

상악동에 발생한 대세포 신경내분비 암종 1례

이윤재¹ · 정진혁¹ · 오영하² · 지용배^{1*}

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실¹, 병리과학교실²

A Case of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Maxillary Sinus

Yun Jae Lee, MD¹, Jin Hyeok Jeong, MD¹, Young Ha Oh, MD², Yong Bae Ji, MD^{1*}

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery¹, Department of pathology²,
Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

= Abstract =

Large cell neuroendocrine carcinoma is a rare epithelial neuroendocrine malignancy and is preferentially located in gastrointestinal tract and pancreas. Cases of large cell neuroendocrine carcinoma have been reported in many other locations, including the thymus, gallbladder, prostate, larynx, salivary glands, nasopharynx, tonsil and mastoid. However, primary sinonasal large cell neuroendocrine carcinoma never have been reported in Korea. We experienced a case of primary large cell neuroendocrine carcinoma arising from left maxillary sinus recently. A 82-year-old male patient presented with nasal obstruction and epistaxis. The biopsy revealed large cell neuroendocrine carcinoma with poor differentiation. After a general evaluation, the patient was staged as cT3N0M0. The patient was treated by combined radiotherapy and chemotherapy. We report this rare case with literature review.

Key Words : Large cell neuroendocrine carcinoma · Paranasal sinus

서론

원발성 비부비동 신경내분비 종양은 매우 드물며 조직학적 및 생물학적 특성에 따라 정형 유암종(typical carcinoid), 비정형 유암종(atypical carcinoid), 소세포암, 대세포암 등으로 분류된다. 그 중 대세포 신경내분비 종양은 저분화도(poorly differentiated) 및 고악성도의 신경내분비 종양으로 주로 위장관계 및 폐에 발생하지만 그 외에 자궁경부, 흉선, 방광, 난소, 침샘 등에서도 발견되어 보고되고 있다.¹⁻³⁾ 그 중 비부비동에서 발생하는 대세포 신

경 내분비 종양은 매우 드물어 우리나라에서는 아직 보고된 적이 없다. 저자들은 좌측 비부비동에 발생한 원발성 신경내분비성 대세포암(primary large cell neuroendocrine carcinoma) 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

82세 남자가 약 1달 전부터 시작된 잦은 비출혈, 화농성 비루, 좌측 상악동 부종을 주소로 본원 이비인후과를 방문하였다. 환자는 전립선 비대증으로 2년간 약물치료 중이었고 기타 다른 내과적 질환이나 코수술의 병력은 없었다. 전비경 및 비내시경 검사에서 쉽게 출혈하는 불규칙한 모양의 검붉은 색을 띠는 종괴가 좌측 비강을 거의 폐쇄시키고 있었고 좌측 상악동 및 협치은협구(gingivobuccal sulcus) 의 부종 소견도 관찰되었다.

부비동 전산화단층촬영에서 좌측 상악동, 사골동, 전

Received : August 12, 2019

Revised : October 31, 2019

Accepted : November 7, 2019

*Corresponding author: Yong Bae Ji, MD

Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery,
College of Medicine, Hanyang University, 222 Wangsimniro,
Seongdong-gu, Seoul, 04763

Tel: +82-31-560-2297, Fax: +82-31-560-2179

E-mail: jyb20000@hanyang.ac.kr

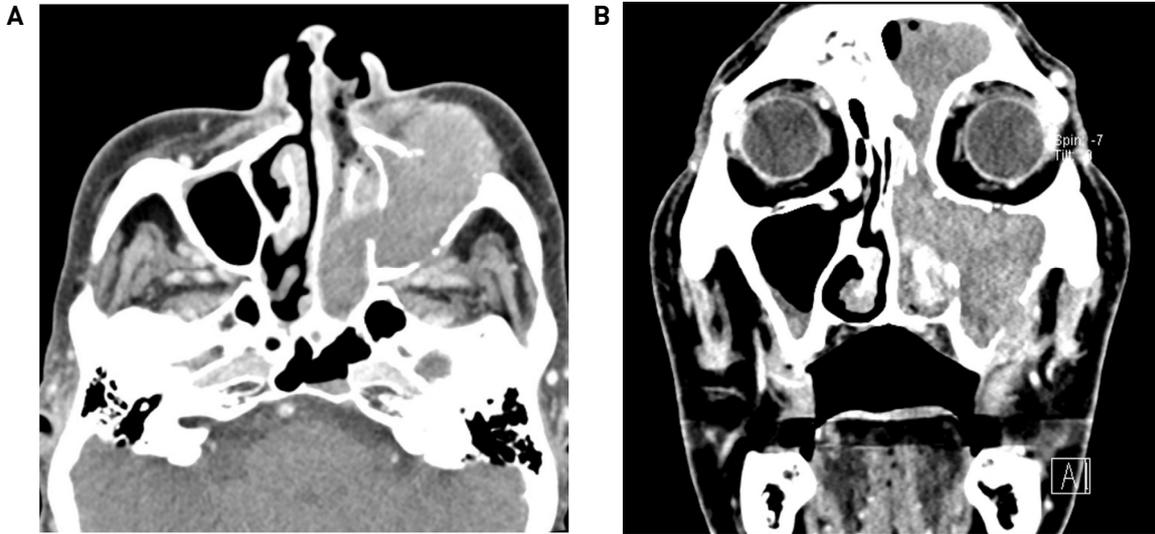


Fig. 1. Preoperative PNS CT image. PNS CT scan showed soft tissue density lesion at left maxillary, ethmoid, frontal sinus and nasal cavity with bony destruction of anterior and posterior maxillary sinus wall (A,B).

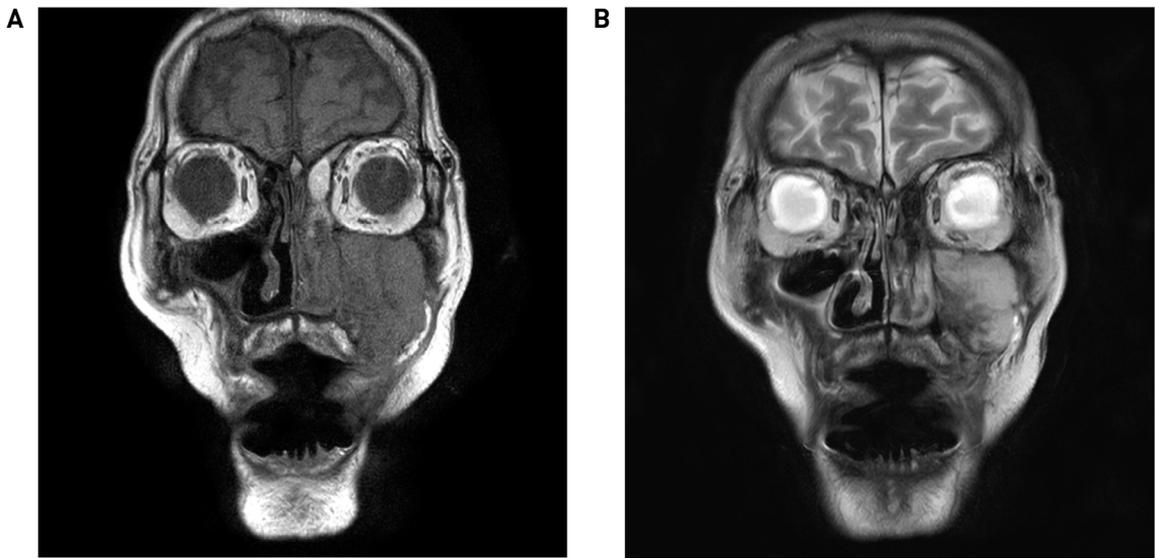


Fig. 2. Initial MR image. MR image showed (A) hypointense mass on a T1-weighted image and (B) heterogeneous signal intensity on a T2-weighted image with restriction of diffusion.

두동, 접형동 및 비강에 연조직 음영이 관찰되었으며, 상악동의 전벽 및 후벽의 골파괴 동반 소견이 관찰되었다. 조영제 주입 후 좌측 비강 및 상악동에 조영증강이 나타났다(Fig. 1). 자기공명영상 검사에서 T1 조영증강 및 T2 영상에서 이질적 신호강도를 보이는 종괴가 좌측 상악동에서 비강 내로 팽창하는 양상으로 관찰되었으며 안와내로의 침범소견은 없었다(Fig. 2). 전두동 및 사골동의 음영은 종괴와는 다른 신호 강도를 보여 이차적 부비동염이 의심되었다. 악성의 가능성을 우선적으로 염두 하여 조직학적 확진의 목적으로 내시경하 절개 생검을 계획하였다. 내시경으로 확인한 종괴는 상악동으로부터 기시하여 중비도를 통해 비강과 비인두까지 가득 채우고 있는 모습이었다. 종괴의 일부를 절개 생검하여

조직검사를 시행하였다.

조직검사 결과 Hematoxylin & Eosin 염색(H&E stain)에서 크기가 크고 둥근 핵을 가지는 다각형 모양의 세포들이 관찰되면서 많은 수의 유사분열이 보였으며 면역조직화학염색 결과 CD 56, synaptophysin에 양성, chromogranin에는 모호한(equivocal) 양성을 보여 대세포 신경내분비암중에 합당한 소견을 보이고 있었다(Fig. 3). 이에 원발부위 확인 및 원격 전이의 파악을 위한 양전자 방출 단층 촬영을 시행하였으나 다른 원발부위 및 원격 전이를 의심할 만한 소견은 관찰되지 않아 최종 상악동에서 기원한 대세포 신경내분비암중 Stage III (cT3NOMO) 병기로 확인 되었다. 치료로 근치적 절제술을 권유하였으나 환자는 고령을 이유로 수술을 거절하였다. 이에 순차적 항

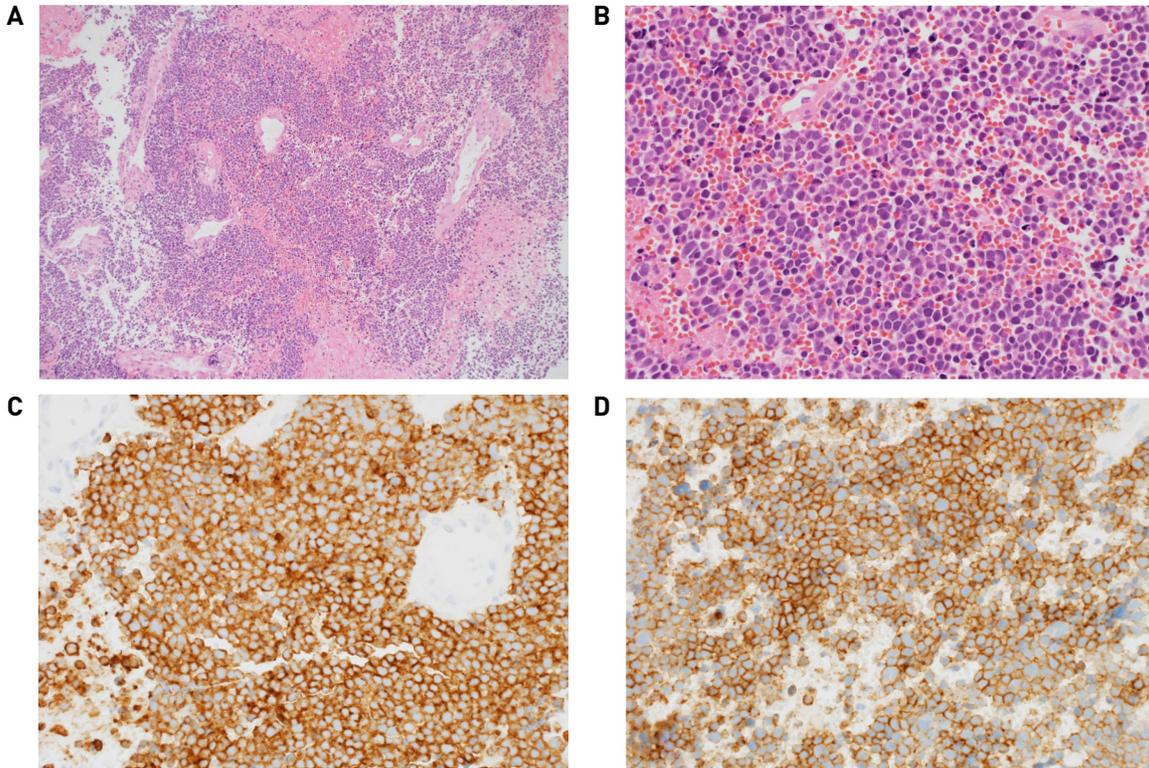


Fig. 3. Pathologic findings. (A) Low power view showed solid sheet of hyperchromatic tumor cells with coagulative necrosis (H&E, X100). (B) High power view showed relatively uniform hyperchromatic tumor cells with indistinct nucleoli (H&E X400). (C) Tumor cells are positive for Synaptophysin stain (Synaptophysin, X400). (D) Tumor cells are positive for CD56 stain (CD56, X400)

암방사선치료를 계획하여 좌측 상악동에 6,750 cGy/30회의 방사선 치료를 시행하였고, 부비동 컴퓨터 단층 촬영에서 부분 관해를 보였다. 이후 etoposide/cisplatin 제제로 2회에 걸쳐 항암화학치료 하였으나 완전 관해에 이르지 못하고 환자는 전신쇠약으로 더 이상의 치료를 거부하여 완화치료와 함께 6개월째 추적 관찰 중이다.

고찰

비부비동 암종은 비강 혹은 부비동에서 발생하는 암을 말하며 두경부암의 5%를 차지하고 전체 악성종양의 1% 미만을 차지한다.⁴⁾ 발병률은 10만명 중 0.556명이며 남성이 여성보다 1.8배 더 높은 것으로 알려져 있다. 원발부위는 비강(43.9%), 상악동(35.9%) 순이며 조직학적으로는 편평상피암(squamous carcinoma) 이 전체 비부비동암의 51.6%를 차지하며 그 다음으로 선암종(adenocarcinoma) 이 12.6%를 차지하고 있다.⁵⁾

그 중 비부비동 신경내분비 종양은 매우 드문 고악성도의 상피 종양으로 면역조직화학적으로 신경내분비 종양의 특성을 가지고 있고 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 미국국립암연구소(NCI)의 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Data를 분석한 결과 1973

년부터 2011년 까지 비부비동 신경내분비 종양은 201례 밖에 보고되지 않았다.⁴⁾ 비부비동 신경내분비 종양은 조직학적 분화도에 따라 나뉘는데 저분화도의 신경내분비 종양은 소세포와 대세포로 나뉜다. 국내에서 소세포 신경내분비 종양이 비부비동에서 발생한 사례가 보고된 적은 있으나 아직까지 비부비동 대세포 신경내분비 종양이 보고된 예는 없다.^{6,7)} 대세포와 소세포 신경내분비 종양 모두 임상적으로 코막힘, 비출혈, 비루, 안면 부종, 안면통 등이 나타날 수 있는데 이는 양성 비부비동 질환에서도 나타날 수 있어 진단과 치료가 늦어지게 되는 이유가 된다. 본 증례에서는 약 1달 전부터 간헐적 비출혈, 코막힘, 화농성 비루 증상이 있었으나 특별한 치료하지 않고 지내다 최근 안면통, 안면 부종의 급격한 진행으로 병원을 내원하게 되었다.

종양의 진단과 병기를 확인하는데 전산화단층촬영과 자기공명영상은 필수적이다. 전산화단층촬영에서 신경내분비 종양은 대체로 조영이 증가되고 석회화가 보이지 않는 비균질한 연조직의 종물(heterogeneous soft tissue mass)로 관찰된다고 알려져 있다.⁸⁾ 신경내분비 종양의 자기공명영상 결과는 다양하게 나타날 수 있는데 Zhou 등의 연구에서 원발성 신경내분비 종양 환자의 91%에서 T1 강조영상 저신호강도, 83%에서 T2 강조영상 고신호

강도를 보였다고 하였다.⁹⁾ 하지만 전산화단층촬영과 자기공명영상 등의 방사선학적 소견은 양성과 악성종양의 감별 및 분화도에 있어서 매우 제한적인 검사로 영상소견만으로 신경내분비 종양을 진단하기는 어렵다.¹⁰⁾

조직 검사에서 대세포 신경내분비 종양은 H&E 염색에 크기가 큰 세포에 낮은 세포질내 핵의 비율(nuclear/cytoplasmic ratio), 수포성 핵, 크고 뚜렷한 핵소체가 보이며 많은 유사분열 (>10/high-power field) 이 관찰되고 로제트 또는 울타리 양상의 구역이 관찰된다. 또한 면역조직화학 염색상 cytokeratine 등의 상피세포 표식자에서 양성 소견을 보이며 신경내분비 표식자인 synapthophysin, chromograin, CD56에서 양성을 나타낼 수 있다.¹¹⁾ 또한 폐에 기원을 둔 암종일 경우 CK20에서는 음성, CK7에서는 양성으로 확인된다.¹²⁾ 본 증례에서는 synapthophysin, CD56에서 양성, chromograin에서 모호한 양성소견을 보였으며 CK20, CK7에서는 모두 음성소견을 보여 비부비동에서 발생한 원발성 대세포 신경내분비 종양으로 진단되었다.

대세포 두경부 신경내분비 종양의 예후는 발생 부위에 따라 다르게 보고되고 있는데, 후두의 경우 5년 생존율이 47.6%로 하부 소화기관에서 발생한 경우보다 낮다고 보고된 바 있다.¹³⁾ 후두 4례, 비부비동 3례를 합산하여 분석한 연구에서는 21.4%의 5년 생존율을 보고해 비교적 낮았지만 포함된 증례 모두 진행된 암종이었다.¹⁴⁾ SEER database 를 이용한 201례의 비부비동 신경내분비종양에 관한 연구에서는 5년 질환특이생존율이 50.8% 였으나, AJCC 병기 I,II는 94.1% 인 반면, III,IV 병기에서는 40.5% 였다고 보고하였다. 또한 발생부위에 따라 차이를 보이는데 접형동(80.7%), 비강(59.2%), 상악동(34.5%), 사골동(33.0%) 순이었고, 분화도가 낮을수록 예후가 좋지 않다고 보고하였다.⁴⁾

원발성 비부비동 신경내분비 종양은 전세계적으로 사례가 매우 적어 치료는 명확히 정립되어 있지 않다. 중국에서 보고된 증례에는 T4N0M0 부비동 대세포 신경내분비 종양에서 etoposide와 nedaplatin를 이용한 동시 항암화학방사선요법으로 10개월간 완전 관해를 보고한 바가 있다.¹⁵⁾ 하지만 SEER database를 이용하여 전체 원발성 비부비동 신경내분비 종양의 치료 방법별 5년 생존율을 비교한 연구 결과에 따르면 수술 단독 시행 시 5년 생존율은 69.0%, 수술 및 방사선치료 병합요법 59.4%, 방사선치료 단독 39.9%, 수술과 방사선치료 모두 시행하지 않은 경우는 25.1% 로 조사된 바 있다.⁴⁾ 701례를 포함한 Meta-analysis 연구에서 대세포 신경내분비 종양에서는 5년 생존율이 수술 단독, 수술 및 방사선치료 병합요법,

수술 및 동시 항암화학방사선요법이 각각 15.7%, 54.7%, 40.2% 였으며 소세포 신경내분비 종양에서는 각각 52.1%, 71.3%, 57.6%로 조사되어, 대세포 종양이 소세포 종양보다 예후가 현저히 나쁘다는 점을 보고한 바 있다. 방사선 단독 치료는 대세포 종양에서는 17.9% 였지만 소세포 종양에서는 치료 증례가 없어 비교할 수는 없었다.¹⁶⁾ 따라서 치료 시 전신 전이가 없고 종양을 수술로 완전 제거가 가능할 경우 수술을 우선 시행한 뒤 방사선치료 또는 동시 항암화학방사선요법을 시행하고 수술로 제거가 불가능할 경우 동시 항암화학방사선요법을 일차적으로 고려해 볼 수 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾

전신 질환이 있거나 고령인 경우 고식적 항암 요법(palliative chemotherapy)을 하기도 한다.¹¹⁾ 본 증례에서는 환자가 고령으로 수술을 원하지 않아 총량 6,750 cGy/30회의 방사선치료와 etoposide/cisplatin 제제로 항암치료를 시행하였으며 부분 관해를 보였다.

비부비동의 악성종양은 대체로 예후가 나쁘지만 임상적으로는 코막힘, 비출혈, 비루, 안면 부종, 안면통 등 양성 비부비동 질환에서도 나타날 수 있어 진단이 명확하지 않은 경우 조직검사를 통한 병리학적 감별이 필요하다. 비록 드문 질환이지만 원발성 비부비동 신경내분비 종양의 가능성도 염두에 두는 것이 필요할 것으로 생각된다. 저자들은 매우 드물게 발생하는 원발성 비부비동 대세포 신경내분비 종양을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Dogan M, Yalcin B, Ozdemir NY, Arslan UY, Dogan L, Utkan G, et al. Retrospective analysis of seventy-one patients with neuroendocrine tumor and review of the literature. *Med Oncol.* 2012;29:2021-2026.
- 2) Kusafuka K, Ferlito A, Lewis Jr JS, Woolgar JA, Rinaldo A, Slootweg PJ, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2012;48:211-215.
- 3) Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): Current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:395-407.
- 4) Patel TD, Vazquez A, Dubal PM, Baredes S, Liu JK, Eloy JA. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: a population-based analysis of incidence and survival. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:448-453.
- 5) Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: A historical analysis of population-based data. *Head Neck.* 2012;34:877-885.
- 6) Gang JM, Lee HY, Lee GS, Go SY. Small cell neuroendocrine

- carcinoma of the nasal cavity. Korean J Otolaryngol.* 2003; 46:164-167.
- 7) Kim YS, Bae CH, Song SY, Kim YD. *A case of a small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal septum. Korean J Otolaryngol.* 2009;52:529-532.
 - 8) Sowerby LJ, Matthews TW, Khalil M, Lau H. *Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the submandibular gland: Unique presentation and surprising treatment response. J Otolaryngol.* 2007;36:E65.
 - 9) Zhou C, Duan X, Liao D, Liao J, Shen J. *CT and MR findings in 16 cases of primary neuroendocrine carcinoma in the otolaryngeal region. Clin Imaging.* 2015;39:194-199.
 - 10) Kanamalla US, Kesava PP, McGuff HS. *Imaging of non-laryngeal neuroendocrine carcinoma. Am J Neuroradiol.* 2000; 21:775-778.
 - 11) Bell D, Hanna EY, Weber RS, DeMonte F, Triantafyllou A, Lewis Jr JS, et al. *Neuroendocrine neoplasms of the sinonasal region. Head Neck.* 2016;38:E2259-E2266.
 - 12) Jiang SX, Kameya T, Shoji M, Dobashi Y, Shinada J, Yoshimura H. *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A histologic and immunohistochemical study of 22 cases. Am J Surg Pathol.* 1998;22:526-537.
 - 13) Soga J, Ferlito A, Rinaldo A. *Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the larynx: a comparative consideration with those of other sites. Oral Oncol.* 2004;7:668-672.
 - 14) Kao HL, Chang WC, Li WY, Li ACH, Li AFY. *Head and neck large cell neuroendocrine carcinoma should be separated from atypical carcinoid on the basis of different clinical features, overall survival, and pathogenesis. Am J Surg Pathol.* 2012;36:185-192.
 - 15) Zhao Q, Wei J, Zhang C, Meng L, Wang B, Gao L, et al. *Large-cell neuroendocrine carcinoma of nasal cavity and paranasal sinuses after successful curative therapy: A case report and literature review. Onco Targets Ther.* 2019;12:2975.
 - 16) van der Laan TP, Iepsma R, Witjes MJ, van der Laan BF, Plaat BE, Halmos GB. *Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: The importance of differentiation grade in determining treatment strategy. Oral Oncol.* 2016;63:1-9.
 - 17) Ferlito A, Strojan P, Lewis JS Jr, Perez B, Rinaldo A. *Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck: a distinct clinicopathologic entity. Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271: 2093-2095.