

위에 발생한 신경내분비 암종

-18예의 위신경내분비 암종의 임상병리학적 고찰-

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실 및 ¹병리학교실

신동규 · 김병식 · 장세진¹ · 최원용 · 김용진 · 육정환 · 오성태

Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach -A Clinicopathologic Study of 18 Cases-

Dong Gyeu Shin, M.D., Byung Sik Kim, M.D., Se Jin Jang, M.D.¹ Won Yong Choi, M.D., Yong Jin Kim, M.D., Jung Hwan Yook, M.D. and Sung Tae Oh, M.D.

Department of Surgery Gastrointestinal Division and ¹Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Neuroendocrine carcinomas of the stomach account for only about 0.3% of all gastric tumors. The prognosis of this disease is very poor compared with the common type of gastric adenocarcinoma. The purpose of this retrospective study was to review the clinicopathologic features of 18 cases of this unusual gastric tumor and to establish a treatment strategy for this tumor.

Materials and Methods: Excluding 2 cases of non-curative resection and 1 case of operative mortality, 18 cases of typical neuroendocrine carcinoma who had curative resection from January 1991 to December 2000 at Asan Medical Center were analyzed; 6841 gastric cancer patient were treated surgically during the same period.

Results: The mean age at the time of diagnosis was 58.6 years (range: 35~75 yr). Sixteen patients were male, and two were female. Eleven tumors (61.1%) developed in the lower part of the stomach, three (16.7%) in the middle part, and three (16.7%) in the upper part. One tumor involved the entire stomach. Eight cases (44.4%) were Borrmann type 2, and six case (33.3%) were Borrmann type 3. The mean tumor size was 6.94 cm (range: 0.6~15 cm). Nine cases (50%) showed recurrence of the disease, and eight of them died within 20 months. Of the nine recurred cases, 7 cases (77.8%) showed liver metastasis. The mean disease-free

interval was 6.8 months (range: 2.5~11 months) after surgical resection, and the mean survival was 17.9 months (range: 8~40 months) for recurrence cases. One patient with liver metastasis was treated with a liver-wedge resection just after diagnosis and was still alive for 37.5 months postoperatively. There were 9 deaths after the median follow-up period of 40 months (range: 8~72 months).

Conclusion: Gastric neuroendocrine carcinomas frequently recur at the liver, even in early stage cancer, and have a poor prognosis. We experienced a case of successful control of hepatic metastasis by surgical resection and a case of a small cell carcinoma which was successfully controlled with systemic chemotherapy. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2003;3:191-194)

Key Words: Gastric neuroendocrine carcinoma, Liver metastasis, Clinicopathologic feature

중심 단어: 위신경내분비암종, 간전이, 임상병리학적 특징

서 론

위장점막의 내분비세포에서 유래한 종양은 분화정도에 따라 위유암종, 비전형 유암종, 내분비 혹은 신경내분비 종양이라고 다양하게 기술되어 왔으나 현재는 신경내분비 암종이라고 명명하고 그 분화정도에 따라 3등급으로 기술하고 있다.(1) 위신경내분비 암종은 위장관계에서 발생하는 모든 신경내분비 종양의 3% 정도를 차지하며 위에서 발생하는 모든 종양의 0.3%를 차지한다고 보고되고 있다.(2) 또한 이 종양은 예후가 매우 불량하면서도 치료방법은 현재로서는 위암의 치료방법과 다르지 않다. 이에 본 교실에서는 위 절제 수술 후 위 신경내분비 암종으로 확진된 증례의 임상양상을 분석하고 재발양상과 생존율을 정리하여 보고하는 바이다.

책임저자 : 신동규, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 일반외과, 138-736
Tel: 02-3010-3939, Fax: 02-474-9027
E-mail: shinedk@hanmail.net

접수일 : 2003년 10월 9일, 게재승인일 : 2003년 12월 9일

방 법

1991년 1월부터 2000년 12월까지 10년간 서울아산병원 일반외과 위장관팀에서 위암으로 위절제술을 받은 환자 중 수술 후 면역조직학적으로 신경내분비 암종으로 진단된 21예의 환자 중 고식적 절제술 2예와 수술 후 사망한 1예를 제외한 18예를 대상으로 하였다. 수술 전의 종양 표지자(CEA, CA19-9, CA72-4) 및 수술 후 종양 표지자, 복부 단층촬영, 위내시경 검사 등에 의한 종양의 재발 진단 및 환자의 사망여부를 정리하였다 모든 환자의 병리조직은 한 명의 의사에 의해 다시 판정되었으며 종양의 조직학적 분화도에 따라 고분화도(Grade 1), 중등도 분화도(Grade 2), 저분화도(Grade 3)로 나누어 판정하였다.(1) 위신경내분비 암종의 병기는 위암의 병기에 사용되는 UICC-TNM(1997)을 이용하여 분류하였다.(3) 수술 환자의 경과 관찰 기간은 평균 31.6개월(8~72개월)이었다.

결 과

1) 임상병리학적 특징

총 18예의 대상 중에서 남성이 16예, 여성이 2예였으며, 연령분포는 35세부터 75세로 평균 58.6세이었다. 종양은 진행성 위암이 15예, 조기위암이 3예였고, 종양의 위치는 하부가 11예(61.1%)로 가장 많았고 다음으로 중부와 상부에 각각 3예, 위 전체가 1예였다. 종양의 크기는 0.6 cm에서 15 cm으로 평균 6.94 cm이었고, 육안적 분류상 진행성 위암은 Borrmann 분류상 2형이 8예(44.4%)로 가장 많았고 3형이 6예(33.3%), 4형이 1예였다. 조직학적 분류상 고분화도가 6예(33.3%), 중등도 분화도 9예(50%), 저분화도가 3예(16.7%)였다(Table 1).

2) 치료 및 경과

12예에서 위아전절제술을 4예에서 위 전절제술을 나머지 2명에서는 확대 위전절제술을 시행하였으며 모든 환자에서 D2 또는 D2+c림프절 절제술을 시행하였다. TNM 병기로 IA기 2예에서 술 후 보조화학요법을 시행하지 않았으며 IB 6예 중 2예만 경구용 항암제(doxifluridine+polysaccharide-K)를 사용한 화학요법을 시행하였고 II기 이상인 경우 10예 중 4예는 경구 화학요법, 5예는 경정맥화학요법을 시행하였다.

수술 후 9예(50%)에서 재발이 확인되었으며 그중 7예(77.8%)에서 간전이를 보였다. 대상 18예 중 수술 전 6예에서 CEA 값의 상승이 있었고 그중 4예(66.7%)에서 수술 후 간전이가 발생하였다. 재발한 환자들의 경우 수술 후 재발 발견까지의 기간은 평균 6.8개월(2.5~11개월)이었으며 재

Table 1. Clinicopathologic feature of 18 cases

Age (mean±SD year)	58.6±11.7 year (range: 35~75)	
Gender (n)	Male: 16	Female: 2
Gross type (n)	EGC	3 (16.7%)
	Borrmann I	0 (0%)
	Borrmann II	8 (44.4%)
	Borrmann III	6 (33.3%)
	Borrmann IV	1 (5.6%)
Tumor size (mean±SD cm)	6.94±3.9 cm (range: 0.6~15 cm)	
Tumor location (n)	Upper	3 (16.7%)
	Middle	3 (16.7%)
	Lower	11 (61.1%)
	Entire	1 (5.6%)
Stage (TNM)	IA	2 (11.1%)
	IB	6 (33.3%)
	II	4 (22.2%)
	IIIA	1 (5.6%)
	IIIB	1 (5.6%)
	IV	4 (22.2%)
Histology (n)	Well diff.	6 (33.3%)
	Moderate diff.	9 (50%)
	Poorly diff.	3 (16.7%)
Surgical treatment	DG&GD*	2 (11.1%)
	DG&GJ [†]	10 (55.6%)
	TG&RYEJ [‡]	4 (22.2%)
	ETG [§]	2 (11.1%)

*DG&GD = Distal gastrectomy and gastroduodenostomy; [†] DG&GJ = Distal gastrectomy and gastro-jejunostomy; [‡] TG&RYEJ = Total gastrectomy and R-Y esophagojejunostomy; [§] ETG = Extended total gastrectomy.

발 후 사망까지의 기간은 평균 7.4개월(2~20개월)이었다. 재발한 예 중 1예는 재발 발견 후 전신화학요법(5-fluorouracil+Leucovorin, 5 cycles)을 시행 받고서 20개월간 생존하였으며 1예의 경우에는 수술 후 간염에 2 cm 크기의 단일 전이성 결절이 발견되어 췌기절제술 시행 후 40개월 지난 현재 재발의 증거 없이 생존해 있다. 간에만 재발한 환자(7예)에서 재발 후 평균 9.3개월을 생존하였으며 복막과 횡장부위에 재발한 환자의 경우 각각 재발 발견 1개월, 3개월 후 사망하였다(Table 2).

조직학적으로 림프관과 혈관의 침범이 있었던 8예 중 6예(75%)에서 재발하였다. 조직학적으로 소세포암으로 진단된 3예의 경우에서 2예는 술 후 조기에 항암치료(1예는 etoposide+cisplatin, 1예는 doxifluridine+polysaccharide-K)를 시행하여 각각 67개월, 27개월의 추적기간 동안 재발 없이

Table 2. Clinicopathologic feature of 9 recurred cases

Case	Age/Sex	Gross type	Histology	Stage (TNM)	DFS* (month)	Recur site	Survival duration (month)	Status	LI/VI [†]
1	51/M	3	MD [‡]	IV	5	Liver	15	Died	+/+
2	75/M	3	MD	II	9	Liver	20	Died	+/+
3	51/M	2	WD [‡]	II	11	Liver	15	Died	-/-
4	48/M	3	MD	IV	6	Panc [§]	9	Died	+/+
5	48/M	2	WD	IV	6	Liver	15	Died	+/+
6	57/M	2	WD	IB	2.5	Liver	40	Alive	-/-
7	58/M	2	MD	IB	7	Liver	27	Died	-/-
8	58/M	3	PD ^{**}	IB	7.5	Peri [§]	8.5	Died	+/+
9	67/M	3	MD	IIIA	9	Liver	11	Died	+/+

*DFS = disease free survival; Gross = borrmann classification; [†]LI/VI = lymphatic invasion/vascular invasion, [‡]Panc = pancreas, [§]Peri = peritoneum, ^{||}WD = well differentiated, [¶]MD = moderate differentiated, ^{**}PD = poorly differentiated.

생존해 있으며 1에는 T2N0M0 stage IB로 술 후 항암치료 없이 경과관찰 중 8개월만에 간의 다발성 전이가 발견되어 항암치료(etoposide+cisplatin)를 시행하였으나 재발 발견 2개월만에 사망하였다. 전체적으로 2년 생존율은 50%였다.

고 찰

전형적인 신경내분비 분화를 보이면서 종양의 대부분에서 최소한 몇 개의 신경내분비 표지자에 대한 면역조직학적 반응이 양성인 암종을 신경내분비 암종이라고 부른다. 신경내분비 암종은 분화정도에 따라 Grade 1 (well differentiated neuroendocrine carcinoma), Grade 2 (moderate differentiated neuroendocrine carcinoma), Grade 3 (poorly differentiated neuroendocrine carcinoma)으로 나뉜다. Grade 1은 이전에 전형적인 유암종이라 불리던 것이 포함되며 Grade 3는 small cell carcinoma와 large cell neuroendocrine carcinoma를 포함한다.(1)

신경내분비 암종은 전체 위암의 0.3% 정도를 차지한다고 보고되고 있다.(2) 본원의 경우에서도 1991년 1월부터 2000년 12월까지 6,841명의 위절제 수술을 시행하였으며 이 중 21명에서 신경내분비 암종으로 진단을 하여 0.31% 정도의 빈도를 보였다. 하지만 신경내분비 암종이 국소적 침윤을 잘 하며 술 전에 다발성 간전이를 동반하는 경우가 빈발하기에 이런 경우 수술불가능으로 판정됨을 고려할 때 실제 신경내분비 암종의 비율은 이보다 조금 더 높을 것으로 생각된다. 신경내분비 암종의 예후는 위에서 발생하는 통상적인 선암 보다 불량하며, 평균생존율이 15개월로 보고되고 있다.(4,6) 본 연구의 경우 2년 생존율이 50%였으며 이후로는 1예의 사망을 보였다. 신경내분비 암종은 육안적으로 경계가 분명하면서도 fungating 양상을 나타내며 림프관과

혈관 침윤이 흔한 병리학적 특성을 보이는 것으로 보고되고 있다.(5) 저자들의 경우에서도 Borrmann type 2가 8예(44.4%)로 가장 많았고 8예(44.4%)에서 림프관 및 혈관 침윤을 보였다. 간전이의 치료는 화학요법보다는 cytoreductive surgery 목적의 간절제술이 효과가 양호한 것으로 보고되고 있으며(7) 방사선 치료는 골전이 환자의 고식적 치료 목적으로만 사용된다고 보고되고 있다.(8) 저자들의 경우 57세 남자 환자로 위의 전정부에 발생한 7.5 cm 크기의 신경내분비 암종으로 위아전절제술 후 3개월만에 간우엽에 2 cm 크기의 전이성 결절 발견되어 국소 절제술 시행하였으며 이후 재발의 증거 없이 40개월째 외래 추적관찰 중이 예가 있었다.

술 전 혈청 암배아성 항원(CEA)의 증가는 위암에서는 양성률이 35~55% 정도이며 조기위암 환자에서 양성률은 낮아서 위암의 조기발견을 위한 검사로는 가치가 적다. 그러나 암병기 III기 이상이거나 간 전이를 보이는 경우는 양성률이 67.8%, 복막전이를 보이는 경우에는 18.9%로 간전이를 보이는 경우에 혈청 암배아성 항원치가 증가하는 경우가 많고, 특히 Borrmann I형과 II형에서는 간전이의 독립적인 위험인자가 된다고 한다.(9) 저자들의 경우에 술 전 혈청 암배아성 항원이 증가된 6예 중 4예(66.7%)에서 간전이로 재발을 발견하였다. 특히 Borrmann II형이면서 술 전 CEA치가 증가된 2예의 경우 모두 술 후 조기에 간전이를 발견할 수 있었다.

위의 소세포암은 위점막의 Kulchitsky cells에서 기원하는 것으로 생각되며 예후 또한 아주 나빠 대부분의 환자들이 진단 후 1년 이내에 사망한 것으로 보고되고 있으며 이는 이 종양이 림프관 침윤과 위벽으로 깊이 침윤을 잘하는 특징을 가지기 때문인 것으로 보고 있다.(10) 위의 소세포암의 치료는 보고된 수가 적기 때문에 아직 확실히 정립된

것은 없으나 이 경우에 있어서 치료는 수술적인 절제뿐만 아니라 화학요법제의 투여 필요성이 강조되고 있다. Kazumori 등(11)은 위소세포암이 폐의 소세포암과 임상병리학적 특성이 비슷하지만 non-small cell elements를 잘 동반하므로 위소세포암의 장기생존율을 위해서는 수술적 절제 후 폐의 소세포암에 사용되는 전신항암요법제로 adjuvant chemotherapy (cisplatin+etopo-side)의 조기시행이 필요하다고 주장하였다.(12) 저자들의 경우에서도 3예의 위소세포암 증례가 있었으며 2예는 술 후 조기 항암치료(증례 1. 65세 남자 T2N1M0 stage II: etoposide+cisplatin 6회 시행, 증례 2. 62세 남자 T2N0M0 stage Ib: doxifluridine+polysaccharide-K)를 시행하여 각각 재발의 증거 없이 67개월, 27개월 추적관찰 중에 있으며 1예(58세, 남자, T2N0M0 stage Ib)는 술 후 항암치료 없이 외래 추적 관찰 중 8개월만에 간에 다발성 전이가 발견되어 두 차례의 항암치료(etoposide+cisplatin)를 시행하였지만 재발 2개월만에 사망하는 것을 경험하였다.

결 론

신경내분비 암종 18예의 임상병리학적 분석결과 대다수의 신경내분비 암종은 육안적 경계가 확실하면서 종양의 크기에 비해 장막침윤이 드물었다. 수술 후 9예(50%)에서 평균 6.8개월만에 재발을 보였으며 그중 7예(77.8%)에서 간의 전이성 결절 형태로 재발이 발견되어 수술 후 조기에 빈번한 간의 재발이 동반되는 현상을 발견하였다. 또한 재발 발견 후 사망까지의 기간은 평균 7.4개월이었다. 간의 국소적인 재발을 췌기절제술로 제거함으로써 장기생존을 한 1예와 수술 후 위의 소세포암으로 진단 받고 조기에 폐의 소세포암에 사용되는 전신항암요법을 시행함으로써 장기생존 1예를 경험하였다.

REFERENCES

1. Mark R. Wick. Neuroendocrine neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2000;113:331-335.
2. Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975;36:560-569.
3. Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant tumours. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997:59-62.
4. Matsui K, Jin XM, Kitagawa M, Miwa A. Clinicopathologic features of neuroendocrine carcinomas of the stomach; Appraisal of small and large cell variants. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1010-1017.
5. Rindi G. Clinicopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19(Suppl 1):20-29.
6. Rindi G, Bordi C, Rappel S, Rosa SL, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: Pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20:168-172.
7. Elias D, Albuquerque AC, Eggenpieler P, et al. Resection of liver metastases from a non-colorectal primary: Indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 1998;187:487-493.
8. Oberg K. The use of chemotherapy in the management of neuroendocrine tumors. *Endo Meta Clinics North Am* 1993; 22:941-952.
9. Ikeda Y, Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Sugimachi K, Saku M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in stage IV gastric cancer as a risk factor for liver metastasis: A univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1993;53:235-238.
10. Matsui K, Kitagawa M, Miwa A, et al. Small cell carcinoma of the stomach: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Gastroenterology* 1991;86:1167-1175.
11. Kazumori A, Masayuki M. Gastric small cell carcinoma in Japan. *Am J Clin Oncol* 1998;21(5):458-461.
12. Tsuchiya R, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ichinose Y. Surgery and adjuvant chemotherapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;18(Suppl 1):68.