대한외과학회지 : 제 65 권 제 5 호
Vol. 65, No. 5, Nobember, 2003

□ 증 례 □

십이지장의 소세포암

인하대학교 의과대학 인하병원 외과, [1]내과, [2]인하대병원 병리과

이기석 · 임범준 · 이상훈 · 조영업 · 김경래 · 신용운[1] · 김루시아[2]

Small Cell Cancer of the Duodenum

Ki Seog Lee, M.D., **Bum Joon Lim,** M.D., **Sang Hoon Lee,** M.D., **Young Up Cho,** M.D., **Kyung Rae Kim,** M.D., **Yong Woon Shin,** M.D.[1] and **Lucia Kim,** M.D.[2]

Primary small cell cancer of the duodenum is very rare. Only six cases have been reported previously. The patient of this case report was a twenty-year-old male who suffered from frequent nausea and vomiting being accompanied by weight loss. The poorly differentiated neuroendocrine cancer was initially diagnosed by endoscopic biopsy and the patient underwent pancreaticoduodenectomy. The diagnosis was refined as primary small-cell neuroendocrine cancer of which the histological appearance was identical to pulmonary and extrapulmonary small-cell carcinoma. The neuroendocrine differentiation was demonstrated by the positive immunoreactions for neuron-specific enolase. This case emphasizes the need to include the duodenum as a possible primary site when metastatic small cell neuroendocrine carcinoma is seen in the absence of apparent pulmonary disease. **(J Korean Surg Soc 2003;65:457-460)**

Key Words: Small cell cancer, Duodenum, Immunohistochemical stain
중심 단어: 소세포암, 십이지장, 면역조직화학 염색

Departments of Surgery, [1]Internal Medicine, Inha Hospital and [2]Department of Pathology, Inha University Hospital, Seognnam, Korea

서 론

폐외 소세포암(extrapulmonary small cell cancer)은 매우 드물어서 그 빈도가 전체 소세포암의 약 4%에 불과하다.(*1*) 그 중 소화기계 소세포암은 대부분의 증례가 식도와 대장, 위에 국한된 것으로 십이지장에 발생한 경우는 세계적으로 단 6예만이 보고되었다.(*2-6*)

저자들은 잦은 오심과 구토를 주소로 내원한 20세 남자 환자를 십이지장의 신경내분비 종양으로 진단하고 췌십이지장 절제를 시행한 바 십이지장의 소세포암으로 진단되어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

20세 남자로서 내원 3~4개월 전 흉통 및 어지러움이 있어 타 병원에서 빈혈이 있음을 알고 상부 소화관 내시경 시행 결과 십이지장 궤양으로 진단되어 항 궤양 약제를 투약 받았으나 심와부 동통 및 잦은 구토와 함께 혈변을 보이고 빈혈이 지속되어 본원 내과에 내원하였다. 과거력 및 가족력 상 특이 소견 없었으며, 비흡연자이고 음주력도 대단하지 않았다. 쇠약해 보이는 전신 상태였으며 신장 176 cm, 체중 66 kg로 최근 3개월 간 4 kg의 체중 감소가 있었다. 활력 징후는 정상이었으나 안면은 약간 창백하였으며 당시 약 15일 간의 경구 섭취 불량으로 경증도의 탈수 소견을 보였다. 그 외 이학적 검사 상 특이 소견은 보이지 않았다. 내원 당시 Hemoglobin 11.5 g/dl, WBC 7,700/ml, Platelet 364,000/ml이었으며 경증도의 단백뇨 외 여타 생화학 검사 결과 이상 소견은 발견되지 않았다.

내시경 소견: 십이지장 구부 바로 뒤쪽에 십이지장 장관 내부를 거의 차지하고 있는 궤양 침윤성 종괴가 발견되었다. 내경 폐쇄로 인해 내시경은 더 이상 전진하지 못하였으며 접촉 출혈이 쉽게 발생함을 확인할 수 있었다. 종괴로부터 두 군데의 조직 생검을 실시하였다.

방사선 소견: 복부 전산화 단층 촬영상 십이지장 제2부에 내경 쪽으로 돌출된 직경 6 cm 정도의 비균질 종괴가 발견되었다. 십이지장 벽은 비교적 형태가 유지되었으며 종괴 주변의 림프절 비대는 관찰되지 않았다. 상부 소화관 조영술 상 십이지장 내측에서 유래하는 어린이 주먹 크기의 종괴가 십이지장 내부을 폐쇄하고 있는 소견이 관찰되었으며 기타 흉부 단순 촬영 등에서는 이상 소견이 없었다.

조직 생검 소견: 적은 양의 조직 생검 표본만으로는 확진이 불가능하였으나 Cytokeratin, LCA, CD3, CD20, Synaptophysin, Chromogranin에 모두 음성이었으며 NSE만 약한 양성

책임저자 : 이상훈, 경기도 성남시 수정구 태평4동 7336
㉾ 461-712, 인하병원 외과
Tel: 031-720-5351 (610-3221), Fax: 031-720-5350
E-mail: sklee618@hanmail.net
접수일 : 2003년 3월 29일, 게재승인일 : 2003년 7월 29일

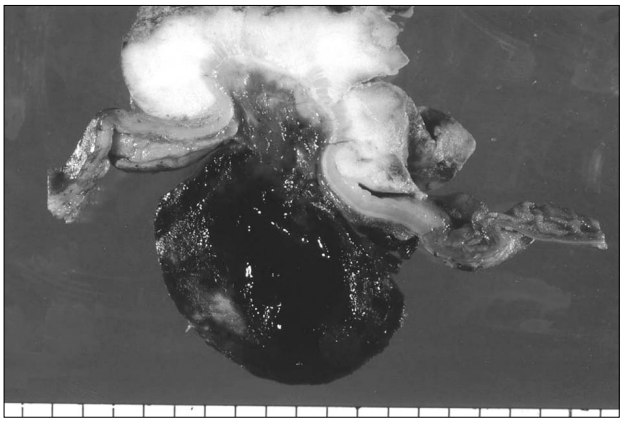

Fig. 1. The mass shows yellowish tan, smooth, soft and fish flesh external surface with irregular deep ulcer. It is continuous to the extramural hematoma.

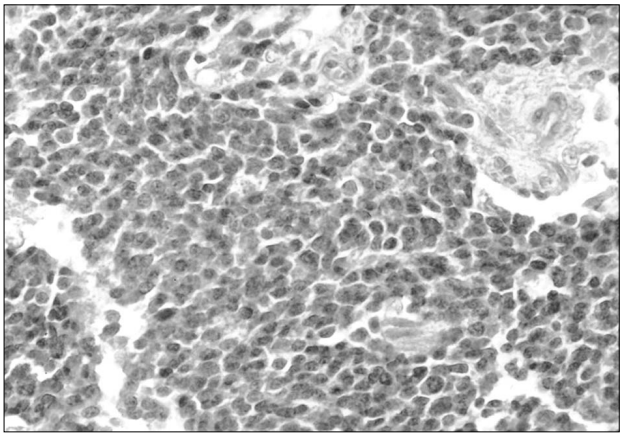

Fig. 2. The cancer consists of sheet of small round cells which have scanty, pale cytoplasm and hyperchromatic nucli (H & E, ×400).

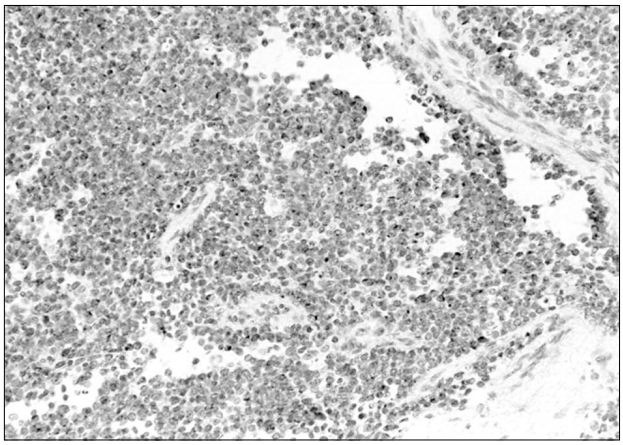

Fig. 3. Immunohistochemical staining with cytokeratin reveals positive staining of cytoplasm (×200).

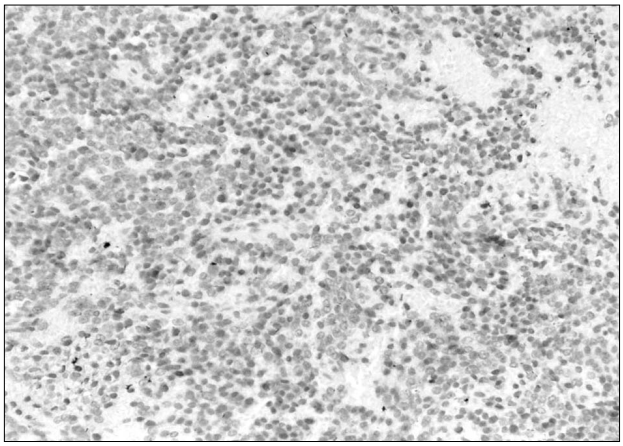

Fig. 4. Immunohistochemical staining with neuron-specific enolase also shows positive staining of cytoplasm (×200).

의 소견을 보여 분화도가 매우 나쁜 Neuroendocrine cancer로 추정되었다.

수술 소견: 십이지장 외측으로부터 후복막강 쪽으로 돌출된 직경 10 cm 정도의 혈종이 발견되었다. 종괴는 직경 약 6 cm의 궤양 침윤성으로 십이지장 제 2부 외측에서 발생하여 십이지장 내경을 거의 폐쇄하고 있었으며 외측의 혈종과 연결되어 있었다. 주변 장기와의 유착은 없었다. 주변의 림프절 비대는 특별히 관찰되지 않았으며 췌십이지장절제술(Whipple's operation)로 종괴를 완전히 제거하였다.

병리 소견: 십이지장에 발생한 직경 8×6 cm의 소세포암으로 진단되었다(Fig. 1, 2). 췌관 유두부와 종괴는 4.5 cm 간격으로 분리되어 있었으며 주위 림프절 전이는 발견되지 않았고 췌장 침윤 역시 발견되지 않았다. 면역조직화학 염색 상 Cytokeratin과 Neuron specific enolase에 양성이었으며 (Fig. 3, 4) Leu-7, Chromograndin, EMA, Neurofilament, SMA, Vimentin, LCA, Mic-2, Synaptophysin, S-100 protein, Desmin에 대해서는 음성의 소견을 보였다.

수술 후 경과: 수술 후 중증도의 췌장염이 발생하여 비교적 오랜 금식 기간이 소요되었으나 그 외 특이 합병증 없이 회복하여 수술 후 29병일 째에 퇴원하였다. 폐 소세포암을 기준으로 Etoposide-Cisplatin 항암 화학요법을 실시하였다.

고 찰

소세포암은 APUD cell에서 유래하는 신경내분비 종양으로 대부분 폐에서 발병한다. 폐 소세포암은 폐암 발생의 약 1/3을 차지하며 폐 선암에 비해 조기 발병하고 흡연과의 관련성이 더욱 높으며, 예후도 좋지 않다.(7) 병리학적으로 이들은 림프구의 약 두 배 정도 되는 균일한 크기의 소세포판(small cell sheet)을 형성하며 투명한 세포질과 과염색성 핵형을 보이고 핵 내 염색질의 'salt and pepper' 분포를 특징으

Table 1. Clinicopatholgic and immunohistochemical features of duodenal small-cell carcinomas

	Primary region	Jaundice	Surgery	NSE	CG	Leu-7	CK	EMA	EP	Survival
Swanson (*2*)	Periampullary	+	Impossible	+	+	+		+	VIP (+)	6 weeks
Lee (*3*)	Periampullary	+	Impossible	+	+		+		-	5 months
Saker (*4*)	Periampullary	+	PD	+	+	+	+	+	-	36 months
Zamboni (*5*)	Periampullary	+	PD	+	-	+	+		-	7 months
	Periampullary	+	PD	+	+	+	+		-	6 months
	Periampullary	+	PD	+	-	+	+		-	17 months
Fukui (*6*)	Periampullary		Impossible		+					
Lee	Duodenum	-	PD	+	-	-	+	-	-	

PD = pancreaticoduodenectomy; NSE = neuron-specific enolase; CG = chromogranin; EMA = epithelial membrane antigen; EP = endocrine peptide.

로 한다.(*7*) 때로 림프종이나 중간 형태의 대세포암(intermediate type of large cell cancer) 등의 환형 세포 종양(round cell tumor)과 감별이 어려운 경우 면역조직화학 염색을 통해 진단에 도움을 얻는 경우가 많다. 대개 이들은 신경 혹은 신경초의 표지자인 Leu-7, Neuron-specific enolase, Chromogranin과 상피세포 표지자인 cytokeratin 등에 양성 반응을 보인다. 때때로 폐 소세포암의 경우 Vimentin, Somatostatin, Bombesin, VIP 등의 neuroendocrine peptide에 대해 염색되는 경우도 있으나 폐외 소세포암의 경우에는 비교적 드물다.(*8*) 특징적으로 전자 현미경 상 세포막 결합 신경내분비 과립(membrane-bound neurosecretory granules)들을 세포질 내에 다량 함유한다.(*7*) 폐외 소세포암은 그 빈도가 약 4% 정도로 드문 종양이지만 모든 종류의 배엽에서 발생이 가능하고 따라서 소화기관 뿐 아니라 유방, 자궁 내막, 피부, 방광 흉선 및 간 등 다양한 발생 부위가 보고되었다.(*1,9*) 그러나 APUD cell이 풍부하고 그로부터 유래하는 Characinoid tumor가 타 장기에 비해 호발 함에도 불구하고 위장관에서의 소세포암이 매우 드물다는 것은 흥미 있는 일이다. 특히 대부분의 소화기 소세포암은 식도, 위, 대장에 발생하며(*10*) 십이지장에 발생하는 경우는 매우 희귀한 바, 저자들의 검색 결과는 본 예가 세계적으로 1983년 Swanson 등에 의한 첫 증례 이래 8번째 보고임을 알 수 있었다. 특히 이전의 7예는 십이지장 중 팽대 주변부에서 발생한 경우였으며 췌장염이나 황달 등의 유두부 폐쇄 증상을 동반하였으나 본 예는 해부학적으로 유두부와는 완전히 분리된 순수히 십이지장 장벽에서 유래한 경우로 고빌리루빈 혈증이 발생하지 않은 대신 십이지장의 장관 폐쇄가 초기 증상으로 출현한 것이 특징이었다. 병리적 형태는 일반적인 소세포암과 마찬가지로 창백한 세포질과 과염색성의 핵형을 보이는 구형의 소세포들이 판(Sheet) 또는 소(nest) 형태로 군집하고 있음을 확인할 수 있었으며 면역형광화학 염색 상 Cytokeratin과 neuron-specific enolase에 양성 반응을 보였다. 이전의 보고 예에서는 Neuron-specific enolase, Leu-7, Cytokeratin, Chromogranin 등에 양성 반응을 보이는 경우가 많으나 VIP에 대해 양성을 보인 Swanson 등(*2*)의 예 이외에 특정 Neuroendocrine peptide에 대해 양성 반응을 보인 보고는 없었다(Table 1). 또한 췌십이지장 절제술(Whipple's operation)로 근치적 수술이 가능한 경우는 4예(*2-6*)뿐이었으며 항암 화학 요법의 시행과 관계 없이 예후는 매우 불량하여 Zamboni 등(*5*)의 보고 예에서는 3예의 Median survival이 10개월에 불과하였으며 다른 보고에서도 6주～17개월의 생존을 보였다. Saker 등(*4*)의 증례에서 보고 당시까지 3년 간의 무병 생존을 보고한 것이 유일한 장기 생존 예이다.

결 론

저자들은 십이지장 팽대부에서 유래하지 않은 십이지장 종괴를 발견하여 췌십이지장 절제술을 시행한 결과 소세포암으로 진단하였다. 빈도가 매우 낮은 종양이기는 하나 불량한 예후를 보이는 만큼 십이지장 종괴의 감별 진단에 반드시 고려해야 함은 물론 초기의 적극적인 치료만이 환자의 생존 가능성을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Ibrahim N, Briggs J, Corbishley C. Extrapulmonaary oat cell carcinoma. Cancer 1984;54:1645-61.
2) Swanson P, Dykosky D, Wick M, Snover D. Primary duodenal small-cell neuroendocrine carcinoma with production of vasoactive intestinal polypeptide. Arch pathol Lab Med 1986;110:317-20.
3) Lee C, Machet D, Rode J. Small cell carcinoma of the ampulla of Vater. Cancer 1992;70:1502-4.
4) Sarker A, Hoshida Y, Akagi S, Hayashi K, Murakami I, Jeon H, et al. An Immunohistochemical and ultrastructural study of case of small-cell neuroendocrine carcinoma in the ampullary region of the duodenum. Acta Pathol Jpn 1992;42:529-35.

5) Zamboni G, Franzin G, Bonetti F, Scarpa A, Chilosi M, Colombari R, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the ampullary region. Am J Surg Pathol 1990;14:703-12.
6) Fukui H, Takada M, Chiba T, Kashiwagi R, Sakane M, Tabata F, et al. Concurrent occurrence of gastric adenocarcinoma and duodenal neuroendocrine cell carcinoma: a composite tumour or collision tumours? Gut 2001;48:853-6.
7) Devita V, Hollman S, Rosenberg S. Principles and practice of oncology 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1997. p. 911.
8) Emory R, Emory T, Goellner J, Grant C, Nagorney D. Neuroendocrine ampullary tumors: Spectrum of disease including the first report of a neuroendocrine carcinoma of non-small cell type. Surgery 1994;115:762-6.
9) Yamasaky T, Shimazaki H, Aida S, Tamai S, Tamaki K, Hiraide H, et al. Primary small cell (oat cell) carcinoma of the breast: Report of a case and review of the literature. Pathol Int 2000;50:914-8.
10) Remick S, Hafez G, Carbon P. Extrapulmonary small cell carcinoma: a review of the literature with emphasis on therapy and outcome. Medicine 1987;66:457-71.