십이지장 소유투에 발생한 신경내분비종양의 내시경 유두절제술 2예

경북대학교 의과대학¹내과학교실, ²병리학교실김명희¹ · 여승재¹ · 김기주¹ · 정민규¹ · 조창민¹ · 서안나² · 배한익²

Two Cases of Endoscopic Papillectomy for Neuroendocrine Tumor Arising from Minor Papilla

Myung Hi Kim¹, Seong Jae Yeo¹, Ki Joo Kim¹, Min Kyu Jung¹, Chang Min Cho¹, An Na Seo², Han Ik Bae²Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Most of neuroendocrine tumors are usually found in the gastrointestinal tract. Recently, the incidence of gastrointestinal neuroendocrine tumors seems to have increased. However, only a few cases of neuroendocrine tumor arising from the minor duodenal papilla have been reported. Currently, several options are available to treat the tumors of the minor duodenal papilla. Endoscopic papillectomy is increasingly performed as a minimally invasive alternative treatment to conventional surgical resection. We present two cases of neuroendocrine tumor arising from minor duodenal papilla, which were successfully resected by endoscopic papillectomy. Although surgical resection is considered to be a standard treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors, our experience suggests that endoscopic papillectomy can be a minimally invasive alternative treatment for neuroendocrine tumors arising from the minor duodenal papilla.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2017;22(1):51-56

Received Nov. 11, 2016
Revised Dec. 15, 2016
Accepted Dec. 15, 2016

Corresponding author : Chang Min Cho

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Medical Center, 807 Hukuk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea
 Tel. +82-53-200-2608 Fax. +82-53-200-2028
 E-mail; cmcho@knu.ac.kr

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.

Copyright © 2017 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Keywords: Neuroendocrine tumors, Minor papilla, Endoscopic papillectomy

서 론

과거 유암종으로 지칭되던 신경내분비종양은 장크롬친화 세포에서 유래되어 발생하는 드문 종양으로, 위장관계에서 75% 정도의 높은 빈도로 발생하나, 십이지장 대유투에는 드물게 발생하고 있고, 십이지장 소유투에서는 극히 드물게 발생한다.¹⁻³ 십이지장 신경내분비종양의 치료 원칙은 종양의 완전절제인 췌십이지장절제술이 권고되고 있지만 내시경 유두절제술이 십이지장 신경내분비종양의 치료에 선택적으로 시행되고 있다.^{4,5} 저자들은 십이지장 소유투에 발생한 신

경내분비종양을 내시경 유두절제술로 치료한 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

64세 여자가 정기 검진으로 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 십이지장의 소유투에 선종으로 의심되는 1 cm 크기의 종양이 발견되어 전원되었다. 과거력과 가족력에서 특이 사항이 없었고 음주 및 흡연은 하지 않았다. 내원 당시 의식

은 명료하였으며 급성 병색은 보이지 않았다. 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 76회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C였다. 공막에 황달은 없었고, 흉부 청진에서 특이 소견은 없었으며 심음도 정상이었다. 복부 진찰에서 촉진되는 종괴는 없었다. 검사실 소견에서 백혈구 $8,420/\text{mm}^3$, 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 $265,000/\text{mm}^3$ 였고, 생화학검사에서 총 단백 6.9 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.72 mg/dL, AST 30 IU/L, ALT 16 IU/L, ALP 51 U/L, 크레아티닌 0.69 mg/dL였다. 면역혈청검사에서 HBsAg (-), HBsAb (+), anti-HCV (-)였으며, 혈청내 종양표지자는 CEA 2.04 ng/mL, CA19-9 7.67 U/mL였다.

상부위장관 내시경 검사에서 십이지장 대유두는 정상이었으며, 소유두에 1 cm 크기의 종양이 관찰되었다(Fig. 1A). 복부 전산화단층촬영에서는 종양으로 생각되는 뚜렷한 병변이 없었으며 담도계와 췌장에 이상 소견이 없었고 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 병변의 정확한 관찰을 위해 초음파 내시경 검사를 시행하였으며, 점막하층에 위치하는 9×8 mm 크기의 경계가 분명하고 이질적인 등에코성 병변이 관찰되었다. 십이지장 소유두의 종양에서 조직검사를 시행하였으며, 신경내분비종양으로 진단되었다. 조직학적으로 분화도가 좋고 크기가 2 cm 미만이면서 복부 전산화단층촬영에서 주변 장기나 림프절 전이 소견이 없어 내시경적 절제가 가능할 것으로 생각되어 십이지장경(TJF-260V, Olympus®, Tokyo, Japan)을 삽입하여 15 mm 크기의 올가미(clear-grasp snare, Finemedix®, Daegu, Korea)를 이용하여 병변을 포획하였다. 절제를 위해 15초 정도 고주파 교류, 엔도-컷 모

드(endo-cut Q mode)로 80 W의 전류를 통전하였고, 점막하 주입 없이 완전 절제(en bloc resection)하였다(Fig. 1B).

절제된 종양은 점막하층에 국한된 10×9 mm 크기의 경계가 분명한 종양으로, 병리 조직검사에서 주변 혈관이나 림프절 침범은 없으나 절제면에 종양 침범이 의심되었다(Fig. 2A). 종양세포들은 로제트 모양으로 배열되어 있었고 고배율 시야에서 유사분열이 2개 미만으로 관찰되었다(Fig. 2B). 면역조직화학검사에서 synaptophysin, chromogranin A, CD56에 양성, MUC 5AC, C-erb B2, P53에 음성 소견과 Ki-67 지수 1%로 보여, 2010년 개정된 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO) 분류 기준에 따라 1등급(grade 1)의 신경내분비종양 소견을 보였다(Fig. 2C, D). 절제 단면에 종양 침윤 소견이 의심되었으나, 수술이나 항암화학요법 등의 추가적인 치료는 하지 않았다. 이후 1개월, 6개월, 12개월 뒤 추적 상부위장관 내시경 검사를 시행하였으나 재발 소견은 없었으며 현재까지 외래에서 정기적으로 추적관찰 중이다(Fig. 1C).

2. 증례 2

63세 남자가 정기 검진으로 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 십이지장의 소유두에서 1 cm 가량의 종양이 관찰되었고 조직검사에서 신경내분비종양으로 진단되어 정밀 검사를 위해 전원되었다. 고혈압과 고지혈증 이외에는 다른 과거력이 없었으며, 가족력에서도 특이 사항이 없었다. 20갑년의 흡연력과 맥주 1병을 주 1회 마시는 음주력이 있었다. 내원 당시 의식은 명료하였으며 급성 병색은 보이지 않았다. 활력

Fig. 1. Endoscopic findings of case 1. (A) A subepithelial lesion was seen on the minor papilla; (B) An ulcer was identified after en bloc resection of endoscopic minor papillectomy; (C) Clear ulcer scar without the evidence of tumor recurrence was seen at follow-up endoscopic examination at 1 month later after resection.

Fig. 2. Microscopic findings of the resected specimen in case 1. (A) The tumor showed rosette-like features. (H & E stain, $\times 40$); (B) The tumor cells had round to oval nuclei with fine chromatin (H & E stain, $\times 200$); (C) Tumor cells showed diffuse, strong positive reactivity to synaptophysin immunohistochemistry (synaptophysin stain, $\times 40$); (D) About 1% of the tumor cells revealed positive reactivity to Ki-67 immunohistochemistry (Ki-67 stain, $\times 200$).

징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃였다. 신체검사 소견에서 특이 사항은 없었다. 검사실 소견에서 백혈구 8,640/mm³, 혈색소 13.0 g/dL, 혈소판 267,000/mm³였고, 생화학검사에서 총 단백 6.9 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.72 mg/dL, AST 22 IU/L, ALT 14 IU/L, ALP 44 U/L, 크레아티닌 0.77 mg/dL였다. 면역혈청 검사에서 HBsAg (-), HBsAb (+), anti-HCV (-)였으며, 혈청 내 종양표지자는 CEA 1.14 ng/mL, CA19-9 21.72 U/mL였다.

상부위장관 내시경 검사에서 십이지장 대유두는 정상이었으며, 소유두에 1 cm 미만 크기의 종양이 관찰되었다(Fig. 3A). 초음파 내시경 검사에서 점막하층에 위치하는 경계가 비교적 분명한 등예코성 병변이 관찰되었다. 복부 전산화단층촬영에서는 십이지장 팽대부 주위에 뚜렷한 종괴의 소견

은 보이지 않았으며, 담도관과 췌관의 확장 소견은 없었고 림프절 종대도 관찰되지 않았다. 복부 전산화단층촬영에서 주변 장기나 림프절 전이 소견이 없어 십이지장경으로 소유두 종양을 확인한 후 점막하 주입 없이 올가미를 이용하여 병변을 잡은 후 엔도 컷 모드로 전류를 통전하여 완전 절제하였다(Fig. 3B).

절제된 종양은 점막하층에 국한된 8×7 mm 크기의 경계가 분명한 종양으로, 주변 혈관이나 림프절 침범은 없었고, 절단면에 종양 침범 소견도 없었다. 병리 조직검사에서 세포들은 로제트 모양으로 배열되어 있었고 고배율 시야에서 유사분열이 2개 미만으로 관찰되었다(Fig. 4A, B). 면역조직화학검사에서 synaptophysin, chromogranin A, CD56에 양성, CD31에 음성 소견을 보였고, Ki-67 지수는 2% 미만으로 신

Fig. 3. Endoscopic findings of case 2. (A) Endoscopic image showed an enlarged minor papilla with central umbilication; (B) A clean ovoid ulcer was seen after endoscopic papillectomy; (C) An ulcer scar without the evidence of tumor recurrence was noted at follow-up endoscopic examination at 3 months later after resection.

경내분비종양 WHO 분류 1등급 소견을 보였다(Fig. 4C, D). 이 후로 3개월과 9개월 뒤 추적 상부위장관 내시경 검사에서 재발 소견은 없었으며 현재 외래에서 정기적으로 추적관찰 중이다(Fig. 3C).

고 찰

신경내분비종양은 특징적인 호르몬을 분비하는 신경내분비계세포에서 유래된 종양으로 과거에는 양성 경과를 나타낸다는 의미에서 유암종으로 지칭되었으나, 2010년 개정된 세계보건기구 분류 체계에서 잠재적으로 악성임을 인정하여 등급에 따라 신경내분비종양과 신경내분비암종으로 지칭하기로 하였다.⁶ 신경내분비종양은 주로 위장관계에 발생하며, 국내 보고 자료에 따르면 발생 빈도는 직장, 위, 췌장, 대장, 소장, 간, 담도계의 순서로 발생한다.³ 십이지장 유두부에 발생하는 신경내분비종양은 매우 드물고, 소유두의 종양은 극히 드물다. 십이지장 소유두에 발생할 수 있는 종양은 선종, 브루터샘종, 염증성 용종, 신경내분비종양, 이소성 위점막, 이소성 췌장, 원발성 암종 등으로 다양하게 발생하나, 발생률은 드문 편이다.² 신경내분비종양은 호르몬 분비에 의한 임상 증상에 따라 기능성 종양과 비기능성 종양으로 구분하고 세로토닌, 카테콜라민 등과 같은 호르몬 분비에 의한 설사와 안면홍조를 동반하는 카르시노이드 증후군을 유발할 수 있고, 분비하는 물질에 따라 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 소마토스타틴종 등으로 분류하기도 한다.^{1,4} 십이지장의 대유두에 발생하는 신경내분비종양은 주로 비기능성 종양으로 임상증상이 드물고 해부학적으로 담도 폐쇄로

인한 폐쇄성 황달이 나타날 수 있으나 소유두에 발생하는 경우는 무증상으로 우연히 발견되는 경우가 많으며 주로 내시경 검사에서 작은 크기의 점막하 병변으로 발견되어 수술 전에는 진단이 어렵다.⁷ 소유두에 발생한 종양에 대한 과거 증례 보고에 따르면 3명은 증상이 없었으며, 2명은 일시적인 복통이 동반되었으며, 1명은 급성으로 반복되는 췌장염이 있었으나, 본 증례에서는 증상없이 내시경 검사에서 우연히 발견되었다.⁸

신경내분비종양의 확진을 위해서는 조직검사가 필수적이고, 다른 위장관계 종양과 마찬가지로 종양의 크기, 임파선 전이 여부가 예후를 결정하는데 중요한 역할을 하지만 종양의 조직학적 분화도 역시 예후를 예측하는데 중요하다.⁹ 종양의 크기가 클수록 임파선 전이가 더 잘 동반되고, 크기가 2 cm 이상인 경우 임파선 전이 가능성이 10배 정도 증가하는 것으로 알려져 있다. 또한, 2010년 개정된 세계보건기구 분류 시스템은 종양의 조직학적 분화도를 유사분열 수와 Ki-67 염색지수에 따라 세 등급으로 분류하였고, 1등급과 2등급은 신경내분비종양, 3등급은 신경내분비암으로 구분하고 있다.^{3,6,9}

신경내분비종양은 작은 크기에도 림프절 전이가 가능한 잠재적인 악성의 경과를 가지므로 완전 절제가 권고되고 있다. 또한 종양의 크기만으로는 예후를 예측하기 어렵고 조직학적 분화도도 예후를 예측하는데 중요한 인자이다.^{1,4} 분화도가 나쁜 신경내분비암의 경우에는 크기에 상관없이, 분화도가 좋은 신경내분비종양에서는 크기가 2 cm 이상의 경우에는 종양의 완전절제가 권고되고 있지만 십이지장 신경내분비종양의 치료 방법에 대해서는 아직 논란의 여지가 있

Fig. 4. Microscopic findings of the resected specimen in case 2. (A) The tumor showed rosette-like features. (H & E stain, $\times 40$), (B) The tumor cells had round to oval nuclei with fine chromatin (H & E stain, $\times 200$), (C) Tumor cells showed diffuse, strong positive reactivity to chromogranin immunohistochemistry (chromogranin A stain, $\times 200$), (D) About 1% of the tumor cells revealed positive reactivity to Ki-67 immunohistochemistry (Ki-67 stain, $\times 200$).

다. 십이지장 신경내분비종양의 완전 절제 수술법으로 Whipple 수술이나 위유문보존 십이지장절제술이 권고되고 있으나 이와 관련된 사망률이 5%이고 합병증이 15%로 보고되고 있다.^{1,4,10} 국내에서도 십이지장 소유투의 신경내분비암종을 우연히 발견하여 Whipple 수술로 치료한 증례보고가 있으나, 본 증례와는 달리 2 cm 크기와 WHO 3등급의 고분화 신경내분비암종 소견으로, 주변 임파선과 혈관으로 암 전이가 관찰되어 예후가 나쁠 것으로 예측되어 수술을 통한 완전절제가 필요했던 것으로 생각된다.²

십이지장 신경내분비종양의 내시경 유두절제술이 제한된 범위 내에서 췌십이지장절제술의 대안으로 제시되고 있다. 십이지장 신경내분비종양의 내시경 유두절제술의 증례가 많지 않아 합병증에 대한 연구가 별도로 보고된 적은 없고,

십이지장 종양에 대한 내시경 유두절제술의 합병증에 대한 메타분석 연구에 의하면 내시경 유두절제술의 합병증은 급성 췌장염이 5-15%, 출혈이 2-16%로 가장 흔했으며 보존적인 치료와 내시경 지혈술로 모두 호전되었다. 내시경 유두절제술에 의한 사망률은 0.4%로 극히 드물었다.^{5,9,11-13} 그러나 십이지장 소유투 종양에 대한 내시경 절제술은 더욱 드물게 보고되고 있어 합병증에 대한 연구가 보고된 적은 없지만, 해부학적으로 대유투와는 달리 췌관을 공유하지 않아 췌담관 합류 이상이 동반되지 않는 이상 시술에 따른 췌장염의 발생 위험률은 낮을 것으로 생각된다.^{14,15} 따라서 최근에는 췌십이지장절제술에 따른 합병증 및 사망률의 위험도를 고려하여 분화도가 좋은 크기가 2 cm 미만인 종양이나 수술의 고위험군에 한해서 덜 침습적인 방법인 국소 절제술이나 내시

경 절제술이 제한적으로 시도되고 있다.^{5,16} 국내에서 십이지장 소유두에 발생한 점막하 종양을 내시경 유두절제술로 제거하여 진단 및 치료한 예가 보고된 바 있으나, 면역조직화학검사에서 신경내분비종양에서와 유사한 소견인 상피양세포 둥지들(nests of epitheloid cell)이 관찰되었으나, 방추세포와 신경절세포도 함께 관찰되어 신경절세포 부신경절종으로 확진되었다.

본 증례는 림프절이나 다른 장기로의 전이가 없이 내시경적으로 우연히 발견된 신경내분비종양을 내시경적 유두절제술로 제거한 예이다. 조직검사에서 분화도 1등급의 분화도가 좋은 소견이었으며, 시술 후 12개월째 추적 검사한 내시경에서 재발을 시사하는 소견이 없었으며 향후 지속적으로 추적 관찰할 예정이다. 이에 저자들은 십이지장 소유두에 발생한 신경내분비종양을 내시경적 유두절제술로 치료한 드문 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

신경내분비종양은 잠재적인 악성의 경과를 가지는 드문 종양으로 완전절제가 치료 원칙이고 십이지장 신경내분비종양의 경우 완전 절제로 췌십이지장절제술이 원칙적으로 권고되고 있다. 그러나 수술에 따른 합병증을 고려했을 때 분화도가 좋고 크기가 2 cm보다 작은 종양의 경우 국소 절제술이나 내시경 절제술이 대안으로 제시되고 있다. 이번 증례는 내시경 유두절제술을 통해 십이지장 소유두에 발생한 신경내분비종양을 성공적으로 치료한 예로 내시경 유두절제술이 췌십이지장절제술의 대안이 될 수 있음을 보여주었다.

국문 색인: 신경내분비종양, 십이지장 소유두, 내시경 유두절제술

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Jayant M, Punia R, Kaushik R, et al. Neuroendocrine tumors of the ampulla of vater: presentation, pathology and prognosis. *JOP* 2012;13:263-267.
2. Ha DW, Kim GH, Kim DU, et al. A case of a neuroendocrine carcinoma in the minor papilla. *Korean J Gastroenterol* 2011;58:144-148.
3. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists, Cho MY, Kim JM, 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.
4. Dumitrascu T, Dima S, Herlea V, Tomulescu V, Ionescu M, Popescu I. Neuroendocrine tumours of the ampulla of Vater: clinico-pathological features, surgical approach and assessment of prognosis. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:933-943.
5. Fukatsu H, Kawamoto H, Fujii M, et al. Periampullary carcinoid tumor. *Endoscopy* 2007;39 Suppl 1:E49-E50.
6. 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.
7. Öberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii72-vii80.
8. Wakatsuki T, Irisawa A, Takagi T, et al. Primary adenocarcinoma of the minor duodenal papilla. *Yonsei Med J* 2008;49:333-336.
9. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:420-425.
10. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Büchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:676-681.
11. Ardengh JC, Kemp R, Lima-Filho ER, Dos Dantos JS. Endoscopic papillectomy: the limits of the indication, technique and results. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:987-994.
12. Han J, Kim MH. Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;63:292-301.
13. Pyun DK, Moon G, Han J, et al. A carcinoid tumor of the ampulla of Vater treated by endoscopic snare papillectomy. *Korean J Intern Med* 2004;19:257-260.
14. Trevino JM, Wilcox CM, Varadarajulu S. Endoscopic resection of minor papilla adenomas (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;68:383-386.
15. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Moriyasu F. Endoscopic resection of carcinoid of the minor duodenal papilla. *World J Gastroenterol* 2007;13:3763-3764.
16. De Palma GD. Endoscopic papillectomy: indications, techniques, and results. *World J Gastroenterol* 2014;20:1537-1543.