

항암제와 방사선 치료에 반응이 없는 고형 가유두상 종양에서 Isotretinoin 치료 1례

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실, 영상의학교실¹, 병리학교실², 방사선종양학교실³, 핵의학교실⁴

김윤정·안영준·이희정¹·정혜라²·김옥배³·원경숙⁴·김지윤·김흥식

Effect of Isotretinoin for Refractory Solid-pseudopapillary Tumor of the Pancreas which Previously did not Respond to Anticancer Drugs and Radiation Therapy

Yoon Jung Kim, M.D., Young Joon Ahn, M.D., Hee Jung Lee¹, M.D., Hye Ra Jung², M.D.,
Ok Bae Kim³, M.D., Kyoung Sook Won⁴, M.D., Ji Yoon Kim, M.D., Heung Sik Kim, M.D.

*Departments of Pediatrics, Radiology¹, Pathology², Radiation Oncology³ and Nuclear Medicine⁴,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract

Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) of the pancreas is an exocrine tumor with low malignant nature. Although it's treatment of choice is complete surgical resection, the patients who are not eligible for surgical therapy need other kinds of therapy and there are little reports. Vitamin A and its derivatives in some tumors are known to be prohibiting the tumors' growth by reducing the manifestation of transcription factors. We present one case of SPN of the pancreas, which was not eligible for resection and was not responding to chemotherapy and radiation therapy, but, responded with the administration of Isotretinoin (Roaccutan®). Therefore, for inoperable SPN of the pancreas, we consider Isotretinoin therapy can be used as treatment and, in the future, new studies with more of Isotretinoin treatment implemented cases should be conducted to identify their anticancer mechanism.

Key Words : Isotretinoin, Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas, Treatment

교신저자: 김흥식, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
Heung Sik Kim, M.D., Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel : +82-53-250-7516 E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

서론

췌장의 고형 가유두상 종양은 낮은 악성도를 보이는 외분비성 종양이다. 병리학적으로 악성종양에 속하나 췌장에서 많이 발생하는 관선암 등과는 달리 주변 조직으로의 침습이나 국소 림프절 침범, 원격전이 등이 매우 드물고 느리게 성장하는 특징이 있다[1]. 이 종양은 수술적 치료로 완치가 가능하며, 재발이 잘 되지 않고, 전이된 경우에도 완전 절제하면 장기 생존이 가능한 것으로 알려져 있다[2]. 또한 종양의 크기, 종양의 전이로 인해 절제가 불가능한 경우, 항암치료나 방사선 치료로 절제범위를 축소시킨 후 수술을 시행하여 완치된 예가 보고되고 있다[3-6].

레티노익산은 지난 수 십 년간 종양의 예방과 치료를 위해 연구되어 왔고[7], 소아 혈액종양 분야에서는 급성 전골수성백혈병과 고위험 신경모세포종의 치료에 성공적으로 사용되고 있으나[8], 췌장의 고형 가유두상 종양에 사용하여 치료효과를 나타낸 예는 보고된 바가 없다.

저자들은 수술적 치료가 불가능하여 방사선 치료와 항암치료를 시행하였으나 종양의 크기에 변화를 보이지 않은 환자에게 레티노익산(isotretinoin)을 사용한 후 종양의 크기가 감소한 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

12세 여자 환자로, 2주 동안의 간헐적인 명치부 복통을 주소로 다른 병원 방문하여 시행한 복부 전산화단층촬영(CT)에서 췌장 종괴가 발견되어 본원으로 전원되었다. 과거력 및 가족력에는 특이사항 없었고 특별한 약물복용력도 없었다. 전신소견상 명치부 복통을 호소하였고, 체중감소 및 식욕부진 등의 증상은 없었다. 전신진찰상 신장 151.5 cm, 체중 42.1 kg, 활력징후는 수축기혈압 100 mmHg, 이완기혈압 60 mmHg, 맥박 88/분, 호흡 20/분, 체온 36.9 °C였으며, 황달은 없었으며 명치부에 압통을 동반한 4횡지 크기의 종괴가 촉진되었다. 전혈검사는 백혈구 7,140/ μ L, 혈색소 10.4 g/dL, 헤마토크리트

31.1%, 혈소판 354,000/ μ L이었고, 생화학적검사는 총단백 7.9 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, ALT 13 IU/L, AST 30 IU/L, alkaline phosphatase 139 IU/L, amylase 107 U/L, lipase 14 U/L 이었다. CA 19-9, CEA, alpha fetoprotein 등의 종양표지자 검사는 모두 정상범위였다. 복부 자기공명영상검사(MRI) 상 종괴는 췌장의 체부와 미부에 위치하여 비균질한 신호강도를 보이며 조영이 증강되는 157×101×133 mm의 크기로 경계가 명확하며 섬유성 피막으로 둘러싸여 있으며, 상부 장 간 정맥, 복강 동맥, 위장의 대만과 접해있었고(Fig. 1), 양전자단층촬영(PET) 상 고형부분에 중등도의 불균질한 Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) 섭취를 보이는 156×107×131 mm 크기의 큰 종괴가 관찰되었다(Fig 2). 조직생검에서 고형가성유두종양으로 진단되었으며(Fig 3A), 면역조직화학적 염색에서 α 1-antitrypsin, vimentin, neuron specific enolase (NSE)에 양성반응을 보였다. 외과적 절제가 불가능한 상태로 판단되어 항암화학치료를 시행하기로 결정하였다. 먼저 Gemcitabine을 6개월간 6회 주기 투여 후 방사선 치료(180 cGy/fx, 5 fx/week, 4,500 cGy/5 weeks)를 시행하였으나, 복부 전산화단층촬영(CT) 상 췌장 종괴의 크기에 변화가 없었고, 이후 vincristine (1.5 mg/m²/day)을 제 1병일, ifosfamide (1,800 mg/m²/day)를 제 1-4병일, etoposide (100 mg/m²/day)를 제 1-5병일, cisplatin (40 mg/m²/day)을 제 1-3병일에 투여하는 항암치료요법을 4주마다 3주기를 3개월간 지속하였으나 여전히 종양의 크기는 143×99×123 mm로 크게 감소하지 않았으며(Fig. 4), 조직소견도 첫 번째 생검과 큰 차이를 보이지 않았다(Fig. 3-B). 이후 isotretinoin (Roaccutan®) 100 mg/m²/day을 매일 투여 하였으며, 8개월째에 시행한 복부 CT 상 종괴 크기가 110×95×115 mm로 감소되고(Fig. 5), 조직생검에서는 종괴의 일부가 남아있으나 뚜렷한 응고 괴사 및 기질의 심한 섬유화가 관찰되었다(Fig. 6). 투약을 지속한지 45개월째에 시행한 F-18 FDG PET/CT 상 종괴 크기가 94×80×72 mm로 더욱 감소되고, F-18 FDG 섭취 역시 감소한 소견 보여 (Fig. 7), 추후 절제수술을 시행할 예정이다.

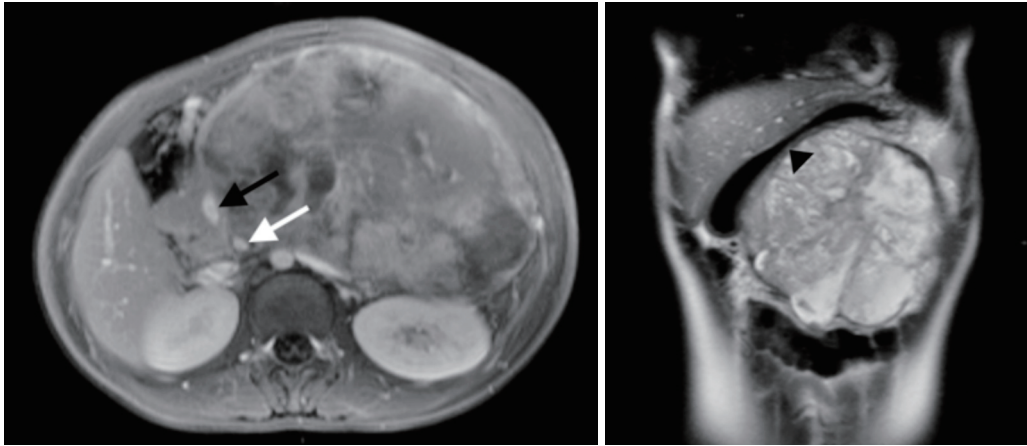


Fig. 1. MRI T₁-weighted axial image (left) and T₂-weighted coronal image (right) reveal a large, well-demarcated solid mass (157 × 101 × 133 mm) with heterogenous signal intensity and heterogenous enhancement in the body and tail of the pancreas. The mass abuts the superior mesenteric vein (black arrow), celiac trunk (white arrow) and greater curvature of the stomach (arrow head).

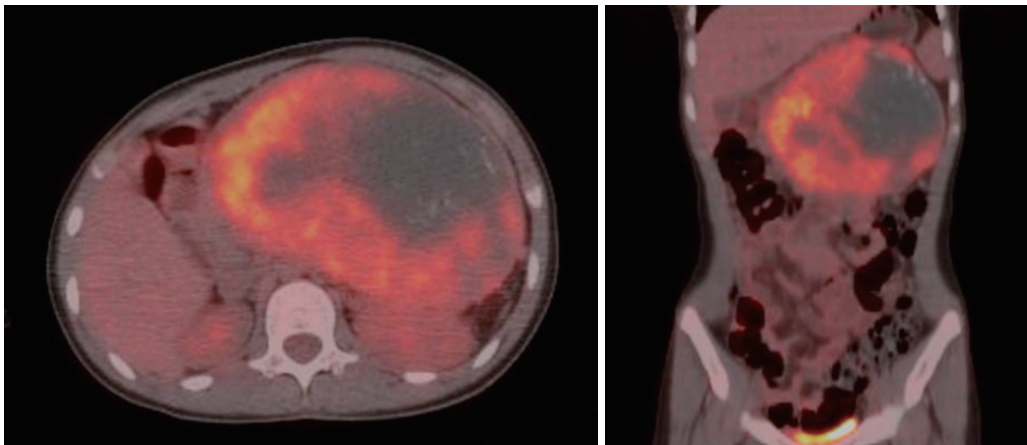


Fig. 2. PET/CT scan of torso with F-18 FDG reveals a huge, mixed density mass (156 × 107 × 131 mm) in the LUQ, with moderate FDG uptake in the solid portion (SUVmax 6.6) and no FDG uptake in the low density portion containing irregular calcification, which is compressing the adjacent organs and vessels.

고 찰

췌장의 고형 가성유두종양은 매우 드문 질환으로, 발생률은 췌장에서 발생하는 모든 고형 종양의 약 0.13~2.7%로 보고되고 있다[1]. 주로 20, 30대의 젊은 여성에서 발생하는 것으로 알려져 있고, 특히

소아에서의 발생은 더욱 드물며[9], 국내에서는 2007년에 수술로 치료된 12세 남아의 증례가 처음 보고되었다[10].

췌장의 원발성 종양이 대부분 악성이며, 발견이 늦기 때문에 진단 당시 췌장 외 조직으로의 전이가 많아 예후가 불량한 반면, 이 종양은 주위 조직과의

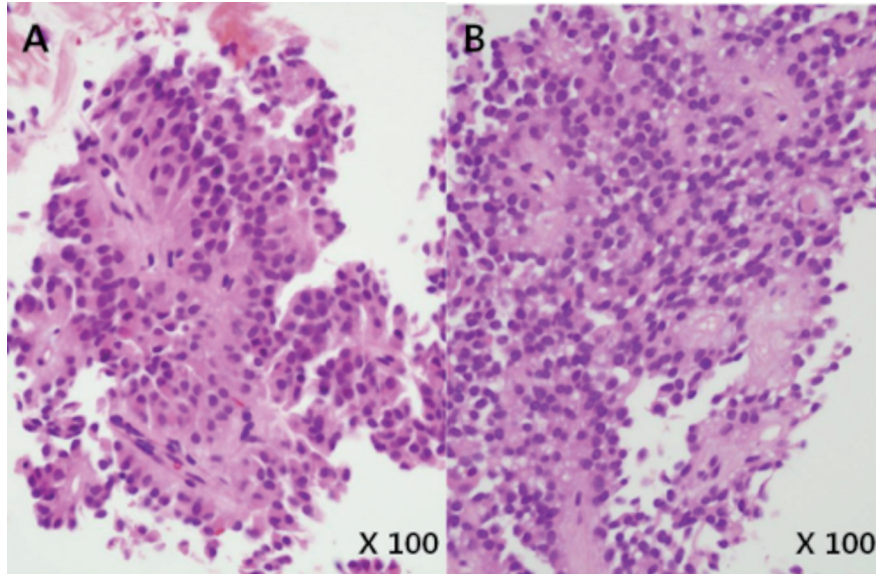


Fig. 3. A: No improvement after chemotherapy; pathologic findings of the solid papillary tumor of pancreas at diagnosis. B: Pathologic findings after chemotherapy.

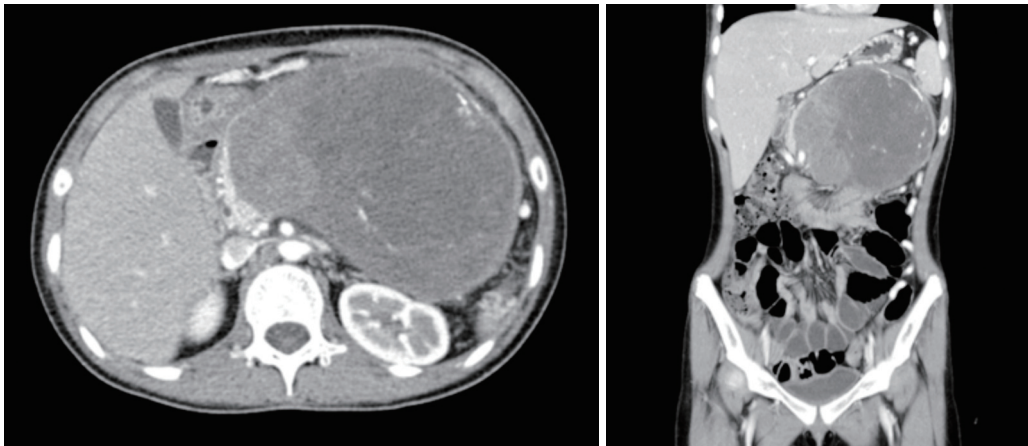


Fig. 4. Follow up CT scan after 11 months with radiotherapy and chemotherapy reveals slightly decreased size of the tumor mass in pancreas (143 × 99 × 123 mm).

경계가 분명하고 전이나 재발을 거의 하지 않는 악성도가 낮은 종양으로, 외과적 수술로 대개 완치가 가능하다[1,2]. 국내에서도 췌장 고형 가성유두종양 환아들의 수술적 치료 후 추적 관찰기간 동안 재발 및 전이를 보이지 않고 무병 생존한 예가 보고되었다[11].

하지만 여러 예에서 전이, 재발, 인접 장기로의 침범 등을 보이는 병변이 확인되고 있으며[12], 수술적

절제만으로 완치가 불가능한 경우 추가적으로 시행하거나 대체할 수 있는 치료에 대한 여러 시도가 이루어지고 있다. 완전절제가 불가능하고 주위조직 및 장기와의 유착이 심한 경우에 방사선치료가 효과가 있다는 보고가 있으며[3], 수술적 절제가 불가능하여 gemcitabine으로 치료한 후 종양의 크기가 현저하게 감소하여 완전 절제 수술이 가능했던 1례가 보고되어

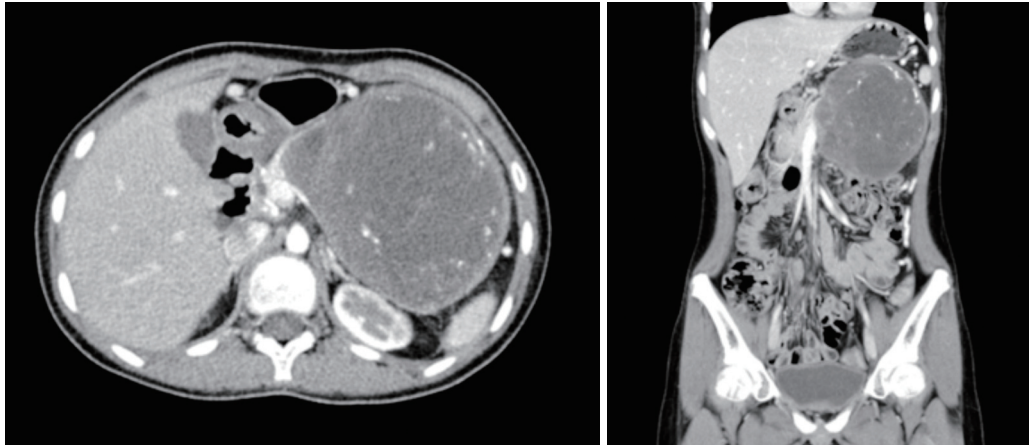


Fig. 5. Follow up CT scan after 8 months with retinoic acid treatment reveals markedly decreased size of the tumor mass in pancreas (110 × 95 × 115 mm).

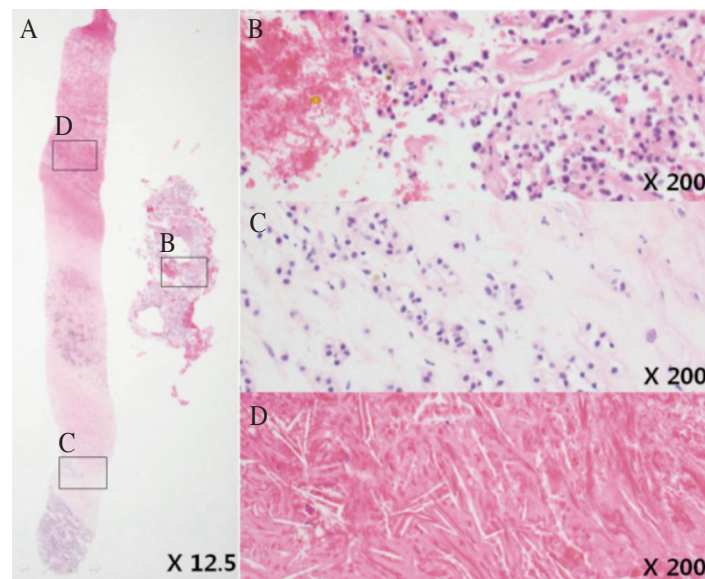


Fig. 6. A: After retinoic acid treatment, the tumor mass shows mixed area of necrosis and fibrosis. B: Remaining tumor component with amorphous necrotic material. C: Marked stromal fibrosis. D: Coagulative necrosis.

있다[4]. 상장간막 정맥과 유착된 절제 불가능한 직경 15 cm의 췌장 두부 종양에서 6개월간 Cisplatin과 5-FU 병합 항암화학요법 후 종양 직경이 감소하여 성공적으로 종양의 절제를 시행한 1례가 있으며[5], Cisplatin, ifosfamide, etoposide를 이용한 항암화학요법에 반응이 없어 수술 후 방사선치료와 gemcitabine을 사용하여 관해를 보였던 1례 등이

보고되었다[6]. 그러나 수술적 절제가 불가능한 병변에 대해 항암 치료나 방사선 치료가 어느 정도의 효과가 있는지, 어떻게 시행해야 하는지에 대해 합의된 연구 결과는 아직 없다.

레티노이드는 배아의 발생, 시각, 생식, 뼈형성, 대사, 조혈, 분화, 증식, 세포자멸사 등 필수적인 생물학적인 과정에 생리적 조절인자로 이용된다[13]. 이는

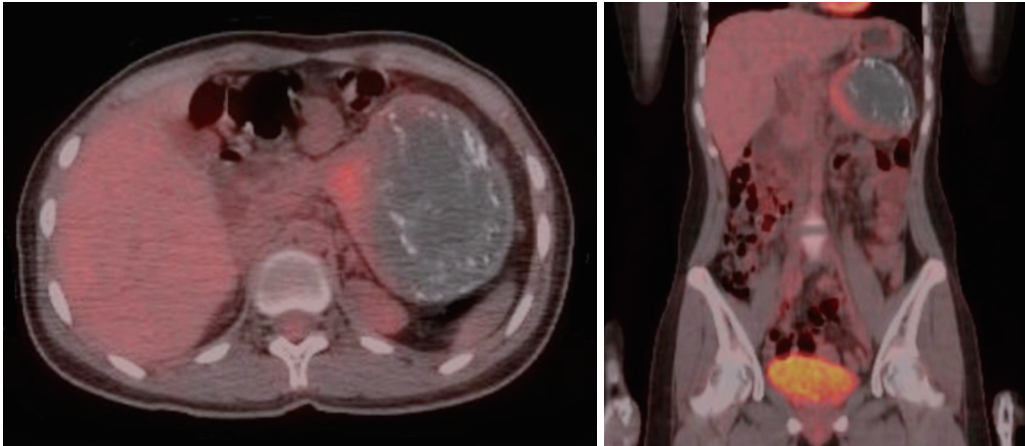


Fig. 7. Follow up F-18 FDG PET/CT scan after 45 months with retinoic acid treatment reveals decreased size and metabolism of the mass in the pancreas (SUVmax 3.7, 94 × 80 × 72 mm) with decreased solid hypermetabolic portion.

종양세포의 핵수용체에 작용해 세포의 전사 과정을 조절하여 세포의 증식을 방해하고, 악성 세포의 분화를 촉진시키며, 종양 세포의 세포자멸사를 촉진하고, 종양에 의한 혈관 신생을 억제하여 종양 세포의 증식 억제 효과를 나타낸다[7]. 또한 동물실험을 통해 구강암, 피부암, 방광암, 폐암, 전립선암, 유방암에서 발암을 억제하는 것을 확인하였다[7,9]. 이러한 특성 때문에 레티노익산은 종양의 화학적 예방과 치료를 위해 오랫동안 연구되어 왔고[14,15], 특히 소아 혈액종양 분야에서는 급성 전골수성백혈병과 고위험 신경모세포종의 치료에 성공적으로 사용되고 있다[8].

본 증례에서 저자들은 수술적 치료가 불가능한 고형 가유두상 종양 환아에게 방사선 치료와 항암치료를 시행하였으나 종양의 크기가 크게 감소하지 않았고, 이 환아에게 레티노익산(isotretinoin)을 투여한 후 종양 크기가 감소한 예를 경험하였다. 현재 레티노익산이 고형 가유두상 종양에 어떠한 영향을 미치는지에 대해 연구된 바가 없고, 치료효과를 나타낸 예도 보고되지 않고 있다. 이 증례 역시 어떤 기전으로 종양의 크기가 감소하였는지에 대한 실험적인 증거가 이루어지지 않은 상태로, 고형 가유두상 종양 세포의 체외 배양에서 레티노익산에 의한 증식 억제 효과가 나타나는지 확인하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요약

췌장의 고형 가유두상 종양은 낮은 악성도를 보이는 외분비성 종양으로, 수술적 치료로 완치가 가능하며, 재발이 잘 되지 않고, 전이된 경우에도 완전 절제하면 장기 생존이 가능하며, 종양의 크기, 종양의 전이로 인해 절제가 불가능한 경우 항암치료나 방사선 치료로 종양의 크기를 감소시킨 후 절제하는 방법이 이용되고 있다. 본 증례에서 저자들은 방사선 치료와 항암치료에도 종양의 크기에 변화를 보이지 않은 췌장 고형 가유두상 종양 환아에게 레티노익산(isotretinoin)을 사용한 후 종양의 크기가 감소한 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

Conflict of Interest

The authors report no conflict of interest in this work.

참고 문헌

1. Madan AK, Weldon CB, Long WP, Johnson D, Raafat

- A. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *J Surg Oncol* 2004;**85**:193-8.
2. Horisawa M, Niinomi N, Sato T, Yokoi S, Oda K, Ichikawa M, *et al.* Frantz's tumor (solid and cystic tumor of the pancreas) with liver metastasis: successful treatment and long-term follow-up. *J Pediatr Surg* 1995;**30**:724-6.
3. Cappellari JO, Geisinger KR, Albertson DA, Wolfman NT, Kute TE. Malignant papillary cystic tumor of the pancreas. *Cancer* 1990;**66**:193-8.
4. Maffuz A, Bustamante Fde T, Silva JA, Torres-Vargas S. Preoperative gemcitabine for unresectable, solid pseudopapillary tumour of the pancreas. *Lancet Oncol* 2005;**6**:185-6.
5. Strauss JF, Hirsch VJ, Rubey CN, Pollock M. Resection of a solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas following treatment with cis-platinum and 5-fluorouracil: a case report. *Med Pediatr Oncol* 1993;**21**:365-7.
6. Shim YJ, Kang JH, Lee KS. A Case of Pediatric Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas Treated with Gemcitabine. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2011;**18**:66-9.
7. Lotan R. Retinoids and apoptosis: implications for cancer chemoprevention and therapy. *J Natl Cancer Inst* 1995;**87**:1655-7.
8. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, Friedman MA. Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992;**10**:839-64.
9. Chao HC, Kong MS, Lin SJ, Lou CC, Lin PY. Papillary cystic neoplasm of the pancreas in children: report of three cases. *Acta Paediatr Taiwan* 2000;**41**:101-5.
10. Han CH, Moon JH, Cho YD, Jin SY, Lee JS, Lee MS, *et al.* A case of a solid pseudopapillary tumor in a male child. *Korean J Med* 2007;**72**:668-72.
11. Choi SH, Kim SM, Oh JT, Park JY, Seo JM, Lee SK. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a multicenter study of 23 pediatric cases. *J Pediatr Surg* 2006;**41**:1992-5.
12. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005;**200**:965-72.
13. Sun SY, Lotan R. Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;**41**:41-55.
14. Hansen LA, Sigman CC, Andreola F, Ross SA, Kelloff GJ, De Luca LM. Retinoids in chemoprevention and differentiation therapy. *Carcinogenesis* 2000;**21**:1271-9.
15. Nagy L, Thomazy VA, Heyman RA, Davies PJ. Retinoid-induced apoptosis in normal and neoplastic tissues. *Cell Death Differ* 1998;**5**:11-9.