대한외과학회지 : 제 64 권 제 4 호
Vol. 64, No. 4, April, 2003

□ 증 례 □

바터팽대부에 발생한 유암종

인제대학교 의과대학 일산백병원 외과, [1]병리과

김재일 · 김기홍 · 김지일 · 박영진 · 김한성[1] · 박성혜[1] · 이명수 · 김철남 · 장석효 · 송병주

Carcinoid Tumor of the Ampulla of Vater

Jae Il Kim, M.D., Ki Hong Kim, M.D., Ji Il Kim, M.D., Young Jin Park, M.D., Han Seong Kim, M.D.[1], Sung Hye Park, M.D.[1], Myung Soo Lee, M.D., Chul Nam Kim, M.D., Seok Hyo Chang, M.D. and Byung Joo Song, M.D.

Carcinoid tumors of the ampulla of Vater are extremely rare, and due to their location jaundice in approximately 2/3 of patients. A previously healthy 58-year-old man suffered from indigestion for one year. An abdominal CT and endoscopic ultrasonography showed a relatively well-enhancing mass (2.5 cm in size) at the ampulla of Vater and dilatation of the bile ducts. A duodenoscopy showed a luminally protruding mass, with preserved mucosa, at the ampulla of Vater. So a radical pancreatoduodenectomy was performed. From the operation a 2.3×2.3×2.0 cm-sized submucosal tumor at the ampulla of Vater was found. The cut surface of the tumor had a well circumscribed yellowish fine granular appearance, with a pushing tumor border. Histopathologically the tumor revealed tubular, trabecular and ribbon-like arrangements of tumor cells. The tumor cells had hyperchromatic round nuclei, with coarsely clumped chromatin and indistinct nucleoli. The neoplastic cells were diffusely and strongly immunoreactive for synaptophysin, chromogranin and CD56. We report the experience of a carcinoid tumor at the ampulla of Vater. (J Korean Surg Soc 2003;64: 358-363)

Key Words: Carcinoid tumor, Ampulla of Vater
중심 단어: 유암종, 바터팽대부

Departments of Surgery and [1]Pathology, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

책임저자:송병주, 경기도 고양시 일산구 대화동 2240
㉾ 411-706, 인제대학교 일산백병원 외과
Tel: 031-910-7306, Fax: 031-910-7319
E-mail: bjsong@ilsanpaik.ac.kr

접수일:2002년 10월 16일, 게재승인일:2002년 11월 7일
2002년 대한외과학회 추계학술대회 초록에 발표되었음.
이 논문은 인제대학교 학술연구조성비로 연구하였음.

서 론

유암종(carcinoid tumor)은 1888년 처음으로 보고된 이후 위장관, 기관지, 난소, 폐, 흉선, 신장, 갑상선 등 많은 장기에서 발생하는 것으로 보고되었으며 대부분은 위장관(74%)에서 발생한다.*(1)* 유암종은 소화기 종양의 1.2~1.5%를 차지하며, 특히 바터팽대부에 발생한 유암종은 매우 드물어 국제 문헌에 발표된 경우는 77예에 불과하다.*(2,3)* 국내에서도 드물어 1980년에 신경섬유종증을 동반한 바터팽대부의 유암종 1예가 보고되었다.*(4)* 바터팽대부에 발생한 유암종은 발생한 위치 때문에 황달이 주 증상(60%)으로 나타난다.*(3,5)* 바터팽대부에 발생한 유암종 종양은 매우 드물며 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 있으며, 다른 위장관 유암종 종양과는 다른 특징을 가지고 있으므로 저자들은 소화불량을 주소로 내원한 58세 남자 환자에서 바터팽대부에 발생한 유암종을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

58세 남자가 평소 잘 지내오던 중 소화 불량의 증세가 있어 인근 병원에서 위내시경 검사를 하여 십이지장 궤양 및 위염증세가 있었으며, 복부 초음파 검사 결과 바터팽대부 주위에 암종이 의심되어 본원으로 전원되었다. 과거력에서 당뇨, 간염, 결핵, 고혈압 등의 기왕력은 없었으며 10년 전 급성충수염으로 충수절제술을 받았다. 30년간 하루 한 갑 이상의 흡연 경력이 있으며, 음주와 약물 복용은 없었다. 가족력에서도 특이 사항은 없었다. 최근에 3 kg의 체중감소가 있었다. 입원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.2°C이었고 의식은 명료하였다. 진찰 소견에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 복부 진찰 소견에서 심와부에 압통은 있었으나 반사통은 없었고 종괴는 만져지지 않았다. 입원 당시 검사실 검사 소견으로는 혈색소 12.3 g/dl, 백혈구 6,940/mm^3, 혈소판 366,000/mm^3이었으며, 생화학검사에서 AST 347 IU/L, ALT 162 IU/L, 총빌리루빈 0.9 mg/dL, alkaline phosphatase 325 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase 404 IU/L, LDH 432 IU/L, BUN 10 mg/dl, Cr 0.8

mg/dl이었다. 혈청 내 종양표지자검사에서 CEA 0.38 ng/ml, CA19-9 3.64 U/ml이었다. HBs 항원 음성, HBs 항체 양성이었다. 상부 위장관 내시경 초음파검사에서 바터팽대부 주변의 고유근층과 뚜렸한 구분은 보이지 않았으며, 비교적 경계가 뚜렷한 25 mm 크기의 에코 음영이 관찰되었다(Fig. 1). 복부 전산화 단층촬영술 소견에서 바터팽대부 주변에 종물성 병변이 보이면서 그 상부 담관 및 췌담관은 약간 확장된 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 십이지장경검사에서 바터팽대부에 거대한 종물이 십이지장 쪽으로 돌출되어 있는 것이 관찰되었으며 표면은 비교적 부드러우면서 궤양은 보이지 않았다(Fig. 3). 역행성 담도조영술을 위한 담관으로의 선택적 삽관이 어려워 조직생검만을 시행하였고, 조직 생검 결과는 정상 십이지장 점막만 관찰되었다. 환자는 입원 후 8일째 근치적 췌장십이지장 절제술을 시행하였다. 조직학적 소견에서 육안 소견에서 바터팽대부에 2.3×2.3×2.0 cm의

Fig. 1. Abdominal CT Image of carcinoid tumor at the ampulla of Vater. About 25 mm sized intraluminal protruding mass in medial side wall of 2nd portion of duodenum, in the region of Ampulla of Vater with obstruction of common channel, so dilatation of biliary tree and pancreatic duct, down to the level of Ampullar of Vater.

Fig. 2. Duodenoscopic findings of carcinoid tumor at the ampulla of Vater.

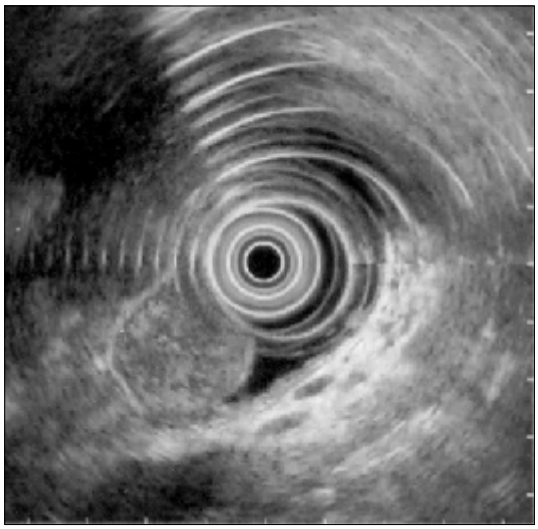

Fig. 3. Endoscopic ultrasonography Image of carcinoid tumor at the ampulla of Vater.

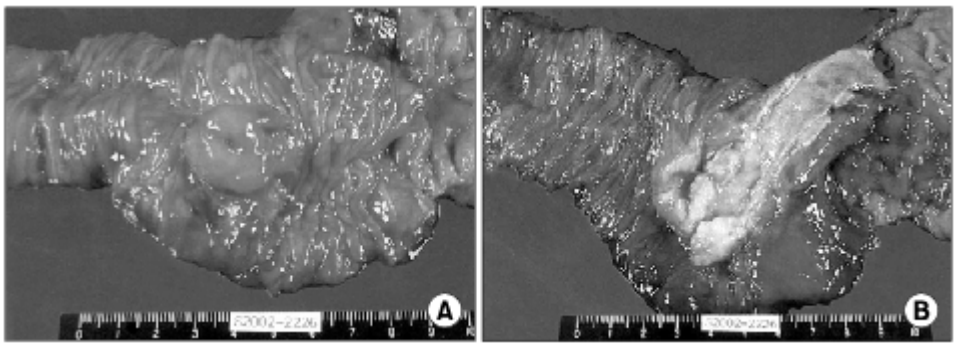

Fig. 4. Gross findings of carcinoid tumor at the ampulla of Vater. (A) A nodular round mass replaces Ampulla of Vater. (B) On cut section, a yellowish mass is conneted to common bile duct.

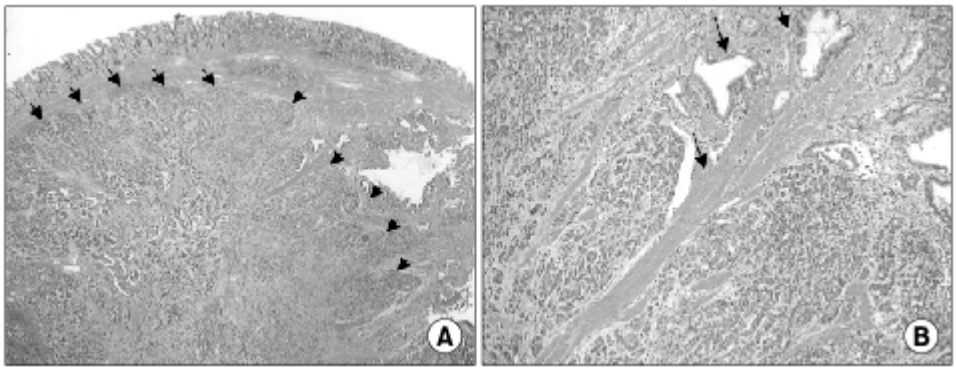

Fig. 5. Microscopic findings of carcinoid tumor at the ampulla of Vater. (A) Light microscopical finding. The round mass replaces the ampulla and makes pushing tumor border (arrows). Overriding duodenal mucosa is intact (H&E, ×10). (B) Tumor cell nests infiltrate the normal structures of ampulla. Residual ampullary tissues are noted (arrows) (H&E, ×40).

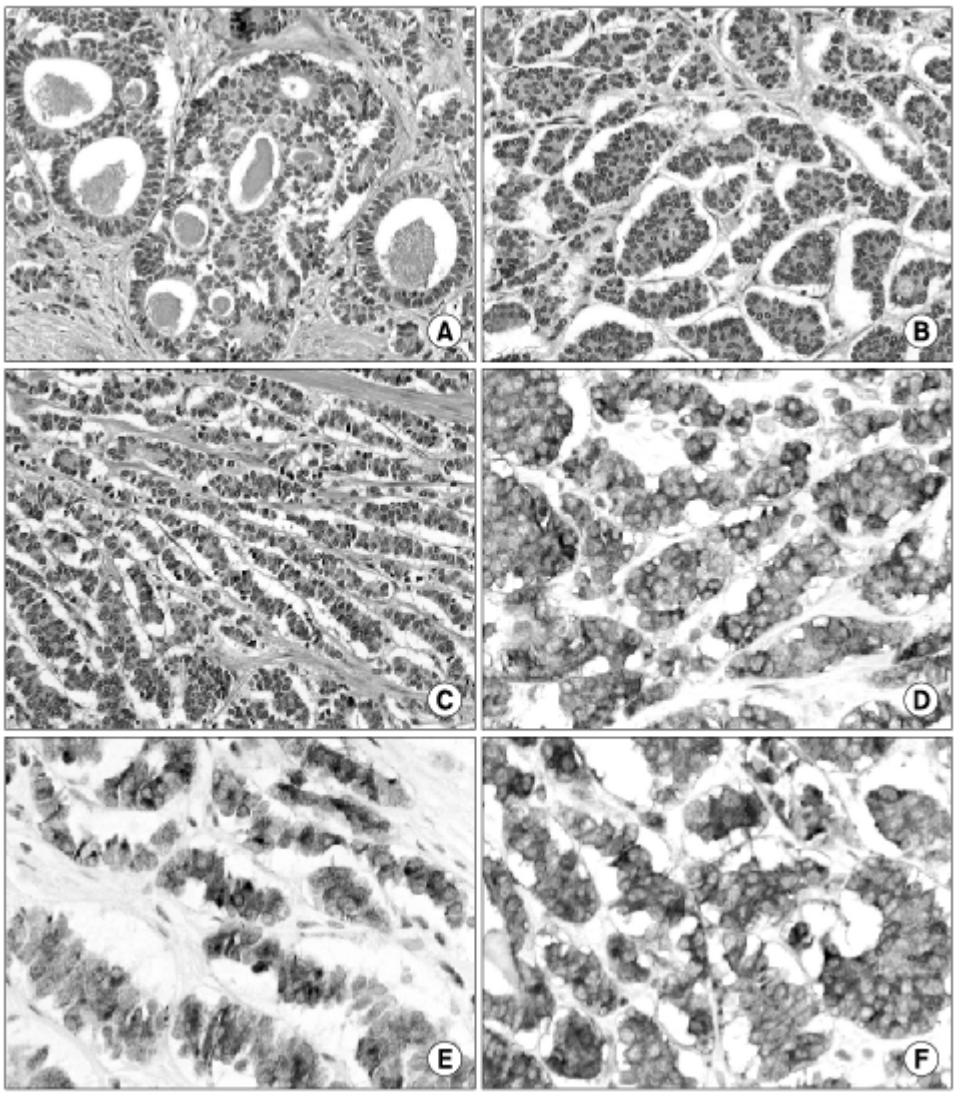

Fig. 6. Various morphological features of carcinoid tumor. Tubular (A), trabecular (B), and ribborn-like arrangement (C) are noted (H&E, ×200). Immunohistochemical findings of carcinoid tumor at the ampulla of Vater. Diffuse strong positivity noted in the neuroendocrine markers including synaptophysin (D), chromogranin (E) and CD56 (F).

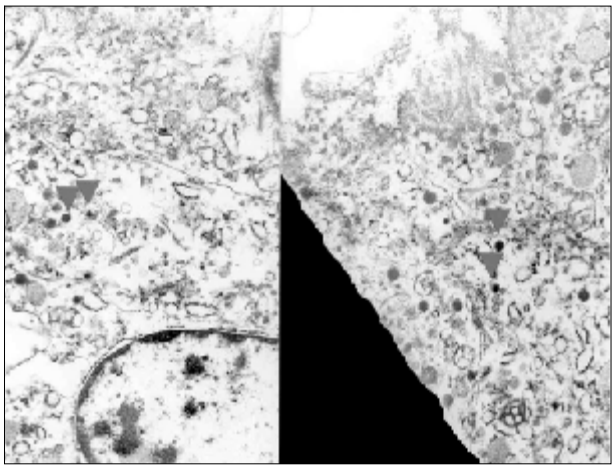

Fig. 7. Electron microscopic findings of carcinoid tumor at the ampulla of Vater. Ultrastructural study reveals neurosecretory vesicles in the cytoplasm of tumor cells (arrows).

경계가 좋은 난원형의 종물이 관찰되었고 종양의 절단면은 다소 연황색의 과립상 모양을 나타내고 있었다(Fig. 4). 현미경적 소견에서 종양은 바터팽대부의 정상구조물을 치환하면서 십이지장의 점막하층에 위치하고 있으며, 총담관의 원위부를 침범하였으나, 췌장 부위는 침범하지 않았다. 종양세포들은 크기가 작았으며, 세포질도 적었고, 핵은 짙게 염색되어 있으며, 핵소체는 관찰하기 어려웠다. 이 종양 세포들은 비슷한 크기와 모양의 세포들이 판상 배열을 이루어 증식하고 있었으며, 관 모양(tubular), 리본양(ribbon- like) 또는 각주(trabeculae) 형성을 하고 있었다(Fig. 5). 종양세포의 면역조직화학적 염색에서 종양세포들은 synaptophysin, chromogranin, CD56 등에 미만성으로 강하게 세포질에 염색되었다(Fig. 6). 전자현미경검사에서 종양세포의 세포질 내에 막으로 둘러싸인 신경분비 과립들을 관찰할 수 있었다(Fig. 7). 췌장 주위 림프절로 전이는 발견되지 않았다. 환자는 수술 후 다른 합병증이 없이 퇴원하였다.

고 찰

1888년 처음으로 유암종이 보고된 이후 기관지, 난소, 폐, 흉선, 신장, 갑상선 등 많은 장기에서 유암종이 발생하였다고 보고하고 있으나 대부분은 위장관(74%)에서 발생한다. Williams와 Sandler에 의한 발생학적 기원에 따른 분류가 전통적으로 전장 종양(폐, 기관지, 위), 중장 종양(소장, 충수돌기, 대장 근위부) 및 후장 종양(대장 원위부, 직장)으로 나누며, 이들을 조직학적 특징에 따라 더 세분하기도 한다.(*6,7*) 유암종 종양의 발생 빈도는 미국의 경우 인구 10만명당 1～ 경의 빈도를 보이며, 1960년대부터 1970년대에는 충수 돌기, 직장, 소장, 폐 순으로 유암종 종양이 보고되었으나 1980년대 및 1990년대에는 폐와 위 유암종 종양의 보고가 증가한 반면 충수 돌기의 유암종 종양 발생빈도는 감소하는 경향이 있는데 이는 1986년 이후로 양성의 성질을 나타내는 유암종 종양을 제외하였기 때문이다.(*2*)

근래 들어 유암종 종양에 대해서도 많은 분자 병리학적인 연구가 진행되어 유암종과 관련된 유전자들이 보고되고 있다. 최근 MEN1 유전자를 11q13에서 유전자를 클로닝 하였으며, 폐 유암종 종양에서 이 유전자의 결손이 발견되었다.(*8-10*) 유암종 종양에서 P53의 변이는 흔하지 않으므로 유암종 종양의 발생기전에 P53은 중요한 것 같지는 않다. 또 PCNA와 Ki-67 같은 증식성 인자를 볼 때 PCNA는 종양의 침습적 성향과 전이 능력을 반영하는 것으로 보이며 바터팽대부에 발생한 유암종 종양에서 80%로 높게 나타나는데 이것은 바터팽대부에 혈관 분포가 얕게, 풍부하게 분포하기 때문으로 생각된다.(*11,12*)

Ki-67도 조직학적 침습성과 관련이 있으며, 특히 직장의 유암종 종양에서 Ki-67의 labelling index는 0.62였으며, 종양의 크기가 5 mm 이상일 때 현저하게 높게 나타났으나,(*13*) 바터팽대부에 발생한 유암종 종양에서는 현저한 발현을 보이지 않았다.(*12*)

바터팽대부에 발생한 유암종 종양은 그 위치적 특성 때문에 환자의 50~67%에서 황달이 특징적으로 나타나며, 담도관의 확장이 58%에서 보이기도 한다.(*2,5,12*) 일반적으로 유암종 종양은 많은 호르몬을 생산하지만 이것이 종양의 예후나 임상증세를 결정하는 데 관여하지는 않는다. 바터팽대부에 발생한 유암종 종양에서 gastrin, somatostatin이 분비되며, somatostin은 67~100%에서 증가되는 양상을 보이는데 이것은 기술적인 문제이거나 바터팽대부에 발생한 유암종 종양에 십이지장에서 발생한 유암종 종양을 포함하였기 때문인 것 같다.(*5,12*) 또, 바터팽대부에 발생한 유암종 종양에서 somatostatin이 많이 발생하는 이유는 somatostatin을 생산하는 세포가 바터팽대부관에서 많이 발견되기 때문이다.(*14*) 바터팽대부에 발생한 유암종 종양은 소장에 발생한 유암종 종양에 비해 안면 홍조, 설사, 천식 같은 carcinoid syndrome의 임상 증상이나 검사소견이 드문 것으로 되어 있다.(*5*) 복부 전산화단층촬영 소견으로는 바터팽대부에 종괴 소견이 있으며, 담관의 확장이 보인다. 역행성 담도조영술 소견도 진단에 도움이 된다.

바터팽대부에 발생한 유암종 종양의 광학현미경하에서 특징은 다른 부위에 발생한 유암종과 같다. 밀집된 관 구조(tubule)나 리본(ribbon), 각주(trabeculae) 형태로 자란다. 종양세포는 작거나 중등도 정도의 크기를 보이며, 세포질은 과립성의 호산성을 띠며, 핵은 둥글고 중심에 위치하며, 염색질은 미세한 과립상이 밀집된 형태를 보이고, 세포의 유사분열상은 거의 관찰할 수 없으며 광범위한 괴사와 증등도의 유사분열이 관찰된다.(*12*) 또 전자현미경하에서는 특징적인 전자 고밀도성의 신경분비과립을 관찰할 수 있다.

유암종 종양은 silver salt에 친화성이 있으며, 특징적인 면역조직화학 염색 소견이 다양한 호르몬에 대한 증거를 보여 주지만 이 염색 소견이 질환의 예후나 임상 양상을 결정하지는 않는다. NSE (neuron specific enolase)에 양성 발현을 보이며, specific endocrine peptide, somatostatin에는 음성 반응이다. Synaptophysin, chromogranin, CD56, Leu-7, serotonin과 같은 내분비성 표지자에 양성으로 발현되기도 하므로 진단에 도움을 준다. Somatostin과 psammoma body 사이의 밀접한 관계 때문에 이 종양을 psammomatous somatostatinoma라고 부르기도 했으나 대부분에서 somatostatin syndrome이 나타나지 않으며, somatostin과 psammoma body 사이의 관계가 절대적이 아니므로 현재는 사용하지 않는다.(*15*) 이외에 serotonin은 38%에서 발현되기도 한다.(*5*)

예후와 관련된 인자에 대해서는 별로 알려진 것은 없으나 위장관 유암종 종양에서 2 cm 이상의 크기의 종양, 유사분열 정도, 고유근층의 침범이 예후에 영향을 주므로 이들 인자를 파악하여 도움을 받기도 한다.(*15*,*16*) 바터팽대부에 발생한 유암종 종양의 33%에서 진단 시 인접 임파절, 췌장, 장간막의 전이가 발견되었으며, 이들 중의 50%는 전이 때문에 사망하였다.(*5*) 수술적 치료를 받은 위장관 유암종 종양에서의 전체 생존율은 5년 생존율이 69%, 10년 생존율이 53%로 알려져 있으며, 간 전이가 있는 경우 5년 생존율이 32%, 10년 생존율이 21%로 매우 낮아진다.(*17*) 따라서 다른 위장관에 발생한 경우와는 달리 바터팽대부 유암종은 예후가 좋지 않다. 일반적으로 유암종 종양의 생존율은 원발성 종양의 위치, 전이 정도, 종양의 기능적 특성, 수술적 완전절제 등이 영향을 미치므로 전이 유무를 파악하는 것이 매우 중요하다. 그러나 전이된 유암종 종양을 밝혀내는 것은 쉽지만은 않은데 최근 thyroid transcription factor I의 발현이 전이성 폐 유암종 종양에서는 80% 이상 발현되지만 다른 유암종 종양에서는 발현이 안 되므로 기원을 모르는 원발성 유암종이 폐기원임을 밝히는 데 이를 이용하기도 한다.(*18*) chmogranin A는 신경내분비 세포에서 분비를 하는데 이것이 높게 올라간 환자의 대부분에서 간에 전이가 있었으나 진단적 가치는 낮다고 하고 있다.(*19*) 이 외에 antiCEA는 전이성 질환과 높은 연관 관계를 가지며, CEA가 폐 유암종 종양에서 치료의 실패를 예측하는 데 가장 유용한 인자라고 하지만,(*20*,*21*) 연관이 뚜렷하지 않다는 보고도 있다.(*5*)

지금까지 보고된 대부분은 전이를 동반한 유암종을 가진 환자의 치료 방법을 찾는 데 주안점을 두고 있다. 수술적 제거는 가능한 광범위한 부위를 적극적으로 제거하는 방법이 최선의 수술적 치료이며, 화학요법도 치료에 적용하고 있으나 치료 효과는 그다지 좋지는 않다.(*22*) 바터팽대부에 발생한 유암종 종양의 수술적 치료로 50%에서 pancreaticodudenectomy를 포함한 광범위 절제 수술을 하였으며, 17%에서 국소적 절제술만을 하였다.(*5*) 진행된 유암종 종양에서 paclitaxel을 사용하기도 하는데 치료 효과는 8%이며, 평균 생존 기간은 1.5년이다.(*23*) 이외에 octreotide, lanreotide 같은 somatostatin analogue를 사용하는데 치료 효과는 50~70%로 이 약제가 직접 종양 성장 억제에 관여하는 것으로 보인다.(*24*,*25*) 방사선 치료는 별로 효과적이지 못하며, 많은 연구가 되어 있지는 않다. 종양 특이적인 방사선 동위원소 치료 방법으로 ^{131}I-MIBG를 처음에 사용하였으나 사용에 제한적이어서 효과가 좋지는 않았다. 최근 ^{90}Y-DOTA-DOC (radioactive octreotide)를 사용한 결과 치료에 대한 반응률(36%), 생존기간(2년 생존기간: 76%), carcinoid syndrome의 증상완화에 만족할 만한 결과를 보이고 있어 치료에 새로운 전기가 될 것으로 보인다.(*26*)

바터팽대부에 발생한 유암종 종양은 매우 드물며 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 있으며, 다른 위장관 유암종 종양과는 다른 특징을 가지고 있으므로 조기 진단 및 치료가 중요하다. 저자들은 57세 남자 환자에서 바터팽대부에 발생한 유암종 종양을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med 1999; 340:858-68.
2) Hatzitheokiltos E, Buchler MW, Friess H, Poch B, Ebert M, Mohr W, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater: clinical characteristics and morphologic features. Cancer 1994;73: 1580-8.
3) Walton GF, Gibbs ER, Spencer GO, Laws HL. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. Am Surg 1997;63:302-4.
4) Kim YS, Park SI, Chang ST. Carcinoid of ampulla of vater associated with neurofibromatosis. J Korean Surg Soc 1980; 22:679-81.
5) Maklouf HA, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. A comparison with duodenal carcinoid tumors. Cancer 1999;85:1241-9.
6) Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. Lancet 1963;1:238-9.
7) Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch 1995;425:547-60.
8) D'Adda T, Keller G, Bordi C, Hofler H. Loss of heterozygosity in 11q1314 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Lab Invest 1999;79:671-7.
9) Gortz B, Roth J, Krahenmann A, de Krijger RR, Muletta-Feurer S, Rutimann K, et al. Mutations and allelic deletions of the MEN-1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. Am J Pathol 1999;154:429-36.
10) Onuki N, Wistuba II, Travis WD, Virmani AK, Yashima K, Brambilla E, et al. Genetic changes in the spectrum of

neuroendocrine lung tumors. Cancer 1999;85:600-7.
11) Moyana TN, Xiang J, Senthilselvan A, Kulaga A. The spectrum of neuroendocrine differentiation among gastrointestinal carcinoids. Arch Pathol Lab Med 2000;124:570-6.
12) Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum andampulla of vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical, and Cell Kinetic Comparison. Hum Pathol 32:1252-6.
13) Shimizu T, Tanaka S, Haruma K, Kitadai Y, Yoshihara M, Sumii K, et al. Growth characteristics of rectal carcinoid tumors. Oncology 2000;59:229-37.
14) Stommer P. Somatostatin immunoreactive cells of Vater's ampulla and the peripapillary duodenum. Leber Magen Darm 1986;16:307-11.
15) Burke AP, Federspiel BH, Sobin LH, Shekitka KM, Helwig EB. Carcinoids of the duodenum: a histologic and immunohistochemical study of 65 tumors. Am J Surg Pathol 1989; 13:828-37.
16) Federspiel BF, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM. Rectal and colonic carcinoids: a clinicopathologic study of 84 cases. Cancer 1990;65:135-40.
17) Soreide JA, van Heerden JA, Thompson GB, Schleck C, Ilstrup DM, Churchward M. Gastrointestinal carcinoid tumors: long- term prognosis for surgically treated patients. World J Surg 2000;24:1431-6.
18) Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, Erickson LA, Lloyd RV. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. Am J Surg Path 2001;25:815-9.
19) Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De Iasio R, Corinaldesi R, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:55-8.
20) Bishopric G, Ordonez N. Carcinoembryonic antigen in primary carcinoid tumors of the lung. Cancer 1986;58:1316-20.
21) Federspiel BH, Burke AP, Shekitka KM, Sobin LH. Carcinoembryonic antigen and carcinoids of the gastrointestinal tract. Mod Pathol 1990;3:586-90.
22) Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. Curr Opin Oncol 2002; 14:38-45.
23) Ansell SM, Pitot HC, Burch PA, Kvols LK, Mahoney MR, Rubin J. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. Cancer 2001;91:1543-8.
24) Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. Eur J Cancer 2001;37:1014-9.
25) Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Ferdeghini M, Bodei L, Orlandini C, et al. Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. Ann Oncol 2000;11:1127-30.
26) Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [^{90}Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3- octreotide (^{90}Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. Ann Oncol 2001;12:941-5.