

후두에 발생한 원발성 소세포암 1예

아주대학교 의과대학 ¹종양혈액내과, ²이비인후과, ³방사선종양학과

최용원¹ · 정재호¹ · 정성현¹ · 최진혁¹
김철호² · 오영택³ · 이현우¹

A case of primary small-cell carcinoma of the larynx

Yong-Won Choi, M.D.¹, Jae-Ho Jung, M.D.¹, Seong-Hyun Jeong, M.D.¹, Jin-Hyuk Choi, M.D.¹,
Chul-Ho Kim, M.D.², Young-Taek Oh, M.D.³ and Hyun-Woo Lee, M.D.¹

*Departments of ¹Oncology and Hematology, ²Otolaryngology and ³Radiation Oncology,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Small-cell carcinoma is predominantly found in the lungs and only about 5% of small-cell carcinoma cases are extrapulmonary in origin. Extrapulmonary small-cell carcinomas are commonly found in the esophagus, pancreas, skin, uterus, breast, and prostate. Small-cell carcinoma of the head and neck is extremely rare. Although both pulmonary and extrapulmonary small-cell carcinomas usually show a good initial response to chemotherapy, the prognosis is dismal. We report a case of supraglottic small-cell carcinoma with ipsilateral cervical lymph node metastasis in a 69-year-old man. The patient was treated with concurrent platinum-based chemoradiotherapy and remains in complete remission with an excellent performance status. (Korean J Med 76:S164-S168, 2009)

Key Words: Small cell carcinoma; Larynx; Chemotherapy; Radiotherapy

서 론

원발성 폐외 소세포암은 조직학적 생검상 소세포암이 증명되고, 흉부단순 및 전산화단층촬영, 객담세포 검사, 기관지경 검사상 정상 소견을 보이는 경우를 말한다¹⁾. 원발성 폐외 소세포암은 전체 소세포암의 2.5-5% 정도를 차지하며²⁾, 가장 흔하게 침범하는 부위인 위장관을 비롯하여 두경부, 비뇨생식기, 유방, 갑상선, 피부, 흉선 등 전신에 걸쳐 발생한 다. 두경부 소세포암은 1949년 국외에서 처음 문헌에 보고되었으³⁾, 후두에 가장 흔하고, 비강, 부비동, 구강, 타액선, 혀 및 인두 등에서도 발생한다⁴⁾. 주로 50-60대의 중년에 호

발 하고, 소세포 폐암과 비슷하게 진단 당시 이미 주위 림프절이나 간 등에 전이된 경우가 많아 예후가 불량한 것으로 알려져 있다¹⁾. 두경부의 경우 주 침샘(major salivary gland)에 발생한 소세포암이 다른 부위에 발생한 경우보다 예후가 다소 좋은 것으로 알려져 있으나⁵⁾, 후두, 기도, 인두의 경우 중앙 생존 기간은 1년 미만으로 예후가 극히 불량한 것으로 알려져 있다⁶⁾. 그러나 두경부 소세포암에서도 소세포폐암의 경우와 같이 전신복합항암요법 및 방사선 치료를 통해서 생존율의 향상을 시도하고 있다^{1,7)}.

저자들은 69세 남자에서 성문 상부에 발생한 원발성 폐외 소세포암에서 동시 항암화학-방사선요법으로 완전관해를 보

• Received: 2008. 3. 11

• Accepted: 2008. 4. 30

• Correspondence to Hyun-Woo Lee, M.D., Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine, San 5 Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea E-mail: hwlee71@gmail.com

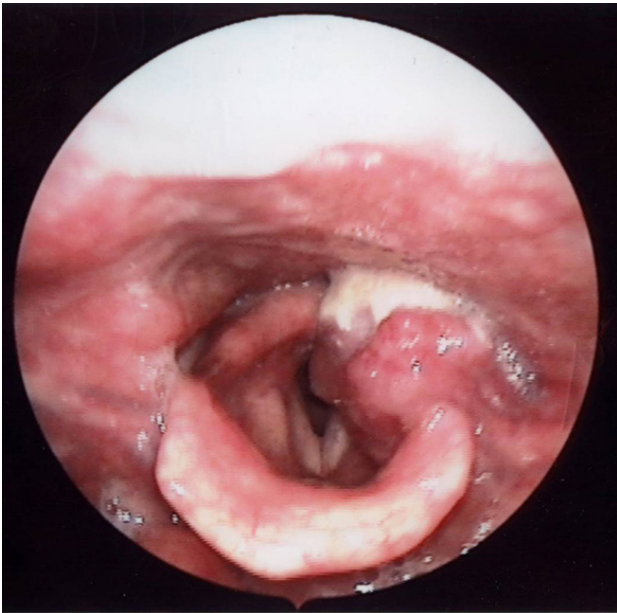


Figure 1. Direct laryngoscopy revealed an exophytic supraglottic mass overhanging the airway.

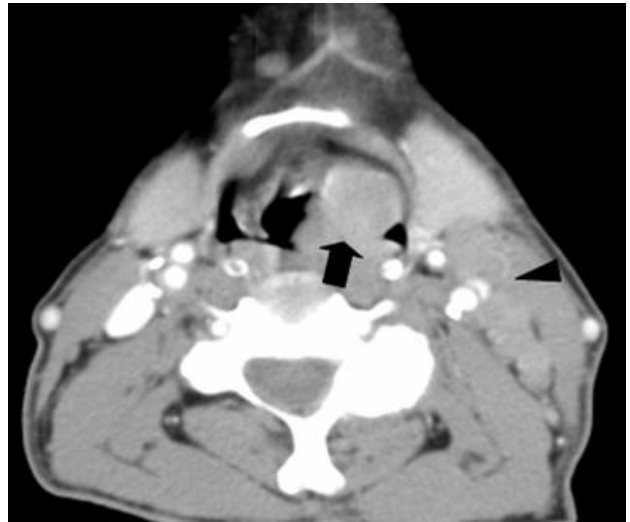


Figure 2. Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the neck revealed a large left supraglottic mass extending into the left paraglottic space (arrow) and multiple ipsilateral internal jugular chain lymphadenopathy (arrowhead).

인 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 조○형, 남자 69세

주 소: 내월 1개월 전부터 시작된 연하통과 좌측 경부 종물

현병력: 평소 특별한 이상 없이 지내던 중 내월 1개월 전부터 시작된 애성을 동반한 연하통과 좌측 경부에서 종물이 촉지되어 내원하였다.

과거력: 5년 전 고혈압을 진단받고 항고혈압제 복용 중이었으며, 당뇨병, 폐결핵, 바이러스간염의 과거력은 없었다.

가족력 및 사회력: 50갑년의 흡연력과 일주일 동안 매일 소주 2병씩의 음주력이 있었고, 특별한 가족력은 없었다.

신체 검사 소견: 내원 당시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃였다. 의식은 명료하였고, 급성 병색을 보이지는 않았고, 결막은 창백하지 않았으며, 공막과 피부에 황달은 관찰되지 않았다. 좌측 경부에 다수의 단단하게 고정된 무통성의 종물들이 촉지되었다. 흉부 청진상 호기 시 천명음이 청진되었고, 심음은 정상이었다. 복부진찰 소견에서 장음은 정상이었고, 압통은 없었으며, 촉지되는 종괴는 없었다.

검사실 소견: 혈액 검사는 백혈구 8,400/mm³, 혈색소 12.4 g/dL, 혈소판 291,000/mm³였고, 백혈구 분획 중 호중구는

69.7%였다. 일반 혈액화학 검사에서 요질소 26.6 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 총 단백 6.8 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, AST 22 U/L, ALT 19 U/L이었다. 혈액 응고 검사는 프로트롬빈 시간은 12.0초였고, 활성 부분트롬빈 시간은 30초였다.

후두내시경 소견: 후두내시경에서 좌측 성문 상부에서 성문 주변공간에 이르는 종괴가 관찰되어 조직 검사를 시행하였다(그림 1).

방사선학적 소견: 경부전산화단층촬영에서 좌측 성문 상부에서 기시하여 성문으로 진행되는 종괴와 좌측 내경 정맥을 따라 다발성의 림프절 비대 소견이 관찰되었다(그림 2). PET/CT에서 성문 상부의 종괴는 FDG 섭취가 pSUV 6.4로 증가되어 있었고, 좌측 level II, III, IV에 보이는 다수의 림프절도 pSUV 13.2로 증가되어 있었다(그림 3). 흉부전산화단층촬영 및 뇌전산화단층촬영상 명확한 원격전이의 소견은 없었다. TNM 병기상으로는 T3N2bM0였으며, 제한기에 해당되었다.

병리학적 소견: 세포질이 적고 과염색성 핵형을 보이는 원형 혹은 방추형의 중앙세포가 관찰되었고, 면역조직화학염색에서 neuron specific enolase (NSE), CD56, synaptophysin에 모두 강한 양성 반응을 보였으나, chromogranin은 음성이었다(그림 4).

임상경과 및 치료: 환자는 고령이었으나 전신수행상태가

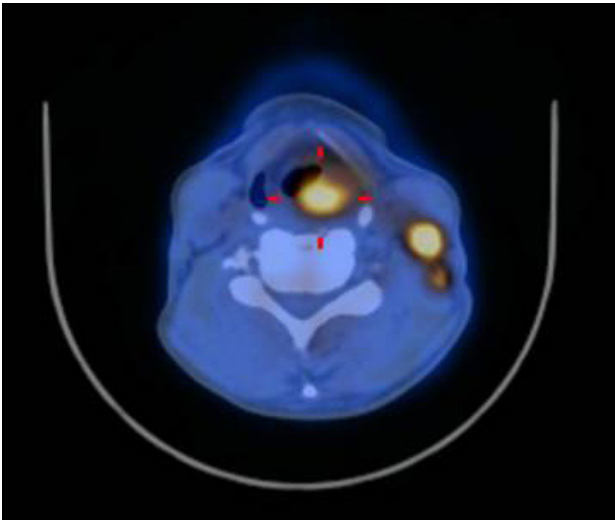


Figure 3. Positron emission tomography (PET)/CT revealed focal intense increased fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in the supraglottic region (pSUV=6.4), and linear intense increased FDG uptake in the left neck (levels II-V, pSUV=13.2), suggesting multiple neck lymph node metastasis.

양호하여 동시 항암화학-방사선요법을 계획하였다. 80 mg/m²의 cisplatin을 제1일과 제22일째 정맥 투여를 시행하였고, 동시에 원발부와 양측 경부에 제1일부터 32일간 총 6,400 cGy (200 cGy/fr)로 외부 방사선 조사를 시행하였다. 그 후 전신 쇠약감으로 내원하여 시행한 혈액 검사상 Grade II의 호중구 감소와 Grade III의 빈혈 소견 및 전신수행상태 저하로 43일째 계획된 cisplatin은 시행하지 못하였다. 방사선 치료 종료 후 35일째 시행한 경부전산화단층촬영 및 후두내시경 소견상 완전관해 소견을 보였다. 제1일부터 3일간 80 mg/m²의 etoposide와 제1일부터 3일간 20 mg/m²의 cisplatin으로 두 주기의 공고요법을 계획하였으나, 방사선 종료 후 76일째 한 주기만 시행하였고, 환자가 추가적인 치료를 거부하여 현재 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

후두암은 두경부 악성종양 중 가장 많은 빈도를 보이며, 이 중 90~95%가 편평세포암(squamous cell carcinoma)이며, 비편평세포암으로 선암(adenocarcinoma), 악성 림프종(malignant lymphoma), 육종(sarcoma), 신경내분비종양(neuroendocrine tumor) 등이 있다. 후두에 발생하는 비편평세포암 중 가장 많은 부분을 차지하는 신경내분비종양은 WHO 분류에 따라 상피 기원의 카르시노이드종양(carcinoid tumor), 비정

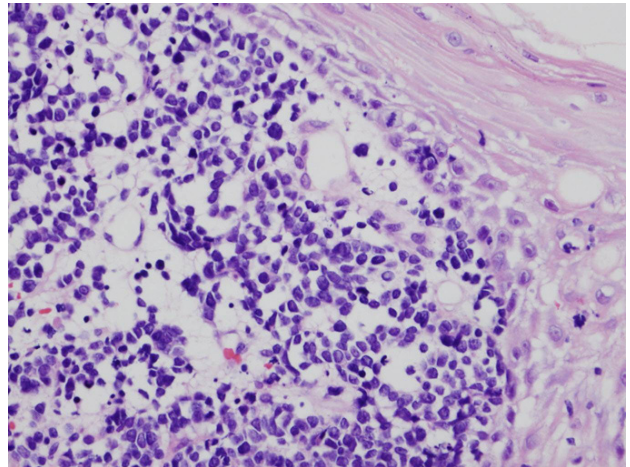


Figure 4. The pathological evaluation revealed small-cell carcinoma with a high nuclear-to-cytoplasmic ratio and frequent mitosis. (H&E stain: original magnification ×400)

형 카르시노이드종양(atypical carcinoid tumor), 소세포신경내분비암종(small cell neuroendocrine carcinoma)과 신경 기원의 부신경절종(paranglioma)으로 분류된다⁸⁾.

폐의 소세포암의 기원은 폐의 경우와 비슷할 것으로 생각된다. Pearse는 1969년 신경릉(neural crest)으로부터 여러 장기의 상피조직으로 이동하는 APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)계 세포들의 분화에서부터 유래되었다는 APUD세포-신경릉 가설을 주장하였는데⁹⁾, 특히 기도 및 기관지와 후두의 벽을 이루는 세포들은 발생학적으로 전장(foregut)에서 동시에 기원하기 때문에 후두의 소세포암과 소세포폐암이 동일한 세포에서 기원했을 것이라는 주장은 더욱 설득력을 갖는다. 그러나 실제로 APUD 세포들이 폐의 소세포암이 발생한다고 보고된 여러 장기들에 다양하게 분포하고 있는지 확실하지 않기 때문에 폐의 소세포암이 모두 같은 세포에서 분화되었다는 주장에도 한계가 있다.

현재는 폐의 소세포암은 여러 장기에 분포되어 있는 다양한 세포로 분화할 수 있는 다능성 줄기세포(stem cell)에서 비롯하는 것이라는 의견이 좀더 설득력 있게 받아들여지고 있다^{2,10)}. 이는 주 침샘에서 발생하는 소세포암이 두경부의 다른 부위에서 발생하는 소세포암과 서로 다른 특징을 보이는 것을 비롯하여, 장기 별로 발생하는 소세포암 간의 특징들이 서로 다른 점과 또한 여러 장기들에서 발생하는 폐의 소세포암의 일부에서 편평세포암이나 선암의 조직학적 형태를 동시에 보이는 경우들이 발견되는 점들을 잘 설명할 수 있다고 여겨진다.

진단은 조직 검사를 시행하여 광학 현미경과 면역조직화학적 소견으로 내려진다. 조직학적으로 풍부한 성분을 보이는 과염색성의 핵과 적은 세포질을 보이는 세포들이 판(sheets) 모양이나 불완전하고 불규칙한 원주(trabecula)를 형성하는 미분화 소견이 특징적이며 그 밖에 세포 내 핵분열 및 중앙괴사가 뚜렷하게 나타난다. 면역조직화학 검사상 대표적인 신경분비 표지자인 NSE, CD56, synaptophysin, chromogranin 등에 양성을 보이며, 그밖에 부신결절종과는 다르게 상피 표지자인 carinoembryonic antigen, cytokeratin, epithelial membrane antigen에 대해서도 양성을 보인다¹¹⁾. 그러나 카르시노이드종양 및 비정형 카르시노이드종양도 면역조직화학 검사에서는 비슷한 양상을 보이면서도 소세포암과는 전혀 다른 치료법과 예후를 보이기 때문에 광학 현미경과 면역조직화학적 소견을 종합한 정확한 감별 진단이 중요하다.

후두는 두경부에서 소세포암이 가장 흔하게 나타나는 장소 중 하나로 성문 상부에서 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 대부분 50세 이상의 남자에서 호발하며, 흡연과 관계가 있으나, 폐의 경우보다는 연관성이 다소 떨어지는 것으로 보고되고 있다¹²⁾. 환자는 애성, 호흡곤란, 천명, 인후통, 연하곤란 등을 호소할 수 있고, 진단 당시 절반 이상에서 경부 림프절 전이를 보이며, 14~18%에서 간, 폐, 뼈, 골수 등의 원격전이를 보이나, 소세포암에 비해 골수나 뇌전이는 다소 드문 것으로 보고되었다²⁾.

일반적으로 폐외 소세포암의 경우 소세포암과 마찬가지로 방사선 조사 영역에 종양이 모두 포함되는 경우의 제한기와 그렇지 않은 전신기로 병기를 설정하며, 전신기 소세포암이나, 폐외 소세포암에서는 전신 복합항암화학요법을 시행하는 것이 표준 치료로 여겨지고 있으나, 제한기의 경우 소세포암과는 다르게 폐외 소세포암의 경우 명확한 표준 치료가 없는 것이 현재의 상황이다.

제한기 폐외 소세포암의 경우 원발 부위에 따라 치료 방법이 다를 수 있는데, 제한기의 위장관이나 비뇨생식기관 및 부인과 종양에서는 근치적 수술만 시행한 경우와 추가적으로 항암요법이나 방사선을 치료를 병행한 경우에 통계학적으로 유의한 생존율의 향상을 볼 수 없었다¹²⁾. 반면에 제한기의 후두 소세포암은 후두적출술(laryngectomy)과 광범위 경부 청소술과 같은 수술적 치료만 단독으로 시행한 경우는 치료 성적이 저조하였다¹⁵⁾. 따라서 특별한 금기가 없는 한 제한기의 후두 소세포암에서 전신 항암요법이 고려되어야 한다. Baugh 등은 항암요법을 시행한 경우, 그렇지 않은 경

우에 비해 중앙 생존기간이 11개월에서 19개월로 향상됨을 보여주었고¹⁴⁾, Ferlito 등은 복합항암화학요법과 방사선 치료를 병행한 후두 소세포암 환자의 일부에서 5년 이상의 장기 생존을 보고하였다¹⁶⁾. 최근 Barker 등의 연구에서도 항암화학요법을 시행한 경우와 그렇지 않은 경우에 비해서 2년 전체 생존율이 60%와 30%로 유의하게 차이가 나며, 이는 2년 동안 원격전이 발생률이 39%와 79%로 차이가 나는 것에 기인 한다고 하여 전신 항암화학요법의 중요성을 강조하였다⁷⁾.

그동안 다양한 항암제를 포함한 요법들이 보고되어 왔는데, 초기에는 cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate 등을 조합하여 사용하였으나, 최근에는 platinum 항암제를 근간으로 하는 요법들이 주류를 이루고 있다. Galanis 등은 platinum 항암제를 근간으로 한 복합항암요법이 doxorubicin보다 우월함을 보여주었고¹⁾, Barker 등은 cisplatin과 etoposide의 조합이 두경부 소세포암에서 높은 반응을 보인다고 보고한 바 있다⁷⁾.

제한기의 소세포암이나 수술이 불가능한 국소 진행성 두경부 편평세포암에서는 동시 항암화학-방사선요법을 통해서 생존율의 향상을 이루고 있으나, 두경부 소세포암에서 동시 항암화학-방사선요법의 효과에 대해서는 충분한 연구 결과가 없다. Barker 등은 동시 항암화학-방사선요법의 독성 때문에 복합항암요법 후에 방사선 치료를 시행하는 것을 권유하고 있으나⁷⁾, 본 저자들은 비교적 심한 독성 없이 동시 항암-방사선요법을 진행할 수 있었다. 비슷한 증례들로 Gaba 등은 65세의 제한기의 하인두 소세포암 환자에서 platinum 근간의 동시 항암방사선요법 후에 2년 동안 생존한 경험을 보고하였고¹⁷⁾, Kim 등은 후두 소세포암 환자에서 경구 etoposide와 cisplatin 그리고 총 60 Gy 방사선으로 동시 항암화학-방사선요법을 시행하여 완전관해를 이룬 후 7.5개월만에 피부로 재발하였다고 보고하였다¹⁹⁾. Sone 등은 75세 제한기의 후두 소세포암 환자에서 동시 항암화학-방사선요법에 처음으로 irinotecan을 cisplatin과 병합하여 사용하여 4년 동안 생존한 경험을 보고하였다¹³⁾. 따라서 제한기 두경부 소세포암에서 동시 항암화학-방사선요법의 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 하겠다.

폐외 소세포암도 소세포암과 마찬가지로 복합항암요법에 좋은 반응을 보여도 대부분에서 결국 재발을 하게 된다. 이는 주로 전이에 의한 원격실패에 기인하는데 18명의 제한기 폐외 소세포암에서 cisplatin 또는 carboplatin과 etoposide 및 방사선 병합 치료 성적을 보고한 한 연구에서 원격실패

가 78%로 매우 높았고¹⁸⁾, 두경부 소세포암의 경우에서도 80% 이상의 원격실패를 보였다⁷⁾. 국외와 국내의 가장 큰 규모의 보고에 따르면 다양한 장기를 포함한 폐외 소세포암의 전체 중앙 생존기간은 각각 9.8개월¹²⁾과 14개월²⁰⁾, 전신기 소세포암의 중앙 생존기간은 각각 2개월¹²⁾과 7개월²⁰⁾로 극히 불량하였다. Gnepp 등은 후두의 소세포암의 예후도 2년과 5년 생존율은 각각 16%와 5%로 매우 불량함을 보고하였다. 흥미로운 점은 같은 폐외 소세포암의 경우라도 원발 부위에 따라 예후가 다르다는 점이며, 위장관에서 발생한 폐외 소세포암이 가장 예후가 불량한 반면에 부인과 종양은 대체로 다른 부위보다 예후가 좋고, 두경부 종양은 중간 정도로 보고되었다^{19,20)}.

두경부의 소세포암은 드물기 때문에 무작위 비교 연구가 어렵고, 따라서 표준 치료를 정립하기도 어렵다. 그러나 소세포암의 치료가 발전함에 따라 다른 폐외 소세포암의 치료 성적도 더욱 향상되리라 생각된다.

요 약

폐외 소세포암은 전체 소세포암 중에서 5% 정도를 차지하며, 두경부 소세포암의 경우 드문 질환 중 하나이다. 폐외 소세포암의 경우도 소세포암과 마찬가지로 항암제에 대한 감수성은 좋으나 대부분 재발하여 장기적인 예후는 좋지 않다. 최근 치료의 발전으로 소세포암의 생존율은 향상되고 있으나, 폐외 소세포암의 경우 환자가 많지 않아 표준 치료를 정립하기 위한 대규모 임상 연구를 진행하기 어렵다. 본 저자들은 동시 항암화학-방사선요법으로 완전관해를 보인 후두의 소세포암 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

중심 단어: 소세포암; 후두; 항암화학요법; 방사선치료

REFERENCES

- 1) Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. *Extrapulmonary small cell carcinoma. Cancer* 79:1729-1736, 1997
- 2) Renner G. *Small cell carcinoma of the head and neck: a review. Semin Oncol* 34:3-14, 2007
- 3) Pantridge JF. *Primary carcinoma of the trachea. Br J Surg* 37:48, 1949
- 4) Olofsson J, van Nostrand AW. *Anaplastic small cell carcinoma of larynx: case report. Ann Otol Rhinol Laryngol* 81:284-287, 1972
- 5) Gnepp DR, Corio RL, Brannon RB. *Small cell carcinoma of the major salivary glands. Cancer* 58:705-714, 1986
- 6) Mills SE, Cooper PH, Garland TA, Johns ME. *Small cell un-*

differentiated carcinoma of the larynx: report of two patients and review of 13 additional cases. Cancer 51:116-120, 1983

- 7) Barker JL Jr, Glisson BS, Garden AS, El-Naggar AK, Morrison WH, Ang KK, Chao KS, Clayman G, Rosenthal DI. *Management of nonsinonasal neuroendocrine carcinomas of the head and neck. Cancer* 98:2322-2328, 2003
- 8) Shanmugaratnam K. *Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. In: World Health Organization. International histological classification of tumours. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1991*
- 9) Pearse AG. *The diffuse neuroendocrine system and the apud concept: related "endocrine" peptides in brain, intestine, pituitary, placenta, and anuran cutaneous glands. Med Biol* 55:115-125, 1977
- 10) Jaiswal VR, Hoang MP. *Primary combined squamous and small cell carcinoma of the larynx: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med* 128:1279-1282, 2004
- 11) Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. *Neuroendocrine neoplasms of the larynx: advances in identification, understanding, and management. Oral Oncol* 42:770-788, 2006
- 12) Haider K, Shahid RK, Finch D, Sami A, Ahmad I, Yadav S, Alvi R, Popkin D, Ahmed S. *Extrapulmonary small cell cancer: a Canadian province's experience. Cancer* 107:2262-2269, 2006
- 13) Sone M, Uchida I, Tominaga M, Sugiura S, Nagasaka T, Nakashima T. *Small cell carcinoma of the larynx treated with irinotecan and cisplatin. Auris Nasus Larynx* 33:223-225, 2006
- 14) Baugh RF, Wolf GT, McClatchey KD. *Small cell carcinoma of the head and neck. Head Neck Surg* 8:343-354, 1986
- 15) Ferlito A. *Diagnosis and treatment of small cell carcinoma of the larynx: a critical review. Ann Otol Rhinol Laryngol* 95:590-600, 1986
- 16) Ferlito A, Pesavento G, Recher G, Caruso G, Dal Fior S, Montaguti A, Carraro R, Narne S, Pennelli N. *Long-term survival in response to combined chemotherapy and radiotherapy in laryngeal small cell carcinoma. Auris Nasus Larynx* 13:113-123, 1986
- 17) Gaba A, Mbaoma R, Breining D, Smith RV, Beitler JJ, Haigentz M Jr. *Unusual sites of malignancies: case 1. small-cell carcinoma of the hypopharynx. J Clin Oncol* 23:2094-2096, 2005
- 18) Soto DE, Eisbruch A. *Limited-stage extrapulmonary small cell carcinoma: outcomes after modern chemotherapy and radiotherapy. Cancer J* 13:243-246, 2007
- 19) Kim JH, Lee SH, Park J, Kim HY, Lee SI, Nam EM, Park JO, Kim K, Jung CW, Im YH, Kang WK, Lee MH, Park K. *Extrapulmonary small-cell carcinoma: a single-institution experience. Jpn J Clin Oncol* 34:250-254, 2004
- 20) Kim KO, Lee HY, Chun SH, Shin SJ, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Bae SH, Ryoo HM. *Clinical overview of extrapulmonary small cell carcinoma. J Korean Med Sci* 21:833-837, 2006