



# 췌장 신경내분비종양과 동반하여 발생한 일차성 간 B세포 림프종 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>병리과

이장호<sup>1</sup> · 안중화<sup>1</sup> · 황인환<sup>1</sup> · 이지우<sup>1</sup> · 박정하<sup>1</sup> · 송인혜<sup>2</sup> · 송태준<sup>1</sup>

## Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Primary Hepatic B Cell Lymphoma

Jang Ho Lee<sup>1</sup>, Jonghwa Ahn<sup>1</sup>, In Hwan Hwang<sup>1</sup>, Ji Woo Lee<sup>1</sup>, Joung Ha Park<sup>1</sup>, In Hye Song<sup>2</sup>, and Tae Jun Song<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, and <sup>2</sup>Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Pancreatic neuroendocrine tumors (NETs) frequently accompany metastatic lesions, and hepatic metastases are the most common of all NETs. However, another disease may also be present, potentially leading to misdiagnosis and metastasis of a NET. Clinicians should consider an active diagnostic evaluation for metastatic lesions, including liver biopsy, particularly when the hepatic lesion has distinct characteristics from the primary tumor. In our case, the patient had both a pancreatic NET and a primary hepatic lymphoma. She underwent laparoscopic distal pancreatectomy with splenectomy, and progress of the primary hepatic lymphoma was observed in the outpatient clinic. (Korean J Med 2019;94:208-214)

**Keywords:** Pancreas; Neuroendocrine tumors; Lymphoma, Non-Hodgkin

### 서 론

신경내분비종양은 전신에 발생할 수 있는 질환으로 그 위치와 크기에 따라 다양한 임상상을 보일 수 있다. 그중 췌장 신경내분비종양은 전체 췌장 종양의 1-2%에 해당되며, 100만 명당 10명 정도의 빈도로 발생하는 드문 질환으로 알려져 있다[1]. 1형 다발성 내분비종양, 본히펠린다우증후군 그리고 신경섬유종증 등의 유전성 질환과 연관이 있을 수 있어, 발생시 가족력 및 동반 악성 종양의 병력에 대한 확인이 필요하다. 췌장 신경내분비종양의 경우 약 60% 환자에서 진단 당시 다른 장기에 전이 소견이 관찰되며 그중 93%가 간으로

전이되는 것으로 알려져 있다[2]. 간으로 전이된 신경내분비종양의 경우 수술적 절제를 포함하여 고주파 열절제술 (ablation), 간동맥색전술, 방사선 치료, 소마토스타틴유사체, 전신 항암 치료 및 간 이식까지도 고려해볼 수 있으며, 이에 따라 환자의 예후에 큰 차이를 보이기 때문에 정확한 진단 후 치료 방침을 결정하는 것이 필요하다[3].

원발성 간 림프종은 비장, 림프절, 골수 등 다른 장기에 침범 소견이 보이지 않고 오직 간에만 국한되어 있는 림프종을 뜻한다. 이는 전체 비호지킨림프종의 0.016%에 해당될 만큼 매우 드물다고 알려져 있다[4,5]. 저자들은 췌장 신경내분비종양에 동반된 원발성 간 림프종 증례 1예를 경험하였기에

Received: 2017. 12. 1

Revised: 2018. 1. 3

Accepted: 2018. 1. 19

Correspondence to Tae Jun Song, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3914, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: drsong@amc.seoul.kr

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

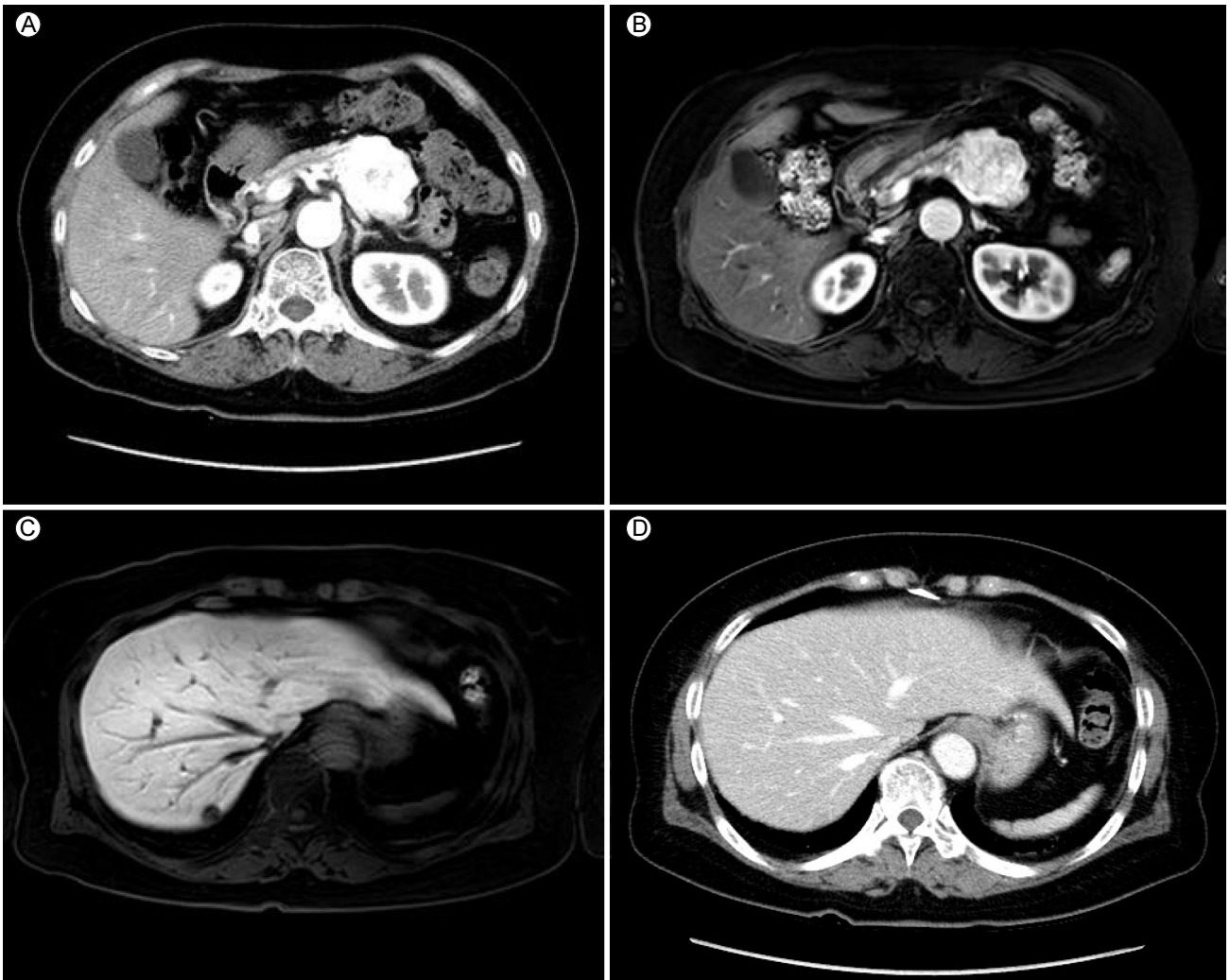
문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

65세 여자가 건강 검진 목적으로 시행한 복부 초음파에서 췌장 미부에 이상 소견이 관찰되어 내원하였다. 당시 타원에서 촬영한 복부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 상 췌장의 체부와 미부의 경계 부위에 장경 4.8 cm 크기의 과혈관성 종괴가 관찰되었으며(Fig. 1A), 췌장 미부에 1 cm 크기의 낭성 병변이 동반되어 있었다. 복부 CT 소견상 그 외의 장기에 이상 소견은 관찰되지 않았다. 타원에서 추가로 촬영한 자기공명영상촬영(magnetic resonance imaging, MRI)에서 췌

장의 과혈관성 종괴 중심부에 괴사성 변화가 동반되어 있었으며(Fig. 1B), 간의 7번 분절 위치에 1.5 cm 크기의 종괴가 확인되었다. 간의 종괴는 확산 강조 영상에서는 미세하지만 확산 제한(diffusion restriction) 소견을 보였으며, 간담도기에서는 분명한 저음영의 종괴가 보였다(Fig. 1C). 간의 병변은 복부 CT에서는 관찰되지 않았던 병변이었다(Fig. 1D).

환자는 평소 오심, 구토, 황달, 복통, 설사 등 특이 증상은 없었고, 최근 3개월간 의미 있는 체중 감소도 없었다. 환자는 당뇨, 고혈압 등 특이 과거력은 없었으며, 흡연과 음주력도 없었다. 가족력에서는 여동생이 난소암, 갑상선암이 있는 것 외에는 특이 병력이 없었다. 전신 신체 검사에서 키 161.5 cm, 몸무게 68 kg, 체질량지수 26.07이었으며, 혈압은 131/78



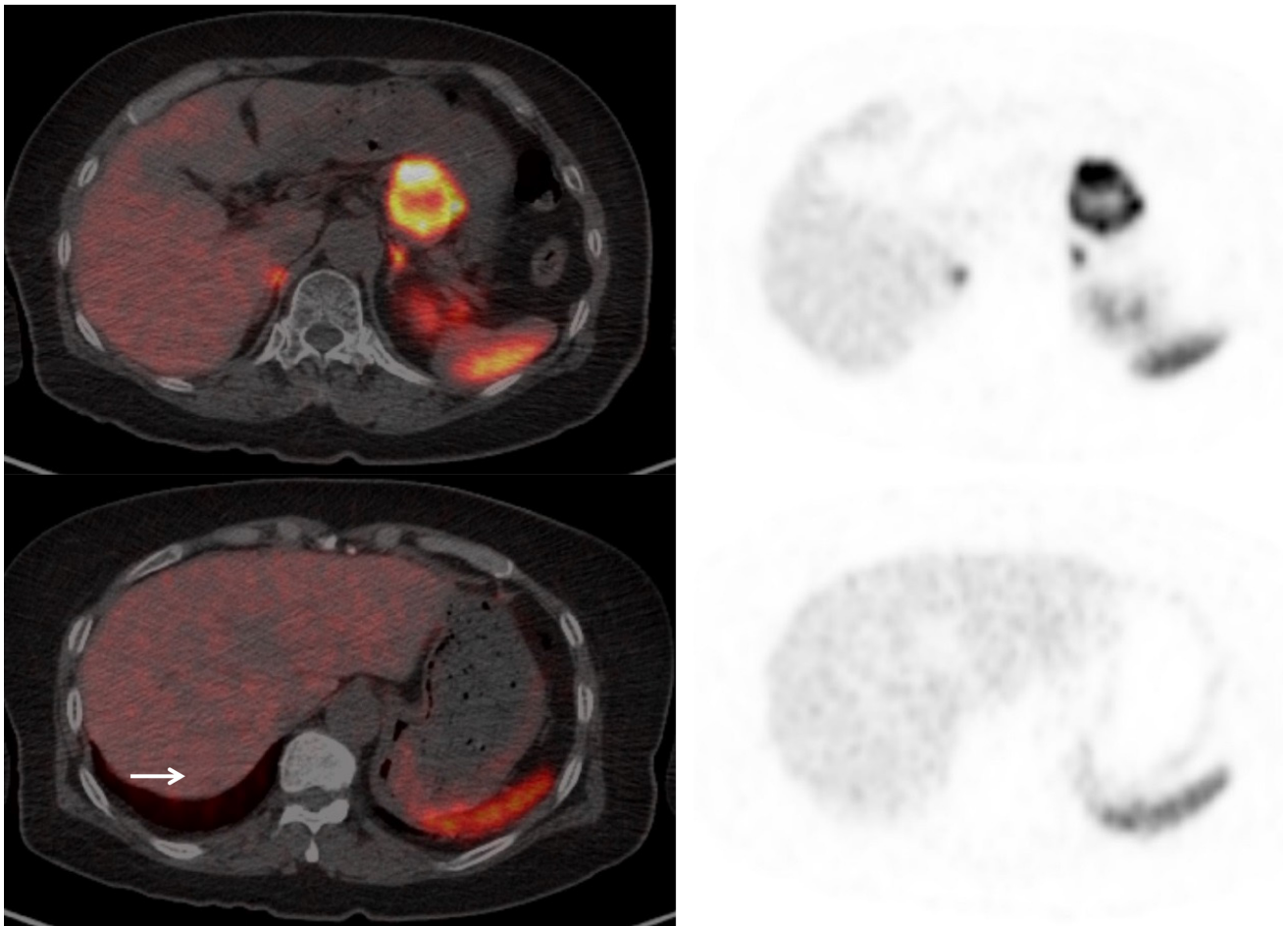
**Figure 1.** (A and B) Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) show a 4.8 cm hypervascular lesion in the pancreatic body/tail. (C and D) MRI shows a 1.5 cm hypodense nodule in segment 7, but CT does not show the nodular lesion.

mmHg, 맥박수 91회/분, 호흡수 16회/분, 체온은 36.3°C였다. 급성 또는 만성 병색은 관찰되지 않았다. 복부 진찰에서 압통, 반발통을 호소하지 않았고 촉진되는 종괴나 장기는 없었다. 입원 당시 시행한 혈액 검사에서 백혈구 6,600/mm<sup>3</sup>, 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 284,000/mm<sup>3</sup>였고, AST 18 IU/L, ALT 20 IU/L, ALP 39 IU/L, r-GT 30 IU/L, total bilirubin 0.1 mg/dL, direct bilirubin 0.1 mg/dL albumin 4.0 g/dL, amylase 63 U/L, lipase 28 U/L로 정상이었으며, 혈액 내 종양표지자 검사에서 CA 19-9 10.9 U/mL (정상 범위 0-37 U/mL), CEA 2.9 ng/mL (정상 범위 0-5 ng/mL), alpha fetoprotein 2.9 ng/mL (정상 범위 0-20 ng/mL)로 정상 범위에 해당되었다. 요 검사에서 단백뇨, 혈뇨 등은 없었고 흉부, 복부 단순촬영에서도 특이 소견은 없었다.

췌장 신경내분비종양의 간 전이 가능성을 확인하기 위하여

추가로 68-Ga DOTATOC 양전자방출단층촬영을 시행하였다. 68-Ga DOTATOC 양전자방출단층촬영에서 췌장 체부와 미부 경계 위치에 4.8 cm 크기의 과대사 병변(max SUV = 48.3)이 확인되었으나, MRI에서 간에 보였던 1.5 cm 크기의 병변과 일치하는 과대사성 병변은 확인되지 않았다(Fig. 2).

간의 종괴에 대한 정확한 진단을 위하여 초음파 유도 하에 중심부바늘을 이용한 간 조직 검사를 시행하였다. 병리 소견상 저배율에서 정상 간 조직과 비교하였을 때 높은 세포 충실도를 보였으며(Fig. 3A), 고배율로 관찰하였을 때 림프 세포들이 침윤하는 주변 조직으로 침윤하는 소견을 보였다(Fig. 3B). 이 림프세포들은 면역조직화학 염색에서는 CD20 (+), CD3 (-), CD5 (-), CD10 (-), Bcl 6 (+) 소견을 보여, B세포 림프종임을 확인할 수 있었다(Fig. 3C-3E). Ki-67은 5% 미만으로 확인되어, 저등급 B세포림프종 소견을 보였다(Fig. 3F).



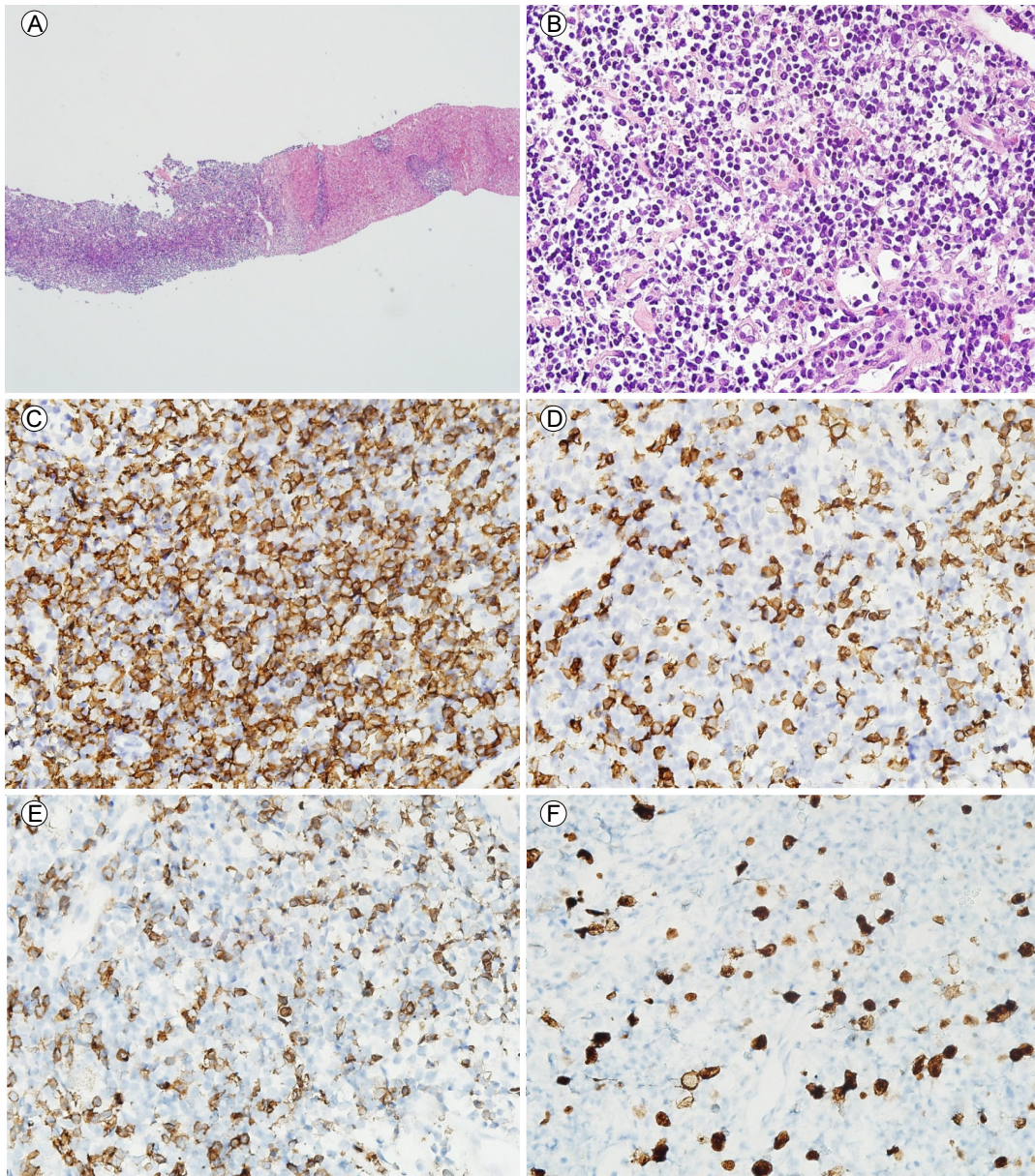
**Figure 2.** DOTATOC scan shows a hypermetabolic lesion at the pancreatic body/tail, but no significant uptake by the low-attenuating lesion (white arrow) in liver S7 shown by magnetic resonance imaging.



이상의 소견을 종합하여 간의 종괴는 림프절 외 변연부 B-세포 림프종으로 진단을 내릴 수 있었다. 림프종의 병기 결정을 위하여 흉부 및 경부 CT 및 위내시경 검사를 시행하였고, 특별한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

이후 췌장 신경내분비종양에 대하여 복강경을 이용한 원

위부 췌장절제술 및 비장절제술을 시행하였다. 수술 후 확인한 병리 검체에서는 고등도 분화(well differentiated)의 신경내분비종양이 확인되었고, grade 2 소견의 5.0 cm × 4.8 cm × 4.0 cm 크기의 종양이었으며, 췌장실질에 국한되어 있는 상태였다. 유사분열 속도(mitotic rate)는 10개의 고배율 시야에서 2개



**Figure 3.** Microscopic photographs of a liver biopsy specimen. (A) The lesion (left side) shows high cellularity compared to the normal liver (right side) (hematoxylin and eosin [H&E], ×40). (B) When the lesion was examined under high power, infiltration of small-sized lymphoid cells with mild cellular atypia was observed. (H&E, ×400). (C-E) The lymphoid cells were positive for CD20 (C, ×400) and Bcl-6 (not shown), but negative for CD3 (D, ×400), CD5 (E, ×400), and CD10 (not shown) on immunohistochemical staining. (F) The Ki-67 labeling index was about 5% (×400). Scattered positive cells were detected on Epstein-Barr encoding region *in situ* hybridization (not shown). Based on the overall findings, the patient was diagnosed with low grade B cell lymphoma, unclassified.



확인되었고 Ki-67 지수는 3%였다. 림프혈관 침범 소견이 동반되었으나, 그 외 주변 신경 침범 소견은 없었고 절제면은 음성이었다. 면역조직화학 염색상에서 synaptophysin (+), chromogranin (+), CD56 (+) 소견을 보였으며 인슐린, 소마토스타틴, 세로토닌 염색은 음성이었다(Fig. 4). 수술 후 특별한 합병증은 없었다. 원발성 간 림프종은 저등급으로 판단되어, 치료 없이 관찰 후 경과에 따라 추가 치료 여부를 결정할 예정이다.

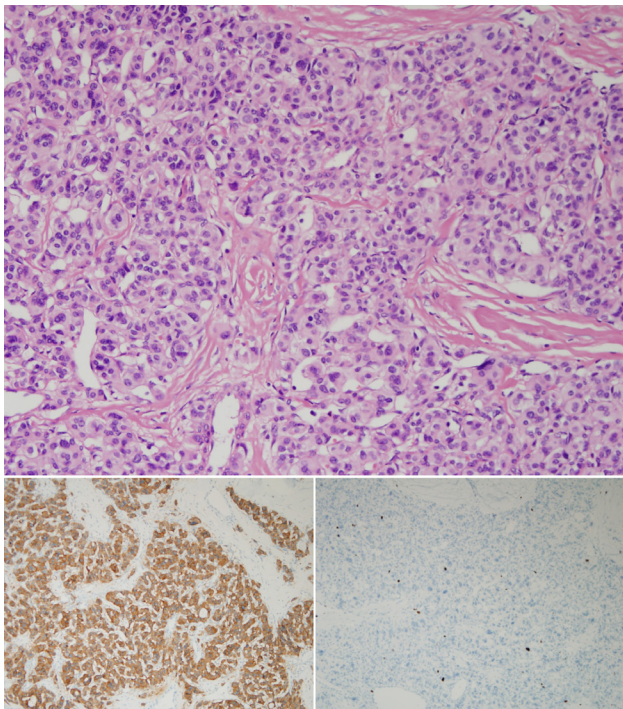
## 고 찰

췌장 신경내분비종양이 간에 전이되는 비율에 대하여 보고된 바는 없으나, 한 연구에 따르면 간, 담낭 그리고 췌장에서 기원한 신경내분비종양 환자 중 약 60%에서 첫 진단 당시 다른 장기로 전이 소견이 관찰되었으며, 그중 93%에서 간 전이 소견을 보였다고 보고하였다[2]. 간에 전이된 신경내분비종양은 CT에서 조영제를 사용하지 않을 경우 정상 간 조직과 비슷한 정도의 음영을 보인다. 조영제 사용 후 역동학 단층촬영을 시행하였을 때에는 동맥기에서 강조되어 보이며 특징적으로 반지모양으로 강조되어 보일 수 있고, 문맥기 동안 조영감소 소견을 보인다. 크기가 작을 경우 원형의 강조된 과혈관성 병변으로 보이거나, 저음영의 병변 혹은 낭성 병변으로 관찰되기도 한다. MRI에서는 T1 강조영상에서 저음영, T2 강조영상에서 고음영 소견을 보이며, CT와 마찬가지로 반지모양의 강조영상을 보일 수 있는 것으로 알려져 있다[6]. 하지만 그 크기가 1 cm 미만으로 작을 경우 전형적인 영상 소견을 보이지 않을 수도 있어 판단에 주의가 필요하다.

신경내분비종양에 특이적인 검사로 68-Ga DOTATOC 양전자방출단층촬영이 활용되고 있다. 신경내분비종양에서는 세로토닌수용체 2가 과발현되는데, 68-Ga DOTATOC이 세로토닌수용체 2에 매우 강한 친화력을 보여 강한 조영증강을 보이는 점을 이용하는 검사이다. 신경내분비종양의 진단에서 68-Ga DOTATOC 양전자방출단층촬영의 민감도와 특이도는 각각 93%, 85%로 비교적 높다고 알려져 있다[7]. 하지만 신경내분비종양이 간에 전이된 경우에는 MRI에 비하여 민감도가 낮다고 보고되고 있어, 음성 소견을 보이더라도 완전히 간 전이를 배제할 수는 없다. 본 증례에서는 MRI에서 간의 7번 분절에서 확인되었던 1.5 cm 크기의 병변이 68-Ga DOTATOC 양전자방출단층촬영에서 조영증강을 보이지 않았다. 따라서 췌장 신경내분비종양의 간 전이 가능성과 다른 원발성 간 병변 가능성을 모두 배제할 수 없었기 때문에 적극적인 조직 검사를 시행하게 되었다.

췌장 신경내분비종양에서 예후를 예측하는 인자에는 종양의 병기, 전이 여부, 수술 후 완전 절제 여부, 종양 표지자의 증가 및 증식 지표 등이 있다. 이 중 증식 지표는 유사분열속도(mitotic rate)와 Ki-67 지수로 판단한다. 유사분열속도는 10군데의 고배율 시야에서 유사분열의 횡수가 2개 미만일 경우 Gr 1, 2개에서 20개 미만일 경우 Gr 2, 20개를 초과할 경우 Gr 3로 구분하게 된다. Ki-67 지표의 경우 MIB1 항체 염색을 실시하여 가장 핵 염색이 많이 된 위치에서 2,000개의 세포 중 염색이 된 세포 수의 비율로 결정하게 되는데, 3% 미만일 경우 Gr 1, 3-20%일 경우 Gr2, 20% 초과할 경우 Gr3로 판단하게 된다. 본 환자의 경우 유사분열속도는 Gr 2, Ki-67 지표는 Gr 1이었고, 병기는 IB (T2N0M0)로 전이 동반되지 않았으며, 병변이 수술 후 완전 절제되어 예후가 좋을 것으로 생각된다[1].

원발성 간 림프종은 전체 비호지킨림프종 중 0.016%에 해당될 만큼 그 빈도가 매우 드물다[4]. 원발성 간 림프종은 CT



**Figure 4.** Surgical specimen shows a well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor, Gr 2 mitotic rate 2/10 HPFs (H&E,  $\times 400$ ), synaptophysin (+) on IHC ( $\times 400$ ), Ki-67 labeling index 3% ( $\times 400$ ).

및 MRI에서 특징적인 소견을 보이지 않아 정확한 진단을 위해서는 조직 검사가 필요하다[8]. 조직 검사를 시행하였을 때 63.2%는 광범위큰B세포림프종, 17%는 고등급 중양(림프모구림프종, 버킷림프종), 5%는 미만성 조직구림프종, 4%는 소포림프종으로 진단된다고 알려져 있다. 그 외에도 역형성 큰세포종, 점막관련림프조직종, 외투세포림프종도 매우 드물게 보고되었다[8]. 본 환자는 조직 검사를 시행한 후 변연부B세포림프종이 진단되었는데 원발성 간 림프종의 2.9% 정도를 차지한다고 알려져 있다.

원발성 간 림프종의 진단을 위해서는 간 외의 다른 장기 에 침윤 소견이 없음을 확인해야 하기 때문에 간 조직 검사 외에도 영상 검사 및 내시경 검사, 골수 검사 등을 시행하여야 한다. 간에 대한 MRI를 시행할 경우 T1 강조영상에서 저음영 소견 및 T2 강조영상에서 고음영 소견을 보인다고 알려져 있다[8]. 하지만 병변 크기가 작을 경우에는 간에 독립 결절 형태로 나타나는 타 질환과의 영상의학적 감별이 매우 어렵다. 원발성 간 림프종이 본 증례와 같이 단독 결절로 나타나는 경우는 36.6%, 그 외 다발성 병변으로 나타나는 경우는 53.7% 그리고 미만성 침윤 소견을 보이는 경우는 7.3% 라고 보고되고 있다[9]. 원발성 간 림프종 환자에서는 전형적으로 ALP, LDH 수치가 증가된다고 알려져 있다. 그러나 본 환자의 경우 이러한 ALP와 LDH가 정상 범위 이내였는데, 이는 초기단계에서 우연히 발견되었기 때문으로 판단된다[8].

원발성 간 림프종의 치료 방침은 면역표현형을 포함한 조직 검사 소견과 병변 범위를 고려하여 결정하게 된다. 그러나 증례가 많지 않아 아직까지 표준 치료 방침은 결정되지 않았으나, 원발성 간 림프종 중 변연부B세포림프종을 진단받은 환자들을 보고한 증례에서는 총 16명의 환자가 수술적 절제를 시행하였다. 그 외에도 수술과 항암제 혹은 rituximab을 병용한 환자가 18명, 수술 후 방사선 치료를 시행한 환자가 1명, 항암 치료만을 시행한 환자가 2명, 방사선 치료만을 시행한 환자가 2명, 항암 치료와 방사선 치료를 병행한 환자가 1명 그리고 간 이식을 받은 환자가 4명이었다 (Table 1) [10]. 문헌에서는 원발성 간 림프종 환자의 중앙 생존 기간을 163개월, 5년 생존율 77%, 10년 생존율을 59%로 보고하였으며, 치료 방법에 따른 생존 기간의 차이는 명확하지 않았다[9].

이번 증례의 특징은 특이 병력이 없던 환자에서 상대적으로 드문 질환인 췌장 신경내분비종양과 함께 간에 국한된 원

**Table 1. Characteristics of all reported cases of primary hepatic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (including the present case)**

Features	Total cases (n = 69)
Age (years)	62 (36-85)
Sex	
Male	29
Female	19
Unknown	21
Ethnicity	
European	35
East Asian	28
American	6
Symptoms	
Asymptomatic	36
Mild elevation of liver enzymes	4
Abdominal pain	2
Underlying liver disease	
Hepatitis B virus	10
Hepatitis C virus	14
Primary biliary cirrhosis	4
Other hepatitis	5
Concomitant disease	
Malignancy	11
Autoimmune disease	7
Tumor diameter (cm)	3.5 (0.7-9.0)
Tumor number	
Solitary	40
Multiple	10
Ann Arbor stage	
I	49
II	2
IV	4
unknown	14
Treatment	
Surgery	16
Surgery + chemotherapy	10
Surgery + radiotherapy	1
Surgery + rituximab	8
Chemotherapy	2
Radiotherapy	2
Chemotherapy + radiotherapy	1
Liver transplantation	4

Age and tumor diameter are shown as median values, and the range is shown in parenthesis. The number of patients corresponding to each variable is shown.



발성 림프종이 발생하였다는 점으로 그 증례가 극히 드물다. 이는 췌장 신경내분비종양 환자에서 간 병변이 동반된 경우, 다른 질환이 동반될 수 있으므로 신중한 진단적 접근이 필요함을 시사한다. 따라서 췌장 신경내분비종양에 대한 진단 중 원발 병변과 상이한 영상 소견이 관찰되는 경우 조직 검사를 포함한 적극적인 검사를 고려하여야 하겠다. 환자는 수술 후 급성 합병증 없이 퇴원하였고 원발성 간 림프종에 대해서는 외래에서 추적 관찰하며 향후 치료 방침을 결정할 예정이다.

## 요 약

췌장 신경내분비종양 중 일부는 발견 초기부터 전이가 동반되어 발견될 수 있으며, 그중 간 전이가 가장 흔하다고 알려져 있다. 하지만 다른 질환이 췌장 신경내분비종양과 동반될 수 있으므로, 신중한 접근이 필요하다. 특히 검사 중 원발 병변과 상이한 영상 소견이 관찰되는 경우 조직 검사를 포함한 적극적인 검사를 고려하여야 하겠다. 본 증례에서는 췌장 신경내분비종양에 동반된 원발성 간 림프종의 증례로, 원위부 췌장절제술 및 비장절제술 시행 후 원발성 간 림프종에 대하여 외래에서 추적 관찰하며 향후 치료 방침을 결정할 예정이다.

**중심 단어:** 췌장; 신경내분비종양; 비호지킨림프종

## REFERENCES

1. Wick MR, Graeme-Cook FM. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: a current summary of diagnostic, prognostic, and differential diagnostic information. *Am J Clin Pathol* 2001;115 Suppl:S28-S45.
2. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer* 2016;139:2679-2686.
3. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol* 2012;2012:973946.
4. Miyashita K, Tomita N, Oshiro H, et al. Primary hepatic peripheral T-cell lymphoma treated with corticosteroid. *Intern Med* 2011;50:617-620.
5. Yang XW, Tan WF, Yu WL, et al. Diagnosis and surgical treatment of primary hepatic lymphoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:6016-6019.
6. Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics* 2010;30:1445-1464.
7. Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2014;55:389-398.
8. Masood A, Kairouz S, Hudhud KH, Hegazi AZ, Banu A, Gupta NC. Primary non-Hodgkin lymphoma of liver. *Curr Oncol* 2009;16:74-77.
9. Ugurluer G, Miller RC, Li Y, et al. Primary hepatic lymphoma: a retrospective, multicenter rare cancer network study. *Rare Tumors* 2016;8:6502.
10. Dong S, Chen L, Chen Y, Chen X. Primary hepatic extra-nodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6305.