대한외과학회지 : 제 56권 제 1호
Vol. 56, No. 1, January, 1999

췌장 내분비 종양의 임상양상 및 면역조직화학염색 특성

계명대학교 의과대학 외과학교실 및 병리학교실

이상목 · 손창용 · 강구정 · 임태진 · 조승제[1]

= Abstract =

Clinical and Immunohistochemical Characteristics of Pancreatic Neuroendocrine Tumor
—Immunohistochemical Analysis of 7 Tumors—

Sang Mok Lee, M.D., **Chang-Yong Sohn,** M.D., **Koo Jeong Kang,** M.D.
Tae Jin Lim, M.D. and **Sung Jae Cho,** M.D.[1]

Deparment of Surgery, [1]Pathology, School of Medicine, Keimyung University

Background: Neuroendocrine tumors of the pancreas are classified according to the endocrine function as insulinomas gastrinomas somatostatinomas, or nonfunctioning tumors. However, the morphologic features are not different from each other. Therefore, we tried to compare correlations among the morphologic features, endocrine function, and the immunohistochemical reaction with specific monoclonal antibodies to the tumors.

Method: We reviewed the medical records of seven patients with pancreatic neuroendocrine tumors retrospectively, and analysed the clinical manifestations, the methods of diagnosis, the pathological characteristics and the results of surgery. Additionally, we compared the correlation between the clinical manifestations and the expression of immunohistochemical staining by using six different kinds of monoclonal antibodies to each tumor.

Results: The seven pancreatic neuroendocrine tumor patients were treated by surgical excision. Four patients had benign insulinomas, two had nonfunctioning malignant tumor and one patient had a benign nonfunctioning tumor associated with stomach cancer. The pattern of immunohistochemical stain of each tumor was not correlate with the clinical manifestations.

Conclusion: The morphologic study with H & E stain, even with immunohistochemical staining of pancreatic neuroendocrine tumor, cannot support differentiation of the functional diagnoses, such as insulinoma, gastrinoma, somatostatinoma, nonfunctional tumors and so forth.

Key Words: Pancreatic endocrine tumor, Insulinoma, Immunohistochemical stain

서 론

췌장의 내분비 종양은 islet cell tumor, carcinoid islet cell tumors, APUDoma라고도 불려지는 드문 질환으로서 일반 부검상 약 0.5 1.5%에서 발견되지만[1] 대부분의 종양은 임상적으로 증상을 나타내지 않아서 임상 증상을 나타내는 종양의 빈도는 백만명당 1 10명으로 보고되고 있다.[2] 그러나 임상적으로 보고되는 췌장의 내분비 종양 중에서 79%가 기능성 종양이고 21%가 비기능성 종양으로 보고되고 있

책임저자 : 이상목, 대구시 중구 동산동 194, ㉾ 700-310
계명대학교 동산의료원 일반외과
접수일 : 1998년 2월 9일, 게재승인일 : 1998년 9월 7일

다.[3] 이중 가장 빈도가 높은 종양은 인슈린종으로 약 30% 정도를 차지하고 있으며, 1928년에 인슈린종이 Roscoe Graham에 의하여 처음으로 치유가 보고된 이래 인슈린종은 현재까지 국내에서 십수예[4]만 보고되고 있다.

췌장 내분비 종양을 가진 환자의 남녀비는 대개 비슷하며[3] 평균연령은 50세 전후로 보고되고 있다.[3,5-7]

췌장의 내분비성 종양은 랑게르한스 소도의 세포에서 유래된 췌장 소관의 신경 내분비모세포(neuroendocrine stem cell)에서 유래되며, 악성과 양성을 구분하는 조직학적 요소가 없는 것이 특징이고, 여러 개의 다른 호르몬 특성을 가진 peptide를 생성하는데, 기능적인 분류는 주요한 임상증상을 나타내는 것에 의해 결정되거나 혹은 혈중 농도가 가장 높은 것에 의해 결정된다.[3,8]

췌장의 내분비 종양은 다양한 임상증상에 대한 인지도의 증가와 술전 위치 확인 방법의 발전 등에 의하여 진단 및 치료의 향상을 가져오게 되었고, 일반적 염색 방법보다 민감도와 특이도가 더 높은 면역조직화학적 염색으로 외과적으로 절제되어진 종양에 대하여 정확한 세포구성에 대하여 조사연구되고 있다.

저자들은 임상적으로나, 혈액 검사상 췌장의 내분비 종양으로 진단된 환자를 대상으로 그들의 의무기록을 통하여 임상 증상, 진단, 술전 위치 결정 및 수술 소견을 검토하였고 면역조직학적 방법을 통하여 세포학적 구성과 임상적 발현과의 관련을 비교하였으며 문헌고찰을 통하여 진단 및 치료에 대한 최근의 경향을 살펴보고자 한다.

재료 및 방법

1986년 1월부터 1997년 7월까지 췌장의 내분비 종양으로 진단되어지고 외과적 절제가 시행된 7명의 환자를 대상으로, 의무기록과 환자의 문진 및 전화를 이용하여 이들의 연령, 성별, 임상 증상, 유병기간, 종양의 위치확인 방법, 발생부위별 분포, 병리소견, 수술방법 및 면역조직화학학적 염색을 통한 조직 구성에 대한 연구를 후향적으로 시행하였으며 생존유무 등을 확인하였다.

병리학적으로 췌장 내분비 종양으로 진단된 7예의 모든 hematoxyline & eosin(H&E) 염색조직표본을 재검색하고, 10% 중성 포르말린에 고정되고 파라핀으로 포매된 대표적인 블록을 하나 혹은 두개를 선택하여 이들을 4 μm 두께로 잘라 유리 슬라이드에 부착시켜 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 면역조직화학적 염색은 Insulin(Biogenex, USA, ready-to-use antibodies), Somatostatin(Biogenex, USA, ready-to-use antibodies), VIP(Biogenex, USA, ready-to-use antibodies), Pancreatic polypeptide(Biogenex, USA, ready-to-use antibodies), Chromogranin(DAKO Co., USA, 1 : 50), Synaptophysin(DAKO Co., USA, 1 : 20)에 대한 1차 항체를 사용하였으며, LASB (labelled streptavidine biotin) kit (DAKO Co., USA)로 반응시킨 후 DAB (DAKO Co., USA)로 발색하여 신경내분비 표지자의 특이 및 공통항원의 발현 양상을 관찰하였다. 염색의 판정은 종양세포의 세포질에 갈색 과립상으로 염색될 경우 양성으로 판정하였고, 염색 강도에 따라 강양성, 약양성으로 분류하였으며, 전체 종양의 50% 이상의 세포에서 양성으로 나타날 때를 미만성, 50% 미만에서 양성을 보일 때를 국소적 양성으로 판단하였다.

결 과

1) 임상적 특징

환자의 연령별 분포는 24세에서 54세이었고, 중앙값은 40세로서 중년에 발생률이 높았다. 남녀의 빈도는 남자 5명, 여자 2명으로서 남자에게 호발하였다.

과거력상에서 만성질환이나 약물복용 및 외상 등의 병력은 없었으며 가족력상에서도 특이 소견은 발견할 수 없었다.

임상 증상은 특이한 것이 없었으나 복부 통증이 가장 빈도가 높았다. 특히 인슈린종인 경우 공복시 저혈당성 신경증상, 혈당치가 50 mg/dl 이하, 당분투여시 증상이 호전되어지는 Whipple씨 삼주징이 모두 발현되었고 C-peptide 억제검사에서 낮은 혈당치에도 불구하고 C-peptide의 감소는 거의 볼 수 없었다.

유병기간은 증상이 발현하여 유발검사 혹은 방사선학적 검사 등을 통하여 임상적 진단을 받기까지의 기간으로 하였고, 기간은 1개월에서 24개월까지였으며 중앙값은 12개월이었다(Table 1). 임상적 증상이 특이하지 않기 때문에 오랜 기간 진단이 늦어지는 경우도 있었다.

2) 술전 종양의 위치 확인

수술전 환자들의 종양 위치 확인은 비침습적인 방법으로 복부 초음파, 전산화 단층 촬영 및 자기 공명 영상 등을 이용하였으며 침습적인 방법으로는 선택적 복강동맥조영술등을 이용하였다. 그러나 특이한 병소를 찾을 수 없을 때, 과거에는 경피 경간 문맥혈 채취에서 호르몬 수치의 상승으로 위치를 추정하였는데 미부와 두부의 인슈린종인 경우 근위부와 원위부 비장정맥의 호르몬 수치의 상승을 볼 수 있었고, 체부에 위치한 경우 중심부의 비장 정맥과 근위부 상장간막 정맥과 간문맥에서 인슈린 수치의 상승이 있었다. 최근에는 술중 초음파로 종양의 위치를 더 정확하고 쉽게 확인할 수 있었다. 그리고 역행성 췌담도 조영술로 진단한 경우도 1예 있었다(Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Case	1	2	3	4	5	6	7
Age	24	38	40	40	41	43	54
Gender	M	F	M	M	F	M	M
Symptoms and Signs							
Anorexia	−	−	−	+	−	−	+
Indigestion	−	−	−	+	−	−	−
Abdominal pain	−	+	+	+	−	+	−
Jaundice	−	−	+	−	−	+	−
Weight loss	+	*	+	−	−	+	+
Abdominal mass	−	−	+	−	−	−	−
Neuroglycopenic symptoms	+	+	−	−	+	−	−
Symptom duration (month)	12	12	1	24	24	3	12
Diagnosis	Ins	Isl	Net	Net	Isl	Net	Isl

* weight gain, M: male, F: female, Ins: Insulinoma, Net: Neuroendocrine tumor, Isl: Islet cell tumor

3) 수술소견 및 수술방법

종양의 위치는 췌장의 두부에서 6예로 가장 많았으며, 두부와 미부에서 같이 발생하였던 경우가 1예, 위암과 동반된 경우가 1예 있었다.

수술방법은 양성인 경우 종양적출술을 시행하였고, 췌장 두부의 악성인 경우 췌두십이지장 절제술을 시행하였다. 위암과 동반된 췌장 내분비 종양은 위의 전절제술과 췌장의 종양적출술을 시행하였다(Table 3).

Table 2. Preoperative localization of tumor

Case	1	2	3	4	5	6	7
Ultrasonogram			+		−	+	+
CT	−	+		+	+	+	
MRI							+
ERCP			+				
Angiogram	−	+			+		
THVS*	+	+			+		
Intraoperative US							+

* transhepatic portal venous sampling

Table 3. Location of lesions and method of operation

Case	Location			Pathology	Operation
	Head	Body	Tail		
1	*			Ins	Enucleation
2	*		*	Isl	Enucleation
3	*			Net(malignancy)	Whipple operation
4	*			Net(pancreas)(stomach:adenoca)	Enucleation
5		*		Isl	Enucleation
6	*			Net(malignancy)	Whipple operation
7	*			Isl	Enucleation

Ins : Insulinoma, Net: Neuroendocrine tumor, Isl: Islet cell tumor

Table 4. Correlation of immunohistochemical staining with tumor

Case	1	2	3	4	5	6	7
Size (cm)	1.5	2.0 2.7	5.0	0.3	1.5	1.6	1.6
Histologic feature	US	Sol&Gy	UD	Gy	Sol	Gy	Gy
IHC stain							
Insulin	+	++	−	++	−	−	−
Somatostatin	+	+	−	++	−	+	−
PP	−	−	−	+	−	−	−
Gastrin	+	+	−	−	−	+	−
VIP	+	+	−	−	−	+	−
Chromogranin	++	++	++	++	+	++	++
Synaptophysin	++	++	++	−	−	+	−
Diagnosis	Ins	Ins	Net	Net	Isl	Net	Ins
Survival	S	S	D	D	S	S	S
	(10 y 9 m)	(9 y 10 m)	(3 m)	(3 m)	(4 y 2 m)	(2 y 6 m)	(6 m)

UC: unclassified, Sol: solid, UD: undifferentiated, Gy: gyriform or trabecular, PP: pancreatic polypeptide, VIP: vasoactive intestinal polypeptide, Ins: insulinoma, Net: Neuroendocrine tumor, S: survive, D: death

Fig. 1. A well-encapsulated multilobular tumor mass of pancreatic head shows pale pink to yellow and solid appearance with areas of hemorrhage in the cut surface.

4) 병리학적 소견

종양의 크기는 장경이 0.3 cm에서 5.0 cm이었으며, 조직학적 소견으로는 제 3예와 제 6예를 제외한 종양의 세포들은 종종 뚜렷한 핵소체를 가진 둥글거나 난형의 핵과 미세 과립상의 호산성 세포질을 가진 동질성의 세포로 구성되었고, 성장 양상은 고형성(solid), 선형(glandular), 육주형(gyriform or trabecular) 및 미분류형(unclassified)의 형태로 관찰되었다. 제 3예와 제 6예는 팽대부 주위의 종양으로 특이한 형태의 소견을 보였으며, 제 3예에서 종양세포의 이형성(anaplasia), 즉 다형성(pleomorphism), 과염색성(hyperchromatism), 높은 핵 세포질비(high nuclear-cytoplasmic ratio) 및 이상 핵분열 등이 많으며, 주변 조직으로 미만성 침윤을 보이고, 세포의 분화를 보이지 않는 미분화형 암종(undifferentiated carcinoma)의 조직학적 소견으로 관찰되었다. 제 6예는 선형의 종양세포의 증식과 주변 조직으로의 침윤, 혈관 침윤 및 주변 림프절 전이의 소견과 함께 많은 사종체(psammomma body)가 관찰되었고, 면역조직화학염색에서 somatostatin으로 염색된 부위가 악성 소견으로 이 종양은 악성의 somatostatinoma로 생각되었다. 미분화형 암종인 제 3예 이외의 종양에서는 종양세포의 다형성, 과염색성, 높은 핵 세포질비 및 세포분열 등의 세포학적인 악성을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다.

면역조직화학염색의 결과 각 종양마다 다양한 염색분포 및 강도를 나타냈으며 한 종양에서 여러 종

Fig. 2. Immunohistochemical stains for chromogranin(A), somatostatin(B) and insulin(C,D) A: The cytoplasms and cell membranes of tumor cells are positively stained for the chromogranin. B: The somatostatin positive-stained tumor cells show trabecular, grandular and solid growth pattern. C: A few scattered insulin-positive tumor cells are seen in the margin of the tumor mass. D: The immunohistochmical stain for insulin shows positively in the cytoplasms of the tumor cells.

류의 내분비 항원의 발현을 나타냈으며 인슈린종의 경우에는 somatostatin, 가스트린 및 VIP 등이 동시에 발현되었다(Table 4).

7예의 췌장 내분비성 종양중 4예는 기능성 종양으로 모두 양성이었고, 2예는 비기능성 종양으로 모두 악성이었으며, 위장의 악성종양과 병발한 1예는 비기능성 종양으로 양성이었다.

그리고 임상적 호르몬의 수치와 증상의 강도가 면역조직화학염색의 강도 및 분포와는 무관하게 관찰되어 조직학적 형태로 면역조직화학적 표지자를 예측하게 할만한 특이성은 관찰되지 않았다(Table 4). 양성인 경우 특별한 임상증상의 발현 없이 생존해 있으며 위암에 동반된 양성 1예 및 악성 내분비 종양 1예는 술후 약 3개월에 재발로 인하여 사망하였다.

고 찰

췌장의 소도를 1869년 Langerhans가 처음으로 기술한 후 1902년이 되어서야 Nicholls가 이러한 소도의 세포에서 발생하는 종양에 대하여 언급하였고, 1929년에 Roscoe Graham이 췌장에 발생한 종양을 수술전 췌장 내분비 종양중 하나인 인슈린종으로 진단하고 처음으로 수술로 치유하게 되었다. 이후 Howard등에 의해 내분비 종양이 처음 보고되었고,[9] Wermer가 췌장 분비 종양의 하나로 다발성 내분비선의 이상을 처음으로 진단하였다.[10] 그리고, 1955년에 Zollinger와 Ellison이 가스트린종을 처음으로 기술하였고,[11] 1958년에는 Verner와 Morrison이 VIPoma를 처음으로 기술하였다.[12]

일반적으로 췌장 내분비 종양의 진단 당시의 연령은 비교적 높은 것으로 보고되고 있으며 주로 50세 전후이고[3,5,6] Eckhauser등은 58세로 보고하였다.[7] 저자들의 경우 환자의 연령별 분포는 24세에서 54세 이었고 중앙값은 40세로서 비교적 중년에 발생율이 높았다. 그리고, 남녀비는 남자와 여자의 발생이 같은 것으로 보고되고 있으나[3] 저자들의 경우 남자 5명, 여자 2명으로서 비교적 남자에게 호발한 것 같으나 통계적 의의는 없었다.

임상증상은 Modlin등이 췌장 내분비 종양이 있을 경우 복부통증, 배통, 황달, 체중 감소, 오심, 구토 및 복부 종괴 등의 여러가지 다양한 증상을 호소한

다고 보고하였고[13] 각각의 췌장 내분비 종양은 다양한 peptide를 분비하는데 임상증상은 단 하나의 호르몬 이상 분비에 의해 결정되어지고 또한 특이한 양상을 나타내게 된다.[3,5,8] 인슈린종은 Whipple씨 삼주징 즉, 공복시 저혈당으로 인한 증상의 발현, 혈당치가 50 mg/dl 이하 당분 투여시 증상의 완화로 진단할 수 있지만, 종종 장기간의 유병기간과 정신과적 질환이라고 여겨지는 비특이적 임상양상을 나타내기도 한다. 인슈린종을 진단하는 여러 가지 검사가 있는데 C-peptide 억제검사,[14,15] Proinsulin 수치검사,[16] 주기적으로 혈당치 및 인슐린 치를 검사하는 것 등이 있다. 가스트린종은 가장 긴 유병기간을 나타내는데 이것은 췌장의 종양으로 인식되기전 소화성 궤양으로 치료를 계속 받기 때문이며 진단을 하기 위해서는 높은 기초산분비량, 궤양 혹은 내분비성 질환의 가족력, 원위부 십이지장 혹은 근위부 공장의 궤양 및 적절한 수술 후에도 계속적인 궤양의 발생으로 진단이 가능하다.[14,17] 글루카곤종은 괴사성 피부발진과 이동성 홍반이 특징적으로 나타나며, Somatostatinoma는 대부분 무증상이며 담낭절제술시 우연히 발견되어 지는 경우가 많지만 고혈당증으로 나타나는 경우도 있다.[18,19] 이와 같이 여러 종류의 췌장 내분비 종양은 그 발현하는 호르몬에 따라 다양한 임상 양상을 나타내고 진단은 혈중 호르몬의 측정으로 가능하다. 저자들의 경우 임상 증상은 특이한 것이 없었고 복부 통증이 가장 빈도가 높았다. 특히 인슈린종인 경우 Whipple씨 삼주징이 모두 발현되었고 C-peptide 억제 검사에서 C-peptide의 감소는 거의 볼 수 없었다. 그리고 금식후 실시한 주기적 혈당검사에서도 심한 저혈당과 저혈당으로 인한 증상을 나타내었다. 유병기간은 1개월에서 24개월까지 였으며 중앙값은 12개월이었고, 임상적 증상의 비특이성으로 인하여 진단이 늦어지는 경우가 있었다.

이상의 검사로 췌장 내분비 종양으로 진단이 되어지면 종양의 위치확인을 시행하여야 한다. 그러나 수술전 위치 확인을 위하여 다양한 검사가 시행되어지지만 췌장의 위치가 후복막이고 종양의 크기가 비교적 작아서 발견하기가 어려운 경우가 많다. 비침습적인 검사 방법으로는 가장 먼저 시행되어 지는 것이 초음파와 컴퓨터 단층촬영이지만 진단율이 낮고 췌장의 미부나 췌장의 외부에 위치한 종양은 진단하기 힘들다.[20] 핵자기 공명영상은 과거에는 검사의 편차가 많아서 사용되어지지 않았으나 최근 그 사용이 증가하고 있는 실정이다. 침습적인 방법으로는 선택적 혈관조영술이 사용되어지고 있지만 혈관조영술에서 진단된 종양이 수술시에 촉지되지 않는 경우는 드물고 진단율도 60% 정도여서 임상적인 의의가 낮다고 볼 수 있다.[21] 그리고 수술전 위치 확인 검사 중에서 경피 경간 문맥혈액 채취법이 있는데 종양에 가장 근접한 정맥에서 호르몬의 수치가 높은 것을 확인하여 종양의 위치에 대한 간접적인 정보를 얻어 수술시 종양을 발견하지 못할 때 종양을 포함한 췌장의 절제를 할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 경피 경간 문맥혈액 채취 및 호르몬 분석은 어렵고 또한 비싼 단점이 있다.[4,22 24] 수술전 검사와 개복술후에도 종양의 위치를 찾을 수 없는 경우에는 술중 초음파를 시행하면 거의 대부분의 종양에서 위치를 찾아낼 수 있기 때문에 현재 가장 임상적인 사용도가 높은 검사법이다.[25,26] 저자들의 경우 특이한 병소를 찾을 수 없을 때 과거에는 경피 경간 문맥혈 채취에서 호르몬 수치의 상승으로 위치를 추정하였는데 최근에는 술중 초음파로 종양의 위치를 더 정확하고 쉽게 확인 할 수 있었다.

췌장 내분비 종양의 수술은 종양의 위치와 성질에 의해 결정되는데 수술시 십이지장을 완전히 분리시켜 가동성이 있도록 해야하고 원위부는 양측 손으로 촉지할 수 있도록 박리시켜야 한다.

Broughan등은 단순 종양 적출술이 췌장 두부의 종양이 췌장의 도관을 침범하지 않았을 경우 적당하며 체부나 미부의 종양인 경우에는 원위부 췌장 절제술이 단순 종양적출술보다 합병증이 적기 때문에 추천하였고 특히 악성인 경우와 동시성 병소인 경우에 시술되어진다. 췌장의 두부에 크고 명백하게 악성일 경우 Whipple씨 수술을 시행하는 것을 주장하였다. 그러나 발견하지 못한 종양에 대한 치료로 종양의 확인 없이 시행하는 원위부 췌장의 절제는 췌장외 발생가능성이 높아 추천하지 않았다.[13,14] 그러나 Filipi등은 수술시 발견되지 않는 종양에 대하여 원위부 췌장의 절제를 주장하였다.[15] 저자들의 경우 종양의 위치는 췌장의 두부가 가장 많았으며 두부 및 미부에 발생한 경우가 1예, 위암과 병발한 경우가 경우가 1예 있었고 수술방법은 양성인 경우 종양적출술을 시행하였고 췌장 두부에 발생한 악성인 경우 Whipple씨 수술을 시행하였다.

췌장 내분비 종양의 기능적 분류는 기능성 종양과 비기능성 종양으로 구분할 수 있고 Venkatesh등은 기능적 종양과 비기능성 종양의 발생빈도는 거의 비슷하며 기능성 종양은 비기능성 종양보다 젊은 나이에 나타난다고 보고하고 있고[5] Broder등은 췌장의 내분비 종양 중에서 79%가 기능성 종양이고, 21%가 비기능성 종양이며[3] 기능성 종양이 비기능성 종양보다 비교적 젊은 나이에 나타난다고 보고하고 있다.[27] 췌장의 랑게르한스 소도는 적어도 5개의 세포형으로 구성되어 있으며[14] 여러개의 다른 호르몬 특성을 가진 peptide 를 생성하는데 기능적인 분류는 주요한 임상증상을 나타내는 것에 의해 결정되거나 혹은 혈중 농도가 가장 높은 것에 의해 결정되어진다.[3,8] 비기능성 췌장 내분비 종양은 호르몬 물질을 생성하지만 임상적으로 발견되지 않는 경우를 말한다.[28 30] 저자들의 경우 7예의 췌장 내분비성 종양중 4예는 기능성 종양으로 모두 양성이었고 2예는 비기능성 종양으로 모두 악성이었다.

췌장 내분비 종양의 형태학적인 분류는 인지하는 모든 세포들을 분석하기 힘들기 때문에 실제적으로 사용되고 있지 않다. 종양은 주로 작은 원형 세포의 단일 판의 형태로 구성되고 유사분열의 양상은 드물며 악성과 양성을 구분하는 특징적인 조직학적 요소가 없어서 양성과 악성의 구분이 병리학적으로 불가능하다. 악성을 판별하기 위한 여러가지 연구가 시행되고 있으며, 종종 비특이성 분비 과립에 의해 전자현미경으로 진단되기도 하지만 도움을 주지 못하는 경우가 많고[31] Reubi등은 악성인 경우 somatostatin 수용체의 양성율이 높다고 보고하고 있다.[32] 인슈린종과 대부분의 PP-oma(PP: pancreatic polypeptide)는 양성이며 반면에 많은 글루카곤종 및 VIP-oma (VIP: vasoactive intestinal polypeptide)는 악성의 빈도가 높다.[31] Broder등은 전체적으로 췌장 내분비 종양의 약 10%는 악성이며 대부분의 악성 종양은 간으로 전이되거나 종양에 의해 직접적으로 국소 침윤된다고 보고하였다.[3] 술후 장기간의 관찰이 중요한데 이것은 췌장 내분비 종양의 성장 속도가 매우 느려서 장시간이 지난후 남은 종양이 재발하여 증상 발현이 생길 수 있기 때문이다.

면역조직화학염색에서 종양은 복합적인 생물학적 구성을 표현하고 있다.[33] 이상분비 되는 호르몬은 anti-sera에 직접 면역적으로 반응하지만 정상적인 췌장의 호르몬과도 반응한다.[31] Larsson등은 췌장 내분비 종양이 다발성 분비를 한다고 보고하였고[34] Venkatesh등은 혈청에서 단지 하나의 호르몬이 상승되더라도 다양한 호르몬의 양성 반응이 있을 수 있다고 하였다.[5] 또한 Venkatesh등은 소화기관에서 분비되는 호르몬에 대한 양성 Immunoperoxidase 염색이 기능적 종양의 활성도 또는 혈청 소화기관 호르몬의 상승과는 일치하지 않는다고 하였다.[5] 저자들의 경우 면역조직화학염색의 결과 각 종양마다 다양한 염색분포 및 강도를 나타냈으며, 한 종양에서 여러 종류의 내분비 항원의 발현을 나타냈으며, 임상적 증상과 면역조직화학염색의 강도 및 분포와는 관계가 없었고 조직학적 형태로 면역조직화학적 표지자를 예측하게 할만한 특이성은 관찰되지 않았다 (Table 4).

생존율의 보고에 있어서 Broder등은 악성에서 약 10개월로 보고하고 있고[3] Venkatesh등은 남자와 여자의 생존율의 차이는 없으며 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 요소는 환자의 연령 및 종양의 범위에 의해 결정된다고 하였다.[5] 췌장 내분비 종양의 예후를 예측하는 방법으로는 DNA ploidity를 이용하여 multiploidy 일수록 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있고[35] 종양유전자를 이용하는 방법으로 Ha-ras 유전자가 많을수록 예후가 나쁘다고 하였다.[36] 재발률에 있어서 인슈린종의 경우 MEN 1일 경우 높다고 보고하고 있다.[37] 저자들의 경우 양성인 경우 특별한 임상증상의 발현 없이 생존해 있으며 악성인 경우 2예 모두 약 3개월후 사망하였다.

결 론

1986년 1월부터 1997년 7월까지 췌장의 내분비성 종양으로 진단되어지고 외과적 절제가 시행된 7명의 환자를 대상으로 임상양상, 종양의 위치, 수술방법, 병리학적 소견과 조직 구성 및 생존율에 대한 연구를 후향적으로 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다. 7예의 췌장 내분비성 종양중 4예는 기능성 종양으로 모두 양성이었고, 2예는 비기능성 종양으로 모두 악성이었다. 그리고 1예는 비기능성 종양으로서 위암과 같이 발생하였다. 양성종양인 경우 수술후 특별한 임상증상의 발현 없이 생존해 있으며 악성인 2예는 3개월후 사망하

였다.

파라핀 블록을 이용하여 각 종양 조직마다 췌장 내분비종양과 관련이 있다고 생각되는 다양한 단클론항체를 이용하여 면역조직화학염색을 시행하여 각 종양과의 상관관계를 조사한 결과 전혀 상관성이 없었다. 따라서 췌장내분비종양의 호르몬 분비의 기능적인 측면은 면역조직화학염색법을 동원하더라도 조직학적으로 증명할 수 없는 더 연구되어야 할 과제로 생각된다.

REFERENCES

1) Grimelius L, Hultquist GT, Stenkvist B: Cytological differntiation of asymptomatic pancreatic islet tumors in autopsy material. Virchows Arch (Path Anat) 365: 275, 1975
2) Moldow RE, Connelly RR: Epidemiology of Pancreatic cancer in Connecticut. Gastroenterology 55: 677, 1968
3) Broder LE, Carter SK: Pancreatic islet cell carcinoma, clinical features of 52 patients. Ann Intern Med 79: 101, 1973
4) 김정한, 윤여규, 오승근: 인슐린 분비 종양. 외과학회지 50: 874, 1996
5) Venkatesh S, Ordonez NG, Ajani J, Schultz PN, Hickey RC, Johnson DA, Samaan NA: Islet cell carcinoma of the pancreas. A study of 98 patients. Cancer 65: 354, 1990
6) Dial PF, Braasch JW, Ross PL, Lee AK: Management of non-functioning islet cell tumors of the pancreas. Surg Clin North Am 65: 291, 1985
7) Eckhauser FE, Cheung PS, Vinik AI et al: Nonfunctioning malignant neuroendocrine tumors of the pancreas. Surgery 100: 978, 1986
8) Cryer PE, Hill GJ: pancreatic islet cell carcinoma with hypercalcemia and hypergastrinemia. Cancer 38: 2217, 1976
9) Howard JM, Moss NH, Rhoads JE: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas with 398 recorded tumors. Surg Gynecol Obstet 90: 417, 1950
10) Wermer P: Genetic aspect of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med 16: 363, 1954
11) Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann Surg 142: 709, 1955
12) Verner JV, Morrison AB: Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. Am J Med 25: 374, 1958
13) Modlin IM: Endocrine tumors of the pancreas. Surg Gynecol Obstet 149: 751, 1979
14) Broughan TA, Leslie JD, Soto JM, Hermann RE: Pancreatic islet cell tumors. Surgery 99: 671, 1986
15) Filipi CJ, Higgins GA: Diagnosis and management of insulinoma. Am J Surg 125: 231, 1973
16) Tayler SG, Schwartz TB, Zannini J, Ryan WG: Streptozotocin therapy for metabolic insulinoma. Arch Internal Med 126: 654, 1970
17) Ellison EH, Wilson SD: The Zollinger-Ellison syndrome: Re-appraisal and evaluation of 260 registered cases. Ann Surg 160: 512, 1964
18) Ganda OP, Weir GC, Soeldner S, Legg MA, Chick WL, Patel YC, Ebeid AM, Gabbay KH, Reichlin S: "Somatostatinoma": A somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. N Engl J Med 296: 963, 1977
19) Frisen SR: Tumors of the endocrine pancreas. N Engl J Med 306: 580, 1982
20) Gunther RW, Klose KJ, Ruckert K, Beyer J, Klotter HJ, Cordes U: islet-cell tumors: Detection of small lesions with computed tomography and ultrasound. Radiology 148: 485, 1983
21) Stefani P, Carboni M, Patrassi N, De Bernardinis G, Negro P, Blamdamura V: The value of artreiography in the diagnosis and treatment of insulinomas. Am J Surg 131: 352, 1976
22) Ingemansson S, Lunderquist A, Lunderquist I, Lovdahl R, Tibblin S: Portal and pancreatic vein catheterization with radioimmunologic determination of insulin. Surg Gynecol Obstet 141: 705, 1975
23) Ingemansson S, Kuhl C, Larsson L, Lunderquist A, Lunderquist I: Localization of insulinomas and islet cell hyperplasia by pancreatic vein catheterization and insulin assay. Surg Gynecol Obstet 146: 725, 1978
24) Glowniak JV, Shapiro B, Vinik AI, Glaser B, Thompson NW, Cho KJ: Percutaneous transhepatic portal venous sampling of gastrin. N Engl J Med 307: 293, 1982
25) Clyne CA, Greene WJ, Paisey RB: Intraoperative ultrasound: localzation of an insulinoma undetected preoperatively. J Clin Ultrasound 19: 419, 1991
26) Schlinkert RT, Burns B, Argueta R, Whitaker MD, Danielson KS, Trejos FA: Insulinoma in a patient with annular pancreas. Mayo Clin Proc 65: 518, 1990
27) Broder LE, Carter SK: Pancreatic islet cell carcinoma, results of therapy with streptozotocin in 52 patients. Ann Intern Med 79: 108, 1973

28) Prinz RA, Marangos PJ: Serum neuron-specific enolase. A serum marker for nonfunctioning pancreatic islet cell carcinoma. Am J Surg 145: 77, 1983
29) Strodel WE, Vinik AI, Lloyd RV, Glaser B, Eckhauser FE, Fiddian-Green RG, Turcotte JG, Thompson NW: Pancreatic polypeptide-producing tumors: silent lesion of the pancreas. Arch Surg 119: 508, 1984
30) Frisen SR: Tumors of the endocrine pancreas. N Engl J Med 306: 580, 1982
31) Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G: Pancreatic endocrine tumors: Immunocytochemical Analysis of 125 Tumors. Hum Pathol 13: 263, 1982
32) Reubi JC, Kvols LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW, Reading CC, Moertel C: Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinoma. Cancer Research 50: 5969, 1990
33) Pipeleers D, Somers G, Gepts W, et al: Plasma pancreatic hormone levels in a case of somatostatinoma: diagnostic and therapeutic implications. J Clin Endocrinol Metabol 49: 572, 1979
34) Larsson LI, Grimelius L, Hakanson R, Rehfeld JF, Stadil F, Holst J, Angervall L, Sundler F: Mixed endocrine pancreatic producing several peptide hormones. Am J Pathol 79: 271, 1975
35) Alanen KA, Joensuu H, Klemi PJ, Marin S, Alavaikko M, Nevalainen TJ: Brief scientific reports. DNA ploidy in pancreatic neuroendocrine tumors. Am J Clin Pathol 93: 784, 1990
36) Hofler H, Ruhri C, Putz B, Wirnsberger G, Hauser H: Oncogene expression in endocrine tumors. Virchows Archiv B Cell Pathol 55: 355, 1988
37) Service FJ, McMahon MM, O'brien PC, Ballard DJ: Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc 66: 711, 1991