

## 위에 발생한 신경내분비 종양의 임상병리학적 고찰

고신대학교 의과대학 외과학교실

이 철 민 · 신 연 명

**목적:** 위에 발생하는 신경내분비 종양은 국내에서도 그 보고가 드문 매우 독특한 조직형인데, 이 종양의 임상병리학적 특징들에 대해 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 1999년 1월부터 2007년 8월까지 고신대학교 의과대학 외과학교실에서 위암으로 수술받은 4,159예 중 신경내분비 종양으로 진단받은 13예를 대상으로 의무기록 및 조직 표본을 후향적으로 분석하였다.

**결과:** 위 신경내분비 종양은 남자 11예, 여자 2예였고, 평균나이는 54.9세(42~72)였으며, 주증상은 상복부 통증과 속 쓰림이 많았다. 점막 또는 점막하 종양 2예를 제외하고 나머지 9예는 모두 근육층 이상을 침범한 진행성이었고, 종양의 평균 크기는 7.0 cm (0.7~15)였다. WHO 분류법에 의한 내분비 종양의 유형은 제 3형이 8예, 제 4형이 4예, 제 1형이 1예였다. 림프절 전이는 11예에서 있었고, 추적 기간 내 재발한 4명의 환자 모두 제 3형과 제 4형이었고, 재발한 장기는 간 2예, 다장기(복막, 폐) 1예, 다장기(간, 췌장, 십이지장) 1예였고, 생존 기간은 평균 12.8개월이었다.

**결론:** 위에 발생하는 신경내분비 종양은 진단 당시 진행된 경우가 많았고 간 전이를 잘 하였으며 예후가 나쁜 독특한 조직형이다.

**중심 단어:** 위암, 신경내분비 종양, 임상병리학적 특징, 간 전이, 예후

### 서 론

위에 발생하는 신경내분비 종양은 위 점막의 내분비 세포에서 유래하는데, 유암종(carcinoid) 또는 내분비 종양(endocrine tumor)으로 불리어 진다.(1,2) 빈도는 전체 위 종양의 약 0.3%이며,(3,4) 최근 보고에 따르면 전체 위장관 내분비 종양의 8.7%까지 발생한다고 한다.(5) 신경내분비 종양은 조직학적 분화도, 호르몬 분비, 생물학적 측면에서 다양한 질환군으로 분류 또한 저자마다 약간씩 차이가 있지

만 일반적으로 제 1형부터 제 4형까지 4가지로 나눌 수 있다. 그 중에서 제 3형과 신경내분비암 혹은 소세포암으로 부르고 있는 제 4형은 빈도는 드물지만 예후는 나쁜 것으로 알려져 있다.(6-11) 본 교실에서 위 악성 종양으로 위 절제술을 받은 환자에서 수술 후 위 신경내분비종양으로 최종 진단된 13예에 대하여 임상병리학적 특성을 정리하여 보고하는 바이다.

### 대상 및 방법

1999년 1월부터 2007년 8월까지 고신대학교 의과대학 외과학교실에서 수술 전 위 악성 종양으로 진단을 받고 수술한 4,159예 중 수술 후 병리 조직 검사 상 신경내분비 종양으로 최종 진단을 받은 13예를 대상으로 의무 기록 및 조직 표본을 후향적으로 분석하였다.

수술 전 진단은 병력 청취, 이학적 검사, 종양 표지자(CEA, 혹은 CA 19-9) 등의 임상병리 검사, 흉부 X-선 검사, 내시경 조직 검사 및 복부 컴퓨터 단층 촬영을 이용하였다.

절제된 위의 병변 위치와 크기를 확인하고, 림프절을 위치에 따라 분류한 후에 10% 포르말린에 고정하였다. 헤마톡실린과 에오신 염색(H&E stain)에서 극소량의 세포질과 농염된 핵을 가지는 크기가 작고 모양이 서로 유사한 미분화된 세포들이 각주(trabeculae) 또는 장미양(rosette)의 증식양상을 보이는 경우에 신경내분비 종양을 의심하였고 면역조직화학적 염색(chromogranin A, synaptophysin, NSE (neuron-specific enolase))을 통해 신경내분비 표지자의 양성 유무를 알아보았다(Fig. 1). 위암의 병기 결정은 제 5판 UICC TNM 분류법에 따라 분류하였다. 수술 후 모든 환자에 대하여 이학적 검사, 종양 표지자(CEA 혹은 CA 19-9), 흉부 X-선, 초음파 검사, 컴퓨터단층촬영을 추적 검사를 하여 재발 및 사망 여부를 정리하였다. 최종 추적일은 2008년 2월이었고, 수술 환자의 경과 관찰 기간은 평균 16.4개월(2~48)이었다.

### 결 과

#### 1) 임상적 특징

총 13명의 환자 중 남자 11명, 여자 2명이었으며 평균 연

책임저자: 신연명, 부산시 서구 암남동 34번지  
고신대학교 복음병원 외과, 602-702  
Tel: 051-990-6462, Fax: 051-246-6093  
E-mail: sym@ns.kosinmed.or.kr

투고일(2008년 9월 18일), 수정일(1차: 2008년 10월 13일,  
2차: 10월 27일), 게재확정일(2008년 10월 28일)

본 논문의 요지는 2008년 대한위암학회 추계학술대회에서 포스터  
구연 발표되었음.

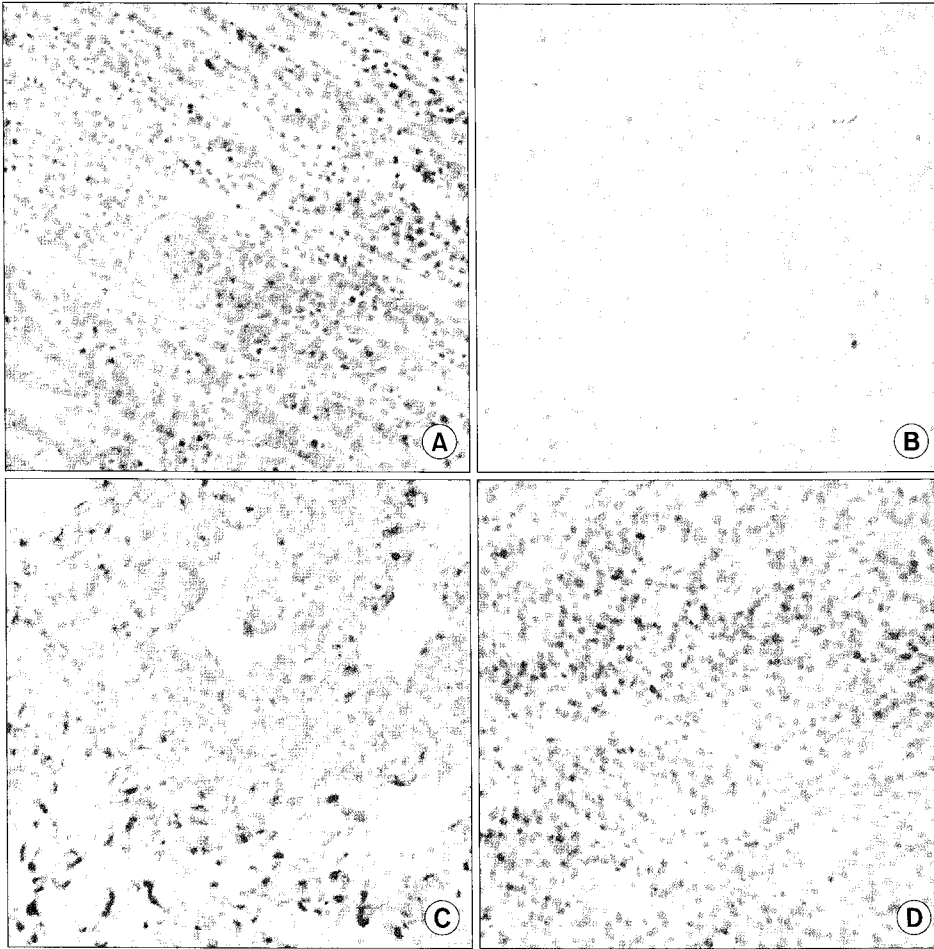


Fig. 1. (A) H&E ( $\times 200$ ) staining of neuroendocrine tumor. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. (B, C, D) The tumor cell show positive immunohistochemical staining for synaptophysin (B), Chromogranin A (C), NSE (neuron-specific enolase) (D).

령은 54.9세(42~72)였다. 주증상은 상복부 동통 및 속쓰림이 가장 많았고 식후 불편감, 어지러움(빈혈), 체중 감소 등 비특이적인 증상이 있었다. 수술 전 내시경 조직 검사는 저분화형 선암이 8예, 중등도분화형 선암이 2예, 분화도에 대한 언급이 없는 선암이 2예가 있었고 나머지 1예는 타 병원에서 신경내분비 종양으로 진단을 받고 왔다(Table 1).

## 2) 종양의 조직 병리학적 특징

종양의 크기는 0.7 cm에서 15 cm까지 다양하였고, 평균 7.0 cm이었다. 병변의 위치는 하부가 6예, 중부가 5예, 상부가 2예였고, 위벽의 침윤도는 점막이나 점막하층에 국한된 2예를 제외하고 모두 진행성 위암이었다. 육안 검사상 진행성 위암에서는 Bormann 3형이 6예로 가장 많았고, 1형이 3예, 2형이 1예, 4형이 1예였다. 림프절 전이는 11예에서 있었고 심한 경우에는 림프절이 융합되어 있어 정확한 개수가 불가능한 경우도 있었다.

2000년도에 개정된 신경내분비 종양의 WHO 분류법으로 13예를 분류하였고, 제 3형이 8예로 가장 많았고, 제 4형이 4예, 제 1형이 1예였다(Table 1).

## 3) 면역 조직학적 특징

면역 조직화학 염색 소견상 chromogranin A에 양성 5예, synaptophysin에 양성 11예, NSE에 양성 3예로 대체로 1가지 이상에서 양성 반응을 보였다(Table 2).

## 4) 치료 및 경과

총 13예 중 근치적 절제술은 11예에서 시행되었고, 그 중 위아전절제술은 10예, 위전절제술은 1예였다. 고식적 절제술은 위아전절제술 1예, 위전절제술 1예 시행되었다. 모든 환자에서 D2 또는 D2+ $\alpha$  림프절 절제술을 시행하였다. 수술 후 보조 화학 요법은 II기 이상에서 5-FU를 포함한 복합 화학 요법 등을 시행하였다.

최종 추적 일까지 생존한 환자는 7명이었고, 이 중 재발한 환자는 없었다. 나머지 6예는 암이 진행되었거나 타 장기 전이로 사망하였다. 타 장기 전이는 그 중 간이 2예, 다장기(복막, 폐) 1예, 다장기(간, 췌장, 십이지장) 1예였다. 재발한 환자들은 모두 신경내분비 종양 제 3형과 제 4형이었고, 평균 생존 기간은 12.8개월이었다(Table 3).

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of 13 cases of neuroendocrine tumor of the stomach

| Patient | Age/<br>Sex | Symptom                  | EGD<br>Bx.         | Site | Gross  | Size<br>(cm) | Operation | Depth<br>of<br>invasion | LN<br>metastasis | Distant<br>meta-<br>stasis | Stage | WHO<br>classi-<br>fication | Follow<br>up<br>(month) |
|---------|-------------|--------------------------|--------------------|------|--------|--------------|-----------|-------------------------|------------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------------------------|
| 1       | 72/M        | Epigastric pain          | AMD                | U    | Bor 2  | 15×11        | PTG       | T4                      | N2(10/32)        | No                         | IV    | Type 3                     | 12, DOD                 |
| 2       | 51/M        | None                     | Carcinoid<br>tumor | L    | III    | 1.8×1.2      | RSG       | T1                      | N1(1/21)         | No                         | IB    | Type 3                     | 48, NED                 |
| 3       | 57/M        | Epigastric<br>discomfort | APD                | L    | Bor 1  | 4.5×4.5      | RSG       | T4                      | N1(5/10)         | No                         | IV    | Type 3                     | 10, DOD                 |
| 4       | 52/F        | Epigastric pain          | APD                | L    | Bor 1  | 2×1.7        | RSG       | T2a                     | N0(0/23)         | No                         | IB    | Type 3                     | 19, NED                 |
| 5       | 54/M        | Indigestion              | APD                | M    | Bor 3  | 10×10        | RSG       | T2a                     | N2(7/35)         | No                         | IIIA  | Type 3                     | 9, DOD                  |
| 6       | 47/M        | Epigastric soreness      | AC                 | U    | Bor 3  | 12×8         | RTG       | T3                      | N2(14/33)        | No                         | IIIB  | Type 4                     | 22, DOD                 |
| 7       | 63/M        | Epigastric soreness      | APD                | M    | Bor 3  | 6×5          | RSG       | T2b                     | N2(12/21)        | No                         | IIIA  | Type 4                     | 5, DOD                  |
| 8       | 54/M        | Dizziness                | APD                | M    | Bor 3  | 5×5          | RSG       | T2b                     | N1(1/52)         | No                         | II    | Type 3                     | 22, NED                 |
| 9       | 42/M        | Weight loss              | AMD                | L    | Bor 3  | 4.6×4.5      | RSG       | T2a                     | N1(5/57)         | No                         | II    | Type 3                     | 21, NED                 |
| 10      | 55/M        | Postprandial pain        | AC                 | L    | Ia+IIc | 0.7×0.5      | RSG       | SM2                     | N1(1/11)         | No                         | IB    | Type 1                     | 19, NED                 |
| 11      | 62/M        | Postprandial pain        | APD                | M    | Bor 3  | 10×9         | RSG       | T3                      | N1(4/15)         | No                         | IIIA  | Type 4                     | 14, NED                 |
| 12      | 61/M        | Epigastric pain          | APD                | L    | Bor 1  | 6×5          | RSG       | T2b                     | N0(0/54)         | No                         | IB    | Type 3                     | 10, NED                 |
| 13      | 44/F        | Epigastric soreness      | APD                | M    | Bor 4  | 14×12        | PSG       | T4                      | N3(27/29)        | Yes                        | IV    | Type 4                     | 2, DOD                  |

Bor = Borrmann type; AC = adeonocarcinoma; AMD = adenocarcinoma moderately, adenocarcinoma; APD = adenocarcinoma poorly differentiated; LN = lymph node; L = lower; M = middle; U = upper; RSG = radical subtotal gastrectomy; RTG = radical total gastrectomy; PTG = palliative total gastrectomy; PSG = palliative subtotal gastrectomy; NED = no evidence of disease; DOD = died of disease.

**Table 2.** Histologic finding including immunohistochemical staining results of the neuroendocrine tumor

| Patient number | Chromogranin<br>A | Synaptophysin | NSE |
|----------------|-------------------|---------------|-----|
| 1              | -                 | +             |     |
| 2              |                   |               |     |
| 3              | +                 | +             | +   |
| 4              |                   | +             |     |
| 5              | -                 | Focal +       |     |
| 6              | -                 | +             |     |
| 7              | +                 | +             | -   |
| 8              | +/-               | +             | +/- |
| 9              | -                 | +             |     |
| 10             | Focal +           | +             | +   |
| 11             | Focal +           | +             | -   |
| 12             | -                 | +             |     |
| 13             | +                 | +             |     |

+ = positive; - = negative.

**Table 3.** Profile of recurred case

| Cases | Stage | WHO<br>classification | Recur site            | Status<br>(month) |
|-------|-------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| 3     | IV    | Type 3                | Multiple*             | Dead (11)         |
| 5     | IIIA  | Type 3                | Multiple <sup>†</sup> | Dead (9)          |
| 6     | IIIB  | Type 4                | Liver                 | Dead (23)         |
| 7     | IIIA  | Type 4                | Liver                 | Dead (8)          |

\*including liver, pancreas and duodenum; <sup>†</sup>including peritoneum and lung.

하다는 주장이 제기되었다.(6,7) 그 중에서 특히 Capella 등은 1980년의 WHO 분류에서 사용된 carcinoid를 예를 들어 그 이유를 설명하였는데 첫째, 내분비 분화도의 조직학적 특징은 부족하지만 면역세포화학 검사상 신경내분비적 양상을 보이는 경우가 있어 신경내분비의 특징을 표현하는데 부적절하고,(8) 둘째 유암종 증후군(carcinoid syndrome)이 특정 유형의 유암종에 나타나고, 셋째 다양한 유암종의 예후에 대해 불확실성이 많다는 것이다. 그리하여 그는 benign, benign or low-grade malignant, low grade malignant and malignant type으로 신경내분비종양을 재분류하였다.(7) 2000년에 개정된 WHO 분류에서도 기존에 사용하였던 carcinoid라는 용어의 대부분을 신경내분비종양으로 바꾸었고, well-differentiated tumor (carcinoid), well-differentiated endocrine carcinoid (malignant carcinoid), poorly differentiated

## 고 찰

위 점막의 내분비 세포에서 기원하는 종양을 유암종(carcinoid), 내분비종양(endocrine) 혹은 신경내분비종양(neuroendocrine tumor)으로 부르고 있지만(1,2) 용어 정의의 모호성 때문에 유암종이라는 용어의 사용은 신경내분비 세포 체계의 형태학적, 생물학적 범위까지 포함하는 데 부적절

neuroendocrine carcinoma로 재분류하고 있다.(6)

위의 신경내분비종양은 임상병리학적 특징에 근거하여 보고자마다 다소 차이가 있기는 하지만 네 가지 형태로 분류할 수 있다. 제 1형은 자가면역 만성 위축성 위염과 관련해서 발생하는 가장 흔한 유형으로 1 cm 미만의 다발성의 작은 용종이 주로 체부와 기저부에 관찰되고 분화도가 좋고 예후는 양호하다. 제 2형은 특징적으로 Zollinger-Ellison 증후군 및 제 1형 다발성 내분비 종양과 관련되는데 제 1형과 조직학적으로 유사하지만 점막의 위축은 없으며 예후는 제 1형보다 좀 더 나쁘다. 제 3형은 산발적으로 발생하는 단발성 종양인데 대개 2 cm 이상이며 조직 침윤도가 높고 국소 및 림프절 전이, 원격 전이를 잘해 예후가 불량하다. 제 4형은 소세포암으로도 불리는 신경내분비암으로 대부분 종양의 크기가 크고(평균 4~5 cm 이상), 조직학적으로 광범위한 국소 침윤도를 동반한 높은 악성도를 보이는데, 진단 당시 진행된 경우가 많고, 예후는 네 가지 유형 중에서 가장 불량하다.(6-11)

임상적으로 볼 때, 신경내분비 종양은 남자에서 현저하게 높게 발생하고, 진단 당시 60세 이상인 경우가 많다.(12-16) 본 연구에서도 남자 12예, 여자 1예로 남자가 월등히 많았지만 평균 연령은 60세에 미치지 못하는 54.9세였다.

위의 신경내분비 종양에서 유암종 증후군(carcinoid syndrome)을 일으킬 수 있는데, 특히 제 3형에서 주로 발생하는데, 빈도는 3~8% 정도 되고, 안면홍조, 설사 등의 증상을 유발한다. 유암종 증후군 환자 군에서 serotonin 활동도가 일반 유암종 환자군에 비해 의미 있게 높게 측정된 것으로 보아 이 증후군과 serotonin이 관련 있는 것으로 보고 있다.(6,17)

신경내분비종양의 표지자들에는 chromogranin A, synaptophysin, NSE 등이 있는데, NSE와 chromogranin A가 많이 표현된다.(18)

위에 발생하는 신경내분비 위암은 일반적인 위 선암보다 예후는 훨씬 불량한데 진단 당시 90% 이상에서 III기 또는 IV기인 경우이며, 평균 생존율이 6개월 또는 15개월로 보고되고 있다.(12,13) 신경내분비 종양의 치료는 일반적인 위암의 치료와 동일하지만 진단 당시 이미 진행되었거나 원격 전이가 많아 수술적 치료가 힘든 경우가 많다.(13,14) 원격 전이의 장기로는 간이 가장 많은 것으로 보고되고 있는데,(13,15) 본 연구에서도 재발된 4예 중 3예가 간 전이를 하였다. 수술 후 chemotherapy를 고려해볼 수는 있지만 아직 그 효과에 대해서는 부정적이다.(13,19)

## 결 론

본 저자들은 위에 발생한 신경내분비 종양 13예의 임상병리학적 특성을 알아보았는데, 진단 당시에 이미 진행된 경우가 많았고, 수술 후 대부분 간에서 재발을 하였으며, 예

후가 매우 불량한 독특한 조직형임을 경험하였기에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- Rindi G. Clinicopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19(Suppl 1):S20-S29.
- Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoid and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, behavior. *World J Surg* 1996;20:168-172.
- Godwin JD. Carcinoid tumors: an analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975;36:560.
- McDonald RA. A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. *Am J Med* 1956;21:867.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
- Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors. The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13-27.
- Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv* 1995;425:547-560.
- DeLellis RA, Dayal Y, Wolfe HJ. Carcinoid tumors, Changing concepts and new perspectives. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:295-300.
- Åkerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumors. *Best pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:87-109.
- Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract & Research. Clinical Gastroenterology* 2005;19:659-673.
- Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J of Biolo Med* 1996;69:69-74.
- Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
- Staren ED, Lott S, Saavedra VM, Jansson DS, Deziel DJ, Saclarides TJ, Manderino GL, Gould VE. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: a clinicopathologic evaluation. *Surgery* 1992;112:1039-1047.
- Bordi C. Endocrine tumours of the stomach. *Path Res Pract* 1995;191:373-380.
- Kim YH, Oh ST, Jeong DH, Yook JH, Kim BS, Park KC. Clinicopathologic characteristics of neuroendocrine tumor of the stomach. *J Korean Surg Soc* 2000;58:650-655.
- Park YA, Cheong JH, Hyung WJ, Kim JU, Noh SH. Neuroendocrine carcinoma of the stomach. *J Korean Surg Soc* 2003;65:522-527.
- Soga J. Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1,094 cases collected from the literature. *Surg Today* 1997;27:892-901.

18. Matsui K, Jin XM, Kitagawa M, Miwa A. Clinicopathologic features of neuroendocrine carcinomas of the stomach. Appraisal of small cell and large cell variants. Arch Pathol Lab Med 1998;122:1010-1017.
19. Oberg K. The use of chemotherapy in the management of neuroendocrine tumors. Endo Meta Clinics North Am 1993; 22:941-952.

**= Abstract =**

**The Clinicopathologic Characteristics of Neuroendocrine Tumor of the Stomach**

**Chul Min Lee, M.D.** and **Yeon Myung Shin, M.D.**

Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Purpose:** The goal of this study was to review the clinicopathologic characteristics of neuroendocrine tumor (NET) of the stomach.

**Materials and Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of 13 patients who were diagnosed with neuroendocrine tumor from January 1999 to August 2007 at Kosin Medical Center; 4,159 gastric cancer patients were treated surgically during the same time. The average follow up period was 14.3 months.

**Results:** The majority of 13 patients were men (male-female ratio: 11 : 2) and the average age of patients with NET was 59.4 years (range: 42~72 years). The presenting symptoms were mostly epigastric pain and soreness. The tumor was limited to the mucosa or submucosa in two cases, and the tumor extended beyond the muscle layer in 11 cases. The mean size of the tumor was 7.0 cm, ranging from 0.7 cm to 15 cm. The type of the NEC (according to the WHO classification) was type 3 for eight patients, type 4 for four patients and type 1 for one patient. Regional lymph node metastasis was noted in 11 patients. Four cases showed recurrence of disease and the site of recurrence included liver in two patients, multiple organs (including the peritoneum and lung) in one patient and multiple organs (including liver, pancreas and duodenum) in one patient. The recurrent cases were type 3 and type 4 and the average survival period of the recurrent patients was 12.8 months.

**Conclusion:** The majority of neuroendocrine tumors of the stomach were at an advanced stage at the time of diagnosis. These tumors frequently recurred in the liver and they have a poor prognosis. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2008; 8:204-209**)

---

**Key Words:** Stomach cancer, Neuroendocrine tumor, Clinicopathologic characteristics, Liver metastasis, Prognosis