M.D., Jung Il Lee, M.D., Seok Jeong, M.D., Jin Woo Lee, M.D.,
Kye Sook Kwon, M.D., Hyung Gil Kim, M.D., Yong Woon Shin, M.D., and Lucia Kim, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Neuroendocrine carcinoma of the colon can be classified into small cell carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma. The incidence of neuroendocrine carcinoma is so low that the guideline for the treatment of large cell neuroendocrine carcinoma of the colon are not established. The prognosis of large cell neuroendocrine carcinoma of the colon is worse than that of conventional adenocarcinoma of the colon. We report a case of large cell neuroendocrine carcinoma of the colon that treated with right hemicolectomy and 6th sequential combination chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin. There has been no evidence of the recurrence or metastasis of tumor for 6 months. (Korean J Gastroenterol 2009;54:46-49)

Key Words: Colon cancer; Neuroendocrine carcinoma, Large cell

서 론

신경내분비세포는 인체 전반에 걸쳐 분포하면서 전방 뇌하수체와 같은 작은 장기를 구성하거나 쭈장 내의 랑게르란스섬과 같이 조직의 일부를 구성하고 있으며 흉선, 갑상선, 폐, 소화기관에서는 세포들이 서로 망을 이루며 분포하고 있다.¹ 신경내분비세포는 소화기관에 가장 많이 분포하고 있으나 소화기관에서 발생하는 신경내분비종양의 발생률은 매우 드문 것으로 알려져 있다. 신경내분비종양에서도 대장에 발생하는 신경내분비암종은 모든 대장암 중 0.1-3.9%를 차지하고 있는 드문 종양이다.¹ 대장에서 발생한 대세포 신경내분비암종의 빈도는 잘 알려져 있지 않으나 Bernick 등의 연구에서 6,495명의 대장암, 직장암 환자 중 대세포 신경내분비암종의 환자수는 16명(0.25%)으로 빈도가 매우 드물

었다.¹ 저자들은 대장에서 발생한 대세포 신경내분비암종 1 예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증례

51세 남자 환자가 1년간 약 20 kg의 체중 감소와 간헐적인 혈변, 내원 1개월 전부터 만져지는 우상복부 종괴를 주소로 개인병원에서 시행한 대장내시경에서 상행결장에 종괴가 관찰되어 추가 검사와 치료를 위하여 전원 되었다. 환자는 7년 전 척추 뇌바닥 동맥부전(vertebro-basilar artery insufficiency)으로 신경파에 입원하였으며 당시 고혈압을 진단받고 현재까지 고혈압약을 복용 중이었다. 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 90회/분, 액화체온 36.8°C, 호흡수 18회/분이었고 의식은 명료하였다. 진찰소견에서 창백한 결막

접수: 2008년 11월 19일, 승인: 2009년 4월 21일
연락처: 신용운, 400-711, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교병원 소화기내과
Tel: (032) 890-2548, Fax: (032) 890-2549
E-mail: ywshin@inha.ac.kr

Correspondence to: Yong Woon Shin, M.D.
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, 7-206, Sinheung-dong 3-ga, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-2548, Fax: +82-32-890-2549
E-mail: ywshin@inha.ac.kr

을 관찰할 수 있었고 공막의 황달은 없었으며 경정맥의 확장이나 림프절종대는 없었다. 흉부청진과 복부청진에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 복부촉진에서 우상복부에 유동적인 10 cm 크기의 종괴를 촉진할 수 있었다. 직장항문수지 검사에서는 이상소견이 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 10,100/mm³, 혈색소 7.6 g/dL, 헤마토크리트 26.6%, 혈소판 570,000/mm³, CRP 7.12 mg/dL, 적혈구침강속도 102 mm/hr이었으며 말초혈액 도말검사에서는 저색소 소구 빈혈 소견을 관찰할 수 있었다. 혈청 철 20 ug/dL, 혈청 폐리틴 18.42 ng/dL, 망상적혈구 1.36%, 총 철결합능은 297 ug/dL이었다. 혈청 전해질 검사에서는 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 5.0 mEq/L

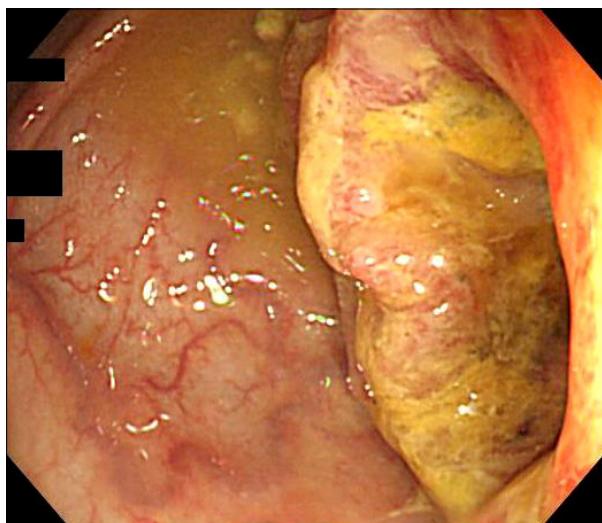


Fig. 1. Colonoscopic finding showed the ulceroinfiltrative mass with luminal narrowing at hepatic flexure.

이었고 혈청 생화학검사에서 총 단백 7.5 g/dL, AST/ALT 9/7 IU/L, 알부민 3.5 mg/dL, 혈중요소질소 18.2 mg/dL, 크레아티닌 1.00 mg/dL이었다. 혈청알파태아단백 2.1 ng/mL, CA19-9 39.10 U/mL (참조치: 0.00-37.00 U/ml), CEA 1.40 ng/mL이었다.

대장내시경검사에서 간만곡 부위에 좁아진 장관과 장관을 둘러싸는 침윤성 종괴가 관찰되었으며 대장내시경은 병변을 통과할 수 없었다(Fig. 1). 복부 전산화단층촬영에서 상행결장에 약 10 cm 정도 크기의 괴사 종괴와 소량의 복수, 장간막 주변에 다발 림프절종대를 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

대장암으로 판단되어 우측결장절제술을 시행하였으며 육안검사에서 상행결장에 10.8×10.5×5.9 cm 크기의 종괴가 관



Fig. 2. Enhanced abdominal CT scan showed a huge necrotic mass located in distal ascending colon with multiple regional lymphadenopathy around mesentery and small amount of ascites.

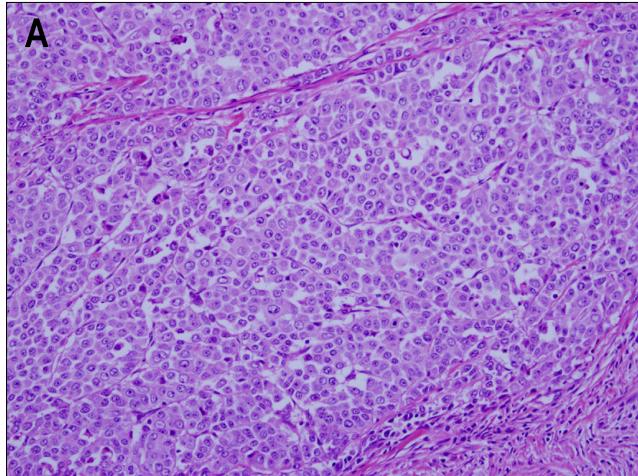


Fig. 3. Microscopic finding and immunohistochemical stain. Tumor cells featuring abundant cytoplasm, prominent nucleoli, frequent mitotic rate showed the organoid, nesting, trabecular and palisading pattern (H&E, ×200) (A) and positive immunohistochemical stain for synaptophysin (Synaptophysin, ×200) (B).

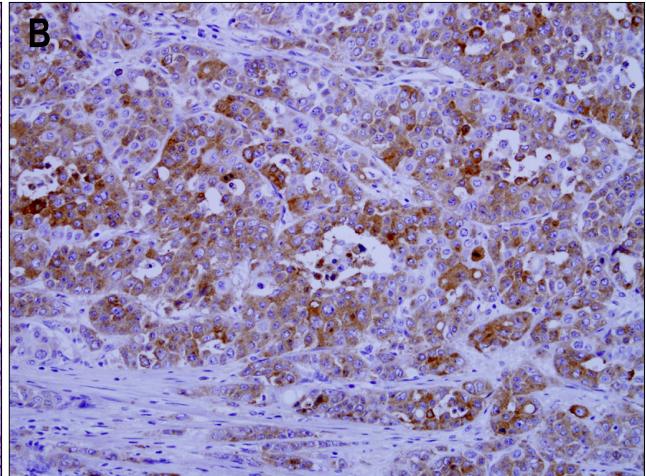




Fig. 4. A huge ulcerofungating mass measuring $10.8 \times 10.5 \times 5.9$ cm was located in ascending colon. Tumor cells invaded the pericolic adipose tissue.

찰되었다. 헤마톡실린-에오신 염색 후 시행한 현미경 검사에서는 세포들의 크기가 림프구보다는 커으며 둥근 핵과 풍부한 세포질을 갖는 다각형 형태의 세포들이 섬유 간질에 의해 나뉘는 소(巢)구조를 이루고 있었다. 세포들은 빈번한 유사분열 양상을 보이고 있었으며 선암종의 소견을 보이지는 않았다. 면역화학염색에서 CEA, chnomoglanin, CD57에서는 음성을 나타내었고 synaptophysin, CD56에서는 양성을 나타내어(Fig. 3) 대세포 신경내분비암종에 합당한 소견을 보였다. 암세포는 결장주위 지방조직까지 침윤되어 있었으며 15개 중 2개의 주변 림프절에 전이되어 있었고 정맥 침윤을 관찰할 수 있었다(Fig. 4).

수술 후 환자의 TNM 병기는 T₃N₁M₀의 IIIb로 5-FU와 cisplatin의 복합 항암요법을 시작하였다. 6차의 항암치료를 받은 후 6개월째 시행한 복부 전산화단층촬영에서 전이나 재발의 증거는 없었으며 현재 추적 관찰 중이다.

고 찰

대장에 발생하는 신경내분비종양은 전체 신경내분비종양의 5.8-8.7%를 차지하며 이 중 50%는 맹장, 15%는 상행결장에서 주로 발생한다. 주로 우측대장에서 많이 발생한다고 알려져 있는데 이는 신경내분비세포의 분포가 우측대장에 더욱 밀집해 있는 것으로 설명할 수 있다.² 대장에 발생하는 신경내분비암종은 그 빈도가 매우 드물어 정확한 자료는 없으나 대장의 신경내분비암종(10예)과 신경내분비 분화를 보이는 선암종인 혼합암종(3예)에 대한 정 등의 연구에 의하면 환자 연령의 중앙값은 61세였으며 남자는 46.2%, 여자는 53.8%라고 보고하고 있다.³ 대장의 신경내분비암종은 같은 병기의 대장암에 비하여 불량한 예후를 갖고 있으며 진단

당시 70-80%에서 간이나 림프절에 침범이 관찰된다.^{1,4}

2000년 WHO에서는 소화기관의 신경내분비종양의 분류를 유임종(고분화 내분비종양), 소세포암종(미분화 내분비 종양), 대세포 신경내분비암종으로 나누어 분류하였다.⁵ 대세포 신경내분비암종의 진단은 Travis가 폐의 대세포 신경내분비암종의 분류에 사용한 진단기준을 이용하고 있다. 대세포 신경내분비암종의 진단기준은 ① 신경내분비암종의 형태, ② 많은 유사분열(>10/10 high power fields), ③ 괴사, ④ 비소세포암종의 세포 병리 소견, ⑤ 1개 이상의 신경내분비 표지물질의 면역화학염색에 양성 소견을 보이는 경우로 구성되어 있다.⁶ 이번 증례의 경우 세포들은 림프구보다 크기가 크고 둥근 핵을 가지며 다각형의 형태로 소(巢)구조를 이루고 있었으며 빈번한 유사분열의 소견을 보여 형태학적인 측면에서 대세포 신경내분비암종과 일치하였다. 면역화학 염색에서는 synaptophysin, CD56에 양성 소견을 보여 대세포 신경내분비암종으로 진단을 하였다. Kato 등은 주로 선암종에서 양성이 cytokeratin-20 염색에 양성소견을 보이는 대장 대세포 신경내분비암종에 대한 증례보고에서 선암종과 신경내분비암종과의 발생학적인 유사성에 대하여 언급하고 있다.⁷ 이에 대한 발생학적인 측면에서의 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각한다.

대세포 신경내분비암종의 치료로서 일차적으로 병변의 절제와 함께 진행암 또는 전이가 된 경우 보조 항암요법을 시행해 볼 수 있다. 대장의 대세포 신경내분비암종은 발견되는 예가 매우 적어 다양한 치료 경험이 부족하나 발견 당시에 이미 진행한 예가 많아 치료에 많은 어려움이 있다. 보조 항암요법은 아직까지 표준화된 치료방침이 마련되어 있지 않다. Hiroshima 등에 의하면 폐에 발생한 대세포 신경내분비암종이 소세포암종과 유사한 유전자적인 변화가 있다고 보고하고 있다.⁸ Hiroshima 등의 연구를 기반으로 하여 Iyoda 등은 폐의 대세포 신경내분비암종의 보조 항암요법으로 폐의 소세포암종에서 주로 사용하는 cisplatin과 VP-16이 효과가 있는 것으로 보고하고 있으며 Shigeo 등은 폐의 대세포 신경내분비암종에서 cisplatin을 기반으로 한 항암요법의 반응률이 소세포암종에서의 반응률에 상응한다고 보고하고 있다.^{9,10} Bernick 등은 대장의 신경내분비암종에서 아직까지 정확히 추천되는 항암요법은 마련되어 있지 않으나 3기, 4기 환자에게 cisplatin과 etoposide를 기반으로 한 항암요법을 추천한다고 보고하고 있다.¹ Okuyama 등의 직장에 발생한 신경내분비암종에 대한 연구에서 대장에서 발생한 신경내분비암종은 폐의 소세포암종과 유사점이 있으나 대장암의 특성도 지니고 있어 5-FU와 cisplatin의 병합요법이 대장의 신경내분비암종에도 효과가 있을 것으로 보고하고 있다.¹¹ 이번 증례에서는 TNM 병기 III_b로 cisplatin을 기반으로 5-FU를 병합하여 6차의 항암치료를 시행하였으며 항암치료 후 6

개월이 지난 현재 복부 전산화단층촬영에서 재발이나 전이의 증거 없이 관찰 중이다. 또한 Susumu는 TS-1을 보조 항암요법으로 사용한 후 간전이가 발생한 환자에게 FOLFOX를 이용한 항암요법 6차를 시행한 후 반응을 보이는 1예의 증례보고에서 FOLFOX를 대세포 신경내분비암종의 보조 항암요법에 사용할 수도 있을 것이라 보고하고 있다.¹² 상술한 대로 대장의 대세포 신경내분비암종에 대한 명확한 항암요법의 치료방침이 없어 현재는 폐의 대세포 신경내분비암종의 치료방침에 따라 항암요법을 실시하고 있다.¹³

대장의 대세포 신경내분비암종은 일반적인 대장암보다 예후가 좋지 않고 아직 확립된 항암제의 선택과 치료의 효과에 대한 정확한 정보가 없어 추후 더 많은 연구가 필요하리라 생각한다. 저자들은 대장에서 발생한 대세포 신경내분비암종 1예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참고문현

- Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, et al. Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004;47:163-169.
- Jeong MH, Kang BW, Son CM, Kim HS. Neuroendocrine tumor of the colon. *J Korean Surg Soc* 2007;73:178-182.
- Jung SH, Kim HC, Yu CS, et al. Clinicopathologic characteristics of colorectal neuroendocrine tumor. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:97-103.
- Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED. Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 1994;37:635-642.
- Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000.
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag, 1999.
- Kato T, Terashima T, Tomida S, et al. Cytokeratin 20-positive large cell neuroendocrine carcinoma of the colon. *Pathol Int* 2005;55:524-529.
- Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, et al. Genetic alterations in early-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2004;100:1190-1198.
- Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1802-1807.
- Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;49:217-223.
- Okuyama T, Korenaga D, Tamura S, et al. The effectiveness of chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the rectum: report of a case. *Jpn J Surg* 1999;29:165-169.
- Susumu S, Matsuo S, Tsutsumi R, et al. A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the colon responding to FOLFOX. *Acta Med Nagasaki* 2007;52:67-70.
- Kim JR, Kim JY, Hong KH, Chang ES, Song KS, Yoon WH. Neuroendocrine neoplasm of the colon and rectum. *J Korean Surg Soc* 2000;59:237-245.