췌장의 고형 가유두상 종양의 수술 후 추적 기간 중 발생한 주위림프절 및 다발성 간전이 1예

김유경¹ · 김병익² · 김슬기² · 김학수² · 김홍주² · 조용균² · 전우규²

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 ¹내과, ²소화기내과

Multiple Hepatic Metastasis and Lymphatic Metastasis of Solid Pseudo-papillary Neoplasm of Pancreas

You Gyung Kim¹, Byung Ik Kim², Seul Ki Kim², Hak Soo Kim², Hong Ju Kim², Yong Kyun Cho², Yu Gyu Jeon²

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Solid pseudo-papillary neoplasm (SPN) of pancreas is a rare epithelial neoplasm of pancreas with a low malignant potential, occurs most commonly in young females. Here, we report a rare case of woman who has severe hepatomegaly due to multiple hepatic metastases of SPN of pancreas. At the time of diagnosis, a SPN was detected at only pancreas and there was no evidence of metastasis. So, she received subtotal pancreatectomy and total splenectomy. After 2 years of follow up, multiple small hepatic metastases were presented. In spite of three times of radiofrequency ablation, the burden of hepatic metastasis has increased continuously and multiple intra-abdominal lymph nodes metastases were detected, and ascites and peripheral edema occurred. However, because of benign feature of SPN and extremely rare incidence of recurrence and metastasis, there is no specific treatment guideline for metastatic SPN. Through multidisciplinary care service, we planned to do radiotherapy followed by a transarterial chemoembolization (TACE). But the patient could not have a scheduled radiation therapy due to deterioration of liver function. So changing the strategy of treatment, followed by TACEs were done alone. Although the size of SPN is not reduced, the extent of SPN and complication of SPN (ascites, peripheral edema, abdominal pain and so on) are being controlled. (*J Liver Cancer* 2018;18:168-174)

Keywords: Solid pseudo-papillary neoplasm; Hepatic metastasis, TACE

Received May. 18, 2018
Revised Jul. 27, 2018
Accepted Aug. 27, 2018

서론

췌장의 고형 가유두상 종양(solid pseudo-papillary neoplasm of pancreas, SPN)은 전체 췌장 악성 종양의 대략 0.1-

5.0%를 차지하며 주로 젊은 여성에서 나타나는 매우 드문 질환으로 악성 가능성 또한 낮은 것으로 보고되고 있다. 전이 또한 흔하지 않지만 주로 간, 국소림프절, 창자간막, 장막, 복막 등으로 전이 가능하다. 증상은 주로 애매한 복부 불편감, 만져지는 복부 종물을 주소로 내원하여 우연히 발견되는 경우가 많다. 다른 종양과 달리 악성도가 낮고 국소 침윤이 적으며 외과적 절제술을 시행하는 경우 좋은 결과를 기대할 수 있는 종양으로 5년 생존율이 95%에 달하는 질환이다. 대부분 양성의 과정을 보이는 일반적인 SPN과 달리 본 증례의 경우 간전이 발생 이후 여러 차례의 중재술

Corresponding author : Byung Ik Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemun-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel. +82-2-2001-8553, Fax. +82-2-2001-2610
E-mail; bik.kim@samsung.com
<http://orcid.org/0000-0002-7215-7715>

이후에도 지속적으로 악화되는 간전이, 주위 림프절 전이 및 심한 간비대 등 임상적으로는 악성의 과정을 보이는 예로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.¹

증 례

1. 임상 증상

환자: 42세 여자

주소: 지속되는 간비대 및 복수, 하지부종

현병력: 환자는 2007년 7월 오심, 구토를 주소로 본원 응급실 내원하여 촬영한 복부 전산화단층촬영상 췌장 체부 및 미부에 걸친 13×9×9 cm 크기의 SPN으로 본원 외과에서 수술을 시행하였다. 수술 이후 주기적인 추적관찰 중 2009년 7월 다발성 간전이 발견되었으나 환자 수술적 치료 거부하여 여러 차례의 중재술을 시행하였다. 이후 간전이 악화에 의한 간비대, 복수, 하지부종으로 2017년 5월 본원 소화기내과 외래를 통하여 입원하였다.

과거력 및 사회력: SPN으로 2007년 7월 췌아전절제술(subtotal pancreatectomy) 및 비장전적출술(total splenectomy)을 시행하였다.

가족력: 특이 병력은 없었다.

신체진찰소견: 입원 당시 혈압 114/76 mmHg, 체온 37.0℃, 맥박수 100 회/분, 호흡수 18 회/분이었고 의식은 정상이었다. 흉부 청진상 이상소견은 없었으며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 촉진검사서 4횡지 정도의 간비대가 촉진되었으나 동통이나 압통은 없었다. 양측 하지에 함요 부종이 관찰되었으나, 피부발진이나 관절의 특이소견은 보이지 않았다.

2. 검사소견

일반혈액검사에서 백혈구 수 15,020/mm³ (호중구 47.2%, 호산구 1.1%, 호염구 0.3%, 림프구 27.7%), 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판수 391,000/mm³였다. aspartate transaminase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 43/25 IU/L, amylase 51 unit, total protein 4.8 g/dL, albumin 2.4 g/dL, blood urea nitrogen/creatinine 9.5/0.4 mg/dL, prothrombin time 14.3초(11-13초), partial thromboplastin time 29.8초(26.5-36.5초)였다. 환자 매년 Ca 19-9 시행하였으며 간헐적으로 carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP) 시행하였으나 모두 정상범주 안에 속하였다.

입원 당시 시행한 흉부 X선촬영에서 특이소견은 없었으며 간 전산화단층촬영상 간 우엽의 등에 걸쳐 19 cm 정도의 거대한 간종괴가 보이며 종괴는 전반적으로 비균질적이며 동맥기에서 주변부에 약한 테두리 조영증강을 보이면서 중심부에 다발성의 낮은 음영을 보이는 부분을 포함하고 있었다(Fig. 1).

2007년 당시 수술 소견: 환자는 2007년 7월 췌아전절제술 및 비장전적출술을 시행하였다. 당시 종괴는 15 cm 크기의 췌장 미부 실질을 포함한 낭성 종괴로 보이며 염증이 동반된 소견을 보이고 있으며 종괴의 앞면이 위 후벽과 유착되어있는 소견 및 주위 대망과도 유착되어 있음을 관찰할 수 있었다. 복막을 열었을 때 검붉은 색의 액체가 나왔으며 이는 이미 낭성종괴의 파열이 있었음을 알 수 있었고 신속조직절편검사상 암세포는 포함되지 않았다.

2007년 수술 검체의 조직학적 소견: 췌장의 조직검사소견상 blood lake와 연관성이 있는 상피세포가 겹겹이 쌓여 가유두상 양식을 형성하고 있으며 퇴행성 변화를 동반한

Figure 1. Liver CT shows multiple hepatic metastatic lesions with ascites in pelvic cavity. CT, computed tomography.

상피세포 덩어리가 종괴가 된 바탕에서 가유두상 양식을 보이고 있다. 추가적인 면역조직화학검사상에서도 vimentin, CD56에 양성인 SPN에 합당한 결과를 보였다(Fig. 2).

3. 치료 및 경과

환자 수술 이후 6개월 혹은 1년마다 computed tomography (CT)를 통한 주기적인 추적관찰하였으며 재발 없이 경과관찰하던 중 수술 후 2년째 되던 2009년 7월, CT상 다발

성 간전이 소견(Fig. 3)을 보였으며 양전자 방출 단층촬영상 CT와 같은 다발성 간전이 소견 외에 특이소견은 없었다. 이전 SPN의 과거력으로 이에 의한 전이로 추정하였고 수술과 동시에 조직학적 진단과 함께 진행하려 하였으나 수술적인 치료를 거부하여 간조직검사와 함께 고주파 열 치료(radiofrequency ablation, RFA)를 진행하기로 하였다.

간조직검사(Fig. 4)상 2007년 채장의 면역조직화학검사 결과와 같이 CD56, vimentin 양성소견을 보였고, 이전 채장 악성 종양의 과거력 및 현재 다른 악성 종양의 근거 없는 점

Figure 2. Histopathology of pancreas after the surgery. (A) Epithelial cells arranged in sheets associated with blood lakes forming pseudo-papillary pattern (X100, X200). (B) Nests of epithelial cells with degenerative changes forming pseudopapillary pattern in a necrotic background (X100, X200). The results of immunohistochemical stain were positive for Vimentin, CD56, negative for CK, chromogranin, S 100 protein, and weak and focal positive for synaptophysin.

Figure 3. Newly appeared multiple hepatic metastases on CT scan 2 years after surgery (arrow). CT, computed tomography.

등을 고려해 보았을 때 췌장의 고형 가유두상 종양에서의 전이성 병변임을 확인할 수 있었고, RFA를 시행하였다. 이후에도 여러 차례 수술을 권유하였으나 거부하여 2차례 더 RFA를 시행하였으나 간전이는 지속적으로 증가하였고 이에 방사선치료 및 항암치료를 고려하였으나 당시 소견상 SPN에 대한 치료로 항암 및 방사선치료는 근거부족으로 시행하지 못하였으며 그사이 간비대에 의한 합병증이 심하지 않아 약 6개월-1년마다 간 전산화단층촬영으로 추적 관찰하였다(Fig. 5).

전이 악화와 함께 간비대 지속되며 한 달 전부터 급격한 복수 증가를 보였고 종괴 효과에 의한 소화불량 및 호흡곤란 증상을 호소하였다. 본원 외과에서 경과관찰하던 환자 분이나 간전이 및 지속되는 복수로 소화기내과 진료를 시행하였으며, 다학제 진료를 통하여 향후 복수 조절한 이후 이전 문헌상 효과가 있다고 알려진 방사선치료 및 간동맥 화학색전술을 시행하기로 하였다. 환자 내원 당시 혈액검사상 알부민 저하 외에 간기능검사는 정상범주로 복수 및 하지부종은 영양불량에 의한 지속적인 저알부민혈증, 이

Figure 4. (A, B) Sections reveal solid tumor nests composed of poorly cohesive monomorphic epithelial cells. The tumor cells are positive for (C) CD56 and (D) vimentin and negative for CK, ER and CEA (hematoxylin and eosin [H&E], x40 and x200). CK, creatine kinase; ER, Estrogen receptor; CEA, Carcinoembryonic antigen.

Figure 5. Increasing hepatic metastasis during annual follow up from 2010.03 to 2016.11.

로 인한 혈장의 삼투압 감소가 원인이 될 수 있으며 복강내 심한 간비대 및 림프절 비대에 의한 종괴 효과로 하지 림프액 배액이 원활하지 않는 것이 동반되었을 것으로 생각하였다. 이에 이노제 증량 및 알부민 투여를 통한 복수 조절을 시행하였으나 저나트륨증이 발생하며 하지부종은 조절이 원활하지 않았다. 2주간에 걸쳐 총 10회의 방사선 치료계획을 세웠으나, 단 3회의 방사선 치료 진행 이후 간수치 지속 상승(T-bil 4.56 mg/dL, AST/ALT 139/72 IU/L) 및 환자 컨디션 저하로 중단하였고, 방사선 치료 중단 이후에도 간비대 및 하지부종 증상은 크게 호전되지 않았다. 이후 환자 이노제 포함 간에 대한 보존적 치료를 유지하였으며, 천천히 간수치 호전양상을 보이며 환자 컨디션 역시 호전양상을

보여 2주 뒤 2017년 6월 TACE 1차 시행하였다(Fig. 6). Transarterial chemoembolization (TACE)상 간종괴의 약 2/3에서 리피오돌 섭취를 보였으며 TACE 이후 종괴 크기의 큰 변화는 없었으나 신체진찰상 종괴가 더 부드러워지는 효과가 있었다. TACE 이후에도 이노제와 알부민으로 부종 조절하였으나 저나트륨증이 발생하여 단기간 tolvaptan을 사용하였다. 퇴원 당시에는 소량의 이노제로 부종 조절이 가능하였으며 입원 당시 80.0 kg이던 환자 체중이 퇴원 시 58.8 kg으로 감소 및 유지되었다.

2017년 11월 TACE 2차를 시행하였으며, 추적관찰하던 중간 전산화단층촬영상 종괴 크기의 추가적인 증가는 보이지 않았으며(Fig. 7), 현재는 이노제 사용 없이 체중이 57-58 kg

Figure 6. (A, B) Right hepatic artery angiography showing multiple tumor blush in the liver, (C, D) post embolization spot image showing lipiodol uptake of 2/3 of hepatic tumor.

Figure 7. Serial Liver CT of hepatic metastasis 19.6x18.6 cm (A: 2017.04, before TACE#1) → 21.6x20.2 cm (B: 2017.08, 2 months after TACE#1) → 20.1x17.9 cm (C: 2017.11, 5 months after TACE#1). CT, computed tomography; TACE, transarterial chemoembolization.

으로 유지되고 있다. 한편 간동맥화학색전술 이후에도 지속적으로 커지는 림프절에 대해 항암화학요법을 권유하였으나, 환자분 전신항암요법에 대하여 부작용 등을 이유로 거부하는 상태로, 현재 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

췌장의 양성 병변은 과거에는 그 발견 빈도가 낮았고 임상적으로도 주목을 받지 못하였으나 최근 복부 영상 진단 기술의 발전과 함께 일반인들의 주기적인 건강검진이 늘고, 췌장 내의 아주 작은 병변까지도 정확한 진단과 치료를 원하는 환자가 증가하면서 점점 임상적 중요성이 강조되고 있다.

국내 다기관 연구의 결과를 보면 췌장의 양성 종양 중 고형 가유두상 종양(SPN)은 15%를 차지하며 intraductal papillary mucinous neoplasm (40%), mucinous cystic neoplasm (25%), serous cystic neoplasm (15%)에 이어 네 번째로 꼽히는 질환이다. 췌장의 양성 병변은 가성낭종과 SCN을 제외하고는 전암성 병변으로 분류되고 있으며 양성 선종에서 악성 선암까지 다양한 병리적 스펙트럼을 가지고 있다.²

그중 SPN은 전체 췌장악성암의 대략 0.1-5.0% 차지하며 주로 젊은 여성에서 나타나는 매우 드문 질환이다. 고형 종양으로 시작되나 병변이 커지면서 병변 내부가 괴사가 되면서 양성 변화된 부위가 혼재되는 특징이 있으며 그 기원

에 대해서는 아직 불명확한 상태이나, 가장 인정된 가설로는 내분비보다는 외분비계통으로 분화되는 potential stem cell로부터 기원을 들 수 있다. 혈액검사상 이상소견이 있는 경우는 드물며, 대부분 종양표지자 상승도 특징적이지 않다. 증상이 없는 경우도 많이 있으나 증상 또한 애매한 복부 불편감, 통증, 만저지는 종괴 등을 주소로 내원하는 경우가 많고 우연히 발견되는 경우도 있다. CT상 주위 조직과 경계가 명확하고 피막형성이 잘된 원형, 혹은 분엽된 종괴로 관찰되며 종괴 내의 출혈이나 괴사의 정도에 따라 고형성, 고형과 낭종의 혼합형, 낭종성의 형태로 나눌 수 있다. 임상적으로는 양성인 종양으로 거의 전이를 하지 않으므로 외과적 절제만으로 완치되는 질환으로 생각된다. 복강내 타 장기 비율은 10-15% 정도로 전이 시에도 장기를 포함한 광범위 외과적 절제로 80% 이상에서 완치가 가능하다.³⁻⁵

이러한 SPN의 낮은 유병률과 타장기 전이가 있더라도 높은 수술적 치료성으로 인하여 수술적 절제가 힘든 SPN의 경우 보조요법(항암 혹은 방사선치료,^{6,7} 색전술⁸) 등의 치료효과는 몇몇 증례보고만으로 발표될 뿐 아직까지 정확한 가이드라인이 확립되지 않은 상태다. 특히 SPN의 간전이는 재발하더라도 수술적 절제를 시도해볼 수 있으나 본 증례의 환자에서처럼 수술적인 절제가 힘든 상태로 진행되었을 때에 대한 치료적 방안이 부족한 상태이다.

수술적인 절제가 힘든 SPN의 간전이 환자에서 효과 있는 다른 치료 방법에 대한 증례보고를 살펴보면 1987년과

Table 1. Treatment reports of SPN of pancreas with unresectable liver metastasis (reference. 13)

Case	Age	Sex	Treatment to metastatic lesion	Follow up (months)	Results
1 ⁹	42	F	TAI + TACE + chemotherapy	180	Alive
2 ¹⁴	33	F	Radiation	36	Alive
3 ¹⁵	32	F	Radiation	65	Alive
4 ¹⁶	20	F	Tamoxifen	22	Alive
5 ¹⁷	29	F	Chemotherapy	18	Alive
6 ¹⁸	34	F	TACE	3	Dead
7 ¹⁹	20	F	Tamoxifen	144	Alive
8 ²⁰	42	F	Chemotherapy	12	Alive
10 ²¹	69	F	TAI	ND	ND
11 ⁸	15	F	TACE	11	Alive
12 ¹⁰	40	F	TACE	6	Alive
13 ¹¹	44	F	Chemotherapy + Liver Transplantation	102	Alive

ND, not described; DFS, disease-free survival; TAI, transcatheter arterial injection; TACE, transarterial chemoembolization; RFA, radiofrequency ablation.

2015년에 각각 doxorubicin과 gemcitabine을 이용한 TACE를 시행하여 좋은 효과를 얻은 증례보고가 있었으며,^{9,10} 2005년 국내에서도 수술 이후 남아있는 간전이에 대하여 TACE를 시행한 증례가 있었다.⁸ 2011년에는 간전이에 대한 여러 차례의 TACE 시행 이후 조절되지 않는 다발성 간전이에 대하여 간이식을 시행한 경우도 있었다.¹¹ 또한 간전이는 아니나 수술이 힘든 SPN에 대하여 방사선에 감수성이 높은 점을 이용해 방사선치료에 대한 좋은 효과를 보인 증례도 있었다(Table 1).^{6,12} 이에 상환의 경우 본원에서 시행한 다학제 진료를 통하여 다발성 간전이 및 주위 림프절 전이에 대하여 방사선치료를 먼저 시도한 이후 cisplatin을 이용한 TACE를 2차례(2017.06, 2017.11) 시행하였으며 시행 이후 종괴크기가 감소하며 하지부종 등이 조절되는 등 좋은 효과를 확인하였다. 앞으로 이들 치료의 적용에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되며 종양학적으로 악성도가 낮은 종양이기 때문에 적극적인 치료를 통하여 좋은 예후가 기대될 것으로 생각된다.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005;200:965-972.
- Yoon WJ, Yoon YB, Lee KH, Lee JK, Lee WJ, Ryu JK, et al. The cystic neoplasms of the pancreas in Korea. *Korean J Med* 2006;70:261-267.
- Yagci A, Yakan S, Coskun A, Erkan N, Yildirim M, Yalcin E, et al. Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: experience of one single institution from Turkey. *World J Surg Oncol* 2013;11:308.
- Kang SH, Kim HS, Park HW, Park CJ, Kang KJ, Lim TJ. Solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;4:197-204.
- Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Updates of pancreatic cystic neoplasm: classification and clinical approach. *Korean J Pancreat Biliary Tract* 2013;18:1-7.
- Fried P, Cooper J, Balthazar E, Fazzini E, Newall J. A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Cancer* 1985;56:2783-2785.
- Guo N, Zhou QB, Chen RF, Zou SQ, Li ZH, Lin Q, et al. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of 24 cases. *Can J Surg* 2011;54:368-374.
- Kim KM, Lee HY, Jung KA, Kim HG, Lee GW, Kang JW. Brain metastasis of hepatocellular carcinoma: Clinical review of 10 cases. *Korean J Med* 2005;69:454-454.
- Matsuda Y, Imai Y, Kawata S, Nishikawa M, Miyoshi S, Saito R, et al. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas with multiple hepatic metastases: a case report. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:379-384.
- Prasad TV, Madhusudhan KS, Srivastava DN, Dash NR, Gupta AK. Transarterial chemoembolization for liver metastases from solid pseudopapillary epithelial neoplasm of pancreas: a case report. *World J Radiol* 2015;7:61-65.
- Dovigo AG, Diaz MB, Gutierrez MG, Selles CF, Grobas JP, Valladares M, et al. Liver transplantation as treatment in a massive metastasis from Gruber-Frantz pancreatic tumor: a case report. *Transplantation proceedings* 2011;43:2272-2273.
- Zauls JA, Dragun AE, Sharma AK. Intensity-modulated radiation therapy for unresectable solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2006;29:639-640.
- Sumida W, Kaneko K, Tainaka T, Ono Y, Kiuchi T, Ando H. Liver transplantation for multiple liver metastases from solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Pediatr Surg* 2007;42:e27-e31.
- Zinner M, Shurbaji M, Cameron J. Solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas. *Surgery* 1990;108:475-480.
- Cappellari JO, Geisinger KR, Albertson DA, Wolfman NT, Kute TE. Malignant papillary cystic tumor of the pancreas. *Cancer* 1990;66:193-198.
- Sclafani LM, Reuter VE, Coit DG, Brennan MF. The malignant nature of papillary and cystic neoplasm of the pancreas. *Cancer* 1991;68:153-158.
- Gonzalez-Campora R, Rios Martin JJ, Villar Rodriguez JL, Otal Salaverri C, Hevia Vazquez A, Valladolid JM, et al. Papillary cystic neoplasm of the pancreas with liver metastasis coexisting with thyroid papillary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:268-273.
- Shimizu M, Matsumoto T, Hirokawa M, Monobe Y, Iwamoto S, Tsunoda T, et al. Solid-pseudopapillary carcinoma of the pancreas. *Pathol Int* 1999;49:231-234.
- Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS, Brennan MF, LaQuaglia MP. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: the Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. *J Pediatr Surg* 2002;37:887-892.
- Ahmad Z, Yaqboob N, Muzaffar S, Ahmad N. Solid and cystic epithelial neoplasm of pancreas with metastasis: report of a highly unusual case. *J Pak Med Assoc* 2005;55:37.
- Arai K, Yamadera K, Makino I. A case of solid cystic tumor of the pancreas (SCT) with liver metastasis. *Suizo (J Jpn Panc Soc)* 1994;9:375-381, 1994 (in Japanese with English abstract).