



Pancreas Endocrine Tumor의 외과적 치료

최 성 호

성균관대학교 의과대학 외과학교실

서론

췌장 내분비 종양의 이상적 치료법은 수술적 절제이며 완치를 기대할 수 있는 방법이다.

수술적 절제의 방법으론 악성이 의심될 경우 광범위 수술이 표준 치료이며 양성질환일 경우 췌기능 보존을 위한 제한적 절제술이 시도된다.

절제가 불가능 하거나 전이를 보이는 경우에는 hormonal effect에 대한 대증치료 또는 종양 성장을 억제하는 화학치료나 표적치료를 시행하는 것이 현재까지의 치료의 표준으로 자리잡고있다.

그러나 많은 외과의들의 노력으로 이들에 대해서도 debulking 수술과 간이식 수술 방법들이 시도되고 있으며 치료 성적들이 보고되고 있다.

본문에서는 광범위 절제술과 제한적 절제술의 적응 기준을 살펴보고 제한적 절제술의 이점과 단점을 파악하여 적절한 치료 술식을 선택하는데 도움이 되는 자료를 공부하고 최근에 사회적 관심을 끌고 있는 간전이 에 대한 간이식술의 성적을 알아보고자 한다.

본론

1. 술 전 악성과 양성 질환의 구별

수술 전 종양의 악성 유무를 알기는 매우 어렵다. 술 전 영상 진단으로 종양의 크기, 간전이 유무, 주변 림프절 종대 및 주변장기로의 침윤 등으로 악성 여부를 판단할 수 있으나 이들 만으로 정확히 악성 여부를 결정하기 어렵다. 췌장두부의 6 cm가 넘는 종양이 문맥을 에워싸 문맥 절제를 동반한 췌십이지장 절제술을 한 경우 수술 후 병리 소견이 양성으로 판명된 경우도 있으며 1 cm도 안되는 종양이 주변 림프절 전이를 한 경우도 있어 술 전 예측이 어렵다고 할 수 있다. 수술 중 동결 절편 검사도 악성을 진단하기엔 한계가 있어 현재까지 술전, 술중 정확한 판단은 어려우나 자료를 근거로 한 몇 가지 제안이 있다.

췌장 내분비 종양은 크게 호르몬 작용을 보이는 기능성 종양과 그렇지 않은 비기능성 종양으로 구별되는데 기능성 종양의 경우 호르몬 작용에 의한 증상으로 조기에 발견되는 경향이 있고 비기능성 종양의 경우 과거에는 mass effect에 의한 증상으로 발견 되는 것이 많았으나 근자에는 영상 진단의 발달로 우연히 발견되는 경우가 증가하고 있다.

1) 비기능성 종양: 비기능성 종양이 우연히 발견될 경우 그렇지 않은 경우보다 전이의 빈도도 적으며 생존율도 더 높은 것으로 되어 있다. 이는 sporadic PET의 경우 병리기전은 종양 크기와 병기가 종양당 유전자 변이의 합계와 관련이 있어 종양의 진행 동안 유전자 변이가 축적된 염색체 변이에 의한 것에 기인한 것으로

추정할 수 있다. 그러므로 조기에 우연히 발견된 비기능성 PET의 경우 제한적 절제술을 고려해 볼 수 있다. 그러나 다른 한 편으로 양성 PET의 경우 매우 더딘 성장을 한다고 알려져 있어 고위험군에 있어서 수술을 시행하지 않고 추적 관찰을 할 수도 있다는 제안도 있는 상황이라 이에 대해선 추후 연구가 요망된다. 반면에 종양의 mass effect로 인하여 증상이 발현된 경우는 췌장의 표준절제술(췌십이지장절제술, 좌측췌절제술, 그리고 췌전절제술)이 합당한 치료 방법이다.

2) 기능성 종양

- **Insulinoma:** 대부분이 양성이며 선종은 enucleation으로 치료가 가능하다. 수술 시 주췌관과의 관계가 문제가 되며 췌미부의 종양이 주췌관과 인접해 있다면 좌측췌절제술을 망설이지 말아야 한다. 췌두부의 병변을 수술 시에는 술 중 초음파 검사가 주췌관과의 관계를 보는데 도움을 줄 수 있다. 종양이 크다면 췌십이지장 절제술을 시행하여야 하나 이런 증례는 매우 드물고, 핵제거술 시행 시 주췌관의 손상이 우려될 때 췌십이지장 절제술을 피하기 위하여 술 중 고주파를 이용한 증례가 보고되었으나 주췌관 손상을 피할 수 있다는 근거가 희박하고 종양의 완전 제거에 회의적인 시각이 많다.

- **Gastrinoma:** 다발성이며 70%에서 악성이다. 천천히 자라며 70-90%가 gastrinoma triangle내에 존재한다. 흥미롭게도 과거의 전통적 수술 치료는 표적 장기인 위전절제술이었다. Proton-pump inhibitor 이후로 외과적 종양절제가 완치를 위한 유일한 방법이며, 전이가 없다면 수술적 제거가 가능하다. 수술의 목적은 내과적 약물 치료의 필요성을 제거하고 전이를 예방하는데 있다.

2. 광범위 절제술과 제한적 절제술의 장점과 단점

광범위 절제술이란 표현은 제한적 절제술과 대비하기 위한 표준 절제술의 다른 말이다.

그러므로 여기에서는 제한적 절제술을 중심으로 알아보도록 하겠다.

악성질환에 대한 광범위 절제술이 필요하지 않는 경우에 췌장의 내분비, 외분비 기능을 보존하기 위하여 시행되는 수술을 통칭하는 말이며 여기에는 핵절제술, 췌중양구역절제술, 췌구부(uncinate process)절제술, 십이지장보존췌두절제술, 그리고 췌두부십이지장제2부절제술 등이 있다.

비장보존좌측췌절제술은 엄밀한 의미에선 남게 되는 췌기능과는 직접적인 관련은 없으며 표준술식 시 절제되는 비장을 보존하기 위한 장기보존술식에 해당되어 논의에선 제외한다.

1) **췌중양구역절제술:** 본원의 연구에 의하면 좌측췌절제술 후 발생하는 당뇨는 말초조직에서 insulin sensitivity나 body mass index보다는 Insulin secretory defect가 주된 역할을 하는 것으로 판명되었다. 여러 기관에서 0-4%의 수술 후 당뇨 발생을 보고하였는데 이는 좌측췌절제술 시행 시 당뇨 발생이 8-60%를 보고하는 것 보단 우월한 성적이다. 그러나 이 술식은 췌장장관 문합술이 반드시 필요하여, 활성화된 췌장효소 췌장루의 발생 빈도가 증가하는 것이 싫은 외과의들은 아직도 꺼려하는 경향이 있다.

2) **십이지장보존췌두절제술과 췌두부십이지장제2부절제술:** 이 술식은 췌십이지장절제술 후 남아있는 췌장의 위축이 일어나는 것을 관찰하게 되고 십이지장에 pancreas trophic hormone이 분비한다는 연구 결과를 바탕으로 고안되어 시행되는 수술이다. 2007년까지 많은 연구결과를 보고하였으나 수술 술기가 더 복잡하고, entero-insulinic access가 사람에서 명확히 증명이 안되며, 아직까지 표준술식과 비교하여 우월함이 증명이 되지 않아 최근들어 더 이상의 진전은 없는 상황이다.

3) **췌구부(uncinate process)절제술:** 췌십이지장절제술을 피하여 췌실질과 췌기능을 보존하기 위하여 고안된 술식이다. 처음 보고 시에는 많은 관심을 보였으나 최근까지 20여 정도의 기관별 보고만 되는 실정이다.

주요 합병증의 발생 빈도가 높고 악성 질환이 의심되는 경우엔 적용할 수 없는 한계로 췌장내분비 종양의 치료법으로 권장되지 않는다.

3. 간전이에 대한 간이식술의 성적

내분비종양의 간전이에 대한 간이식술은 1993년 Lehnert가 문헌을 review하여 103예를 보고하였다. 가장 많이 인용되는 논문이다. 48예의 췌장도세포종양에서 시행하여 1년과 5년 생존율이 61%와 30%임을 보고하였다.

Poor prognostic predictor로 50세 이상과 동반된 다장기 절제술을 제시하였으나 이연구는 meta-analysis가 아니어서 selection bias와 heterogenous follow-up이 문제점이다.

2002년 Rosenau는 Ki67과 E-cadherin으로 예후를 알 수 있다고 하였으나 후속 연구는 없는 상황이다.

Milan group은 다음과 같은 selection criteria를 적용하여 90%의 5년 생존율을 보고하였다. (1) 55세이하, (2) carcinoid metastatic endocrine tumor, (3) primary portal system, (4) 50% 이하 liver involvement, (5) 간이식 전 primary tumor의 절제, 그리고 (6) 관찰기간동안의 stability of lesions. 그러나 이 엄격한 기준은 더 많은 사람에게 간이식의 이득을 줄 수 없다는 반론도 있다.

2008년 France group은 multicenter report로 85예의 metastatic endocrine tumor에 대한 간이식술을 보고하였으며 이중 췌장, 십이지장 기원의 경우가 41예였다. 전체적 5년 생존율은 47%이며 췌장, 십이지장 기원의 경우는 27%로 타장기 기원보다는 예후가 나쁜 것으로 나타났다. 이들은 자료를 근거로 다음과 같은 선정기준을 제안하였다.

(i) Operable patients regardless of age. Heart function in patients is a special concern for patients with carcinoid tumors who may require valve replacement prior to LTx

(ii) Patients with unresectable MET causing incapacitating hormone- or tumor-related symptoms or even low-grade symptoms as 'oncological indications

(iii) Patients with well differentiated MET with a Ki67 index <10%

(iv) Patients in whom no extrahepatic disease can be documented by thorough assessment using octreoscan[®] and exploratory laparotomy

(v) Patients who have undergone resection of the primary tumor, thus providing a period of observation before undertaking LTx and avoiding the risk of performing major resection concurrently with LTx.

결론

췌장내분비종양에 대한 natural history가 아직 정립되지 않았으며 최근들어 biology에 대한 연구가 이루어지기 시작하였다. 이런 현실 속에서 외과의들은 기존의 기능성 내분비 종양에 대한 경험적 치료를 시행해왔다. 인슐린종은 대부분 양성이므로 핵제거술을 시행하였으며 가스트린종은 악성도가 높으므로 췌십이지장절제술을 적용하였다. 그러나 영상진단술의 급속한 발전과 일반인들의 건강에 대한 관심의 증가는, 과거엔 많지 않았던 비기능성 췌장내분비종양의 발견 빈도를 급격히 증가시켰다. 과거엔 악성도가 높은 mass effect에 의한 증상이 발현되는 비기능성 내분비 종양에 적용하던 표준 절제술이 우연히 발견된 종양을 포함한 모든 비

기능성 췌장내분비종양에 적용하여야 하는가는 현재까지 시행된 제한적절제술 시행예들을 근거로 타당성이 결여됨이 증명되었다. 그러나 술전과 술중 양성과 악성의 구분이 불확실함은 향후 더 많은 연구가 필요하다.

기능성 내분비종양의 간전이에 대한 debulking surgery에서 시작된 간전이 수술은 간이식술의 발달로 적용 대상이 확대되었으며, 선택된 증례에서 좋은 결과를 보고하고 있어 향후 외과적 수술의 또 하나의 축으로 자리잡을 것으로 보인다.

참고문헌

1. Blumgart LH. Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas, 4th edition, Saunders Elsevier; 2007.
2. You DD, Lee HG, Paik KY, et al. The outcomes after surgical resection in pancreatic endocrine tumors: An institutional experience. EJSO 2009.
3. Chung JC, Choi DW, Jo SH, et al. Malignant Nonfunctioning Endocrine Tumors of the Pancreas: Predictive Factors for Survival after Surgical Treatment. World J Surg 2007.
4. Lee BW, Kang HW, Heo JS, et al. Insulin secretory defect plays a major role in the development of diabetes in patients with distal pancreatectomy. Metabolism 2005.
5. King J, Kazanjian K, Matsumoto J, et al. Distal pancreatectomy: Incidence of postoperative diabetes. J gastrointestinal surg 2008.
6. Rosenau J, Bahr M, Von Wasielewski R, et al. Ki67, E-cadherin and p53 as prognostic indicators of long term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. Transplantation 2002.
7. Le Treut YP, Grégoire E, Belghiti J, et al. Predictors of Long-Term Survival After Liver Transplantation for Metastatic Endocrine Tumors: An 85-Case French Multicentric Report. American Journal of Transplantation 2008.