

IMAGE OF THE MONTH

원위 회장에 발생한 다발성 신경내분비종양

이승민, 이종훈

동아대학교 의과대학 내과학교실

Multiple Neuroendocrine Tumor of the Distal Ileum

Seung Min Lee and Jong Hoon Lee

Department of Internal Medicine, Dong-A University School of Medicine, Busan, Korea

증례: 57세 남자가 타병원 건강검진 중 촬영한 복부 전산화 단층촬영에서 회장의 종양이 의심되어 정밀검사 및 치료를 위해 내원하였다. 환자는 러시아인으로 호소하는 특이증상은 없었다. 과거력에서 고혈압, 당뇨병 등은 없었고, 가족력에서 특이 사항이 없었으며 음주 및 흡연은 하지 않았다. 내원 당시 체온 36.8°C, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분이었다. 복부 촉진 결과 만저지는 종괴는 없었으며 압통이나 반발통도 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 7,530/mm³, 혈색소 14.7 g/dL, CEA 0.84 ng/mL, CA19-9 3.32 U/mL였다. 타 병원에서 시행한 복부 전산화단층촬영 결과 원위 회장에서 균일하게 조영증강되는 종괴와 다발성의 림프절 종대가 관찰되었다(Fig. 1). 다음날 시행한 대장내시경검사서 원위 회장 20 cm까지 특이소견은 관찰되지 않았다. 내원 2일째 시행한 캡슐내시경검사서 원위 회장부에서 점막하 종괴가 관찰되었으며(Fig. 2), 내원 3일째 시행한 양성자방출단층촬영검사(PET-CT)에서도 회장에서 악성이 의심되는 과대사 종괴가 발견되었다(Fig. 3). PET-CT에서 원격전이가 없음이 확인되어 치료 및 확진을 위해 회장의 구역절제술을 시행하였다. 수술소견에서 원위 회장부의 주변변 외에도 1 cm와 1.8 cm의 종괴가 추가로 발견되었으며, intraoperative enteroscopy를 통해 Treitz ligament까지 추가병소 없음을 확인하였다. 조직검사 결과 현미경 소견에서 World Health Organization (WHO) grade I의 고분화 신경내분비종양에 합당한 소견을 보였고, 암세포는 장막하

조직까지 침범하여 AJCC staging T3였으며 림프절은 19개 중 8개에서 침윤이 있었다. 또한 mitotic count <2/10 HPF, Ki-67 index <2%, synaptophysin 양성, CD56 양성으로 최종적으로 회장에 발생한 신경내분비종양 stage IIb로 진단되었다. 이후 환자는 러시아로 귀국한 상태이다.

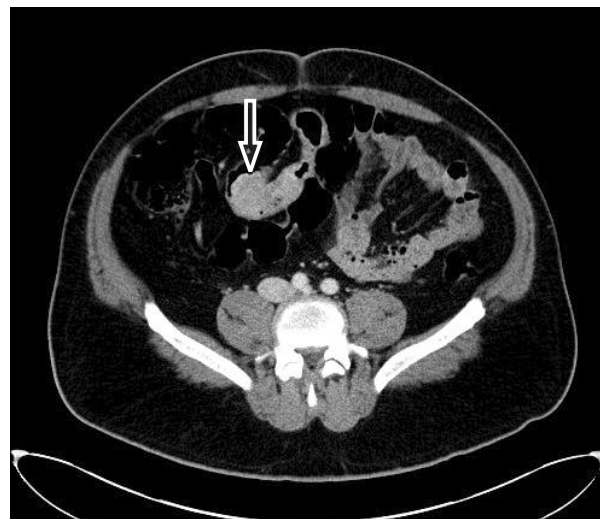


Fig. 1. Abdominal CT showing homogeneously enhancing mass in the distal ileum with multiple lymph node enlargement, small bowel mesentery and mesenteric haziness (arrow).

© 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: 이종훈, 602-714, 부산시 서구 동대신동 3가, 동아대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jong Hoon Lee, Department of Internal Medicine, Dong-A University School of Medicine, 32 Dongdaeshin-dong 3-ga, Seo-gu, Busan 602-714, Korea. Tel: +82-51-240-2893, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: jh2002@dau.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

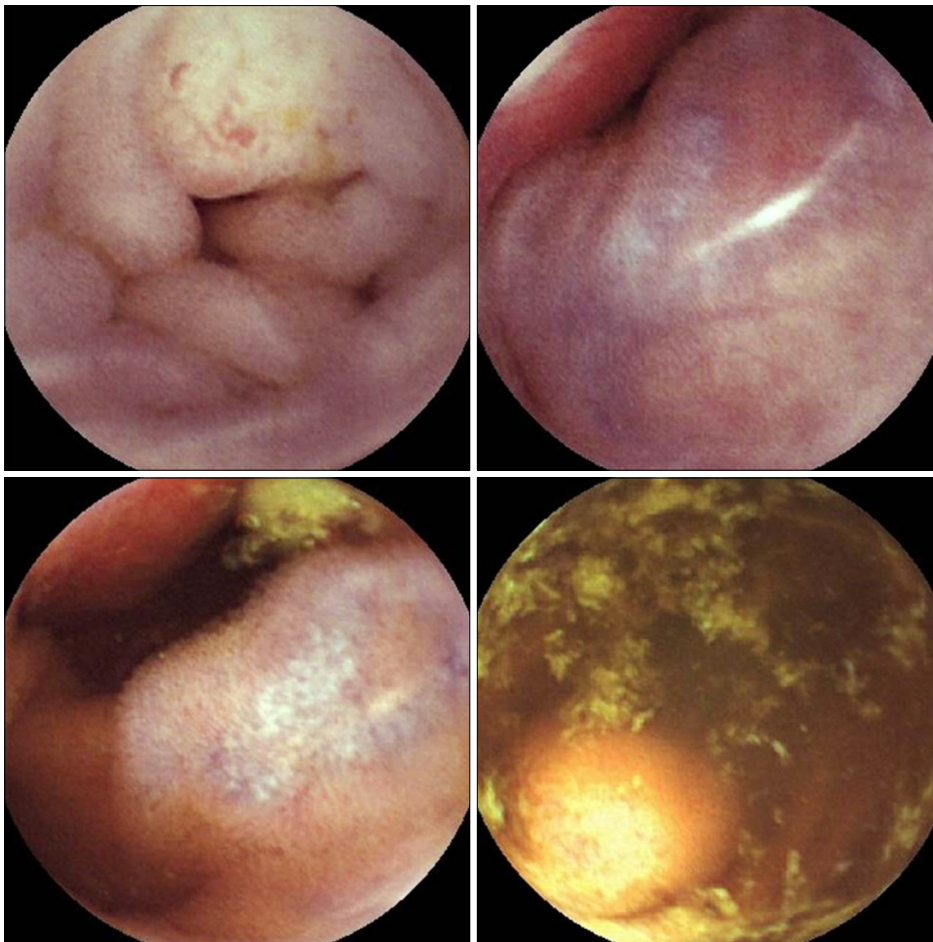


Fig. 2. Capsule endoscopic finding. Luminal protruding masses were observed at the ileum.

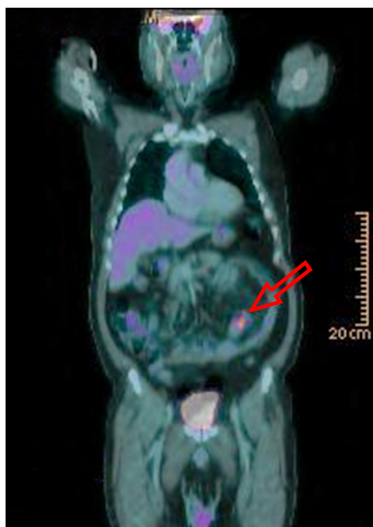


Fig. 3. PET-CT showing hypermetabolic malignancy in the ileum with multiple regional lymph node metastasis in the small bowel mesentery (arrow).

진단: 회장에 발생한 다발성 신경내분비종양

신경내분비종양은 amine precursor uptake and decarboxylation라고 지칭되는 신경내분비세포종양에서 유래된 것으로, 진단은 H&E 소견과 신경내분비세포의 일반 표지

자인 synaptophysin과 chromogranin A에 대한 면역조직화학염색이 주로 이용되며 synaptophysin이 chromogranin A보다 세포의 분화에 관계없이 더 민감하다.¹⁻³ WHO 2010년 분류⁴에서는 췌장의 신경내분비종양도 내분비기원 상피세포와 신경세포의 특징을 동시에 갖고 있으므로, 위장관의 신경내분비기원의 종양과 같은 용어를 적용하여 췌장에서도 내분비종양이라는 용어 대신 신경내분비종양이라고 통일하여 부르게 되었다.⁵ 즉 모든 장기에서 발생하는 신경내분비세포기원 종양을 통칭하여 신경내분비종양으로 부르고 이를 고분화 신경내분비종양(well differentiated neuroendocrine tumor), 고분화 신경내분비암종(well differentiated neuroendocrine carcinoma), 저분화 신경내분비암종(poorly differentiated neuroendocrine carcinoma)의 세 영역으로 구분하여 등급과 장기에 따른 병기를 구분하고 산정하였다.⁶ 이 종양은 단순한 종양 자체에 의한 증상뿐만 아니라, 악성종양과 마찬가지로 국소전이 및 원격전이를 일으킬 수 있으며 세로토닌, 카테콜라민, 칼리크레인 등과 같은 호르몬성 물질을 만들어내어 카르시노이드 증후군의 증상을 유발할 수 있다. 소화기에 발생한 신경내분비암종은 잠정적으로 악성 가능성이 있고, 전이의

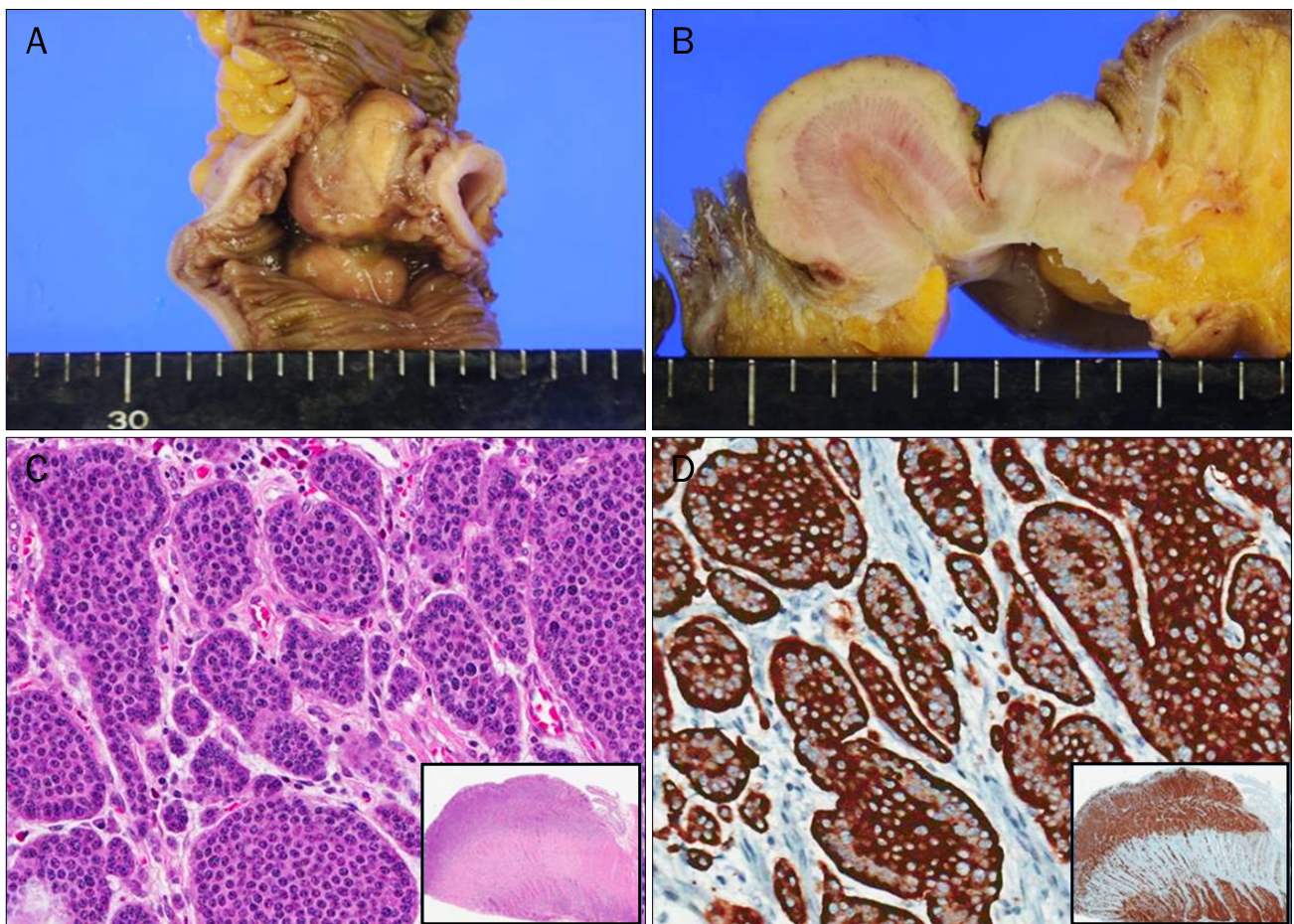


Fig. 4. The small intestinal wall showed five nodular masses, measuring up to 4 × 3 cm in dimension (A), and each of masses had grayish fish-fresh like cut surface (B). (C) On microscope, the tumor was composed of uniform neuroendocrine cells with scant, lightly eosinophilic cytoplasm, arranged in nests and trabeculae (H&E, ×200). The tumor cells invaded through the muscularis propria into the subserosal tissue (inset). (D) The tumor cells showed intense cytoplasmic immunoreactivity with chromogranin A (×200).

호발장기로는 림프절, 간, 골격 등이 있다.⁷ 국내의 보고에서는 서양과는 다르게 소화관에서 발생한 신경내분비종양 중 직장에서의 유병률이 가장 높은 것으로 나타났으며(48%), 소장에서의 유병률은 7.7%로 보고되었다. 10년 생존율은 고분화 신경내분비종양에서 92.89%, 고분화 신경내분비암종에서 85.74%, 저분화 신경내분비암종에서 34.59%로 나타났다.⁸

국내에서 가장 유병률이 높은 직장 신경내분비종양의 경우 대부분 작고 국소적이며, 점막 또는 점막하층에 위치하고⁹ 내시경초음파검사가 진단에 유용한 도구로 사용된다. 점막 또는 점막하층에 국한되고 크기가 1 cm 이하인 경우는 내시경 절제로 치료할 수 있으나,^{9,10} 크기가 1-2 cm인 경우의 적절한 치료 방침에 대해서는 아직 논란이 있다.¹¹ 고유근층을 침범한 경우(T2)에서도 림프절 전이가 없다면 transanal excision으로 치료할 수 있다는 보고가 있으며¹² 이런 경우 transanal endoscopic microsurgery가 또 다른 옵션으로 이용될 수 있는데, 제거하기 어려운 위치에 있거나 절제 단면에서 잔존 종

양이 양성인 경우 도움이 된다.¹³ 크기가 2 cm 이상이고, 고유근층 또는 그 너머로 침범한 경우 또는 림프절 전이가 있는 경우는 저위전방절제술(low anterior resection), 또는 복회음절제술(abdominoperineal resection)을 시행한다. 대장의 신경내분비종양은 우측 대장에서 더 흔히 관찰되고, 국소적 진행을 보일 때까지는 모르는 경우가 대부분이다. 대장 신경내분비종양의 2/3 정도는 진단 당시에 림프절 또는 원격 전이를 가진다고 하며,¹⁴ 전이가 없는 대부분의 경우는 대장의 선암과 마찬가지로 부분 대장절제술과 함께 국소 림프절절제술을 시행해야 한다.

이번 증례와 같은 소장의 신경내분비종양은 회장, 특히 회맹판의 60 cm 이내에서 흔히 발견되며 크기에 상관없이 전이의 가능성을 가지고 있다. 전이가 없는 경우 원발 부위의 소장과 장간막을 절제해야 하며, 약 26%에서 다발성의 neuroendocrine tumours를 보이므로, 수술과 동시에 절제하지 않는 부분도 검사하여야 한다.¹⁵ 아직 정확한 결론을 내리지는

못하고 있지만, 소장의 신경내분비종양이 원격 전이를 보이는 경우에도 장폐쇄, 출혈, 원발 병소로 인한 복통 등의 가능성을 줄이기 위해 원발 병소에 대한 수술이 권유되기도 한다.¹⁶

췌장의 신경내분비종양과는 다르게 진행성의 위장관 신경내분비종양에서의 화학요법에 대한 반응은 분명하지 않다. 5-fluorouracil, streptozocin, doxorubicin의 단독 화학요법은 전이성의 위장관 신경내분비종양에서는 높지 않은 반응을 보였다. Capecitabine (1,000 mg/m², 14일간 하루 2회, 3주 간격) 단독 요법을 이용한 2상 임상에서는 19명의 신경내분비종양 환자(위장관 12명, 난소 1명, 미상 6명) 중 13명에서 stable disease를 보였으며, 이중 4명에서는 12개월 이상 stable disease를 보였다. Taxanes, topotecan, gemcitabine 같은 항암제들은 단독 요법에서 반응률이 낮았다.¹⁷

이번 증례는 캡슐내시경으로 육안소견이 관찰된 신경내분비종양으로, 근치적 절제수술을 통해 확진할 수 있었다.

REFERENCES

1. Wiedenmann B, Huttner WB. Synaptophysin and chromogranins/secretogranins—widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1989;58:95-121.
2. Wiedenmann B, Waldherr R, Buhr H, Hille A, Rosa P, Huttner WB. Identification of gastroenteropancreatic neuroendocrine cells in normal and neoplastic human tissue with antibodies against synaptophysin, chromogranin A, secretogranin I (chromogranin B), and secretogranin II. *Gastroenterology* 1988;95:1364-1374.
3. Hulpap B, Köllermann J. Immunohistochemical analysis of the proliferative activity of neuroendocrine tumors from various organs. Are there indications for a neuroendocrine tumor-carcinoma sequence? *Virchows Arch* 2001;438:86-91.
4. Klimstra DS, Arnold R, Capella C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010:322-326.
5. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707-712.
6. Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist* 2009;14:456-467.
7. 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.
8. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists, Cho MY, Kim JM, Sohn JH, et al. Current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: multicenter study. *Cancer Res Treat* 2012;44:157-165.
9. Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008;143:471-475.
10. Mani S, Modlin IM, Ballantyne G, Ahlman H, West B. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994;179:231-248.
11. Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL, et al. Rectal carcinoid tumors—treatment and prognosis. *Surgery* 1983;94:670-676.
12. Schindl M, Niederle B, Häfner M, et al. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg* 1998;22:628-633.
13. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, et al. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. *Dis Colon Rectum* 2010;53:16-23.
14. Ballantyne GH, Savoca PE, Flannery JT, Ahlman MH, Modlin IM. Incidence and mortality of carcinoids of the colon. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1992;69:2400-2405.
15. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, Rosenberg AE. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:811-817.
16. Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D, et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. *Am Surg* 2002;68:667-671.
17. Kunz PL, Kuo T, Zahn JM, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors (abstract 4104). *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl):326.