대한두경부종양학회지
제 20 권 제 2 호 2004

하인두에 발생한 신경내분비성 소세포암종 1예

순천향대학교 의과대학 이비인후과학교실
고윤우 · 이종대 · 변장열 · 이재용

= **Abstract** =

A Case of Neuroendocrine Small Cell Carcinoma Arising from the Hypopharynx

**Yoon Woo Koh, M.D., Jong Dae Lee, M.D.,
Jang Yul Byun, M.D., Jae Yong Lee, M.D.**

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Neuroendocrine carcinomas are rare neoplasms of the hypopharynx. Neuroendocrine neoplasms are divided into four main types : carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma and paraganglioma. The diagnosis is primarily based on light microscopy and should be confirmed by immunohistochemical investigation. Small cell neuroendocrine carcinoma of the hypopharynx is extremely uncommon tumor and surgical results for this tumor have been disappointing. Chemotherapy and radiotherapy currently appear the most effective forms of therapy. We report our case of small cell neuroendocrine carcinoma of the hypopharynx with the brief review of literatures.

KEY WORDS : Carcinoma · Neuroendocrine · Hypopharynx.

서 론

신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma)은 신경능선(neural crest)에서 기원하는 신경내분비세포(neuroendocrine cell)에서 기원하는 종양으로 상피기원(epithelial origin) 또는 신경기원(neural origin)으로 구분되어 진다. 전자에는 유암(carcinoid), 비전형적 유암(atypical carcinoid), 소세포암(small cell carcinoma)이 속하며 후자에는 부신경절종(paraganglioma)이 속한다[1-3]. 조직학적으로 신경내분비암종은 전자현미경상 신경분비과립(neurosecretory granule)이 확인되고 면역조직화학염색상 신경내분비표지자(neuroendocrine marker)들이 양성으로 나오는 공통점을 가진다. 각 유형의 분류는 기본적으로 광학현미경을 통한 조직검사로 이루어지며 면역조직화학염색을 통하여 확진할 수 있다[3)4)]. 각 유형에 따라 예후에 있어서 큰 차이가 나므로 치료 시작전 각 유형의 확진이 매우 중요하다[4)]. 즉 소세포암종의 경우 분화가 불량하여 예후가 가장 나쁜 것으로 알려져 있다[2)3)].

두경부영역에 발생하는 신경내분비암종은 매우 드문 것으로 알려져 있지만 그 중에서도 후두가 호발부위로서 현재까지 약 500예 이상이 보고되고 있다. 그러나 후두에 비해 하인두에 발생하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있으며 국내에서도 후두 및 비강 등에 발생한 경우가 보고되어 있지만[5)6)] 하인두에 발생한 신경내분비성 소세포암종이 보고된 바는 없다. 저자들은 경부전이를 동반한 이상와에 발생한 신경내분비성 소세포암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

교신저자 : 고윤우, 420-021 경기도 부천시 원미구 중동 1174
순천향대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (032) 621-5438 · 전송 : (032) 621-5016
E-mail : ywkohent@schbc.ac.kr

증 례

64세 남자환자로 내원 10일전부터 발생한 배뇨장애를 주

소로 타병원 내원하여 검사 중 우연히 우측 경부의 종괴가 발견되어 세침흡인세포 검사상 악성으로 진단되어 본원으로 전원되었다. 과거력상 특이병력은 없었으며 내원당시 환자는 애성과 연하장애를 호소하였다. 이학적 소견상 우측 이상와에 4×2cm 크기의 중심에 궤양을 동반한 외장성 종괴가 관찰되었으며 우측 성대마비 소견이 동반되어 있었고, 우측 경부 level Ⅱ와 Ⅲ에 걸쳐 약 3×3cm 및 1cm 크기의 단단하고 가동성이 있는 림프절이 촉진되었다. 경부 전산화단층촬영상 우측 이상와와 성문상부 부위에 불규칙하게 조영증강되는 연부조직음영의 종괴가 관찰되었으며 이 종괴는 후두개, 후두개전공간 및 우측 피열후두개주름을 침범하고 있었다. 또한 불규칙한 변연부 조영증강을 보이는 괴사성 림프절이 우측 level Ⅱ, Ⅲ 및 기관식도구부위에서 관찰되었다(Fig. 1). 흉부단순촬영, 식도조영술, 복부 초음파, 전신골주사 검사상 특이소견은 관찰되지 않았다. 외부병원에서 시행한 세침흡인세포검사로는 악성을 의심하는 소견 외의 정보를 얻을 수는 없었으며 하인두에 발생한 악성종양 진단하에 수술 및 술후 방사선치료를 계획하였다. 부분마취하에 기관절개술을 시행한 후 후두직달경하에 우측 이상와 부위의 종괴에서 시행한 동결절편생검상 저분화성의 편평상피세포암으로 보고되어 후두전적출술, 부분인두절제술, 우측 변형적 경부곽청술, 좌측 외측 경부청소술, 우측 갑상선엽 절제술과 기관주위 림프절절제술을 시행하였고 하인두의 결손부위를 요골측 전박유리피판술을 이용하여 재건하였다(Fig. 2). 술후 원발병소와 전이성 림프절에 대한 병리조직검사상 H-E 염색에서는 전반적으로 둥글고 과형성된 핵과 뚜렷하지 않은 핵소체를 가진 저분화성의 세포들로 구성되어 있었으며(Fig. 3A) 면역조직화학염색상 NSE(neuron specific enolase), PGP 9.5(protein gene product 9.5)에 전반적인 양성소견을 보였고(Fig. 3B and C), CK(cytoke-

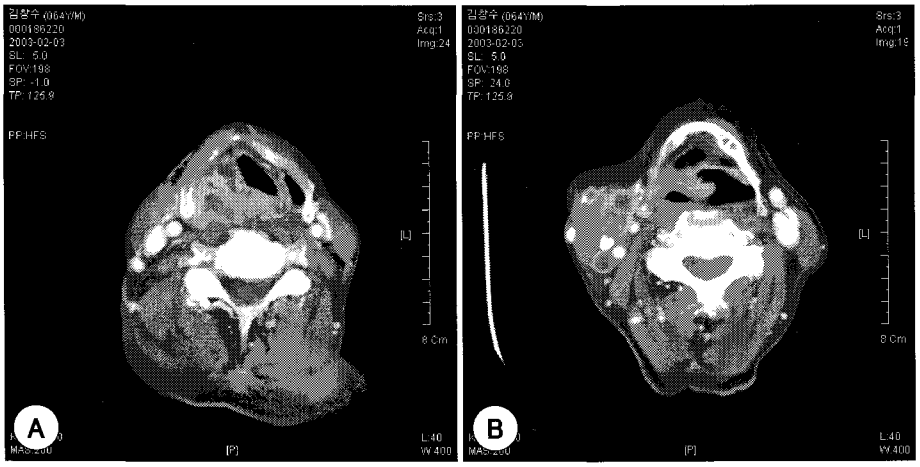

Fig. 1. Preoperative Neck CT scan shows a irregular margin-encircling mass with irregular density in right pyriform sinus(A) and multiple, irregularly enhanced necrotic lymph nodes in right level II and III(B).

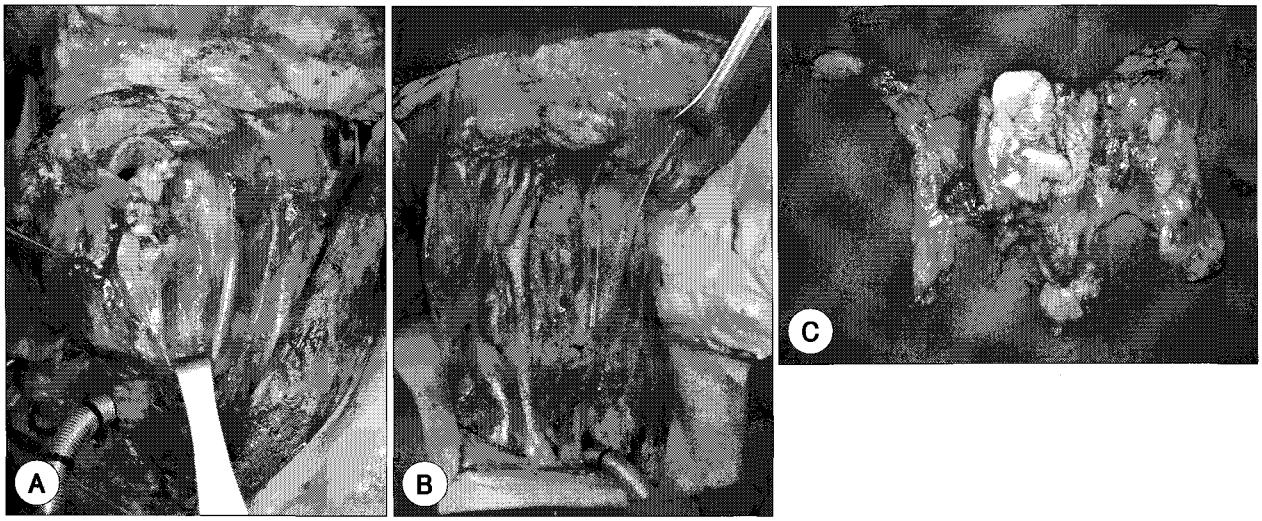

Fig. 2. Photograph of intraoperative findings. A : Note that there is ulcero-fungating mass in right pyriform sinus after pharyngotomy. B : Surgical defect after performing modified radical neck dissection(Rt), lateral neck dissection(Lt), paratracheal lymph node dissection(Rt), total laryngectomy and partial pharyngectomy. C. Note that surgical specimen contains a large exophytic mass with central ulceration in right pyriform sinus and neck dissection specimen.

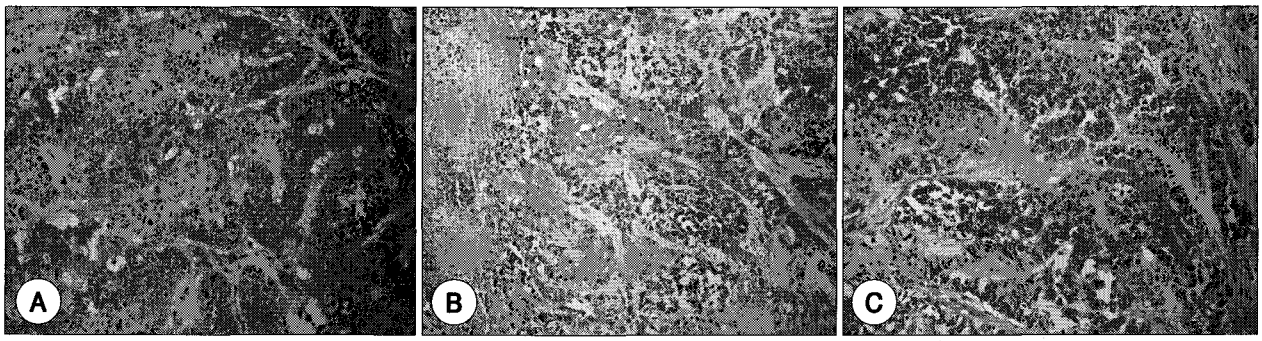

Fig. 3. Histopatholgic findings. A. Note that the tumor of trabecular growth contains small cells with round, hyperchromatic nuclei and inconspicuous nucleoli (H & E stain, ×200). B & C. Note that immunohistochemical stains for NSE (B) and PGP 9.5 (C) were positive respectively (×200).

ratin)에는 국소적인 양성소견, SNP(synaptophysin), Chromogranin, S-100 단백질, Vimentin, CD56 등에는 음성소견을 보여 신경내분비성 소세포암종으로 진단되었다. 술후 병리조직학적으로 우측 level Ⅱ에서 4개, 기관주위 림프절에서 1개의 경부 림프절전이가 확인되었다. 술후 5,580 cGy의 방사선치료를 시행하였으며 환자 및 보호자의 거부로 항암요법은 시행하지 않고 술후 16개월째인 현재까지 재발소견없이 외래 추적관찰중이다.

고 찰

두경부에 발생하는 신경내분비암종은 매우 드물지만 후두가 두경부영역에서는 가장 흔한 호발부위로 1969년에 Goldman 등[7]이 후두에 발생한 신경내분비암종을, 1972년에 Olofsson 등[8]이 후두에 발생한 신경내분비성 소세포암종을 처음 보고하였다. 그러나 후두와는 달리 하인두에서의 발생은 극히 드물어서 1980년에 Ferlito 등[9]이 처음 보고하였으나 국내에서의 발생보고는 없다.

신경내분비암종의 유형에 대한 분류는 저자에 따라 다양하여 Woodruff 등[10]은 대세포암(large cell carcinoma)과 소세포암으로, Wenig 등[11]은 각각 고분화(well differentiated), 중등도 분화(moderately differentiated), 저분화(poorly differentiated)의 신경내분비암종으로, Ferlito 등[12]은 전형적 유암, 비전형적 유암, 소세포암으로 분류하였고, 소세포암을 다시 세분하여 귀리세포(oat cell)형, 중간세포(intermediate cell)형, 복합세포(combined cell)형으로 분류하였다. 최근 WHO(World Health Organization)의 상기도종양 분류에 의하면 신경내분비암종은 유암, 비전형적 유암, 소세포암과 부신경절종으로 분류된다[2].

진단은 기본적으로 광학현미경으로 이루어지며 면역조직화학염색에서 상피성 표지와 일반적인 신경내분비성 표지를 확인함으로 확진할 수 있다[3)4)]. 유암은 후두나 하인두에는 매우 드물게 발생하여 후두에 발생하는 신경내분비성 종양 중 빈도가 가장 낮은 것으로 알려져 있다[11]. 조직학적으로 규칙적인 핵을 가진 단일 세포들로 구성되며 로제트양(Rossette-like) 구조를 형성하기도 한다. 은친화(argyrophil) 염색에서 대개 양성을 보이며 가지세포질돌기(dendritic cytoplasmic process)를 소유하기도 한다. 전자현미경상에서는 수많은 세포질 dense-core 신경분비과립이 관찰된다. Chromogranin에 대한 면역조직화학염색상 항상 양성이다. 비전형적 유암은 증가된 유사분열소견과 핵의 다형성(nuclear pleomorphism) 그리고 상대적으로 적은 신경분비과립에 의해 유암과 구별된다[10)11)]. 또한 비전형적 유암은 부신경절종이나 갑상선의 수질암종과 구별이 되어야 한다[10].

소세포암은 신경내분비암종 중 가장 악성도가 높은 것으로 알려져 있다[11]. 조직학적으로 세포질이 적고 원형이나 난원형의 과다염색핵(hyperchromatic nucleus)을 가진 작고 다형성의 세포들이 촘촘히 배열된 둥지형태를 이루는 것으로 알려져 있다. 또한 괴사, 높은 유사분열비율, 그리고 수많은 세포자멸사체(apoptotic bodies)가 관찰되는 것이 특징이다. 유암이나 비정형성 유암과는 달리 전자현미경상에서 적은 dense-core 신경분비과립들이 관찰되며 면역조직화학염색상에서도 chromogranin에 대해 대개 음성으로 나타난다. 그외 NSE, PGP 9.5, CEA(carcinoembryonic antigen), Calcitonin 등에 양성소견을 보임에 따라 확진할 수 있다[1)3)4)]. 본 증례에서도 H-E 염색상에서 둥글고 과형성된 핵과 뚜렷하지 않은 핵소체를 가진 저분화성의 세포들로 구성되어 있었으며 면역조직화학염색상에서도 NSE와 PGP 9.5에 대해서는 양성이었으나 chromogranin 등에는 음성이었다.

부신경절종이 중년여성에 호발하는 것을 제외하면 음주력과 흡연력이 있는 남성에 주로 호발하며 50세에서 80세 사이 환자에 주로 이환된다[4]. 후두에 발생한 신경내분비암종의 예들은 주 증상이 애성과 연하장애인 것으로 알려져 있으며 신경내분비암종은 부신경절종을 제외하면 때때로 방종양성(paraneoplastic) 증후군을 나타내기도 한다[3].

신경내분비암종은 조직학적 분류에 따라 상이한 치료와 예후를 보이므로 병리조직학적으로 정확한 분류가 적절한 치료를 위해 매우 중요하다[1)3)4)]. 유암과 부신경절종은 보존적 수술로 충분하며 진단 당시에 경부 림프절전이가 없다면 예방적 경부청소술은 필요하지 않다. 비전형적 유암 역시 수술적 치료가 근간이며 경부림프절전이의 가능성이 높아서 예방적 경부청소술이 시행되어야 한다. 소세포암종은 진단 당시 50% 이상에서 경부림프절 전이가 동반되며 치료시작 전 원격전이에 대한 세심한 검사가 선행되어야 한다. 수술적 치료가 만족스럽지 못하기 때문에 항암화학요법과 방사선 치료가 현재까지 가장 효과적인 치료로 알려져 있다[3)4)]. 예후는 유암과 부신경절종이 수술적 치료로 거의 완치되며 비전형적 유암은 5년 생존율이 48% 정도이고, 소세포암종은 5년 생존율이 10% 정도로 극히 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다[4)]. 본 증례의 경우 술전 세침흡인세포검사와 동결절편조직검사상 저분화성의 편평상피세포암종으로 진단되어 수술적 치료를 시행하였으며 술후에 항암화학요법 및 방사선치료를 권유하였으나 경제적인 이유로 방사선치료만 시행하였다. 현재까지는 재발소견없이 외래추적관찰 중이다.

중심 단어 : 암종 · 신경내분비 · 하인두.

References

1) Overholt SM, Donovan DT, Schwartz MR, Laucirica R, Green LK, Alford BR: *Neuroendocrine neoplasms of the larynx. Laryngoscope. 1995;105:789-794*

2) Ferlito A, Rosai J: *Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1991;53:185-187*

3) Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A: *Neuroendocrine neoplasms of the larynx: diagnosis, treatment and prognosis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2002;64:108-113*

4) Ferlito A, Barnes L, Rinaldo A, Gnepp DR, Milroy CM: *A review of neuroendocrine neoplasms of the larynx: update on diagnosis and treatment. J Laryngol Otol. 1998;112:827-834*

5) Kang JM, Lee HY, Lee KS, Ko SY: *Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity. Korean J Otolaryngol. 2003;46:164-167*

6) Joo JB, Yoo SJ, Nam SY, Kim SY: *The non-squamous cell cancers of the larynx. Korean J Otolaryngol. 2001;44:1195-1205*

7) Goldman NC, Hood CI, Singleton GT: *Carcinoid of the larynx. Arch Otolaryngol. 1969;90:64-67*

8) Olofsson J, Van Nostrand AW: *Anaplastic small cell carcinoma of larynx. Case report. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1972;81:284-287*

9) Ferlito A, Polidoro F: *Simultaneous primary oat cell carcinoma (apudoma) and squamous cell carcinoma of the hypopharynx. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1980;42:146-157*

10) Woodruff JM, Huvos AG, Erlandson RA, Shah JP, Gerold FP: *Neuroendocrine carcinoma of the larynx. A study of two types, one of which mimics thyroid medullary carcinoma. Am J Surg Pathol. 1985;9:771-790*

11) Wenig BM, Hyams VJ, Heffner DK: *Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx. A clinicopathologic study of 54 cases. Cancer. 1988;62:2658-2676*

12) Ferlito A, Friedmann I: *Review of neuroendocrine carcinomas of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1989;98:780-790*