

위신경내분비암 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실* 및 의과학연구소

김상일 · 이정은 · 윤상미 · 송홍석* · 이상숙*

A Case of Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach

Sang Il Kim, M.D., Jeong Eun Lee, M.D., Sang Mi Yun, MD.,
Hong Suk Song, M.D. and Sang Sook Lee, M.D.*

Department of Internal Medicine, Pathology,
Keimyung University School of Medicine, and Institute for Medical Science,
Taegu, Korea*

= Abstract =

The existence of gastric neuroendocrine carcinomas had been scarcely recognized. When present, the correct diagnosis is seldom made before surgery. The recognition of these tumors can be problematic for the pathologist. Some of these tumors have "small cell" appearance by light microscopic examination, but others only be called "poorly differentiated carcinoma". But tremendous advances in immunohistochemistry in the last 15 years have yielded powerful tools to the pathologist in diagnosing these tumors.

We experienced a case of neuroendocrine carcinoma of the stomach. The patient was a 67-year-old male and visited our hospital with epigastric pain. Subtotally resected stomach showed 3.5×4×5cm sized ulcerated tumor that was located at lesser curvature. Final diagnosis was neuroendocrine carcinoma, which stained positively for synaptophysin immunohistochemically.

Herein, we report a case of neuroendocrine carcinoma of stomach and review the literature.

Key Words: Neuroendocrine carcinoma, stomach

서 론

위신경내분비암은 위에서 발생하는 위종양의 0.3%를 차지하는 비교적 희귀한 종양이며

(McDonald, 1956; Godwin, 1975) 모든 위장관 신경내분비종의 11-41%를 차지한다 (Mizuma *et al*, 1983; Sjoblom *et al*, 1988; Solcia *et al*, 1991; Rindi *et al*, 1993). 이같은

발생율은 점차 증가하는 추세로 이것은 병에 대한 인식과 내시경적 기술 및 면역조직학적 염색 기술의 향상때문인 것으로 생각된다.

위신경내분비암은 신경내분비학적 분화의 존재와 그 정도에 따라 구분되는데 적어도 몇 개의 신경내분비표식자 (chromogranins, neuron specific enolase, synaptophysin, HISL-19, PGP9.5, 7B2)의 면역조직화학적 반응과 내분비형태의 세포질결절이 전자현미경학적으로 증명되어야 한다. Gould *et al* (1983)에 의한 폐신경내분비종의 분류가 이루어진 뒤 신경내분비종은 분화가 좋은 형 (well differentiated), 중등도 분화형과 소세포암으로 세분되었고 (Staren *et al*, 1992), Rindi *et al* (1993)은 Gould 분류법에서 분화가 잘된 형의 내분비종에 포함된 비전형적 유암종 (atypical carcinoid)의 용어를 계속 사용하기도 하였다.

상부위장관질환이 많은 우리나라에서 위신경내분비암에 대한 보고는 아직 없으며, 상부위장관 내시경 및 술후 병리조직학적 생검상 위신경내분비암으로 확진되어 항암화학요법을 실시한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 윤 O 목, 남자 67세.

주소 : 심와부 동통.

현병력 : 입원 2개월 전부터 식후 1시간 경에 발생하는 심와부 동통이 간헐적으로 점차 악화되었고 개인병원을 방문하여 시행한 상부 소화기 내시경 검사상 악성 위궤양 소견으로 본원에 전원되었다.

과거력 및 가족력 : 환자는 하루 한 갑의 흡연력과 중등도의 음주경력이 있으며 특이한 과거력 및 가족력은 없었다.

이학적 소견 : 입원당시 환자는 비교적 양호한 상태로 혈압은 90/60 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였으며 경부림프절

은 촉진되지 않았고 직장수지검사상 특이소견은 없었다. 폐음 및 심음은 정상소견이었고 복부검사상 비정상적인 종괴는 만져지지 않았다.

검사실 소견 : 말초혈액 소견에서 혈색소는 12.9 gm/dL, 헤마토크리트 39.6%, 백혈구 5,960/ μ L, 혈소판 213,000/ μ L, ESR 43 mm/hr, 생화학적 검사상 총단백 6.7 gm/dL, 알부민 3.5 gm/dL, 총빌리루빈 0.5 mg/dL, AST 29 U/L, ALT 21 U/L, ALP 61 U/L이었고 혈중요소질소 20 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL이었고 소변 검사상 특이소견은 없었다. HBs Ag/Ab(-/+), CEA는 정상소견이었으며, 대변검사 소견상 간혹충 양성이었다.

방사선학적 검사 : 흉부 및 복부단순촬영소견상 특이한 소견은 없었고 내시경적 복부초음파소견상 위체부 소만부위에서 동질성의 반향성이 감소된 종괴가 보이고 있었으며 상부위장관 조영술상 Bormann type II의 위종양 소견이 있었고, 복부단순촬영소견상 상부 전정부 후벽에 4 cm 크기의 경계가 잘 지워진 종괴가 보이며 림프절종대나 원격전이소견은 보이지 않았다 (Figure 1).

위내시경 검사 : 위소만 부위에 어른 엄지손가락 크기의 큰 궤양이 보였다.

병리조직학적 검사 : 위아전절제술 후 위점막으로부터 근육층까지 침투한 선상 배열의 비정형적인 세포증식소견을 보였고 상부 위림프절로의 전이소견을 보였다 (Figure 2 & 3).

치료 및 임상경과 : 위아전절제술 및 Billorth II 문합술을 실시하였고 조직생검상 위신경내분비종으로 진단되어 CDDP 25 mg/m² 과 VP16 120 mg/m²의 3일간의 복합항암화학요법을 6차례 실시한 이후 현재 외래로 추적관찰 중에 있다.

고 찰

신경내분비종은 소위 APUD system (Amine precursor uptake & Decarbo-xylation)이

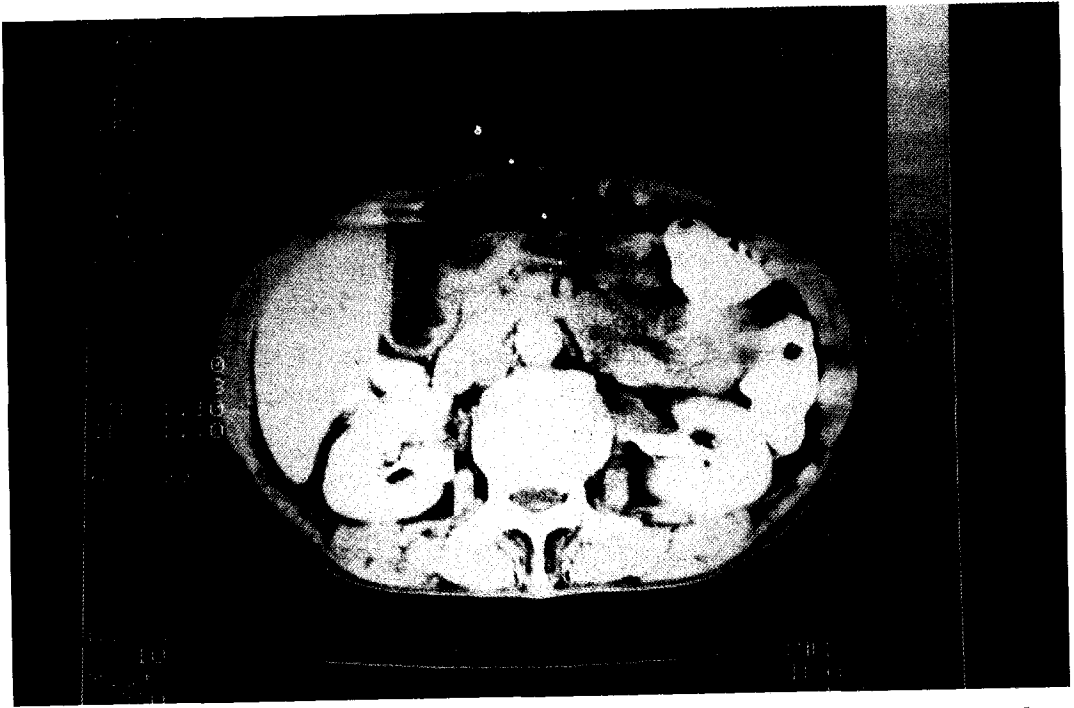


Figure 1. CT scan of abdomen shows a 4 cm sized gastric wall mass which located at posterior wall of proximal antrum.

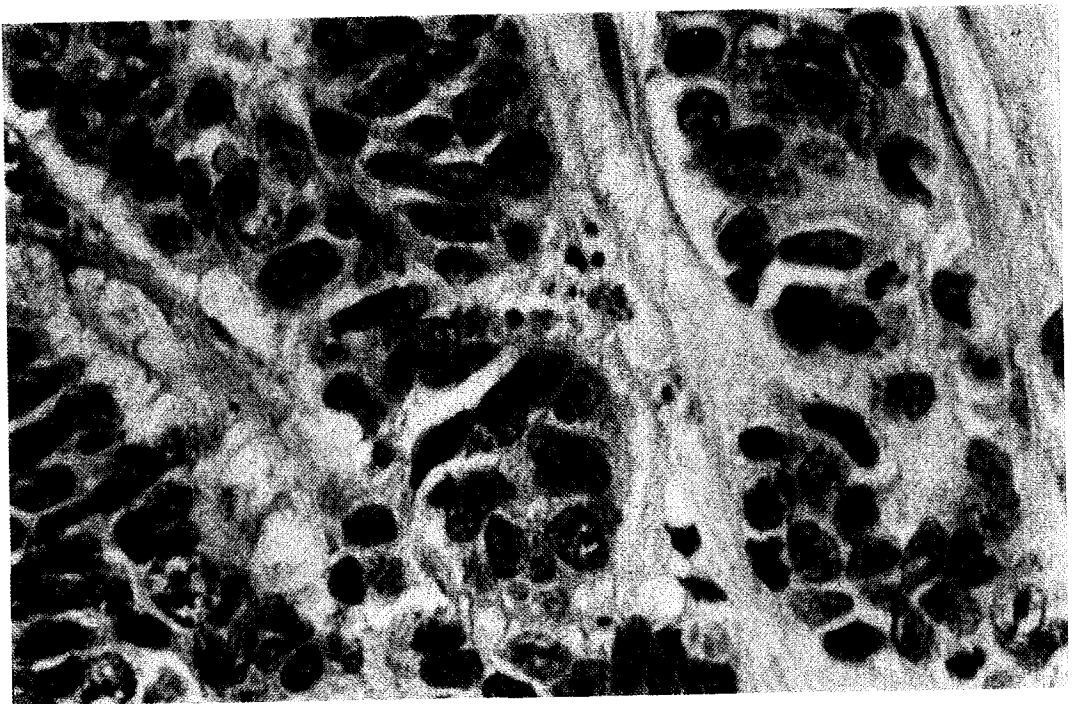


Figure 2. Light microscopically the tumor shows anaplastic proliferation of microglandular or trabecular nest (H&E, $\times 100$)

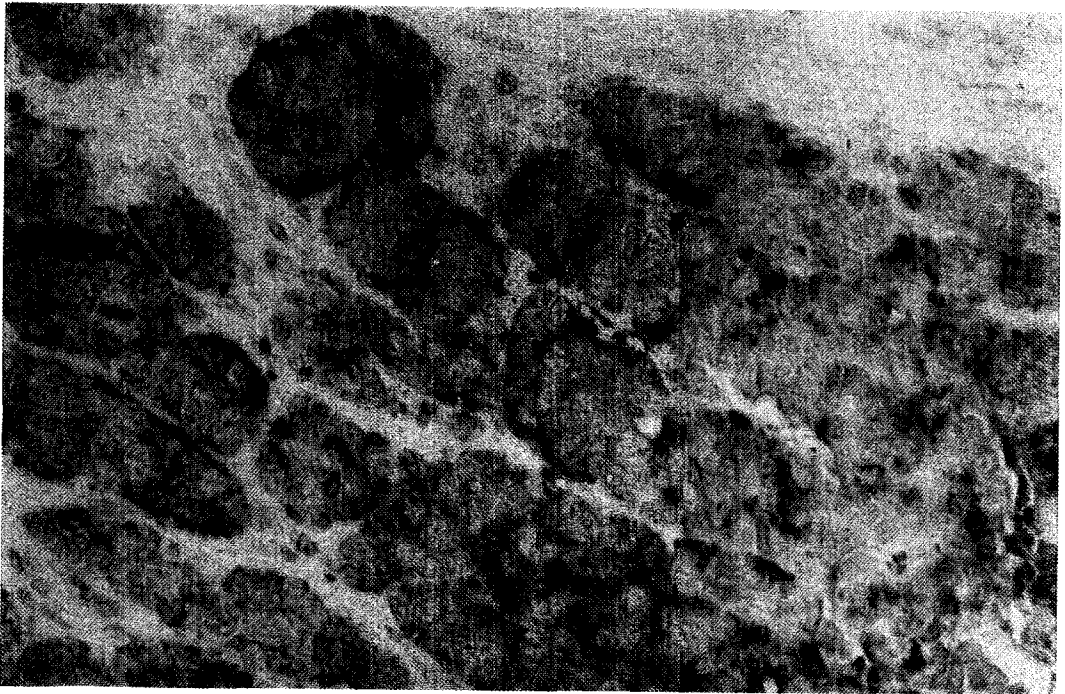


Figure 3. Immunohistochemically the tumor cells stained positively for synaptophysin ($\times 200$).

라고 통칭되는 신경내분비세포에서 기인되는 모든 종양을 통칭하는 것으로 특징적인 전자현미경상의 과립과 면역형광 조직검사상으로 진단될 수 있다. 신경내분비종은 상피성 집단의 그룹 1과 신경성 집단의 그룹 2로 크게 나눌 수 있다 (Wick, 1994). 신경내분비종의 임상양상과 분류를 이해하는데 있어 또 다른 결정적인 개념은 그룹 1 또는 그룹 2 어느쪽에 속하든지 간에 적어도 잠정적으로 악성종양이라는 점에 있다 (Wick, 1994). 현재 사용이 권유되어지고 있는 용어는 그룹 1에 속하는 모든 진단용어 대신에 neuroendocrine carcinoma로 통칭되어 사용되며 분화가 좋은 형 (grade I/III), 중등도 분화형 (grade II/III), 분화가 나쁜 형 (grade III/III)으로 세분되기도 하며 (Warren *et al.*, 1989; Wick, 1994), 그룹 2 종양들은 extra-adrenal paraganglioma, intraadrenal neuroblastoma, olfactory neuroblastoma, retinoblastoma, primitive neuroectoder-

mal tumor (PNET)의 이름으로 계속 사용된다 (Wick, 1994). 대부분의 성인형 신경내분비종양은 완만히 성장하는 종양으로 무통성의 임상적 경과를 취하고 전형적인 조직학적 소견을 나타낸다. 이들은 다양한 분비물을 생성해내고 호르몬과 연관된 paraneoplastic syndrome이 흔하다. 폐소세포암은 가장 흔한 성인형 신경내분비종양이며 다양한 조직학적 소견과 공격적인 임상적 경과를 취한다. 최근 신경내분비암의 분류와 치료는 훨씬 넓은 범위의 병리학적 형태와 임상적 양상의 인지 때문에 복잡해지고 있다.

신경내분비종양에서 발견되는 생물학적 임상적 양상의 스펙트럼은 폐에서 기원한 종양에서 가장 잘 기술되고 있는데 양 극단을 차지하는 것은 각각 무통성의 기관지유암종과 공격성 소세포암이며 비전형적 유암종이 그 중간위치를 점유하고 있다. 이들 신경내분비종양의 전신적 세포독성약제에 대한 민감도가 현저히 다르기 때문에 조직학적 양상이 보다 악성일수록 약제반응율도

증가하는 것으로 알려져 있다 (Warren *et al.*, 1985; Grote *et al.*, 1988). 아직 정식으로 확정된 경우는 적지만 위장관의 유암종에서도 이와 같은 조직학적, 임상적 스펙트럼이 존재하고 있다고 한다 (Johnson *et al.*, 1983; Moertelet *et al.*, 1991). 조직학적으로 위신경내분비암은 둥글거나 방추형 세포의 경계가 불분명하고 큰 종괴 혹은 미만성 띠의 형태로 특징지워지며 유사분열도 풍부하고 국소적 괴사 및 혈관침범도 흔하다. Rindi *et al.* (1993)에 의하면 종양세포들은 대부분 폐신경내분비암의 중간형 세포와 동일하다고 하며 그와 반대로 Staren *et al.* (1992)은 위신경내분비암을 세가지 조직형태로 세분하였는데 첫째, 비전형적 유암종과 동일한 분화가 좋은 형태, 중등도 분화형 셋째, 소세포형으로 나누어 폐암의 것과 동일한 형태로 분류하였다.

위신경내분비암의 임상적 양상은 유암종에 비해 남자에게 많고 진단시 평균연령이 높으며 위체부와 위기저부 뿐만 아니라 위전정부에 위치해 있는 경우가 많다 (Staren *et al.*, 1992; Rindi *et al.*, 1993). 최근 쥐에서 고가스트린혈증의 발생이 위산분비억제에 의해 유발되고, 상부위절제술이 위의 은친화성세포종양 (argyrophilic cell tumor)을 일으키게 되자 (Poynter *et al.*, 1985; Havu, 1986; Mattson *et al.*, 1991) 인간에게 있어 계속적인 위산분비억제가 암을 유발할 것이라는 사실에 대한 관심도가 높아지고 있다. 그러나 현재 제산제의 사용증가와 위신경내분비암의 발생증가 사이의 관계에 대해 밝혀진 자료는 없는 실정이다. 이런 사항에 비추어 볼때 위신경내분비암은 고가스트린혈증과 내분비세포의 암의적 증식과는 관련이 없고, 만성위축성위염과 *Helicobacter pylori*와는 연관성을 보인다 (Staren *et al.*, 1992; Rindi *et al.*, 1993).

위신경내분비암의 확진을 위하여는 면역조직화학적 검사가 필수적이다. 신경내분비암의 혈청종양표식자로 neuron-specific enolase (NSE), chromagranin A, synaptophysin, Leu-7, S-100 neural cell adhesion molec-

ules (N-CAM), calcitonin, CEA 등이 있다 (DeLellis, 1988). 전자현미경검사상에는 30-200 nanometers의 다양한 형태의 dense core granule이 발견되고 이러한 과립들이 신경세포 분비물질을 함유하고 있다.

위신경내분비암의 치료는 크게 내과적 치료와 외과적 종양절제가 있으며, 내과적 치료는 폐신경내분비암의 치료에서처럼 복합항암화학요법으로 이득을 보았다는 보고가 있으나 (Staren *et al.*, 1992) 보고자에 따라 큰 차이를 나타내고 있다. 대부분의 분화가 좋은 신경내분비암은 전신화학요법에 별 효과가 없으며 반면에 분화가 나쁜 형인 경우 복합항암화학요법에 잘 반응하는 편이다. 이처럼 신경내분비암에 대한 적절한 항암요법에 대해 규정된 것은 없지만 일반적으로 폐소세포암 치료에 쓰이는 cisplatin과 etoposide의 복합요법이 비교적 효과적으로 사용되고 있다 (Hainsworth *et al.*, 1988; Podesta & True, 1989; Sharma *et al.*, 1991). 후향성 연구분석에 따르면 이들 항암화학요법의 치료반응성은 신경내분비표식자와 관련성을 가지며 또한 장기생존율과도 연관성을 보여, 앞으로 전향성 연구를 통하여 결론이 내려질 것으로 보인다 (Graziano *et al.*, 1989).

위신경내분비암의 예후는 다른 절제 가능한 위선암의 예후보다 훨씬 불량하다고 한다. 진단 당시의 병기가 90% 이상이 III기 혹은 IV기이며, 평균생존율은 8-12개월이다 (Staren *et al.*, 1992; Rindi *et al.*, 1993; Bordi, 1995).

요 약

저자들은 67세 남자 환자에서 위부분절제술 시행 후 cisplatin와 etoposide의 복합항암화학요법을 실시한 위신경내분비암 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

Bordi C: Endocrine tumors of the stomach.

- Pathol Res Pract* 1995;191:373-380.
- DeLellis RA: *Endocrine tumors*. In: Colvin RB, Bhan AK, McCluskey TR(eds): Diagnostic Immunopathology. Raven Press, New York, 1988, pp 301-338.
- Godwin JD: Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975;36:560-569.
- Gould VE, Linnoila I, Memoli VA, Warren WH: Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract. *Lab Invest* 1983;49:519-537.
- Graziano SL, Mazid R, Newman N: The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1398-1406.
- Grote TH, Macon WR, Davis B, Greco FA, Johnson DH: Atypical carcinoid of the lung: A distinct clinicopathologic entity. *Chest* 1988;93:370-375.
- Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988;109:364-371.
- Havu N: Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric resection. *Digestion* 1986;35(Suppl 1):42-55.
- Johnson LA, Lavin P, Moertel CG, et al: Carcinoids. The association of histologic growth pattern and survival. *Cancer* 1983;51:882-889.
- Mattsson H, Havu N, Brautigam J, Carlsson K, Lundell L, Carlsson E: Partial gastric corpectomy result in hypergastrinemia and development of gastric enterochromaffinlike-cell carcinoids in the rat. *Gastroenterology* 1991;100:311-319.
- McDonald RA: A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. *Am J Med* 1956;21:867-878.
- Mizuma K, Shibuya H, Totsuka M, Hayasaka H: Carcinoid of the stomach. A case report and review of 100 cases reported in Japan. *Ann Chir Gynaecol* 1983;72:23-27.
- Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Ruben J: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of major therapeutic activity in anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-233.
- Podesta AH, True LD: Small cell carcinoma of the bladder: Report of five cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage. *Cancer* 1989;64:710-714.
- Poynter D, Pick CR, Harcourt RA: Association of long lasting unsurm-ountable histamine H2 blockade and gastric carcinoid tumors in the rat. *Gut* 1985;26:1284-1295.
- Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoids and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
- Sharma D, Flora G, Grunberg SM: Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma. Case report and review

- of the literature. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:166-169.
- Sjoblom SM, Sipponen P, Miettinen M, Karonen SL, Jarvinen HJ: Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy* 1988;20:52-56.
- Solcia E, Fiocea R, Sessa F: *Morphology and natural history of gastric endocrine tumors*. In: Hakanson R, Sundler F(eds): *The stomach as an endocrine organ*. Elsevier, Amsterdam, 1991, pp 473-498.
- Staren ED, Lott S, Saavedra VM, *et al*: Neuroendocrine carcinoma of the stomach. A clinicopathologic evaluation. *Surgery* 1992;112:1039-1046.
- Warren WH, Faber LP, Gould VE: Neuroendocrine neoplasms of the lung: A clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:321-332.
- Warren WH, Gould VE, Faber LP, Kittle CF, Memoli VA: Neuroendocrine neoplasms of bronchopulmonary tract: A classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and intervening variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:819-825.
- Wick MR: *Neuroendocrine neoplasia: An overview of current concepts & terminology*. In: Educational book of American Society of Clinical Oncology 30th annual meeting. Amgen, Dallas, 1994, pp 246-248.