

## 내시경 유두절제술로 제거한 거대 십이지장 주유두의 신경내분비종양

울산대학교 의과대학 서울아산병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>병리과

배승현<sup>1</sup> · 김진용<sup>1</sup> · 김창래<sup>1</sup> · 최영권<sup>1</sup> · 신보미<sup>1</sup> · 홍승모<sup>2</sup> · 김명환<sup>1</sup>

### A Large Neuroendocrine Tumor of the Major Duodenal Papilla Removed by Endoscopic Papillectomy

Seung-Hyeon Bae<sup>1</sup>, Jin Yong Kim<sup>1</sup>, Chang Lae Kim<sup>1</sup>, Young Kwon Choi<sup>1</sup>, Bo Mi Shin<sup>1</sup>, Seung-Mo Hong<sup>2</sup>, and Myung-Hwan Kim<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Neuroendocrine tumors (NET) of the major duodenal papilla are rare and the natural history of this disease is not clear. We experienced a case in a 31-year-old male. Duodenoscopy revealed an enlarged major duodenal papilla with central umbilication and nodularity. Endoscopic ultrasonography (EUS) demonstrated a 3-cm hypoechoic mass that was confined to the submucosa. A biopsy led to the diagnosis of a grade 1 NET. The patient refused surgery, so we performed an endoscopic papillectomy. The tumor was removed completely. The resected specimen confirmed the diagnosis of a well-differentiated NET and all resection margins were negative. Surgical resection is currently considered to be the gold standard for the treatment of a large NET of the major duodenal papilla; however, endoscopic resection is a possible treatment modality for patients at high surgical risk or who are reluctant to undergo surgery. (Korean J Med 2014;86:319-324)

**Keywords:** Neuroendocrine tumors; Major duodenal papilla

## 서 론

신경내분비종양은 이전에 카르시노이드 종양이라고 불렸던 것으로 십이지장 주유두에 발생한 경우는 위장관계 신경내분비종양 중에서 0.3-1%를 차지할 정도로 드물다[1]. 십이지장 주유두에 발생한 신경내분비종양은 1 cm 이하의 작은

크기에서도 분화도가 나쁜 경우에는 전이를 일으킨 경우가 보고되고 있어 우선적인 치료 방법으로 수술적 절제가 권유되고 있다[2,3]. 그러나 종양의 완전 절제를 위해서는 췌-십이지장 절제술을 시행해야만 하는데 수술과 관련된 합병증의 발생률 및 사망률이 꽤 되기 때문에 수술 위험성이 큰 경우나 분화도가 나쁘지 않은 경우에는 최근 들어 수술적 치

Received: 2013. 4. 17

Revised: 2013. 4. 23

Accepted: 2013. 5. 9

Correspondence to Myung-Hwan Kim, M.D., Ph.D.

Departments of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3183, Fax: +82-2-3010-0824, E-mail: mhhkim@amc.seoul.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

료를 대신하여 내시경 절제술이 드물게 시도되고 있다[4,5].

저자들은 소화불량 증상으로 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 발견된 3 cm 가량의 십이지장 주유두 신경내분비 종양을 내시경 유두절제술로 완전히 제거할 수 있었던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 증 례

**환 자:** 31세 남자

**주 소:** 상부위장관 내시경에서 발견된 십이지장 주유두의 종양

**현병력:** 환자는 특이 과거력 및 악성 종양의 가족력은 없었고 주 1회 소주 1병 정도를 10년 동안 마신 음주력 있었으며 흡연력은 없었다. 오심, 구토, 복통, 설사 등의 소화기 증상은 없었고 체중감소, 식욕저하는 동반되지 않았다. 모든 생체징후는 안정적이었으며 신체 검진에서도 이상 소견은 보이지 않았다.

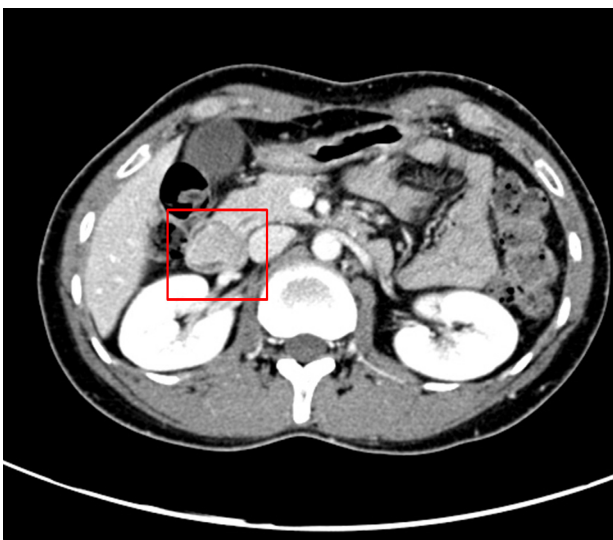
**검사실 소견:** 혈액검사 결과 백혈구  $7,900/\text{mm}^3$ , 혈색소 16.1 g/dL, 혈소판  $230,000/\text{mm}^3$ 였고 AST (aspartate aminotransferase) 26 IU/L, ALT (alanine aminotransferase) 25 IU/L, ALP (alkaline phosphatase) 64 IU/L,  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -glutamyltranspeptidase) 21 IU/L, 총 단백 7.2 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.3 mg/dL, 아밀라아제 52 U/L, 리파아제 21 U/L

로 모두 정상이었다. 혈중 CEA (carcinoembryonic antigen) 1.2 ng/mL, CA (carbohydrate antigen) 19-9 3.3 U/mL로 종양표지자 역시 정상이었다.

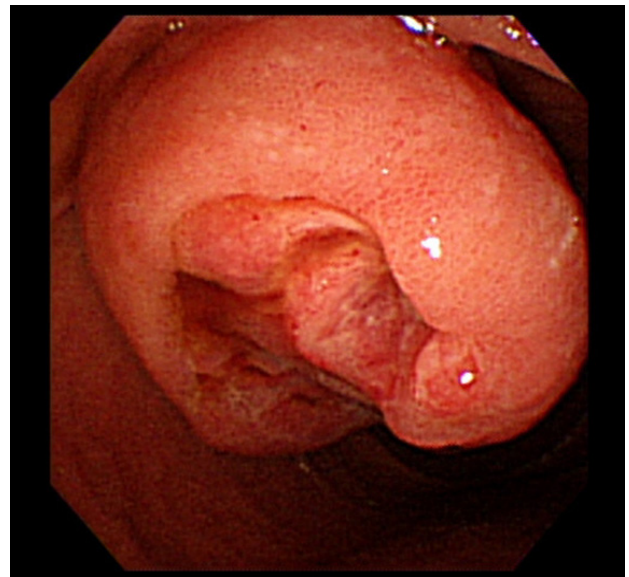
**영상 진단 소견:** 복부 전산화 단층 촬영 및 자기공명 담췌관 조영술에서는 십이지장 주유두 부위가 많이 커져 있어 종괴가 의심되었다. 담관, 췌관, 담낭, 간에 이상 소견은 보이지 않았고 주변으로 커져있는 림프절은 없었으며 복강 내 다른 장기로 전이가 의심되는 소견도 보이지 않았다(Fig. 1).

십이지장경 검사에서도 주유두가 전반적으로 커져 있었고 점막 표면은 정상이었으나 유두의 개구부를 포함한 중심부가 함몰되어 있었으며 그 바닥은 결절 모양으로 울퉁불퉁하였다(Fig. 2). 외부병원에서 시행한 내시경 생검에서는 만성 염증 소견만 관찰되었다고 하였다. 담관, 췌관의 침범 여부를 확인하기 위해 내시경 초음파 검사를 시행하였고 세 번째 층에서 기원하는 상피하 종양으로 확인되었으며(Fig. 3) 주유두의 함몰된 부위에서 생검을 시행하였다.

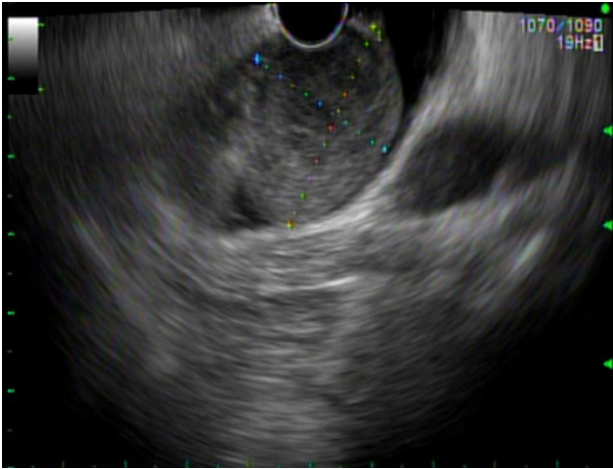
**조직 검사:** 생검의 현미경 소견에서 세포들은 섬유주 또는 로제트 모양으로 배열되어 있었고 핵은 둥글고 염색질은 과립상이었으며 synaptophysin 면역조직화학 염색에서 양성 소견을 보여 신경내분비종양으로 진단할 수 있었다. 현미경 고배율 시야 열 개에서 유사분열 세포가 관찰되지 않아 1등급에 해당하는 소견이었다.



**Figure 1.** Abdominal computed tomography (CT) shows a 3-cm polypoid mass at the major duodenal papilla. No lymphadenopathy or visceral metastasis was seen.



**Figure 2.** Endoscopic view of the neuroendocrine tumor of the major duodenal papilla. The side-viewing duodenoscope shows an enlarged major papilla with central umbilication and nodularity.



**Figure 3.** EUS shows that the mass originated from the third layer and there was no ductal involvement.

**치료 및 경과:** 십이지장경을 이용하여 주유두의 종양을 확인하고 올가미를 이용하여 병변을 잡은 후 전류를 통전하여 종양을 절제하였다. 종양 절제 후 담관 및 췌관에 각각 5 Fr, 5 cm의 플라스틱 스텐트를 삽입하였으며 출혈 소견이 없음을 확인하고 시술을 종료하였다(Fig. 4). 종양 절제 2일 후 혈변이 발생하여 내시경 검사를 시행하였고 종양 절제면 주변에 출혈 소견이 있어 내시경 지혈을 시행하였다. 시술 후 급성 췌장염이나 더 이상의 출혈 소견은 보이지 않았고 2일 후 내시경 검사를 다시 시행하여 출혈이 없음을 확인한 후 담관, 췌관에 삽입하였던 스텐트를 모두 제거하였다.

제거된 종양은 십이지장 주유두의 점막하층에 국한된  $3.0 \times 2.4 \times 1.5$  cm 크기의 경계가 명확한 종괴로 섬유성 격벽에 의하여 나누어져 있었으며(Fig. 5A) 절제면에서 종양세포의 침윤이 관찰되지 않고 완전 절제되었다. 고배율에서 종양세포는 섬유주 또는 로제트 모양의 배열을 보였고 세포의 핵은 소금과 후춧가루가 잘 섞인 모양의 미세한 염색질이 관찰되었으며 열 개의 고배율 시야에서 유사분열이 관찰되지 않았다(Fig. 5B). 종양세포는 신경내분비 표지자인 synaptophysin에 미만성, 강양성으로 염색이 되었으며(Fig. 5C), Ki-67 염색 지수가 2%로 측정되어서(Fig. 5D) 신경내분비종양 1등급으로 최종 진단되었다.

환자는 정상 식이를 시작한 후에도 복통이나 출혈의 재발은 없었고 혈액검사에서도 이상 소견 보이지 않아 내시경 절제술 후 7일 만에 퇴원하였다.



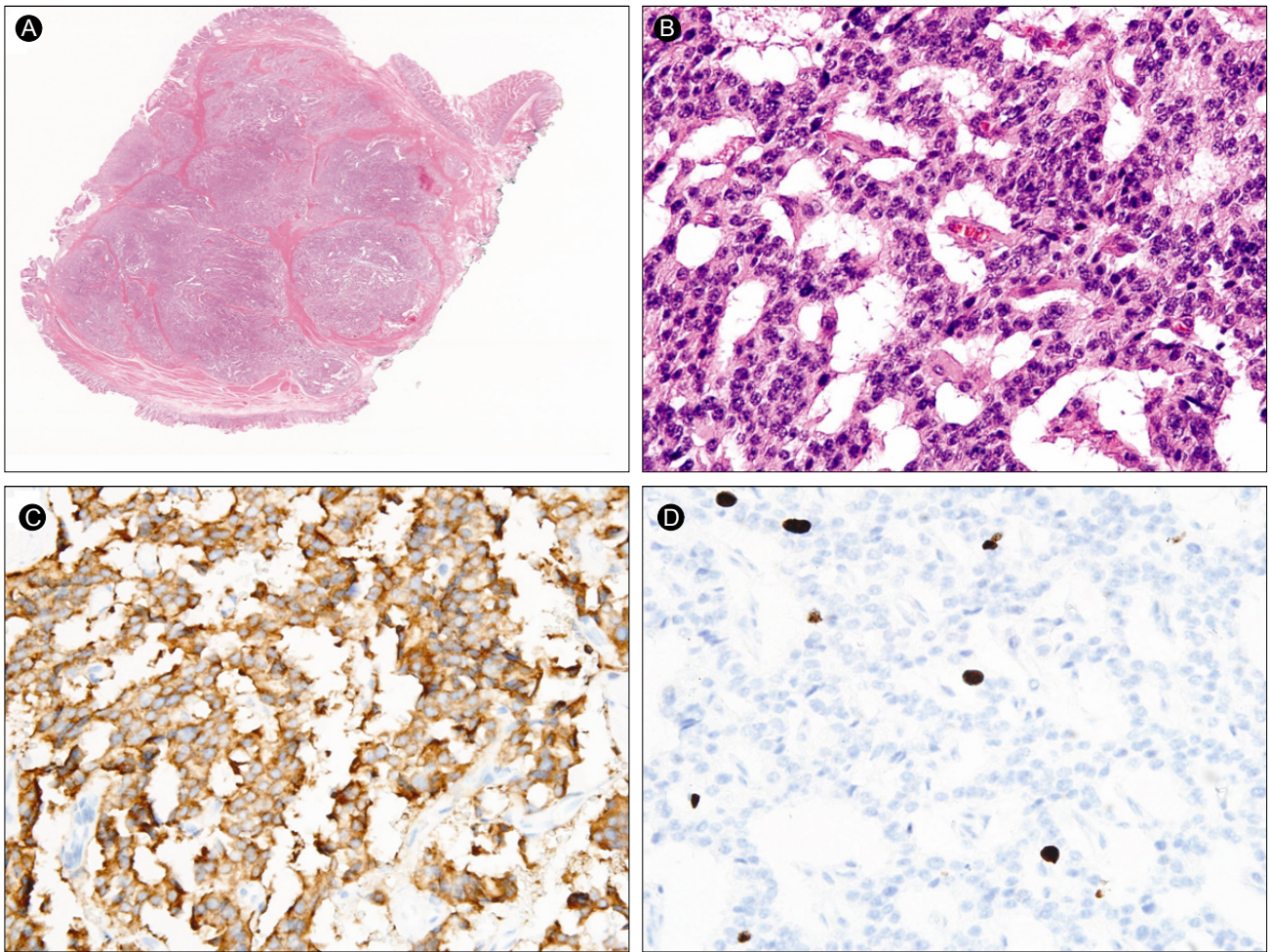
**Figure 4.** Gross finding of the resected neuroendocrine tumor obtained via endoscopic papillectomy.

## 고 찰

2010년 개정된 세계보건기구 분류 시스템은 신경내분비종양을 종양세포의 증식능력에 따라 1등급, 2등급, 3등급으로 나누며 3등급의 신경내분비종양은 신경내분비암(neuroendocrine carcinoma)으로 구분한다[6]. 십이지장 주유두의 신경내분비종양에서 나타날 수 있는 증상으로는 폐쇄성 황달이 가장 흔하고 복통, 췌장염 또는 체중감소가 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다[4].

십이지장 주유두의 종양을 진단하고 조직학적 확진을 위해서는 내시경 검사가 가장 흔히 사용되는 방법이다. 주유두 신경내분비종양 105 증례를 분석한 논문을 살펴보면 71명이 내시경 생검을 시행받았고 그 중 10명만이 수술 전에 카르시노이드 종양으로 진단되었다. 즉 점막 조직이 주로 획득되는 일반적인 내시경 생검에서 주유두 신경내분비종양이 진단되는 경우는 비교적 낮다고 볼 수 있다[4]. 이번 증례에서도 외부에서 시행한 상부위장관 내시경 검사를 통한 생검에서는 진단되지 않았고 본원에서 다시 시행한 생검에서 신경내분비종양을 진단할 수 있었다. 주유두 신경내분비종양이 의심되는 경우 십이지장경 검사와 함께 복부 전산화 단층촬영, 자기공명 담췌관 조영술, 내시경 초음파 검사를 추가로 시행할 수 있는데 이를 통해 담관, 췌관 내 종양 침윤 정도와 림프절 및 다른 장기로의 전이와 같은 추가 정보를 얻을 수 있다[4].





**Figure 5.** Representative images of a neuroendocrine tumor of the major duodenal papilla. (A) A well-demarcated submucosal cellular mass is present. The tumor is divided by fibrous septae (hematoxylin and eosin (H&E) staining, 1:1 scanning image). (B) The tumor shows trabecular or rosette-like features. The tumor cells have round to oval nuclei with fine chromatin. No mitosis is observed (H&E staining,  $\times 40$ ). (C) The tumor cells show diffuse, strong positivity for synaptophysin immunohistochemical staining (synaptophysin staining,  $\times 40$ ). (D) About 2% of the tumor cells are labeled with Ki-67 immunohistochemical staining (Ki-67 staining,  $\times 40$ ).

종양의 크기가 예후에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려진 십이지장 주유두 선종과는 달리 주유두 신경내분비종양은 종양의 크기만으로 전이 가능성이나 예후를 예측할 수는 없다고 보고되고 있다[1]. 주유두 신경내분비종양 73 종례를 분석한 연구를 보면 전이가 발생한 경우에서 종양 크기가 2 cm 이상인 경우가 48% (15/31)였고 종양 크기가 2 cm 이하인 경우에서도 전이가 발생한 경우가 40% (17/42)로 분석되어 종양의 크기와 전이 가능성은 직접적인 관련성이 없는 것으로 보고되었다[3]. 주유두 신경내분비종양에서 가장 중요한 예후 예측인자로 알려진 것은 세포 분화 정도를 나타내는 현미경 소견의 등급과 원격 전이 여부라고 할 수 있으며 종양 크기는 장기 생존율과는 의미 있는 연관성을 보이

지 않는다[1,4].

십이지장 주유두의 신경내분비종양은 작은 크기에서도 전이를 일으킬 수 있어서 분화도가 나쁜 신경내분비암종의 경우는 크기에 상관없이 분화도가 좋은 경우에도 종양 크기가 2 cm 이상인 경우에는 췌-십이지장 절제술에 의한 종양의 완전 절제가 권고된다[1,4].

그러나 최근 들어 십이지장 주유두 신경내분비종양의 경우 국소절제만으로도 장기 생존율이 나쁘지 않다는 결과들이 보고되었다[7]. 92명의 주유두 신경내분비 종양 환자를 후향적으로 분석한 연구에서 췌-십이지장 절제술을 받은 경우가 52명(종양 크기 > 2 cm), 국소절제수술을 받은 경우가

22명(종양 크기 < 2 cm)이었고 수술 후 합병증으로 사망한 경우는 췌-십이지장절제술군이 5.7% (3/52), 국소절제술군은 0% (0/22)였다. 10년 추적관찰기간 동안 췌-십이지장 절제술을 받은 환자 군에서는 간 전이로 3명이 추가로 사망하여 총 6명이 사망하였고 국소절제술에서는 1명이 국소재발, 3명이 전이로 총 4명이 사망하여 두 군 사이의 예후에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다[2]. 따라서 최근에는 분화도가 좋은 신경내분비종양의 경우 국소절제 또는 내시경 유두절제술이 췌-십이지장 절제술에 의한 합병증 발생의 위험을 고려했을 때 대안적인 치료 방법으로 제시되고 있다[7]. 특히 내시경 유두절제술은 가장 덜 침습적이면서도 완전 절제를 기대할 수 있다는 점에서 아주 큰 장점을 갖고 있다. 십이지장 주유두의 신경내분비종양은 증례가 매우 적어 내시경 유두절제술에 대한 성적 및 합병증에 대한 결과가 별도로 보고된 것은 없고 이번 증례를 포함하여 이제까지 보고된 세 증례에서는 내시경 유두절제술 후 소량의 출혈 외 다른 합병증은 발생하지 않았다[8,9]. 대신 주유두 선종을 대상으로 분석한 일반적인 내시경 유두절제술에 대한 성적을 살펴보면 종양 절제 후 재발률은 12.7%, 합병증 발생률은 22.4%, 사망률은 0.04%였으며 합병증으로는 시술 후 출혈과 췌장염이 가장 많았으나 대부분 단기간의 보존적 치료로 회복되었다[10]. 췌-십이지장절제술과 비교했을 때 내시경 유두절제술은 사망률이 낮고, 입원기간도 짧았다[10]. 그러나 내시경 유두절제술은 시술자의 경험 및 종양의 크기에 따라서 종양이 불완전 절제될 가능성도 있어 신경내분비종양에서는 2 cm 이하 크기에서 제한적으로 시행되어 왔다[1]. 우리나라에서도 주유두 신경내분비종양의 내시경 유두절제술을 통한 치료가 보고되었는데 크기가 1 cm를 넘지 않는 종양이었으며[8], 외국 문헌에서도 이번 증례와 같이 크기가 3 cm에 달하는 거대 주유두 신경내분비종양에 대해서 내시경 절제술을 시행한 증례는 없었다[9].

이번 증례는 환자에게 내시경 유두절제술을 시행할 경우 불완전 절제될 가능성 및 시술과 연관된 출혈, 천공 위험에 대하여 충분히 설명하였으나 환자 자신이 수술 대신 내시경 절제술로 치료받기를 강력히 원하였고 영상 진단 검사에서 담관과 췌관의 침범 및 전이 소견이 없었으며 생검 결과에서도 신경내분비종양 1등급으로 예후가 좋은 소견을 보였기 때문에 내시경 유두절제술을 시행하였다. 제거된 종양의 최종 조직 소견 확인 결과 완전 절제되었으며 현미경 고배율

시야 열 개에서 유사 분열수가 관찰되지 않았고 Ki-67 지수 2%로 분화도 좋은 신경내분비종양 1등급으로 확인되어 항암요법 등의 추가 치료 없이 외래 경과관찰 중이다. 이번 증례는 비교적 큰 십이지장 주유두의 신경내분비종양에 있어서 수술을 시행하기 어려운 경우 시도해 볼 수 있는 치료에 대안을 제시해 주었다는 점에서 큰 의미가 있다고 할 수 있다.

## 요 약

십이지장 주유두의 신경내분비종양은 드문 종양이지만 크기에 관계없이 세포 분화도가 나쁜 경우 다른 장기에 전이를 일으킬 수 있어 치료 방법으로 췌-십이지장 절제술이 권유되고 있다. 이번 증례는 십이지장 주유두에 발생한 3 cm 크기의 신경내분비종양을 수술 대신 덜 침습적인 내시경 유두절제술을 시행하여 종양을 완전히 절제할 수 있었다. 주유두 신경내분비종양에 있어서 수술에 대한 위험도가 높거나 환자가 수술을 원치 않는 경우에 내시경 유두절제술이 대안이 될 수 있겠다.

**중심 단어:** 신경내분비종양, 십이지장 주유두

## 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. Clements WM, Martin SP, Stemmerman G, Lowy AM. Ampullary carcinoid tumors: rationale for an aggressive surgical approach. J Gastrointest Surg 2003;7:773-776.
3. Hatzitheoklitos E, Büchler MW, Friess H, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater: clinical characteristics and morphologic features. Cancer 1994;73:1580-1588.
4. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Büchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:676-681.
5. Irani S, Arai A, Ayub K, et al. Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period. Gastrointest Endosc 2009;70:923-932.
6. 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.
7. Gilani N, Ramirez FC. Endoscopic resection of an ampullary carcinoid presenting with upper gastrointestinal bleeding: a

- case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007;13:1268-1270.
8. 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.
9. Fukatsu H, Kawamoto H, Fujii M, et al. Periapillary carcinoid tumor. *Endoscopy* 2007;39(Suppl 1):E49-50.
10. Han J, Kim MH. Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;63:292-301.