

다발성 간 전이를 보인 췌장 신경내분비 종양

전남대학교 의과대학 내과학교실

박창환 · 최성규

A Case of Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Multiple Hepatic Metastasis

Chang Hwan Park, M.D. and Sung Kyu Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

증례: 66세 남자가 최근 3개월 전부터 심해진 소화불량 및 약간 심외부 통증으로 내원하였다. 3년 전 공복 시 발생하는 심외부 통증으로 실시한 상부위장관내시경 검사에서 역류성 식도염을 진단받고 약물 치료 시행 후 호전된 병력이 있었다. 14개월 전부터 다시 심외부 통증이 발생하여 6개월 전 복부초음파 검사를 실시하였고 담낭 담석 외에 간 및 췌장에는 특이한 이상이 없었다. 환자는 내원 45일 전 실시한 상부위장관내시경 검사에서 역류성 식도염이 여전히 의심되어 양성자 펌프 억제제를 사용하였으나 증상은 호전되지 않았다. 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 65회/분, 체온 36.5°C이었고 의식은 명료했다. 신체검사에서 복부는 전반적으로 부드러웠으며 이상은 없었다. 말초 혈액검사

에서 이상은 없었고 생화학검사에서도 Alkaline phosphatase 72 IU/L, 총 단백 7.1 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.61 mg/dL, AST 29 IU/L, ALT 34 IU/L로 모두 정상 범위였다. 종양표지자 검사에서 α -FP 3.12 ng/mL, CEA 1.96 ng/mL, CA 19-9 31.5 U/mL로 모두 정상 범위였다. 혈당은 326 mg/dL로 증가되어 있었다.

복부전산화단층촬영에서 췌장미부에 동맥기보다 지연 정맥기에 조영증강이 더 되는 약 4 cm 크기의 종괴가 보였다 (Fig. 1). 복부자기공명촬영에서 췌장미부에 같은 크기의 조영증강이 되는 종괴가 관찰되었으며 간에는 다발성 종괴가 target sign을 보였으나 췌도의 확장은 없었다 (Fig. 2). 18 F-FDG를 이용한 PET-CT 검사에서 간에 뚜렷한 병변은 보이

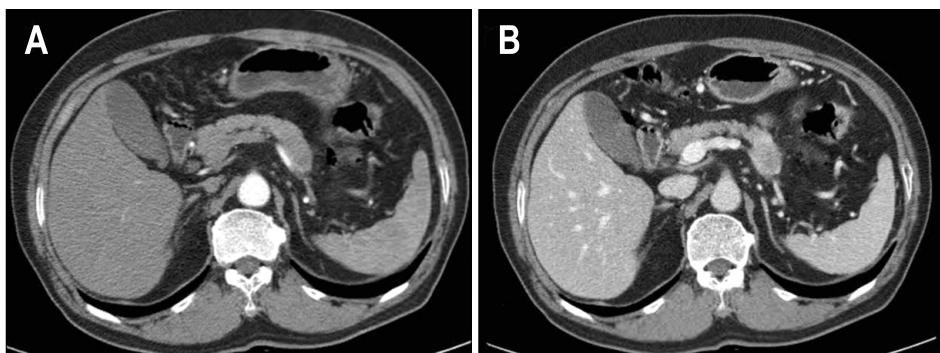


Fig. 1. (A) Early arterial phase of abdominal CT scan showed focal enlargement of the pancreas tail with peripheral enhancement. (B) Delayed venous phase of abdominal CT scan showed more strongly enhancing mass in the tail of the pancreas.

연락처: 최성규, 501-757, 광주시 동구 학동 8
전남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (062) 220-6296, Fax: (062) 228-1330
E-mail: choisk@chonnam.ac.kr

Correspondence to: Sung Kyu Choi, M.D.
Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 8, Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-228-1330
E-mail: choisk@chonnam.ac.kr

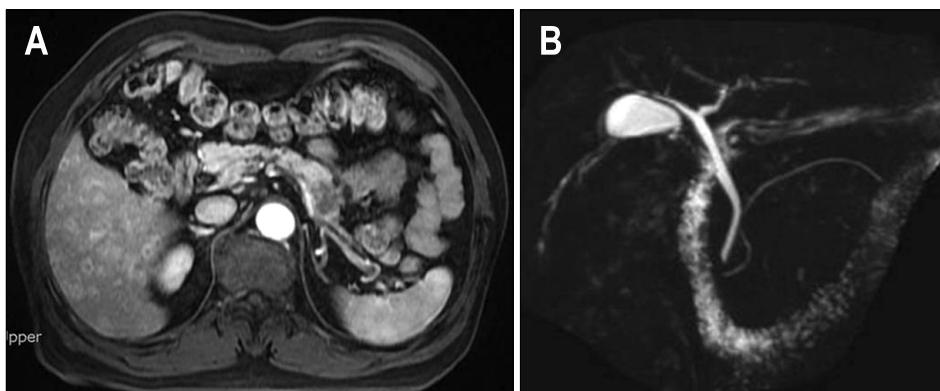


Fig. 2. (A) Abdominal MRI showed a 4 cm sized enhancing mass in the tail of the pancreas and multiple target signs in the liver. (B) MRCP showed no dilatation or obstruction of the pancreatic duct.

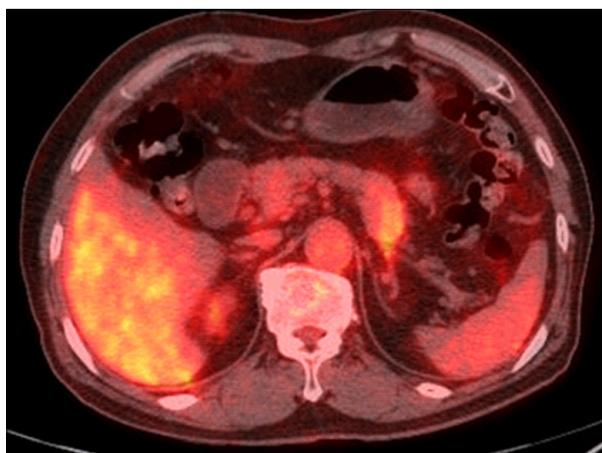


Fig. 3. FDG-PET/CT scan showed low biologic activity in the tail of the pancreas without any abnormal uptake in the liver.

지 않았고 췌장미부에 표준섭취계수 4.2로 약간의 biologic activity 증가를 보였다(Fig. 3). 정확한 진단을 위하여 초음파 유도 하에 간생검을 실시하였으며 채취된 간 조직의 일부에서 정상간세포와 달리 원형의 핵이 세포의 대부분을 차지하고 세포질이 적은 비슷한 모양의 세포들이 군집을 이루는 형태를 보였고 면역 조직학적 염색검사에서 CD56 (+), synaptophysin (+), cytokeratin (+)을 보였다(Fig. 4). 진단은?

진단: 다발성 간 전이를 보인 췌장 신경내분비 종양

췌장의 신경내분비 종양은 인구 10만 명당 0.4-1명의 빈도로 발생하는 매우 드문 질환이다.¹ 신경내분비 종양은 발생 부위와 관계없이 종양의 크기, 혈관 침윤, 주변 장기로의 침윤, 증식정도, 기능 및 호르몬 증후군, 임파선 및 간의 전이 여부에 따라 크게 3가지 범주로 분류한다. 먼저 신경내분비 종양과 신경내분비 암으로 구분하고 신경내분비 종양은 양성형과 악성도를 정할 수 없는 형으로 나누며 신경내분비 암은 분화도가 좋은 형과 분화도가 나쁜 형으로 분류한다.² 이번 증례는 조직검사에서 형태학적으로 분화도가

좋고 임상적으로 다발성 간 전이를 보인 점으로 보아 고분화 신경내분비 암으로 분류할 수 있었다. 신경내분비 종양은 조기진단이 매우 어려운 질환으로 초기 증상은 대부분 모호하고 비특이적인 소화불량 및 통증을 호소하는 경우가 많아 진단이 평균 2년 이상 지연된다.³ 이번 증례에서도 3년 전 공복 시 심와부 통증을 호소하여 소화성 궤양 및 역류성 식도염 의심 하에 상부위장관내시경 검사를 실시하였으며 역류성 식도염이 발견되어 약물 치료 후 호전되었다. 그러나 지속적이며 반복적인 심와부 통증 및 소화불량을 호소하였으며 소화불량 증후군의 감별진단으로 췌장질환을 배제하기 위해 복부전산화단층촬영을 실시하였고 췌장의 신경내분비 종양을 발견할 수 있었다.

췌장의 신경내분비 종양은 복부전산화단층촬영 및 복부 자기공명촬영 검사에서 일부 혹은 전체가 조영 증강되는 특징을 보인다. 이번 증례에서도 췌장 미부에 발생한 종괴 및 간에 전이를 한 병소 모두 조영 증강되는 특징을 보였다. 조영 증강이 되는 특징은 조영증강이 잘 되지 않는 췌장 선암과 대조가 되어 진단에 좋은 열쇠가 될 수 있다. 이번 증례에서 6개월 전에 실시한 복부초음파 검사에서 담낭 담석 외에는 췌장 및 간에 특이한 이상이 없었으나 복부초음파 검사는 췌장 미부에 발생하는 종양의 진단에 한계가 있고 간의 dome 및 일부 간 부위는 관찰하기 어려운 한계가 있음을 고려하면 병소를 간과했을 가능성이 있다. 또한 최근 FDG-PET/CT가 암 선별검사로 많이 사용되고 있으나 이번 증례에서처럼 신경내분비 종양의 진단에는 민감도가 낮은 단점이 있다. 따라서 건강검진으로 FDG-PET/CT를 실시한 환자에서 음성인 경우 암 존재 여부를 조심스럽게 판단할 필요가 있으며 신경내분비종양을 포함한 췌장암의 이상적인 영상 선별검사로는 FDG-PET/CT와 조영증강 MDCT를 함께 병행 할 필요가 있다.⁴ 신경내분비 종양을 선별할 수 있는 종양표지자로 여러 가지 물질들이 연구되었으나 아직 민감도 및 특이도가 높은 이상적인 표지자는 없지만 췌장 신경내분비 종양 환자 대부분에서 혈중 chromogranin 농도가 정

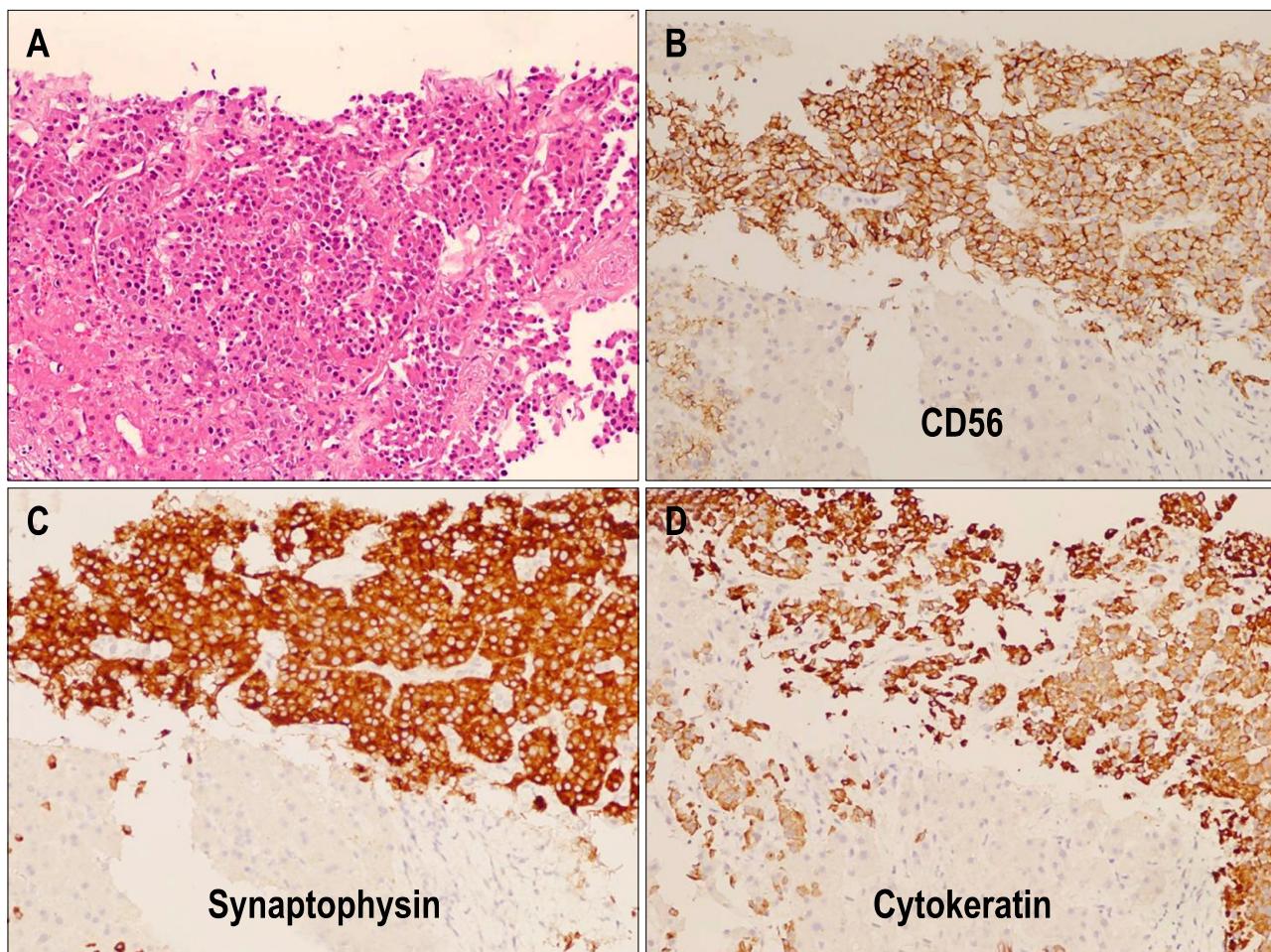


Fig. 4. Liver biopsy showed (A) infiltration of small round cells with hyperchromatic nuclei (H&E stain, $\times 200$). Tumor cell nest was strongly stained for CD 56 (B), synaptophysin (C), and cytokeratin (D, $\times 200$).

상인에 비하여 상승되기 때문에 현재까지 가장 유용한 선별 검사이다. 또한 치료 후 추적 관찰에도 유용하다.^{5,6}

췌장의 신경내분비 종양은 호르몬 분비로 인한 임상 증후군 유발 유무에 따라 기능 및 비기능 신경내분비 종양으로 나눈다.⁷ 기능 신경내분비 종양은 분비하는 호르몬에 따라 특징적인 임상 증후군을 유발하지만 비기능 신경내분비 종양은 형태학적으로는 기능 내분비 종양과 같은 모습을 보이지만 호르몬을 분비하지 못하거나 소량 분비하기 때문에 특징적인 증후군을 유발하지 못한다. 따라서 비기능 신경내분비 종양은 종괴의 크기가 크거나 타장기에 전이를 한 후 우연히 발견되는 경우가 흔하다.^{8,9} 이번 증례도 다양한 호르몬을 이용한 면역화학염색을 실시하였으나 음성을 보였고 호르몬을 분비하여 발생하는 특징적인 임상 증후군을 보이지 않는 비기능 신경내분비 종양으로 진단되었다.

췌장 신경내분비 종양은 외과 절제가 완치를 기대할 수 있는 유일한 방법이지만 이번 증례처럼 타 장기 특히 간에

다발성 전이를 보이는 경우 항암화학요법을 고려한다. 분화도가 좋은 경우 streptozotocin과 doxorubicin 병합요법을 사용하면 26개월의 중앙 생존을 기대할 수 있으며 분화도가 나쁜 경우 cisplatin과 etoposide 병합요법을 고려한다.¹⁰ 이번 증례에서도 진단 후 streptozotocin과 doxorubicin의 병합 요법을 고려하였으나 streptozotocin은 희귀약품으로 수입을 의뢰했으나 품절관계로 구하지 못하여 대신 cisplatin과 etoposide 병합 요법을 우선 실시한 후 추적 관찰 중이다.

췌장의 신경내분비 종양은 비특이적인 증상을 호소하기 때문에 증상이 지속되는 경우 의심을 갖는 것이 초기 진단의 유일한 열쇠가 된다. 췌장 선암과 달리 조영 증강이 되는 특징을 가지며 외과 절제가 완치를 기대할 수 있는 근본 치료이지만 다발성 간 전이를 보일 지라도 췌장 선암보다 항암화학요법에 대한 반응이 좋기 때문에 조직학적 진단 후 항암화학요법을 고려한다.

참고문헌

1. Wick MR, Graeme-Cook FM. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: a current summary of diagnostic, prognostic, and differential diagnostic information. *Am J Clin Pathol* 2001;115 (suppl):S28-S45.
2. Chetty R. An overview of practical issues in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1285-1289.
3. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, et al. Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990;228: 103-113.
4. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009;250:957-963.
5. Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62:33-38.
6. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010;[Epub ahead of print].
7. Simon P, Spilcke-Liss E, Wallaschofski H. Endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35: 431-447.
8. Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994;178:187-211.
9. Azimuddin K, Chamberlain RS. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 81:511-525.
10. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr relat cancer* 2010;17:R75-R90.