

냉동치료로 치료된 비전형적 기관지 유암종 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

김혜옥, 김세중, 이승현, 이은주, 허규영, 이승룡, 이상엽, 김제형, 신 철, 심재정, 인광호, 강경호, 유세화

A Case of Atypical Bronchial Carcinoid Treated by Cryotherapy

Hye Ok Kim, M.D., Ph.D., Se Joong Kim, M.D., Ph.D., Seung Hyeun Lee, M.D., Eun Joo Lee, M.D., Ph.D., Gyu Young Hur, M.D., Ph.D., Sung Yong Lee, M.D., Ph.D., Sang Yeub Lee, M.D., Ph.D., Je Hyeong Kim, M.D., Ph.D., Chul Shin, M.D., Ph.D., Jae Jeong Shim, M.D., Ph.D., Kwang Ho In, M.D., Ph.D., Kyung Ho Kang, M.D., Ph.D., Se Hwa Yoo, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Bronchial carcinoid tumors are relatively uncommon neoplasms that are considered to be malignant tumors of low to intermediate grade. They are classified by pathologic features as typical or atypical carcinoids and have distinctly different prognoses and therapeutic options. Surgery is the treatment of choice in typical and atypical carcinoid tumors but the approach has been changing. Recently, several studies have described experiences using other technologies as adjuncts to bronchoscopic resection, technologies such as laser and cryotherapy with curative intent in endoluminal typical carcinoids. Here we present a case of atypical bronchial carcinoid that was treated with bronchoscopic cryotherapy.

Key Words: Carcinoid Tumor; Bronchoscopy; Cryotherapy

서 론

폐 기관지 카르시노이드 종양은 비교적 드문 질환으로, 신경내분비계 종양에 속하며 모든 폐 기관지 종양의 5% 이내를 차지하는 것으로 알려져 있다¹. 이들은 조직학적 특성에 따라 전형적 카르시노이드와 비전형적 카르시노이드 종양으로 분류되는데, 이에 따라 예후와 치료방법에 차이가 있다. 치료는 수술적 폐엽절제와 임파선 광청술이 원칙이지만, 최근 기관지 내에 국한된 전형적 카르시노이드 종양의 경우 기관지 내시경을 이용한 근치적 목적의 냉동치료나 레이저치료 또한 효과적인 것으로 보고되고 있다²⁻⁴. 기관지 내시경을 이용한 냉동치료의 효과는 전형

적 카르시노이드 종양에서 보고되었으나 아직까지 보다 공격적이고 불량한 예후를 보이는 것으로 알려진 비전형적 카르시노이드에서는 보고된 바가 없었다. 본 증례에서는 기저질환 및 전신상태가 불량하여 수술적 절제가 불가능한 비전형적 카르시노이드 종양을 내시경적 냉동치료를 이용하여 근치적으로 치료한 예가 있어 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 최○○, 66세, 남자

주 소: 객혈

현병력: 환자는 내원 20일 전부터 간헐적으로 발생한 객혈이 있어 본원 호흡기내과 외래를 방문하였다.

과거력: 환자는 만성 B형 간염으로 동네의원에서 경과 관찰하던 중 복부 초음파 검진에서 이상 소견이 관찰되어 본원에 내원하였으며, 간경변과 간세포암을 진단받고 간동맥 항암제 주입 및 색전술을 시행받을 예정이었다.

Address for correspondence: **Sung Yong Lee, M.D., Ph.D.**
Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Guro 2-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea
Phone: 82-2-2626-3030, Fax: 82-2-2626-1166
E-mail: syl0801@korea.ac.kr

Received: Apr. 20, 2011

Accepted: May 20, 2011

가족력: 특이사항은 없었다.

사회력: 40갑년의 흡연력 이외에 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 135/70 mm Hg, 맥박수 62회/분, 체온 36.6°C, 호흡수 16회/분이었으며 의식은 명료하였고 급성 병색은 없었다. 흉부진찰상 양쪽 호흡음이 감소되어 있었으나 수포음이나 천명음은 없었다. 심음은 정상이었고, 그 외 두경부 및 복부, 사지말단에 특이 소견은 보이지 않았다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사에서 혈색소 13.4 g/dL, 백혈구 7,400/mm³ (호중구 55.7%, 림프구 32.8%, 단핵구 6.8%), 혈소판 243,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사상 혈청 총 단백/알부민 7.4/4.2 g/dL, BUN/Cr 12/0.9 mg/dL, AST/ALT 56/23 IU/L, 총 빌리루빈 1.1 mg/dL이었고, 혈청 전해질 검사상 Na/K/Cl 141/4.5/98 mmol/L이었으며, 혈액응고검사서 프로트롬빈 시간(PT) 11.6 sec (INR 1.02), 활성부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 29.1 sec였다. 소변검사서 특이소견은 없었다. 종양표지자 검사서 AFP는 512.9 ng/mL, PIVKA 2,000 mAU/mL 이상으로 상승하였다.

폐기능 검사: 노력성 폐활량(forced vital capacity,

FVC) 2.47 L (정상 예측치 76%), 1초간 노력성 호기량 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 1.48 L (정상 예측치 67%), FEV₁/FVC 60%로 폐쇄성 폐질환이 동반되어 있음을 시사하였다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영상 특이소견은 보이지 않았다. 흉부 전산화 촬영에서는 양쪽 폐에 폐기종 소견을 보이고 있었고, 우측 기관지간의 원위부에 결절형태를 보이며서 뒤쪽 기관지 벽이 일부 두꺼워진 소견이 관찰되었으며(Figure 1A), 우측 간에서 10 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Figure 1B). 흉강 내 유의한 림프절 종대 소견은 관찰되지 않았다.

기관지내시경 및 병리 소견: 기관지내시경 검사상 우하엽 상분절 기시부에 용기성의 종괴(Figure 2A, B)가 관찰되어 조직검사를 시행하였다. 조직검사 결과 종양세포는 중앙에 위치하는 핵과 조밀한 과립성 세포질을 보이는 둥글고 균일한 세포로 구성되어 있었고, 이들은 등지를 형성하면서 섬유성 격막에 의해 분리되는 양상을 보였다. 10개의 고배율 시야당 8~9개의 유사분열을 보였으며, 면역화학염색 결과 synaptophysin, chromogranin A, CD56에 양성 소견을 보였다(Figure 3).

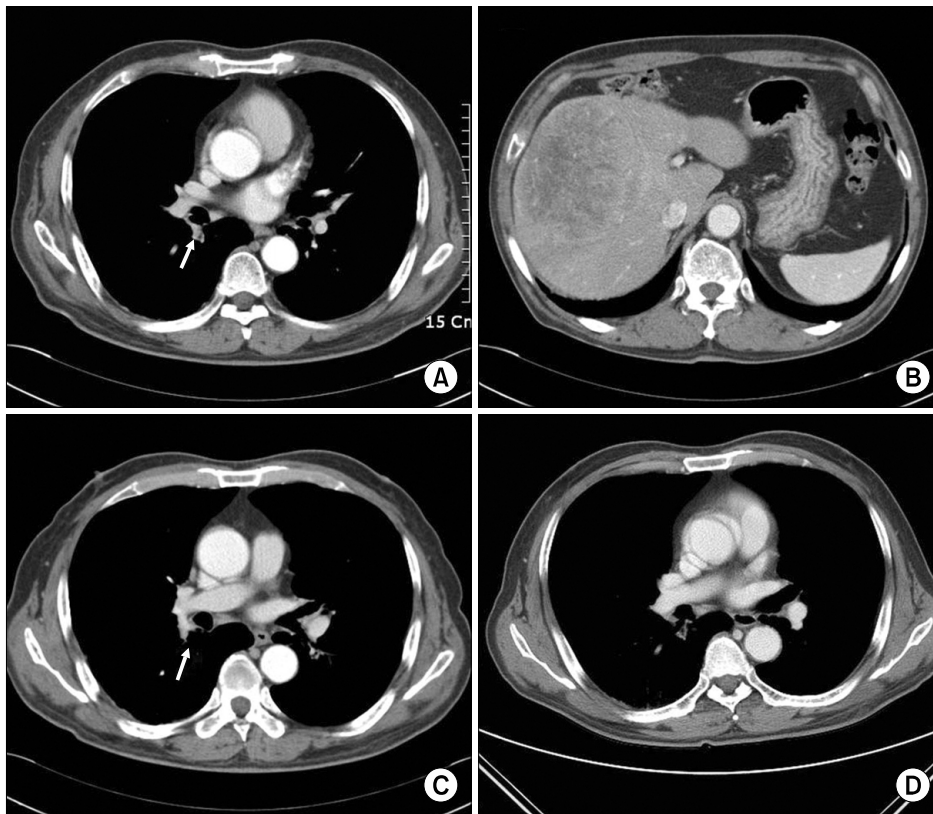


Figure 1. Chest CT demonstrated focal nodular bronchial wall thickening in distal bronchus inter-medius (arrow), just superior aspect of bifurcation of right middle lobe and lower lobe bronchus (A) and a huge mass in liver (B). There was some improvement in nodular lesion in superior segment of right lower bronchus after 9 months (C) and 12 months (D).

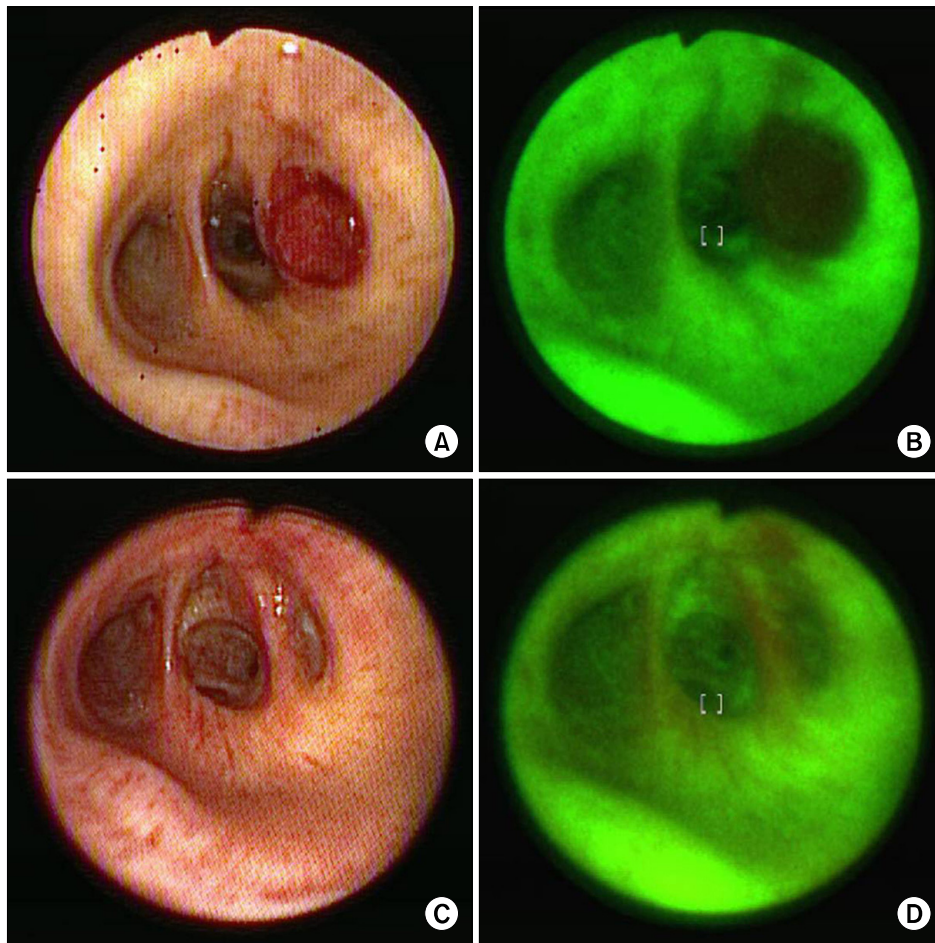


Figure 2. Bronchoscopic findings. (A) and (B) show the opening of superior segment of right lower bronchus was obstructed by fungating intraluminal mass. (C) and (D) show previous cryotherapy site was near completely healed and there was no evidence of recur after 1 year. (A), (C) are white light images and (B), (D) are autofluorescence images.

치료 및 경과: 비전형 유암종으로 진단되었으나 간경변, 간세포암 및 폐기종과 같은 동반질환으로 인해 환자가 수술적 치료를 시행하기에 부적합한 상태로 판단되었으며, 병변이 기관지 내벽에 국한되어 있고, 방사선 소견상 주위 임파선 종대나 타장기 전이 소견을 보이지 않아 기관지 내시경을 이용한 냉동치료를 시행하였다. 냉동치료 장비는 cryomachine (ERBE, Tubingen, Germany)과 flexible cryoprobe (length 80 cm, Diameter 2.2 mm, Length of Probe Tip 7 mm)를 사용하여 시행하였다. 수술 전 처치로 meperidine 25 mg과 atropine 0.5 mg을 주사한 뒤 lidocaine spray를 이용하여 환자의 구강 내 국소 마취를 시행하였으며, midazolam (0.07 mg/kg, iv)으로 환자의 의식하 진정을 유도하였다. Flexible bronchoscopy의 working channel을 통해서 cryoprobe를 삽입한 후, 유암종의 중심부에 cryoprobe tip을 위치하도록 하여 약 5~20초간 급속냉동을 시행하였다. 급속냉동 후 cryoprobe tip에 냉동되어 부착된 종양을 pulling out하면서 종양을

제거하였으며 추가로 급속 냉동 및 해동 과정을 2~3회 반복하였다. Cryoprobe tip은 -89°C 로 냉각되었고, N_2O (아산화질소) 가스를 냉매제(cryogen)로 사용하였다. 수술 후 특별한 합병증은 발견되지 않았고 환자는 간동맥 항암제 주입 및 색전술을 시행 받은 후 퇴원하였다. 냉동치료 후 3개월마다 기관지내시경을 시행하였고, 기관지내시경 소견(Figure 2C, D)에서는 재발이나 잔여 종양을 시사하는 기관지 내 병변은 관찰되지 않았으며, 냉동치료 수술 부위에서 시행한 조직 검사에서는 유암종을 시사하는 소견 없이 만성 염증 소견만 관찰되었다. 이후 3개월마다 시행한 흉부 전산화 촬영에서도 기관지나 림프절에 특별한 이상 소견을 보이지 않았으며(Figure 1). 지속적으로 경과 관찰하던 중 환자는 냉동치료 후 20개월 만에 간세포암 진행 및 이에 의한 간부전으로 사망하였다.

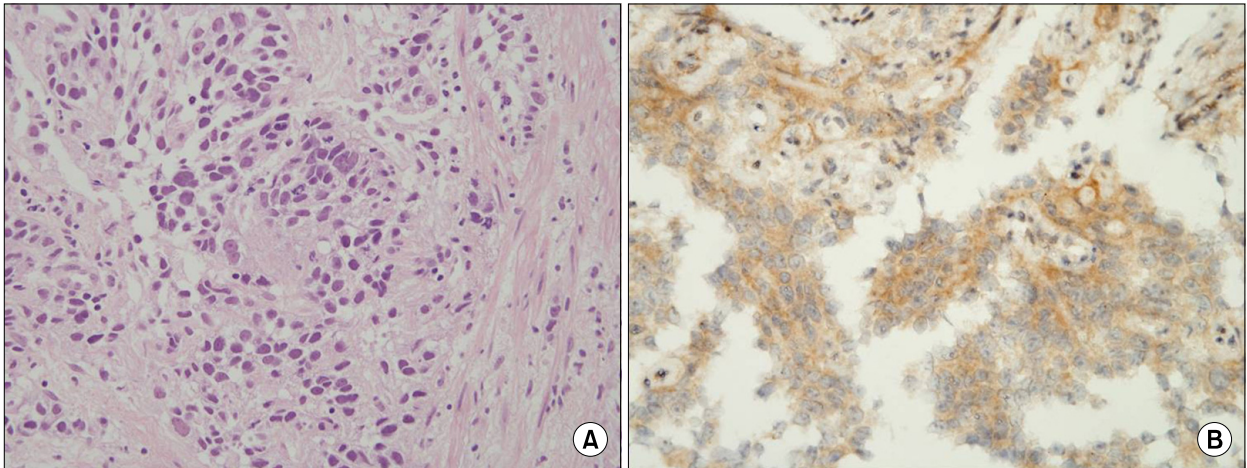


Figure 3. (A) The biopsied specimen from the bronchus showed nests of monotonous, round to oval cells with minimal nuclear atypism and prominent nucleoli. Some mitotic figures are found (H&E stain, $\times 400$). (B) These showed positive for CD56 immunohistochemical stain ($\times 400$).

고 찰

유암종은 폐 및 기관지에서 흔히 않게 발생하는 신경내분비 종양의 하나로, 폐 기관지 유암종은 전체 폐종양의 0.4~3% 정도를 차지하며, 전체 유암종의 25%를 차지하는 것으로 알려져 있다. 유암종은 병리 소견에 따라 전형적 유암종과 비전형적 유암종으로 분류되는데, 이는 임상양상과 예후에 의미 있는 차이를 보인다. 병리소견상 유사분열수가 2 mm³당 2개 미만이고 조직괴사 소견이 보이지 않으면 전형적 유암종으로, 유사분열수가 2~10개이면서 조직괴사나 세포구조의 손상이 동반될 경우 비전형적 유암종으로 분류되고 있다⁴⁵. 폐 기관지 유암종은 전체 폐암의 0.4~3% 정도를 차지하며, 전체 유암종의 25%를 차지하는 것으로 알려져 있다.

기관지 유암종은 발생연령이 다양하며 남녀에서 비슷한 비율로 발생하는 것으로 보고되고 있다. 1/3 정도를 차지하는 말초성 병변의 경우에는 무증상으로 우연히 발견되는 경우가 많으며, 본 증례와 같은 중심성 병변의 경우에는 기침, 객혈이나 반복된 폐렴 등의 증상을 동반하는 것이 일반적이다. 전형적 유암종의 경우 중심부 기관지에서 발현하는 경우가 많고, 비전형적 유암종은 기관지 말단부에서 발생하는 경우가 더 많은 것으로 보고되고 있으며, 연령이 증가할수록 비전형적 유암종의 비율이 증가하는 것으로 알려져 왔다.

카르시노이드 증후군은 기관지 연축, 설사, 피부 발적, 심장 판막 질환을 특징으로 하는 증상으로 비전형적 유암

종이나 간전이기가 있을 경우 발생률이 높은 것으로 알려져 있으나, 다른 장기에 발생한 유암종보다는 발생이 드물어 전체 폐 기관지 유암종의 2~5%에서 동반되는 것으로 보고되고 있다⁶.

흉부 엑스선과 전산화 단층촬영은 유암종의 진단에 유용하지만 기관지 내에 국한된 기관지 유암종의 경우에는 흉부 엑스선에서 발견되지 않는 경우가 있어 흉부 전산화 단층촬영과 기관지내시경 검사로 진단하게 된다. 흉부 전산화 단층촬영의 경우 기관지내 병변을 발견하는데 도움이 될 뿐 아니라 질병의 범위를 결정하고 임파선 침윤 여부를 확인하는데 필수적인 검사라 할 수 있다. 기관지 내시경 상 유암종은 표면이 매끈하고 혈관 과증식에 의해 붉은 빛을 띠는 점막으로 덮여 있는 소견을 보이며, 조직 검사시 대량 출혈을 유발하기도 한다. 기관지 내시경을 이용한 조직생검을 통해 폐 기관지 유암종을 70~80% 이상 진단할 수 있는데⁶ 조직학적으로 유암종 세포는 모양이 균일하고 약간 투명한 세포질을 함유하고 있으며, 비전형적 유암종의 경우 다형성 과색소의 핵을 가지며 유사분열이 보다 빈번한 특징을 관찰할 수 있다. CD56, chromogranin, synaptophysin과 같은 면역화학염색 소견은 진단에 도움을 준다.

자연경과는 조직형 및 임파선 침범 여부와 밀접한 관련이 있어서 전형적 유암종은 비교적 예후가 양호하고 기관성형술을 이용하여 절제 범위를 최소화한 수술방법으로 치료하였을 때에도 5년 생존율이 80% 이상으로 양호한 경과를 보이는 것으로 보고되고 있으나, 보다 공격적이고 전이가 흔하게 나타나는 것으로 알려진 비전형적 유암종

은 10년 생존률이 60% 이하로 보고되고 있다.⁷

치료는 수술을 통한 절제가 가장 효과적인 것으로 알려져 있으며 폐엽 절제술과 임파선 광청술을 시행하는 것이 일반적이다. 최근까지의 보고에 따르면, 기관지 내에 국한되어 발생한 전형적 기관지 유암종은 기관지내시경을 이용한 중앙제거를 시도해 볼 수 있는데, 대부분의 경우 중심부에 위치한 큰 기관지에서 발생하여 접근이 용이하고 임파선 침윤이나 타장기 전이가 드물기 때문이다. 최근 기관지 내에 발생한 전형적 기관지 유암종을 기관지내시경을 통해 제거한 후 잔존 종양을 치료하고 국소 재발을 방지하기 위해 추가적으로 Nd-YAG 레이저, 광역동치료 또는 냉동치료를 시행한 결과 대부분의 환자에서 국소 재발이나 잔존 종양이 발견되지 않았고 좋은 예후를 보였다는 몇몇 연구 결과가 보고되었다.⁴ 그러나 아직까지 이에 대한 연구는 제한적으로 이루어져 왔다.

냉동치료는 중심성 기도폐쇄로 인한 합병증이 발생하는 진행성 악성 종양 환자들에서 증상 완화 및 생존율을 향상시키기 위해 사용되고 있는 효과적인 중재적 시술의 하나로, 레이저치료나 전기소작술과 비교할 때 출혈, 천공, 기흉이나 endobronchial fire와 같은 시술관련 합병증의 발생위험이 낮으며, 시술 및 기계조작 방법이 간단하고 보다 낮은 비용으로 시술이 가능하다는 장점이 있다.^{2,4,8} 냉동치료는 유암종의 치료에 있어서도 기관지내시경을 이용한 중앙절제 후 국소 재발을 방지하기 위한 치료로 인정받고 있는데, 특히 유암종이 냉동에 보다 민감한 것으로 알려져 있으며 냉동 치료는 기관지나 기관지 연골의 손상을 유발하지 않는다는 점에서 최근 주목 받고 있는 치료방법이라 할 수 있다.⁴ 그러나 대부분의 경우 흉부 전산화 단층촬영에서 임파선 침윤이나 원격 전이를 동반하지 않은 전형적 유암종의 경우에만 냉동치료 및 기관지내시경을 이용한 절제가 이루어져 왔고 불량한 예후를 나타내는 것으로 알려진 비전형적 유암종의 경우 내시경이나 냉동치료와 같은 중재적 시술을 이용하여 유암종을 치료한 연구는 보고된 바 없었다.

본 증례에서는 흉부 전산화 단층촬영에서 뚜렷한 임파선이나 원격전이 소견이 동반되지 않았고 폐기종과 간경변이나 간세포암과 같은 동반된 기저질환으로 인해 폐절제 수술의 시행이 용이하지 않았기 때문에, 기도 폐쇄의 가능성이 있으며 객혈을 동반한 비전형적 유암종의 치료를 위해 기관지내시경을 이용하여 종양을 절제하고 냉동치료를 시행하여 잔존 종양을 제거하고 국소 재발을 방지하고자 하였다. 시술 중 특별한 합병증은 발생하지 않았

으며 지속적인 경과관찰 중에도 기관지 내 잔존 종양이나 국소 재발은 발견되지 않았다. 비록 동반된 다른 질환으로 인해 환자가 사망하여 재발에 대한 장기적인 추적관찰이 이루어지지 못한 것이었으나, 20개월의 경과관찰 기간 동안 기관지내시경 및 흉부 전산화 단층촬영상 재발을 의심할 만한 소견을 관찰할 수 없었기에 냉동치료는 수술적 치료를 시행할 수 없는 환자에 있어 대체치료 방법으로 시행할 수 있는 시술법이라 할 수 있겠다.

비전형적 유암종의 경우 예후가 불량한 것으로 알려져 있고 광범위한 수술적 절제가 원칙이나, 본 환자의 경우와 같이 중심 기관지에서 발견되고 주위 임파선 전이나 원격전이를 동반하지 않으며 수술적 치료를 시행하기 어려운 환자에서는 선별적으로 기관지 내시경을 이용한 종양의 절제와 냉동치료를 시행하여 잔존 종양을 제거하고 국소 재발을 방지함으로써 긍정적인 치료 효과를 기대해 볼 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Davila DG, Dunn WF, Tazelaar HD, Pairolero PC. Bronchial carcinoid tumors. *Mayo Clin Proc* 1993;68:795-803.
2. Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, Kwa B, vd Werf TS, Postmus PE. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 1995;107:556-8.
3. Mu D, Nan D, Li W, Fu E, Xie Y, Liu T, et al. Efficacy and safety of bronchoscopic cryotherapy for granular endobronchial tuberculosis. *Respiration* 2011;82:268-72.
4. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-François R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006;130:1405-11.
5. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934-44.
6. Deterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010;89:998-1005.
7. Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, et al. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1838-42.
8. Jung JY, Lee SY, Kim DH, Lee KJ, Lee EJ, Kang EH, et al. Clinical benefits and complications of cryotherapy in advanced lung cancer with central airway obstruction. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:272-7.