

## ▣ 췌장의 내분비 종양: 병리학적 소견 및 WHO 분류(Pancreatic Endocrine Neoplasm (PEN): Pathological and Genetic Features and WHO classification)

박 선 후

원자력병원 병리과

### Historical Perspective and Terminology

1869년 Paul Langerhans<sup>1)</sup>는 췌장 조직 내 파리 및 관 조직과 구분되는 섬 모양 구조물이 있음을 인지하였고, 이후 1896년 Laguesse는 이 구조물을 “랑게르한스 섬”로 명명하고 췌장 내 내분비 기능을 담당하는 기관임을 제시하였다. 1902년 Nicholls는 췌장의 “랑게르한스 섬”에서 기원한 “선종(adenoma)”을 보고하였으며 이것이 췌장 내분비 종양(Pancreatic endocrine neoplasm: PEN)의 최초 보고이다. 췌장 내분비계 종양은 “islet cell tumor” “APUDoma” “Neuroendocrine tumor” “Gastroenteropancreatic (GEP) tumor” 등으로 또는 활성화된 내분비 기능에 따라 “insulinoma” “glucagonoma” “gastrinoma” “VIPoma” 등의 다양한 용어로 명명되어왔다.

임상적으로 췌장의 내분비 종양은 초기에 양성 종양으로 기술되었음에도 불구하고, 전이 및 재발을 보이는 경우가 있어 진단 및 치료에 혼란을 야기하였다. 이에 최근 세계 보건 기구 (WHO)에서는 양성 및 악성 행태를 보이는 생물학적 다양성을 극복하기 위해 췌장 기원 종양을 포함한 위장관계 내분비 종양을 “ENDOCRINE NEOPLASM”로 명명하고, 세포의 이형성, 괴사 및 증식도에 따라 조직학적 악성도를 분류하는 하위 분류 시스템을 사용할 것을 권하고 있다.<sup>2)</sup> 따라서 본 글에서도 기존의 다양한 용어 대신 “췌장 내분비 종양 (Pancreatic Endocrine Neoplasm: PEN)”이란 용어를 사용할 것이다.

### General Features

Pancreatic endocrine neoplasm (PEN)은 내분비 분화를 보이는 상피 종양으로 전체 췌장 종양의 약 5~8% 정도를 차지한다. 대개 40~60세의 성인에서 나타나며, 남녀 비율의 차이는 없다. 대부분의 경우 췌장 기원의 관암종에 비해 천천히 자라며 비록 전이가 있더라도 예후는 비교적 좋다. 대개의 PEN은 산발성 (sporadic)으로 나타나나 드물게 multiple endocrine neoplasm-1 (MEN-1), von-Hippel-Lindau (VHL) 증후군, tuberous sclerosis complex (TSC)등의 유전성 질환과 연관되어 나타나기도 한다. 종양 생성 호르몬 분비에 의한 증상이 나타날 경우 기능성(functioning) 내분비 종양(F-PEN)으로 분류하며, 이중 insulinoma가 가장 많은 빈도를 보인다. F-PEN의 임상-병리학적 소견은 Table 1과 같다. 비기능성(Nonfunctioning) 내분비 종양

**Table 1.** Main clinicopathologic characteristics of Functioning-PEN<sup>2,3)</sup>

Insulinoma
Hypoglycemic syndrome
Most common F-PEN
Solitary in 95% of cases
5~10% in MEN-1, usually multiple
Benign in 90% of cases
Gastrinoma
“Zollinger-Ellison syndrome”
Second most common F-PEN
Localized in gastrinoma triangle (CBD, Duodenum, pancreas head)
20~30% in MEN-1
Malignant in about 80% of cases
Glucagonoma
“4D disease”: DM, dermatitis, DVT, depression
Solitary, large
Most frequent in tail
>50%: liver ,metastasis at presentation
VIPoma
Verner-Morrison syndrome: watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria/hypochlorhydria
Solitary, large
Most frequent in tail
Somatostatinoma
DM, diarrhea, steatorrhea, anemia, malabsorption, cholelithiasis
Very rare
Solitary, usually large
>50%: liver ,metastasis at presentation
Ectopic hormone-producing-PEN
ACTH: Cushing syndrome, Serotonin: carcinoid syndrome, GH: acromegaly, PTH
Usually malignant
Solitary, generally large

(NF-PEN)은 임상적으로 전이나 종양당이에 의한 증상(복부통증, 오심, 체중감소, 황달 등)을 보이거나, 또는 방사선 검사상 우연히 발견되는 경우가 대부분이다. 외과적으로 절제한 종양의 50% 이상이 NF-PEN이다.

## Pathology of Pancreatic Endocrine Neoplasm (PEN)

### 1. Macroscopic findings

대부분의 종양은 췌장 실질 내 단발성, 고형성 종괴의 형태를 보인다. 관암종괴는 달리, 침습성 성장 보다는 췌관, 혈관 조직 또는 주변 장기를 밀면서 자라는 팽창성 성장 양식을 보인다. 드물게 출혈이나 괴사소견 등이 나타나기도 한다. 주변 지방조직이나 십이지장 등 주변 장기 침습, 위성 종괴가 보일 경우 악성의 가능성을 의심해야 한다. 드물게 낭성 변화 또는 섬유화등이 보일 수 있다.

## 2. Microscopic findings

대부분의 PEN은 비교적 크기가 균일한(monotonous) 종양 세포로 구성되어 있다. 핵은 작고 순한 형태로 유사분열이나 세포의 이형성 소견은 드물다. 현미경적인 성장양식은 크게 아래와 같이 나눌 수 있다.

1) **섬 또는 등지형:** Insular or nested growth pattern (Fig. 1A)

대개 종양 판상의 섬 또는 등지형태로 증식하며 섬과 섬 사이에 섬유양 간질 침윤은 많지 않다.

2) **육주 또는 띠형:** Trabecular or ribbon-like growth pattern (Fig. 1B)

한 줄의 종양 세포가 띠 모양으로 섬유양 간질 사이를 파고 드는 형태를 보인다.

3) **샘 또는 파리형:** Glandular or acinar growth pattern (Fig. 1C)

균질한 다각형의 세포들이 내강을 가지는 샘모양 증식을 한다. 때때로 내강 내 분비물을 함유하거나 사종형 석회화(psammomatous calcification)를 동반 할 수 있다.

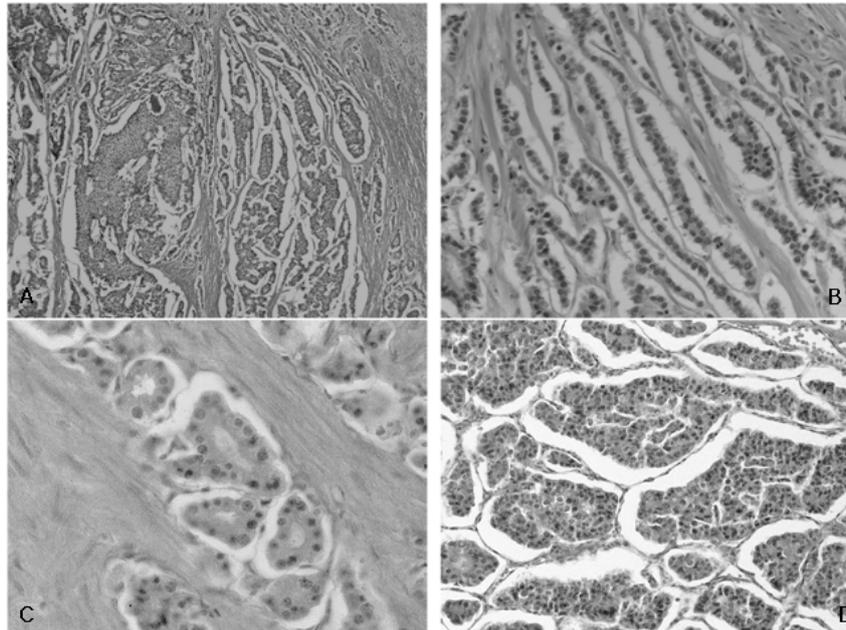
4) **저분화형:** Poorly differentiated growth pattern (Fig. 1D)

분명한 기질화 소견이 보이지 않으며, 핵/세포질 비가 증가하는 이형성 소견이 보인다.

## 3. Immunohistochemistry findings

병리학적으로 종양의 내분비 분화의 특성 및 진단, 예후 예측을 위해 다양한 면역 조직화학적 염색이 활용된다.

1) **General endocrine markers:** CD56, chromogranin A, synaptophysin, Leu-7



**Fig. 1.** (A) The tumor contains large cell nests of monomorphous, polygonal neuroendocrine cells without cellular atypia (HE staining,  $\times 100$ ). (B) The tumor cells form long trabecular that form loops and are separated by fine fibrovascular stroma (HE,  $\times 200$ ). (C) This view shows glandular structure of cytologically bland neuroendocrine tumor (HE,  $\times 400$ ). (D) The tumor cells have a high nuclear-cytoplasmic ratio and hyperchromatism (HE,  $\times 200$ ).

## 2) Identification for hormonal produced by the neoplasia

Pancreatic hormone: insulin, glucagons, somatostatin, PP

Ectopic origin hormone: gastrin, VIP, ACTH

Bioamines: serotonin

## 3) Prognostic markers: Ki-67, COX2, p27 등

Genetic findings<sup>4)</sup>: 대부분의 PEN은 단발성으로 나타나나 드물게 유전성 증후군에 동반되어 나타나기도 한다.

### (1) PEN associated with hereditary disease

① Multiple Endocrine Neoplasia-1 (MEN-1): PEN에 가장 흔히 동반되는 유전성 질환이다. *MEN-1* 유전자는 11q13에 위치한 종양억제 유전자이다. 약 10%의 PEN이 MEN-1과 연관성을 보이며, 20~30%의 NF-PEN, 25%의 gastrinoma와 관련이 있다. 대개 5 mm 미만의 종양이 여러 개 동반된 “Pancreatic *microadenomatosis*” 소견이 특징이다. 80%의 *MEN-1* 관련 PEN에서 11q13의 loss of heterozygosity (LOH)가 보인다. 반면 단발성 PEN의 21%에서 11q13의 체세포 돌연변이(somatic mutation)가 68%에서 LOH 소견이 있어 *MEN-1* 유전자11q13 주변 유전자가 단발성 및 유전성 PEN의 중요 병인임을 시사하고 있다.

② Von Hippel-Lindau Disease: *VHL* 유전자는 3p25-26에 위치한 종양 억제 유전자이다. VHL 증후군의 약 20~75%에서 췌장 병변이 동반되며 이중 약 90%는 췌장낭, 약 10%는 PEN으로 나타난다.

③ Neurofibromatosis Type-1: *NF-1* 유전자는 17q11.2에 위치한 종양 억제 유전자이다. 드물게 바터팡대부 카르시노이드, 십이지장 및 췌장의 somatostatinoma를 동반한다.

④ Tuberous Sclerosis Complex: *TSC1*은 9p34, *TSC2*는 16p13.3에 위치하며, 종양 억제 유전자 역할을 하는 것으로 생각된다. *TSC2* 유전자가 악성 PEN의 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.

(2) Sporadic PEN: 다양한 유전자 이상 소견에 대한 연구 결과들이 집적되고 있다. 현재 가장 잘 알려진 것은 CGH 분석에 의한 유전자의 소실 또는 획득이며, 이외 유전자 돌연 변이 (genetic mutation)와 후생학적 변화 (epigenetic change), MicroRNA 조절에 따른 단백질 발현 변화등이 알려져 있다.

① Chromosomal loss: 1p (21%), 3p (19%), 6q (28%), 10p (14%), X/Y (31%)

② Chromosomal gain: 4p (17%), 5q (25%), 7p (41%), 9p (28%), 12q (23%), 14q (32%), 17p (31%), 20q (27%)

③ Single gene mutation: *MEN-1 gene* ; NF-PEN (30%), gastrinoma (36%), glucagonoma (67%), VIPoma (44%)

④ Epigenetic changes: methylation of *RASSF1A* (75%), *TIMP3* (44%)

## Behavioral Characteristics and WHO Classification

앞서 언급했듯이 종양 행태의 다양성으로 인한 혼돈을 막기 위해 WHO에서는 전통적인 “islet cell tumor” 대신 “췌장 내분비 종양”으로 명명 체계를 바꾸었다. 종양의 크기, 혈관 및 신경 침범, 세포 악성도, 세포 증식능에 따라 양성(Benign)-행동양식 불명(uncertain behavior)-악성(malignant)으로 분류된다(Table 2).

**Table 2.** World Health Organization Classification of PEN<sup>2)</sup>

1. Well differentiated neuroendocrine tumor
1.1 Benign
Confined to the pancreas
No angioinvasion, no perineural invasion
<2 cm in size
<2 mitosis/10HPF and <2% Ki-67 positive
1.1.1 Functioning- insulinoma
1.1.2 Nonfunctioning
1.2 Uncertain malignant Potential
Confined to the pancreas
One or more following features
Angioinvasion, perineural invasion
≥2 cm in size
2-10 mitosis/10HPF
≥2% Ki-67 positive
1.2.1 Functioning- gastrinoma, insulinoma, VIPoma, glucagonoma, somatostatinoma or ectopic hormone producing PEN
1.2.2 Nonfunctioning
2. Well differentiated neuroendocrine carcinoma
2.1 malignant potential
Low grade malignant
Gross local invasion and/or metastasis
3. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma
3.1 High malignant potential
High grade malignant
Small cell carcinoma
>10 mitosis/10HPF

**Table 3.** Grading system proposed by the ENETS<sup>5)</sup>

	Mitotic count/10HPF	Ki-67 index, %
Grade 1	<2	≤2
Grade 2	2-20	3-20
Grade 3	>20	>20

### Staging and Grading for Prognostic Stratification: Proposed by European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)

전통적인 TNM staging system은 PEN을 비롯한 위장관계 내분비 종양에 대한 병기분류를 포함하지 않는다. WHO 분류에서 종양의 행동양식을 예측하기 위해 악성도에 따른 분류를 시도하고는 있으나, well differentiated endocrine carcinoma에서 종양의 다양성에 따른 예후 예측에 한계점이 있다. 이에 ENETS에서

**Table 4.** TNM Classification and staging proposed by ENETS<sup>5)</sup>

T	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor limited to pancreas, size <2 cm
T2	Tumor limited to pancreas, size 2-4 cm
T3	Tumor limited to pancreas, size >4 cm or invading duodenum or bile duct
T4	Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland, large vessel)
N	
Nx	Regional lymph node cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M	
Mx	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

TNM Staging				
Stage I	T		N0	M0
Stage IIA	T2		N0	M0
Stage IIB	T3		N0	M0
Stage IIIA	T4		N0	M0
Stage IIIB	Any T		N1	M0
Stage IV	Any T		Any N	M1

는 종양의 Grading 체계(Table 3)와 원발성 종양의 침습 정도, 림프절 전이, 원격전이 유무에 따른 병기 분류 체계를 제외하고 있어 향후 이에 대한 검증이 필요할 것으로 생각된다 (Table 4).

## Conclusion

이상으로 간략히 췌장 내분비 종양의 기원 및 조직 소견, 악성도 등을 정리해 보았다. 임상적으로 “islet cell tumor”란 용어에 익숙한 임상 의들에게 WHO의 새 분류 체계가 다소 낯설게 느껴질 수 있으나, 종양의 다양한 임상 양상을 고려 할 때 본 분류 체계에 대한 이해와 숙지가 필요할 것이다.

## REFERENCES

1. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:491-505.
2. Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klimstra DS, Dayal Y, Bordi C, Lechago J, Centeno BA, Kloppel G. *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. 2004.
3. Capelli P, Martignoni G, Pedica F, Falconi M, Antonello D, Malpeli G, Scarpa A. Endocrine neoplasms of the pancreas: pathologic and genetic features. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:350-364.

4. Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2008;103:729-732.
5. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, and all other Frascati Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.