

CASE REPORT

## 십이지장과 췌장에서 발생한 원발성 신경내분비종양 1예

마대원, 김민경, 윤선옥<sup>1</sup>, 이광원, 윤동섭<sup>2</sup>, 박효진

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>, 외과학교실<sup>2</sup>

### A Case of Double Primary Neuroendocrine Tumor from Duodenum and Pancreas

Dae Won Ma, Min Kyung Kim, Sun Och Yoon<sup>1</sup>, Kwangwon Rhee, Dong-Sup Yoon<sup>2</sup> and Hyojin Park

Departments of Internal Medicine, Pathology<sup>1</sup> and Surgery<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Gastrointestinal neuroendocrine tumors arise from cells of the diffuse neuroendocrine system and can take place almost anywhere within the gastrointestinal tract. A 40-year-old man admitted to evaluate a duodenal subepithelial lesion which was incidentally found at health check-up. The polypoid duodenal subepithelial lesion, measuring about 7 mm, was removed by the endoscopic mucosal resection and the pathology confirmed a neuroendocrine tumor. Abdominopelvic computed tomography, done for staging work up, revealed a mass in the pancreatic head and the patient received pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. Mass at the pancreas also found out to be neuroendocrine tumor but showed different histopathologic traits under immunohistochemical staining. The patient was also diagnosed as hyperparathyroidism and pituitary microadenoma. Finally, multiple endocrine neoplasia type 1 was confirmed, which was accompanied by duodenal neuroendocrine tumor. (**Korean J Gastroenterol 2013;61:155-159**)

**Key Words:** Neuroendocrine tumors; Pancreas; Duodenum; Multiple endocrine neoplasia type 1

## 서 론

유암종은 장크롬친화세포에서 발생하는 비교적 드문 종양으로 발생률은 인구 10만 명당 1-2명으로 낮으며 다른 말로 신경내분비종양이라고도 불린다. 전체 신경내분비종양의 74%가 위장관계에서 발생하며, 25%는 호흡기계에서 발생한다. 십이지장의 신경내분비종양은 전체 위장관 신경내분비종양의 8% 정도를 차지하며 전이 가능성은 낮다고 알려져 있다.<sup>1,2</sup>

췌장의 신경내분비종양은 췌장에서 발생하는 종양의 1%에서 10%를 차지하고 있고 전체 발생빈도는 인구 100만 명당 10명의 빈도로 발생하는 매우 드문 질환이며 제1형 다발성 내분비종양(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)처럼 유전적 질병과 연관성이 있을 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>3-5</sup> 제1형 다발성 내분비종양은 드물게 폐, 위, 십이지장

의 신경내분비종양을 동반한다고 알려져 있으며 외국 증례에서는 종종 보고되고 있으나 국내에서는 그 보고가 거의 없는 상태이다.<sup>1,6-9</sup> 이에 저자들은 췌장의 신경내분비종양을 포함한 제1형 다발성 내분비종양에 십이지장 신경내분비종양이 동반된 증례 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

40세 남자가 건강 검진 목적으로 시행한 위내시경에서 십이지장의 둘째 부위에 상피하 종양이 발견되어 내원하였다. 환자는 당뇨, 고혈압 등 특이 과거력은 없었으며 4갑년의 흡연력과 주 3회, 맥주 1병의 음주력이 있었다. 가족력에서 암 발생 병력은 없었고 환자 및 가족 모두 유전자 검사는 실시하

Received May 11, 2012. Revised July 11, 2012. Accepted July 12, 2012.

© 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: 박효진, 135-720, 서울시 강남구 언주로 211, 강남세브란스병원 내과

Correspondence to: Hyojin Park, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea. Tel: +82-2-2019-3310, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: hpark21@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

지 않았다. 내원 당시 오심, 구토, 복통, 설사 등 특이 증상 호소는 없었으며 최근 3개월 동안 체중 감소 소견이 없었다. 전신 신체 검사에서 키 165 cm, 몸무게 65 kg의 보통 체격으로 혈압은 130/90 mmHg, 맥박수는 82회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.2°C였으며 급성 또는 만성 병색은 관찰되지 않았다. 복부 진찰에서 압통, 반발통을 호소하지 않았고 촉진되는 종괴나 장기는 없었다. 입원 당시 시행한 혈액검사에서 백혈구 7,010/mm<sup>3</sup>, 혈색소 15.4 g/dL, 헤마토크릿 46.7%, 혈소판 320,000/mm<sup>3</sup>였고 총빌리루빈 0.5 mg/dL, 알부민 4.5 g/dL, amylase/lipase 70/30 U/dL로 이상 소견은 없었다. 요 검사에서 단백뇨, 혈뇨 등은 없었고 복부 단층촬영에서도 특이 소견이 관찰되지 않았다. 위 내시경검사를 시행하였고 십이지장의 둘째 부위에 5 mm 크기의 Yamada type 2형의 용종이 있어 내시경 점막하 절제술을 시행하였다(Fig. 1). 절제된 용종에 대해 조직검사를 시행하여 신경내분비종양이 진단되었으며 면역조직화학염색에서 synaptophysin에 양성 반응을, chromogranin A, CD56, 인슐린, 가스트린, 글루카곤 염색에 음성 반응을 보였다(Fig. 2). 전이 여부 평가를 위해 복부 전산화단층촬영을 시행하였고 췌장 두부에 3.0×2.0 cm 크기의 고혈관성 종양이 관찰되었다(Fig. 3). 췌장 종양에 대한 평가를 위해 자기공명영상을 시행하였는데 췌장 두부의 신경내분비종양 소견이 보였으며, 종양표지자 검사에서 carcinoembryonic antigen은 0.6 ng/mL로 정상이었으나 carbohydrate antigen 19-9는 223.8 U/mL로 증가되어 있었다. 췌장 신경내분비종양의 원격 전이 여부 평가를 위해 양전자방출단층촬영-컴퓨터 단층촬영을 시행하였으나 췌장 두부의 종양 외에 원격 전이 소견은 관찰되지 않았다. 췌장 종양의 확진 및 치료를 위해 유문부 보존 췌십이지장 절제술을 시행하였고

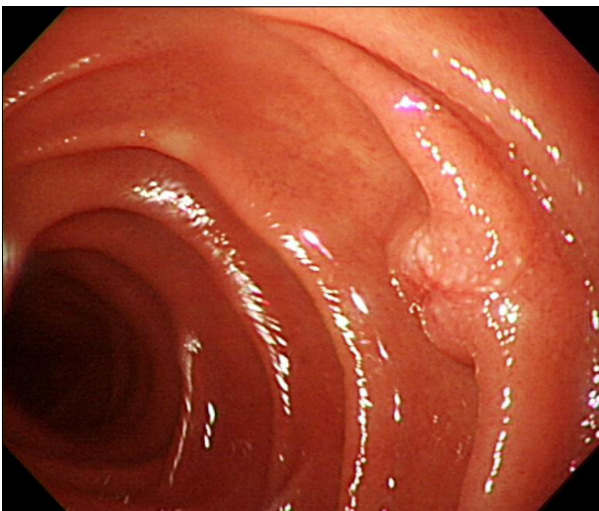


Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopy showed a 5 mm sized polypoid lesion with right angle to base at the duodenal 2nd portion.

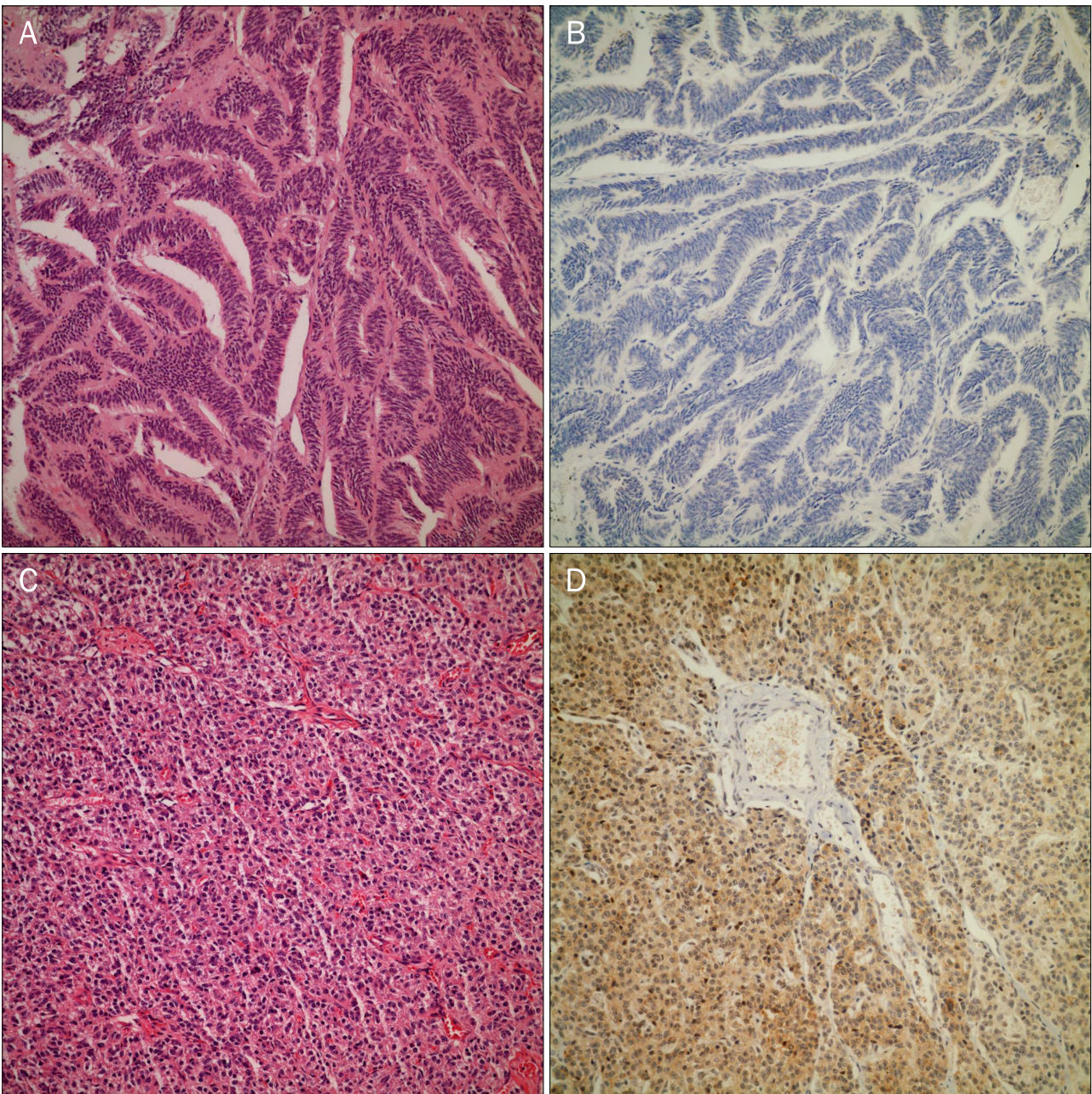
신경내분비종양이 진단되었다. 면역조직화학염색을 시행하였으며 synaptophysin, CD56, chromogranin A, 글루카곤에 양성 반응을 보였고 인슐린, 가스트린에는 음성 반응을 보여 십이지장종양과는 구별되는 면역조직화학염색 소견을 보였다(Fig. 2).

다발성 내분비종양을 의심하여 부갑상선 항진증을 평가하기 위해 시행한 혈액검사서 혈중 calcium 11 mg/dL로 정상 범위(8.6-10.0 mg/dL)보다 증가된 양상이었고 혈중 parathyroidhormone도 80.1 pg/mL로 정상 범위(15-65 pg/mL)보다 증가되어 있었지만 경부 초음파검사에서는 갑상선 및 부갑상선에 이상 소견은 관찰되지 않았다. Prolactin, growth hormone, cortisol, follicular stimulating hormone, luteinizing hormone 등 뇌하수체 호르몬 검사에서 특이 이상 소견은 관찰되지 않았으나 뇌 자기공명영상에서 뇌하수체에 4×3 mm 크기의 미세선종이 보였다(Fig. 4). 갑상선기능검사는 정상 소견을 보였고 수술 전 검사한 혈중 c-peptide, 인슐린, 가스트린, 글루카곤은 모두 정상 소견을 보였다.

환자는 수술 후 특이 부작용 없이 퇴원하였으며 3개월 뒤 시행한 복부 전산화단층촬영에서는 종양 재발 소견은 보이지 않고 특이 증상을 호소하지 않는 상태로 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

췌장의 신경내분비종양은 호르몬 분비에 따른 임상 증상에 따라 비기능성 종양 및 기능성 종양으로 구분되며 기능성 종양에는 인슐린종, 가스트린종, 혈관활성 장 폴리펩티드 분비종(vasoactive intestinal polypeptidoma, VIPoma), 글루카곤종, 소마토스타틴종 등으로 나뉜다. 대부분의 연구에서 비기능성 종양은 전체 췌장 신경내분비종양의 14%에서 30% 정도를 차지한다고 알려져 있으나 일부 연구에서는 60%에서 80%로 보고되기도 한다.<sup>10</sup> 이번 증례에서 환자는 기저 인슐린 수치가 정상이었고 저혈당 등 인슐린 과다를 시사할 만한 증상은 호소하지 않아 인슐린종 가능성은 낮을 것으로 생각된다. 또한 혈중 가스트린 증가 또는 졸링거 엘리슨 증후군(Zollinger-Ellison syndrome, ZES)을 시사하는 소견, 즉 복통, 설사, 위식도역류 등의 증상이 없었고 위내시경에서 소화성 궤양이나 점막 주름의 비후 소견은 관찰되지 않아 가스트린종도 배제할 수 있었다. 췌장 조직에서 시행한 면역조직화학염색에서 부분적으로 글루카곤에 양성 반응을 보였으나 글루카곤종에서 전형적으로 관찰되는 피부병변이나 당뇨, 체중감소 등의 증상은 없었고 조직검사에서 양성반응을 보인 글루카곤과 임상양상과의 연관성도 떨어진다고 알려져 있다.<sup>11</sup> 십이지장 신경내분비종양은 간혹 크기가 커지면서 위장관 폐쇄, 황달, 췌장염, 위장관 출혈 등을 일으킬 수 있으나 그 빈도는

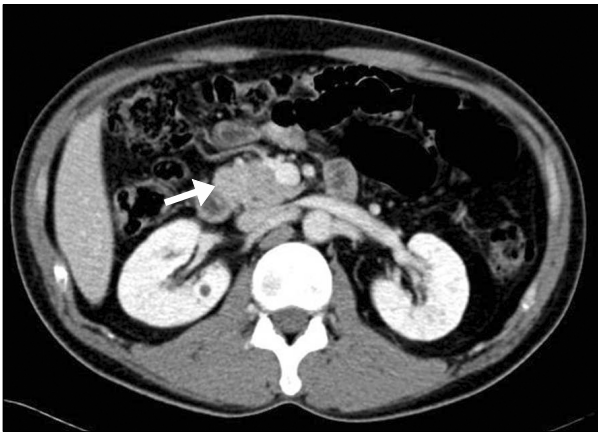


**Fig. 2.** (A) There were glandular, gyriform and trabecular growth pattern in the duodenum by H&E ( $\times 200$ ). (B) Chromogranin A staining revealed negative finding ( $\times 200$ ). (C) Plump and polygonal cytoplasm, salt and pepper nuclei were shown at the pancreas by H&E ( $\times 200$ ). (D) Weakly and focally positive findings for chromogranin A were seen ( $\times 200$ ).

매우 낮으며, 10% 정도에서 ZES을 동반할 수 있고 4% 미만의 빈도로 피부홍조, 설사, 판막질환 같은 유암종 증후군 증상이 나타날 수 있지만 모두 이번 증례에서는 관찰되지 않았다. 따라서 이 환자의 췌장과 십이지장에서 발견된 신경내분비종양은 모두 비기능성 종양으로 생각할 수 있었다.

비기능성 종양은 기능성 종양과는 달리 불충분한 양의 호르몬을 생산하거나, 비활성형태의 호르몬을 분비하거나, 또는 충분한 양의 호르몬을 생산하지만 분비 과정에서 적절한 양을

분비하지 못하기 때문에 임상 증상이 없는 것으로 알려져 있다.<sup>12</sup> 췌장의 신경내분비종양의 악성 진단은 주변 장기로의 침윤, 혈관으로의 침윤, 림프절 혹은 타 장기로의 전이가 있을 때 가능하며 그 종류에 따라 악성도가 다르다. 일반적으로 비기능성 종양이 기능성 종양에 비해 악성도가 높아 50-90%이고 진단 당시 약 50% 정도는 이미 전이가 존재하며, 간이 호발 부위로 알려져 있다.<sup>7,13,14</sup> 국내의 한 연구에서는 예후 인자로 기능성 종양과 림프절 및 간 전이의 유무로 보고하면서,



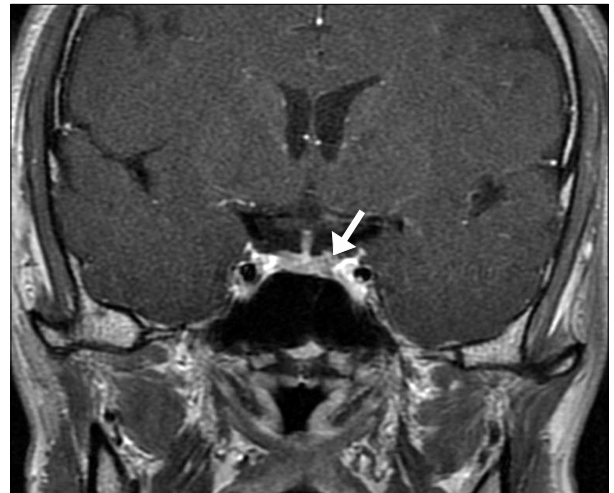
**Fig. 3.** Abdominopelvic computed tomography revealed a 3.0×2.0 cm sized hypervascular tumor (arrow) in the pancreas head.

이를 기능성 종양이 초기에 증상이 나타나기 때문에 진단이 빨라서 생존 기간이 연장된 것으로 설명하였다.<sup>15</sup> 하지만 또 다른 연구에서는 기능 유무에 상관없이 종양의 크기가 20 mm 이상인 경우가 유일한 악성 예측인자였다.<sup>16</sup> 또한 원발 병소를 수술로 절제할 경우 생존율이 높은 것으로 알려져 있다.

제1형 다발성 내분비종양은 상염색체 우성 유전질환으로 부갑상선, 췌장 소도, 뇌하수체 중 두 개 이상의 내분비선에 종양 또는 증식이 생기는 질환이다. 이번 증례에서는 가족력은 없었지만 부갑상선 기능항진증, 췌장 신경내분비종양, 뇌하수체 미세선종이 진단되어 제1형 다발성 내분비종양으로 진단할 수 있었다. 또한 드물지만 흉선, 폐, 위, 또는 십이지장에도 신경내분비종양을 동반하는 것으로 알려져 있다.<sup>17</sup>

소화관 내분비종양은 크기가 10 mm 이상, 표면의 중심 함몰 혹은 궤양, 고유근층 이상 침범, 림프 혹은 정맥 침범, Ki-67 표지 지수 3개 이상 등의 전이 인자가 있는 경우 보다 적극적인 치료가 필요하다고 알려져 있다.<sup>1</sup> 가능할 경우 내시경이나 수술을 통한 절제를 시행하며, 완치를 기대할 수 있는 치료방법이다. 하지만 원격 전이가 있는 경우 항암화학요법이 권장되고 있으며 streptozotocin과 doxorubicin의 병합요법, 또는 cisplatin과 etoposide 병합요법을 사용할 수 있다.<sup>8</sup>

이번 증례에서는 십이지장 신경내분비종양의 조직 검사에서 Ki-67 표지 지수 1개이며 그 외 전이 가능성을 시사하는 인자는 없었으나 드물게 크기가 10 mm 미만인 경우에도 원격 전이가 보고된 바가 있어<sup>6</sup> 복부 전산화단층촬영을 시행한 결과 췌장의 신경내분비종양이 발견된 예이다. 십이지장 신경내분비종양의 췌장 전이가 의심되어 수술을 시행하였고 수술 후 조직의 면역조직화학염색 결과에서 십이지장과 췌장이 각각 다른 결과를 보여 전이가 아닌 다른 원발 병소로 생각할 수 있었다. 또한 부갑상선 항진증과 뇌하수체 미세선종이 발견되어 제1형 다발성 내분비종양이 진단되었던 예이다.



**Fig. 4.** Magnetic resonance imaging showed that 4×3 mm contrast defect (arrow) noted in the left inferolateral portion of the pituitary gland.

이번 증례의 특이점은 무증상이며 특이 과거력이나 가족력 없는 성인에서 우연히 발견된 십이지장 신경내분비종양 치료 과정 중 췌장 신경내분비종양 및 제1형 다발성 내분비종양이 진단되었다는 것으로, 국내에서는 그 증례가 극히 드물다. 특히 췌장 신경내분비종양은 비기능성 종양으로 악성 위험도가 높으나 이번 증례에서는 조기 발견되어 수술 후 현재까지 재발이 없는 상태이다. 따라서 드물긴 하지만 십이지장 신경내분비종양으로 진단된 환자의 경우 그 크기가 작고 전이 가능성이 낮다 하더라도 동반된 다른 내분비종양의 가능성을 염두에 두어야 하겠다.<sup>7,12,14</sup>

## REFERENCES

1. Chang JH, Kim SW, Chung WC, et al. Clinical review of gastrointestinal carcinoid tumor and analysis of the factors predicting metastasis. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:19-25.
2. Sun JM, Jung HC. Gastrointestinal carcinoid tumor. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:59-65.
3. Falconi M, Plockinger U, Kwakkeboom DJ, et al; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:196-211.
4. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3492-3500.
5. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-1492.
6. Yoon JH, Lee OY, Cho SC, et al. A case of small duodenal carcinoid tumor with liver metastasis. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:246-250.

7. Yazawa K, Kuroda T, Watanabe H, et al. Multiple carcinoids of the duodenum accompanied by type I familial multiple endocrine neoplasia. *Surg Today* 1998;28:636-639.
8. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R75-R90.
9. Campana D, Brocchi E, Tomassetti P. Multiple gastric endocrine tumours and gastrinomas of the duodenum in a patient with ZES MEN 1. *Dig Liver Dis* 2008;40:476.
10. Kageyama K, Sakihara S, Yamashita M, et al. A case of multiple endocrine neoplasia type II accompanied by thyroid medullary carcinoma and pheochromocytomas expressing corticotropin-releasing factor and urocortins. *Am J Med Sci* 2008;335:398-402.
11. Sugihara H, Shibasaki T, Tatsuguchi A, et al. A non-acromegalic case of multiple endocrine neoplasia type 1 accompanied by a growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic tumor. *J Endocrinol Invest* 2007;30:421-427.
12. Sugimoto K, Oosawa S, Furuta T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 accompanied by duodenal carcinoid tumors and hypergastrinemia: a familial case. *Intern Med* 1995;34:649-653.
13. Obara T, Fujimoto Y, Oka A, et al. Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma accompanied with nodular hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 2. *Jpn J Surg* 1977;7:235-245.
14. Kim SY, Jung SW, Lee SW. A case of easily overlooked small duodenal carcinoid tumor. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:265-267.
15. Paik WH, Yoon YB, Lee SH, et al. Pancreatic endocrine tumors: clinical manifestations and predictive factors associated with survival. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:171-178.
16. Han JH, Kim MH, Moon SH, et al. Clinical characteristics and malignant predictive factors of pancreatic neuroendocrine tumors. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:98-105.
17. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2990-3011.