

## 후두에 발생한 신경 내분비암종 3예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

여남경 · 최승호 · 김상운 · 남순열

= Abstract =

### Three Cases of Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx

Nam-Kyung Yeo, MD, Seung-Ho Choi, MD, Sang Yoon Kim, MD and Soon Yuhl Nam, MD

Department of Otorhinolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Although primary neuroendocrine carcinomas (NEC) are uncommon tumors of the larynx, they represent the most common nonepidermoid malignancy of this organ. Whereas typical carcinoid tumors and small-cell carcinomas occur very rarely in the larynx, the majority of laryngeal NEC belong to a broad intermediate group between these two extremes of NEC. Through many case studies, a major portion of clinicopathologic characteristics of laryngeal NEC have been revealed; however, the histogenesis of laryngeal NEC is still unknown. The only well-documented normal neuroendocrine structures of the larynx are paraganglions, but the incidence of laryngeal paragangliomas are much lower than that of NEC. Here, we report on three cases of NEC affecting the larynx and the results of searching for neuroendocrine cells in non-neoplastic larynx tissue.

KEY WORDS : Neuroendocrine carcinoma · Larynx.

## 서론

후두에 발생하는 신경내분비암은 매우 드문 질환으로 1955년 Blanchard와 Saunders에 의해 처음으로 기술된 이후로 간헐적인 보고가 되고 있다.<sup>1)</sup> 발생빈도가 드물고 증상적으로 후두암 중 가장 흔한 편평세포암과 거의 차이가 없기 때문에 임상경험이 부족하여 초진 시 양성종양으로 간과하거나 편평세포암으로 오인되기 쉬우므로 병리 조직학적 진단에도 세심한 주의가 필요하다.<sup>2)</sup> 최근 저자들은 애성을 주소로 내원하여 조직검사에 의해 신경내분비암으로 확진된 3예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

### 1. 증례 :

67세 남자 환자로 3개월 간 지속된 애성을 주소로 내원

하였다. 이학적 검사상 우측 진성대에 mass 소견 보였으며 우측 level III에 2×3cm 크기의 경성 종괴가 촉진되었다. 경부자기공명영상에서 우측 성문에서 성문하부까지 이르는 mass와 우측 level III에 2cm 크기의 전이성 경부종괴 보였으나 원격전이의 소견은 보이지 않았다. 골주사, 복부초음파촬영, 양전자사출단층촬영술(Positron Emission Tomography) 검사에서도 전이 소견은 관찰되지 않았다. 후두미세현미경을 이용한 조직 검사상 synaptophysin, chromogranin, calcitonin, cytokeratin에 양성을 보이는 세포암으로 진단 되었다. 수술 전 병기는 T2N1M0로 우측 수직후두부분적출술과 우측 제 1 형 변형 근치 경부절제술을 시행하였다. 병리 조직검사상 절제연은 깨끗하였으며, level III에 3개, level IV에 1개의 전이된 림프절 발견되었다. 술 후 방사선 치료 중 환자 요통 호소하여 시행한 뇌척수 자기공명영상에서 12번 흉추 및 1번 요추에 골전이와 간전이 발견되어 항암 화학요법과 방사선 병합요법 실시 하였으나 10개월 후 사망하였다.

### 2. 증례 :

66세 남자 환자로 2개월 간 지속된 목의 이물감과 음성 변화를 주소로 내원하였다. 후두내시경 검사상 후두개의 후두면 쪽으로 2×1cm sized mass 소견 보이고 있었고

논문접수일 : 2005년 5월 10일  
심사완료일 : 2005년 6월 10일  
책임저자 : 남순열, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1  
울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실  
전화 : (02) 3010-3710 · 전송 : (02) 489-2773  
E-mail : synam@amc.seoul.kr

(Fig. 1A) 경부 단층 촬영상 후두개에 주위와 좋은 경계를 가지는 분엽성의 덩어리가 보였고, 경부 림프절 전이 및 원격 전이의 소견은 보이지 않았다. 레이저 이용한 후두미세현미경수술로 종괴절제 시행하였고 병리 조직 검사상 synaptophysin, chromogranin, calcitonin에 양성을 보이는 중등도 분화의 신경 내분비암으로 진단되었다(Fig. 2). 6주간 6800Gray 방사선 치료 받았으나 잔류종괴 계속 있어 1개월 후 레이저 이용한 부분 후두개 절제술 시행하였다(Fig. 1B). 병리조직 검사상 최대 직경 0.4cm의 신경 내분비암으로 나왔고 절제연은 깨끗하였다. 술 후 병기 T2N0M0로 28개월 간 재발의 증거 없이 생존하고 있다.

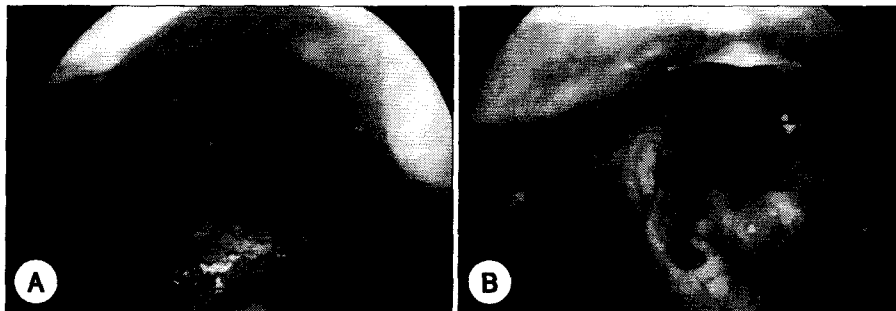
**3. 증 례 :**

58세 여자 환자로 9개월 간 지속된 애성이 있었으나 그 양 지내던 중 1개월 간 호흡곤란 심해져 타병원에서 기관 절개술 후 병리 조직검사상 성문하 소세포암으로 진단되어 본원으로 전원되었다. 후두 내시경 검사상 좌측 성문 하에서 기도를 거의 막고 있는 mass 소견 보이고 있었다. 경부 단층 촬영에서 좌측 성문에서 시작하여 기관의 윗부분까지 침범하고 있는 약 12cm sized mass 보이고 있었으며, 경부 림프절이나 원격전이의 소견은 보이지 않았다(Fig. 3). 골주사, 복부초음파촬영, 양전자사출단층촬영술 검사에서도 전이 소견은 관찰되지 않았다. 후두미세 현미경 이용한 조직검사 시행하였고 결과 CD 56, synaptophysin에 강한 양성을 보이는 소세포암 소견 보였다. 수술 전 병기는 T4a-

**Table 1.** Clinical features of patients with 3 cases of the laryngeal neuroendocrine carcinomas

	Chief complaint	Site	Subsite	Histology & Immunocytochemistry	Treatment	F/U (Mon)	Outcome
Case 1 (M/67)	Hoarseness	Glottis	True vocal cord	Neuroendocrine carcinoma, Poorly differentiated, Small cell type Calcitonin(+), CG(+), SP(+)	Hemilaryngectomy with MRND I, Rt +Chemotherapy +Radiotherapy	10	DOD
Case 2 (M/66)	FB sense in throat, Hoarseness	Supraglottis	Epiglottis	Neuroendocrine carcinoma, Moderately differentiated Calcitonin(+), CG(+), SP(+)	LMS with laser, Partial epiglottectomy with laser	28	NED
Case 3 (F/58)	Hoarseness, Dyspnea	Subglottis	Subglottis	Neuroendocrine carcinoma, Poorly differentiated, Small cell type Calcitonin(+), CG(+), SP(+)	Chemotherapy +Total laryngectomy +Radiotherapy	10	NED

CG : chromogranin, SP : synaptophysin, MRND I : modified radical neck dissection type I, LMS : laryngomicrosurgery, DOD : Dead of disease, NED : No evidence of disease



**Fig. 1.** Laryngoscopic findings of Case 2, moderate differentiated neuroendocrine carcinoma. A : Laryngoscopy shows a well-demarcated hyperemic lobulated submucosal mass bulging at the laryngeal surface of the epiglottis. B : After 1 month, partial epiglottectomy was done with the laryngomicrosurgery with laser due to remnant mass.



Fig. 2. Histologic features & immunohistochemistry findings of moderate differentiated neuroendocrine carcinoma. A : Nests and glandular structures of monotonous cells growing in the submucosal layer. B : Heterogenous calcitonin reactivity. C : Diffuse staining pattern for chromogranin.

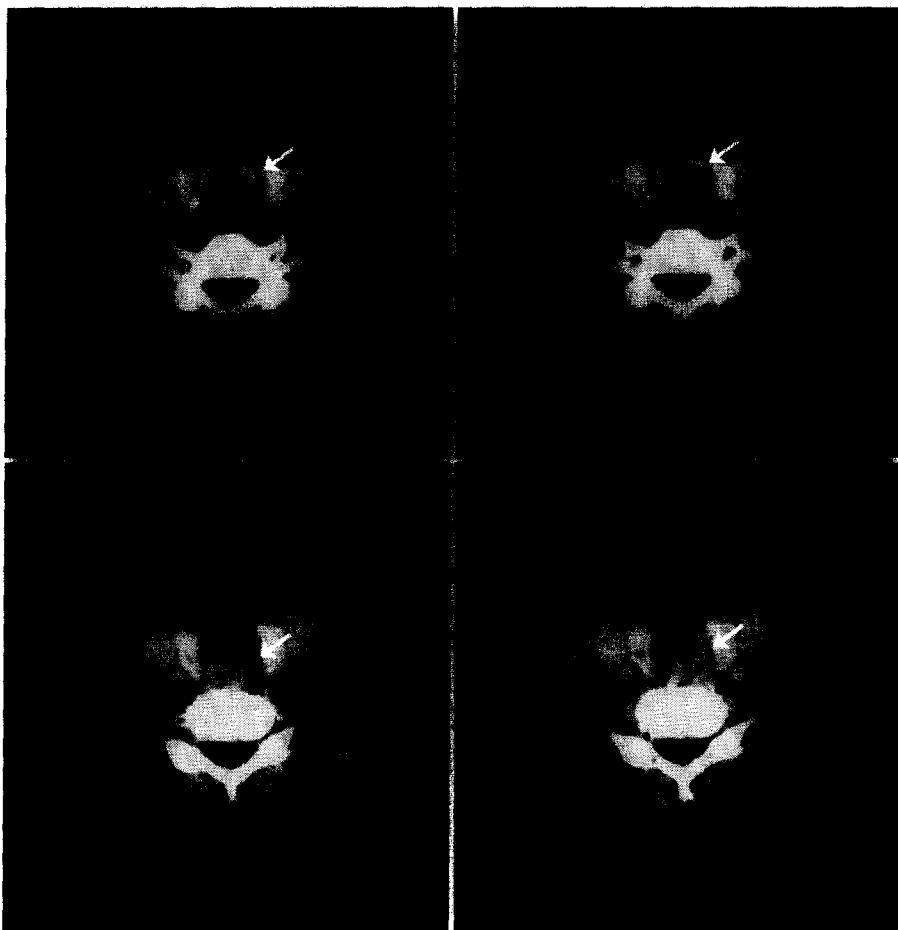


Fig. 3. Neck CT of Case 3, the huge enhanced mass from the left glottis to the upper trachea.

NOMO로 2차례 항암 화학요법에 반응 보이지 않아 후두 전절제술 시행하였으며, 술후 다병원에서 방사선 치료하고 10개월 간 재발의 증거 없이 생존하고 있다.

### 고 찰

신경외배엽성종양은 두경부를 비롯한 전신에 발생 가능하며 상피성 분화도를 보이는 그룹과 신경성 분화를 보이는

그룹으로 나뉜다. 후자는 paraganglioma 같은 병리학적으로 잘 정의된 종양들로 이뤄지며, 후두에서는 약 60예 정도로 발생한 것으로 보고되어 있다.<sup>1)</sup> 후두에 발생한 상피성 신경외배엽성 악성종양, 다시 말해 신경내분비암종은 드물긴 하지만 후두에 발생하는 비편평세포암종 중에는 가장 흔하다.<sup>3)</sup> 신경내분비암종의 아류형으로는 well-differentiated, moderately differentiated, and poorly differentiated NEC로 나뉘며, poorly differentiated NEC는 다시

small cell ca와 large cell ca로 나뉜다. 특히 moderately differentiated ca가 head & neck region에서 가장 흔하게 진단되며, 그 중에서도 후두에 흔하게 발생한다. poorly differentiated NEC의 small cell carcinoma는 타액선에서 흔하나 후두에서도 종종 관찰되며, large cell carcinoma는 후두에서는 거의 보고되고 있지 않다.<sup>4)</sup>

후두 신경내분비 암종의 증상은 기본적으로 편평세포암 종과 같은 양상을 보인다. 성문을 침범한 경우에는 초기에 애성을 나타내고 병변이 커지면서 호흡곤란을 유발할 수도 있다. 성문하부 병변은 천명의 형태로 나타나며 심한 경우에는 초기에도 기도폐색이 올 수도 있고, 성문상부 병변은 연하곤란, 연하통, 이통, 애성, 호흡곤란 등의 여러 증상으로 나타날 수 있다.<sup>5)</sup> 따라서 이와 같은 초기 증상의 다양성은 병리조직학적 기원세포의 종류보다는 원발병소에 따라 좌우된다고 할 수 있다.

Well differentiated NEC는 typical carcinoid tumor라고도 불리며 피열연골 및 피열후두개 주름 등의 성문상부를 주로 침범한다. El-Naggar와 Batsakis<sup>6)</sup>의 보고에 따르면 13명의 Well differentiated NEC 환자중 한 명은 병으로 사망하였고, 3명은 간, 골, 림프절, 피부 전이를 보였으며 그럼에도 불구하고 이들은 진단 후 4년에서 8년까지 생존하는 결과를 보였다.

Moderate differentiated NEC는 후두에서 가장 흔한 내분비세포 암종으로<sup>7,8)</sup> 남자에 더 많이 생기며, 흡연자에게 많은 빈도를 보인다. 광학현미경 상 암세포는 등지 또는 새끼줄 모양의 성장패턴을 보이며 면역조직화학검사상 synaptophysin, cytokeratin, chromogranin, calcitonin, carcinoembryonic antigen(CEA)에 양성을 나타낸다. 수술적 절제가 일차적 치료다. Woodruff와 Senie<sup>9)</sup>의 127예 review에 따르면 43%에서 림프절 전이, 22%에서 피부 및 피하조직 전이, 44%에서 원격전이 소견을 보였다. 5년 생존율은 48%이며, 10년 생존율은 30%이다. 방사선 치료는 생존율의 향상에 중요한 영향을 미치지 못하기 때문에 방사선에 민감한 반응을 보이는 편평상피세포암과의 감별이 아주 중요하다고 할 수 있다. 다른 항암치료에 대한 반응은 아직 보고된 바 없다.

Poorly differentiated NEC는 신경내분비 분화도에 따라 미분화성의 소세포암과 대세포암으로 나뉜다. 후두에 발생하는 소세포암은 드문 것으로 보고되고 있으며, Gnepp<sup>10)</sup>에 따르면, 75%는 광범위한 전이로 인해 사망한다고 한다. 5년 생존율은 폐소세포암과 비슷하다. 남자에 많이 발생하며, 대부분은 심한 흡연자들이다. 분화도가 좋지 않기 때문에 면역조직화학 염색의 가치는 제한적이다. 때로 chromo-

granin, neuron-specific enolase, calcitonin, adrenocorticotrophic hormone,  $\beta$ -endorphin, gastrin-secreting polypeptide, carcinoembryonic antigen에 양성을 보이기도 한다.<sup>11)</sup>

동물을 이용한 후두 신경내분비 세포에 대한 세부적인 연구가 있었는데 예로 유<sup>12)</sup> 등은 고양이<sup>12)</sup>의 후두 상피 내에 양극성의 신경 내분비 세포의 존재를 증명하였다. 신경 내분비 세포는 주로 성문하 영역에서 발견되었으며, calcitonin gene-related peptide(CGRP), substance P(SP), 5-hydroxytryptamine, protein gene product 9.5(PGP9.5), neuron-specific enolase, contained electron-dense coated vesicles와 면역 반응을 나타내었다. Yamamoto<sup>13)</sup> 등도 쥐의 후두 상피세포에서 신경 상피 세포 유사한 세포의 존재를 보여 주었다.

후두 신경 내분비암종의 기원에 대해 아직 밝혀지지 않은 부분으로 전통적인 편평상피세포암과 같이 분자 생물학적 접근이 시도되고 있다. 몇 예에서 p53의 과발현을 보여준 연구도 있었지만<sup>14)</sup> 신경 내분비암 발생과정에 있어서 신경 내분비암과 과흡연자, 노령 및 p53과의 연관성은 아직 더 많은 다단계의 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 저자들은 최근 소세포암 2예와 중등도 분화의 신경내분비암 1예에 총 3예의 신경내분비암종에 대해 경험하였으며 이들은 광학현미경적, 면역조직화학적 검사상 신경내분비암종의 전형적인 양상을 보였다. 후두의 신경내분비암은 흔치 않은 악성 종양이고 사실 상 수술 전에 진단을 하기 어려우나 진단과 치료에 대한 개념을 숙지하고 있는 것이 필요하다. 특히 소세포암의 경우 광범위 전이율이 높고 방사선 치료에 반응이 좋지 않아 조직검사를 통한 조기 진단이 무엇보다 중요하다고 볼 수 있겠다.

**중심 단어** : 신경 내분비암 · 후두.

**REFERENCES**

- 1) Ferlito A, Barnes L, Rinaldo A, Gnepp DR, Milroy CM. A review of neuroendocrine neoplasm of the larynx: update on diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol* 1998;112:827-34.
- 2) Joo JB, Yoo SJ, Nam SY, Kim SY. The Non-Squamous Cell Cancers of the Larynx. *Korean J Otolaryngol* 2001;44:1199-205.
- 3) Woodruff JM, Huvos AG, Erlanson RA. Neuroendocrine carcinomas of the larynx. A study of two types, one of which mimics thyroid medullary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1985;9:771-90.
- 4) Stacey E, Mills, Robert E. Neuroectodermal Neoplasms of the Head and Neck with Emphasis on Neuroendocrine Carcinomas. *Mod Pathol* 2002;15:264-78.
- 5) Cho SH, Kim HT, Kim MS, Sun DI, Lee DH, Jung MK, et al. The Non-Squamous Cell Tumors of the Larynx. *Korean J Otolaryngol* 1998;41:918-24.
- 6) El-Naggar AK, Batsakis JG. Carcinoid tumor of the larynx. A critical review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991;53:

- 188-93.
- 7) Wenig BM, Gnepp DR. *The spectrum of neuroendocrine carcinomas of the larynx. Semin Diagn Pathol* 1989;6:329-50.
  - 8) Wenig BM, Hyams VJ, Heffner DK. *Moderated differentiated neuroendocrine carcinomas of the larynx. A clinicopathologic study of 54 cases. Cancer* 1988;62:2658-79.
  - 9) Woodruff JM, Senie RT. *Atypical carcinoid tumor of the larynx. A critical review of the literatures. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991;53:194-209.
  - 10) Grepp DR. *Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx. A critical review of the literatures. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53:210-9.
  - 11) Soussi AC, Benghiat A. *Neuroendocrine tumors of the head and neck. J Laryngol Otol* 1990; 104:504-7.
  - 12) Yu YC, Miyazaki J, Shin T. *Neuroendocrine cells in the cat laryngeal epithelium. Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:287-93.
  - 13) Yamamoto, Kusakabe T, Hayashida Y. *Laryngeal endocrine cells: topographic distribution and adaptation to chronic hypercapnic hypoxia. Histochem Cell Biol* 2000;114:277-82.
  - 14) Chung JH, Lee SS, Shim YS, Kim SY, Nam SY, Kim DH, et al. *A study of Moderated differentiated neuroendocrine carcinomas of the Larynx and an Examination of Non-Neoplastic Larynx Tissue for Neuroendocrine cells. Laryngoscope* 2004; 114:1264-70.