

뇌하수체 종양이 재발된 환자에서 발생한 접형동 소세포암종 1예

동아대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 병리과학교실²

김대연¹ · 김상준¹ · 박민경² · 배우용¹

A Case of Small Cell Carcinoma Originated from Sphenoid Sinus in Patient with Recurrent Pituitary Tumor

Daeyeon Kim, MD¹, Sangjun Kim, MD¹, Min Gyoung Pak, MD, PhD², and Woo Yong Bae, MD, PhD¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery and ²Pathology, Dong-A University, College of Medicine, Busan, Korea

Small cell carcinoma (SmCC) is a type of neuroendocrine tumor commonly originating in the lung, with only about 2–4% of cases arising at extrapulmonary sites. Extrapulmonary SmCC of the head and neck has a poor prognosis and a high rate of distant metastasis. The paranasal sinus is a rare location for extrapulmonary SmCC and only a few related papers have been published to date. We report a rare case of SmCC originating from the sphenoid sinus in a patient with a recurrent pituitary tumor with a literature review.

KEY WORDS: Small cell carcinoma · Sphenoid sinus · Pituitary adenoma · Radiosurgery · Postoperative period.

서 론

소세포암은 고등급 저분화도의 분열이 빠른 특징을 가지며 신경내분비성 종양의 하나로 주로 폐에서 원발하며 악성도가 높은 것으로 알려져 있다. 폐외소세포암은 전체 소세포암의 2~4% 정도를 차지하고, 조직학적 소견은 폐에서 발생한 경우와 큰 차이가 없으나¹⁾ 임상적으로 국소 재발이 흔하며 침습적이라 예후가 불량하다고 알려져 있다.²⁾ 주로 방광, 전립선을 포함한 비뇨기계나 위장관계에서 발견되며, 10~15% 정도에서 두경부 영역에서도 발견되고 있다. 두경부 영역에서 발견되는 폐외소세포암은 특히 예후가 불량하며 전이율이 높은 것으로 알려져 있다.³⁾ 부비동에서 발생하는 경우는 해외에서 1965년 Raychowdhuri⁴⁾에 의해 처음 보고되었으며, 국내에서는 상악동에서 발생한 폐외소세포암종이

3예 보고되어 있으며,⁵⁻⁷⁾ 접형동에 발생한 폐외소세포암종은 보고된 바 없다.

저자들은 뇌하수체 종양으로 수술 한 환자에서 수년 후 병변의 재발로 방사선 치료를 받았고, 이 후 접형동에 발생한 폐외소세포암 1예를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

60세 남자 환자로 11년 전 뇌하수체 종양으로 본원 신경외과 입원하여, 본과와 협진 하에 접형동 경유(trans-sphenoidal approach) 뇌하수체 종양 제거술을 받았다. 신경외과에서 경과 관찰 중 술 후 5년 뒤 뇌 자기공명영상촬영(Magnetic resonance imaging, MRI)촬영 소견에서 뇌하수체 종

논문접수일: 2021년 3월 30일 / 수정완료일: 2021년 5월 6일 / 심사완료일: 2021년 5월 6일

교신저자: 배우용, 49201 부산광역시 서구 대신공원로 26 동아대학교 의과대학 이비인후과학교실

Tel: +82-51-240-5428, Fax: +82-51-253-0712, E-mail: doncamel@dau.ac.kr

양 재발이 발견되어(Fig. 1A, B) 방사선 수술을 받았다. 이후 뇌 MRI로 주기적인 추적관찰을 하였으며, 이비인후과 방문 1달 전 촬영한 뇌 MRI에서 이전의 접형동에 보이던 신호가 점차 증가되는 소견 보여 협진 의뢰되었다(Fig. 1C, D). 과거력 및 가족력상 특이 소견은 없었으며, 흡연력은 없었다. 비폐색, 비루, 시야장애 등의 증상을 호소하지 않았으며, 내시경 소견에서 접형동 근처에서 종괴는 보이지 않았다(Fig. 2).

뇌하수체 종양 제거술 전 촬영한 부비동 전산화단층촬영(Computed tomography, CT)에서 정상 소견을 보였으며, 제거술 이후 촬영한 CT에서 좌측 접형동의 부분적인 연조직 음영이 관찰되었다(Fig. 3A, B). 술 후 5년 뒤 CT에서는 좌측 접형동의 연조직 음영이 관찰되고, 크기 증가가 보이나 골 파괴는 명확하지 않았다(Fig. 3C). 술 후 11년 뒤 최근 내

원하여 찍은 CT에서 좌측 접형동에 비대칭적인 연조직 음영이 관찰되었으며, 5년 전보다 음영의 크기가 증가되었다(Fig. 3D). 또한 접형동 전벽 및 후벽의 골 파괴 소견이 관찰되었다(Fig. 3E, F).

술 후 5년 뒤 촬영한 MRI에서 뇌하수체 종양의 잔존 조직 및 수술 후 흉터로 보이는 이질적 신호 강도가 좌측 접형동에 관찰되었으며(Fig. 1A, B), 술 후 11년 뒤 추적관찰 시 촬영한 MRI에서는 T2 영상에서 뇌하수체 종양의 잔존 조직과 구분되지 않는 이질적 신호 강도를 보이는 종괴가 5년 전보다 크기가 증가된 채로 좌측 접형동에 관찰되었으며, T1 영상에서 조영 증강 소견이 보였다(Fig. 1C, D).

영상학적 검사 상 이전에 관찰되었던 접형동의 음영보다 크기 증가 소견이 보이고, 주변의 골 파괴 소견이 동반되어

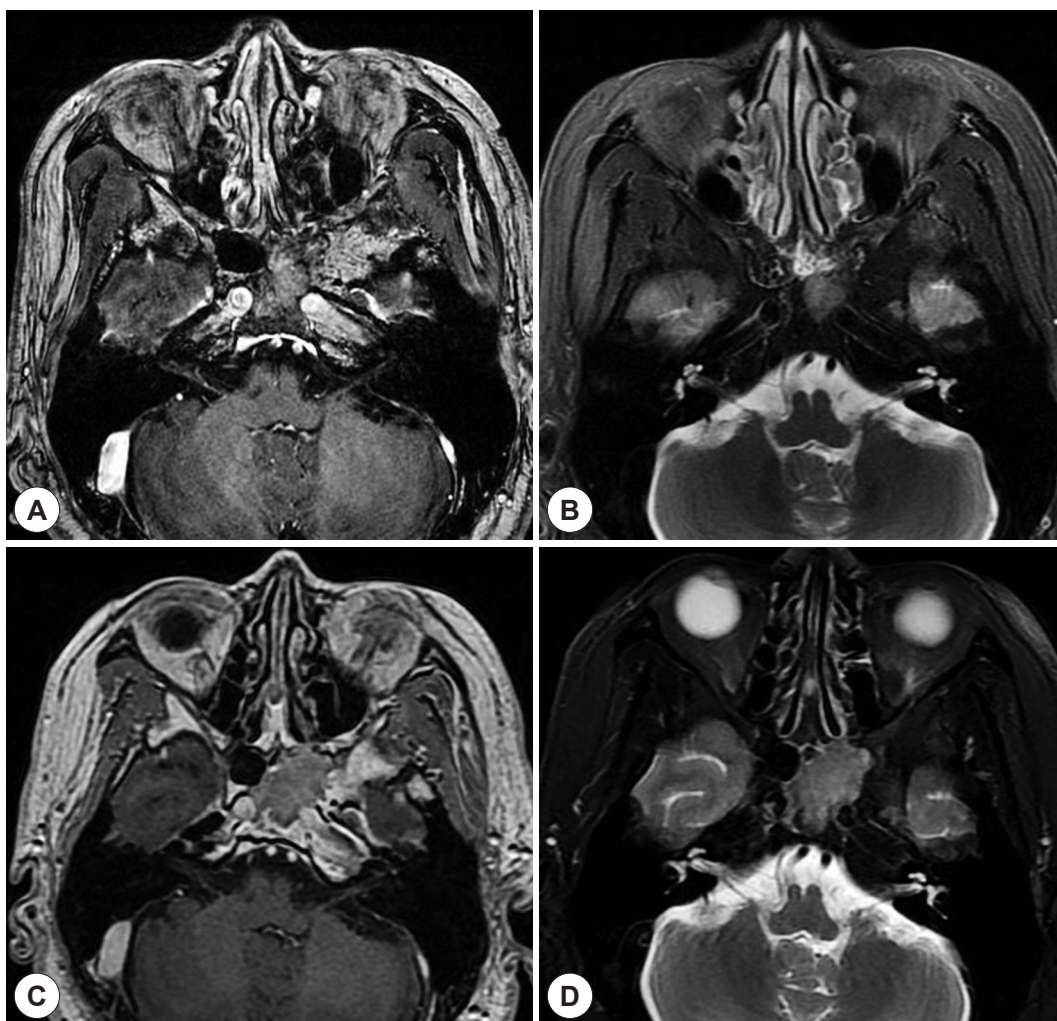


Fig. 1. Post-operative brain magnetic resonance images (MRI). A: Post-operative 5 years Axial view of T1 enhanced brain MRI shows that intermediate signal intensity in left sphenoid sinus with homogenous enhancement, after that, patient had received radiotherapy for recurrent pituitary adenoma. B: Axial T2-weighted imaged. C: Post-operative 11 years Axial view of T1 enhanced brain MRI shows that intermediate signal intensity in left sphenoid sinus and increasing in size compared to previous findings. D: Axial T2-weighted imaged.

악성을 의심하여 정확한 조직 검사를 위해 내시경 부비동 수술을 계획하였다. 비내 접근(Trans-nasal approach)으로 진행하였으며, 단단한 접합동 입구를 제거한 후 종양으로 의심되는 연부 조직이 관찰되어 조직 검사 후 수술을 마쳤다.

조직검사 결과 hematoxylin & eosin(H&E) 염색에서 일

정한 패턴 없이 판모양으로 흩어져 있는 종양세포들이 관찰되었다. 종양세포들은 세포질이 적고 핵소체가 거의 관찰되지 않았으며 신경내분비종양 표지자로 쓰이는 cluster differentiation 56(CD56)과 synaptophysin에 강한 양성, pan-cytokeratin(panCK)에 핵 주위 점 형태의 양성을 보여 소세

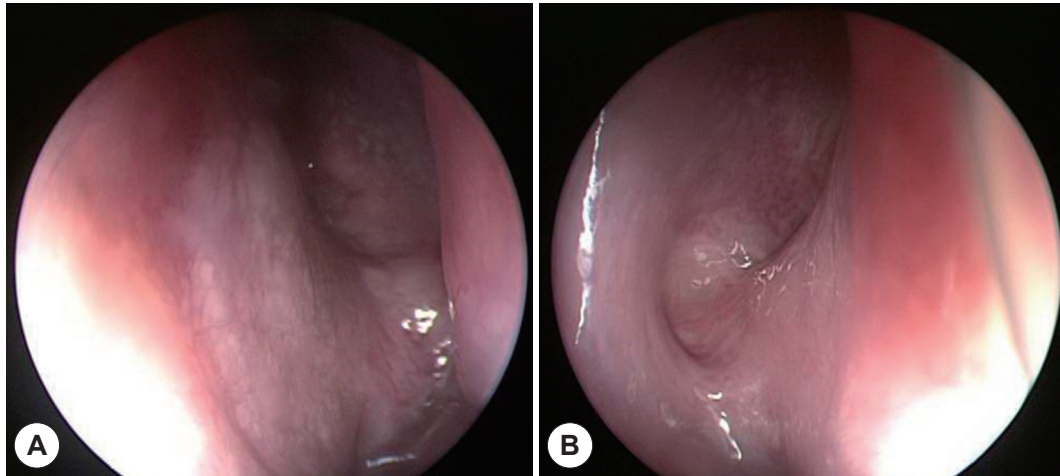


Fig. 2. Endoscopic examination. There is no abnormal finding on sphenoid sinus opening (A: right side, B: left side).

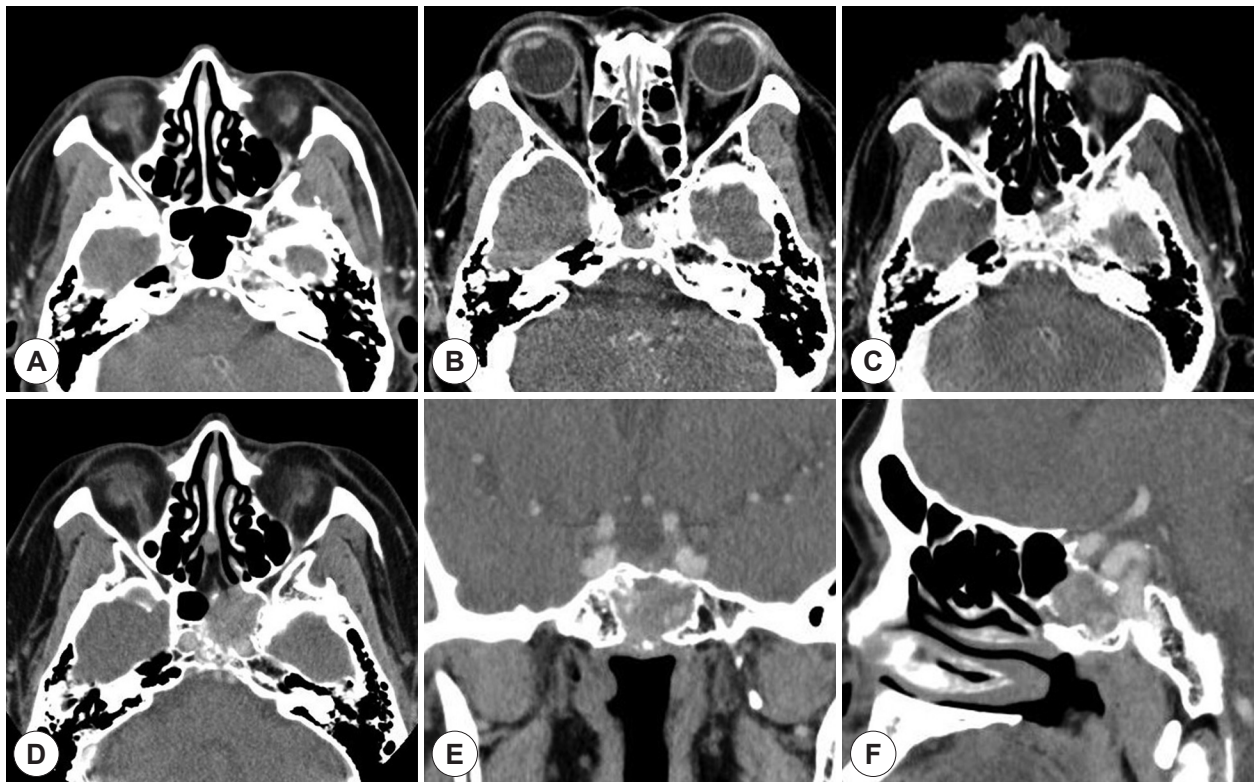


Fig. 3. Initial and follow-up paranasal sinus computed tomography (PNS CT). (A) there is no abnormal finding in initial view of PNS CT. (B) After trans-sphenoidal operation, PNS CT shows that soft tissue density in left sphenoid. (C) Post-operative 5 years PNS CT shows that an increase in size compared to the previous CT image without bony erosion. (D) Post-operative 11 years PNS CT shows that inhomogeneous density mass in left sphenoid sinus has found markedly size increase with internal carotid artery area infiltration and bony destruction was found to lateral sphenoid bone and partially bony erosion to sella turcica. (E) Coronal view of PNS CT (F) Sagittal view of PNS CT.

포암으로 진단되었다. 감별진단을 위해 시행한 Glial Fibrillary Acidic Protein(GFAP)과 CD45에 음성을 보여 뇌종양과 림프종을 배제할 수 있었다(Fig. 4).

이에 원발 부위 확인 및 원격 전이의 파악을 위한 흉부 및 복부 전산화단층촬영, 양전자 방출 단층 촬영하였으나, 폐의 원발 부위 및 원격 전이를 의심할 만한 소견은 관찰되지 않아 원발성 폐외소세포암종으로 진단되었다. 이후 환자는 본원 혈액종양내과로 전과 되어 etoposide와 cisplatin을 이용한 항암치료 및 방사선 치료를 시행 중이다.

고 찰

접형동 종양은 비강 및 부비동에 호발하는 종양 중 가장 드문 것으로 알려져 있으며 일반적으로 모든 부비동 종양의

1~2% 정도를 차지한다.⁸⁾ 또한 부비동 종양은 조직학적으로 편평세포암이 흔하며, 미분화암, 선양낭성암종, 선암, 흑색종 등의 암종 순으로 나타나며, 소세포암종의 부비동 호발은 매우 드물게 알려져있다.⁶⁾ 전세계적으로 약 76예 정도의 발생이 보고되었으며,⁹⁾ 우리나라에서는 비중격에서 1예,²⁾ 비강 1예,¹⁰⁾ 상악동에서 3예 등⁵⁻⁷⁾이 보고되고있는 드문 질환이며, 접형동에서 발생은 보고된 바 없다. 폐외소세포암은 남녀 비율에서 남자가 조금 더 높은 유병률을 나타나내고 있으며, 발생 나이는 51세에서 58세 정도로 보인다. 위험인자는 명확히 밝혀진 바는 없으며, 폐의 소세포암과 다르게 담배 역시 유병률을 높이지 않는 것으로 알려져 있고, 인유두종바이러스(Human papilloma virus)감염이 발병률을 높이는 인자로 의심되고 있으나 병리학적 기전은 밝혀지지 않았다.¹¹⁾ 초기 증상으로 비폐색, 비루 및 반복되는 비출혈이 가장 흔하나,

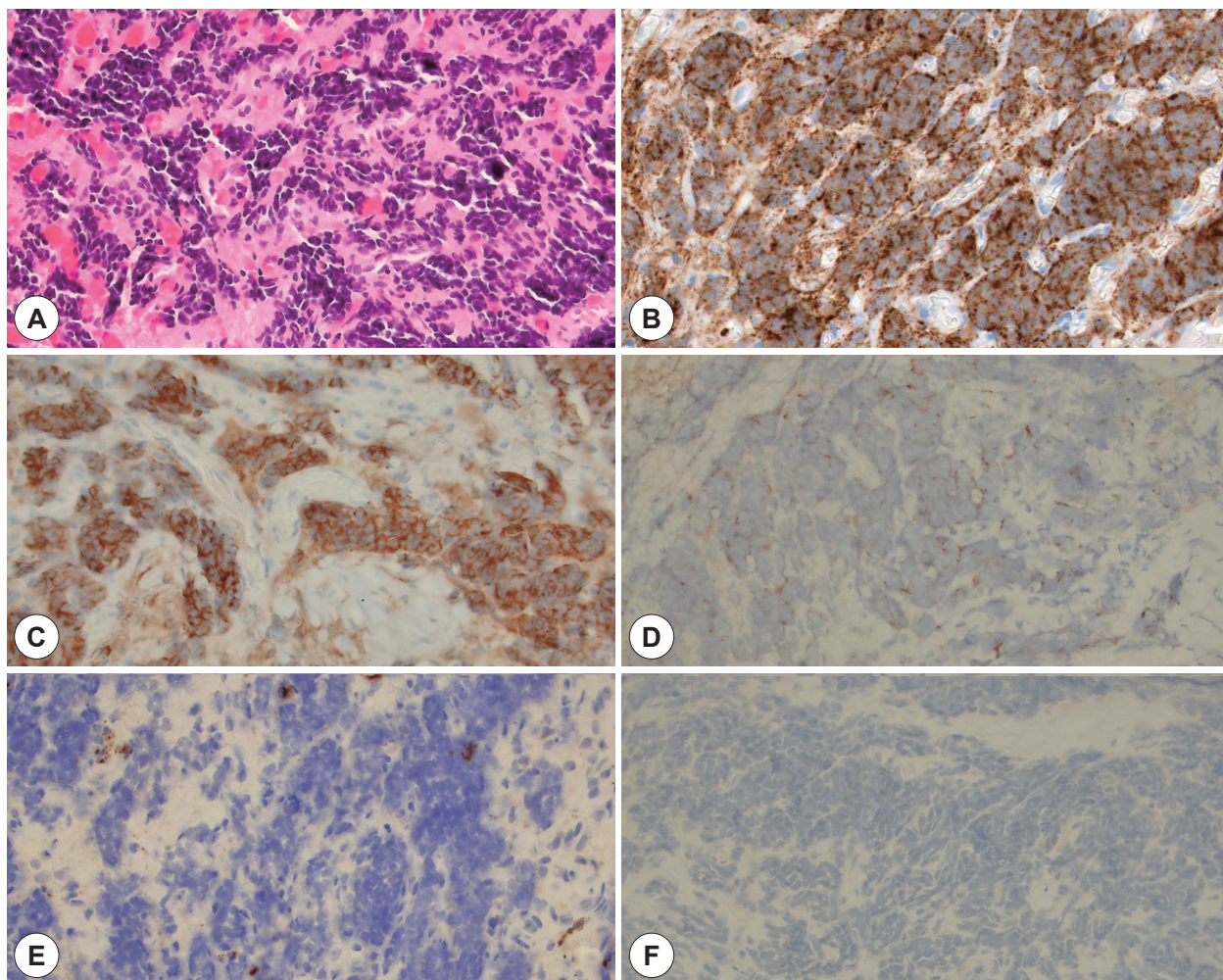


Fig. 4. Pathological findings. A: No pituitary gland tissue is observed. Round to oval cells with scant cytoplasm are arranged in a sheet-like pattern. These cells show finely dispersed chromatin and no distinct nucleoli (H&E, $\times 400$ magnification). B-D: Tumor cells show diffuse membranous positive staining for CD56 and synaptophysin and paranuclear dot-like immunoreactivity for panCK (B: CD56, C: synaptophysin, D: panCK, $\times 400$ magnification). E-F: Only tumor infiltrating lymphocytes demonstrate positive immunoreactivity for CD45 and tumor cells are negative for CD45 and GFAP (E: CD45, F: GFAP, $\times 400$ magnification).

이러한 증상은 비강 내 발생하는 종양에 생길 수 있는 비 특이적인 증상으로 진단에 어려움이 있을 수 있다. 또한 두통 및 복시 및 시야장애등의 안구 증상을 나타낼 수 있으나¹²⁾ 본 증례에서는 안구 증상 및 비증상이 없으며, 비강 내시경 소견도 정상이었어서 초기 진단에 어려움이 있었다.

다른 부비동 종양과 비슷하게, 부비동에 발생한 폐외소세포암의 진단 역시 조직검사가 가장 중요하다. 2015년 발행한 WHO 진단 기준에 따르면, 소세포암종은 조직학적으로 빈약한 세포질과, 불명확한 세포의 경계, 미세 과립의 염색질 및 핵소체가 결여된 작은 크기의 세포로 구성되는 상피성의 악성 종양을 의미하며, 이는 H&E 염색으로 파악할 수 있고, 추가적인 면역화학조직검사가 진단에 도움이 된다. 또한 수술 전 영상학적검사도 부비동 암종의 진단에 도움을 줄 수 있다. 폐외소세포암종의 발생 빈도는 사골동이 가장 높으며, 상악동이 2번째를 차지한다. 이는 다른 부비동 암종과는 다른 빈도이며, 이 역시 진단에 도움을 줄 수 있다. 접형동의 폐외소세포암종은 'pigeon' 형태의 양쪽의 대칭적인 모양이 나타나는 것이 특징이며,¹³⁾ CT에서 균질한 음영으로 나타나며, 조영 시 약하거나 중간 정도의 조영 증강이 보이고, 석회화는 잘 관찰되지 않는다. MRI에서는 불균질한 경계, 이질적인 신호 경계를 보이며, T2 강조영상에서 신호 강도의 증강을 보인다.¹⁴⁾ 하지만 좌측 접형동의 음영이 관찰될 시 점막의 조영 증강 등으로 종양과 구분이 어려울 수도 있다.¹²⁾ 본 증례에서는 CT에서 비대칭적인 좌측 접형동의 균질한 음영이 나타났으며, 주변의 골 파괴가 동반되어 있었다. MRI에서는 좌측 접형동에 T1의 조영 증강이 나타나는 이질적인 신호 강도를 보이는 종괴가 관찰되었다.

폐외소세포암은 치료법은 아직 정립되지 않았으며, 수술적 치료 및 방사선 치료에서 최근에는 항암화학요법, 방사선 치료, 수술적 치료, 단독 혹은 병합 치료가 시행되고 있으며 항암 치료는 platinum 항암제를 사용하며, etoposide와 cis-platin 병용 요법이 가장 많이 이루어지고 있다.⁷⁾ 폐외소세포암종은 초기에 국소 및 원격 전이를 잘하며, 5년 생존율이 13%로 매우 낮고, 원발 부위에 따라 예후가 다른 보고가 있다. 그 중 두경부에 발생하는 폐외소세포암종은 전이율이 높고 5년 생존율이 10%로 보고되었으나,¹⁵⁾ 증례가 희귀하여 많은 환자군을 통한 추가적인 연구는 필요하다고 보여진다. 본 증례에서는 국소 및 원격 전이는 보이지 않아 수술적 치료 및 항암 치료를 시행하였고, 추 후 방사선 치료도 병합할 예정이다.

본 증례에서 진단이 어려운 점이 여러가지 있었다. 우선 환자가 두통이나 복시, 시야 장애를 호소하지 않았으며, 비

출혈 및 비루 등을 호소하지 않아 좌측 접형동의 음영을 종괴로 의심하기 어려웠다. 또한 11년 전 뇌하수체 종양으로 접형동 경유 수술 및 뇌하수체 종양 제거술을 받았으며, 이후 재건술로 인해 좌측 접형동의 음영이 관찰되며, 뇌하수체 종양의 재발 및 방사선 치료를 받은 과거력으로 접형동의 음영을 종양으로 파악하기가 어려웠다. 다만 폐외소세포암종이 국소 및 원발 전이를 잘하는 암종임에도 조직검사 후 시행한 양전자 방출 단층 촬영 및 다른 전이 검사 시행 시 타 장기 전이 및 임파선 전이는 없었으며, 이는 종양의 전이가 없어 종양의 빠른 발견을 시사한다.

본 증례에서처럼 접형동 경유 수술 및 뇌하수체 종양 제거술을 받은 환자는 추적 검사를 진행하게 된다. 추적 검사 시 발견되는 접형동 음영에서 이전에 비해 크기의 증가 소견이 보이거나, 주변 뼈를 침범하는 소견이 보일 시 이전 뇌하수체 종양 재발 이외에도 악성 가능성을 염두에 두고 조기에 조영 증강 전산화단층촬영이나 조직검사 등 추가적인 검사를 시행하는 것이 빠른 진단 및 치료에 도움이 되는 것이라 생각되어 증례보고하게 되었다.

중심 단어 : 소세포 폐암 · 접형동 · 뇌하수체 종양 · 방사선 수술 · 접형동 경유 수술.

REFERENCES

- 1) Pointer KB, Ko HC, Brower JV, Witek ME, Kimple RJ, Lloyd RV, et al. Small cell carcinoma of the head and neck: An analysis of the National Cancer Database. *Oral Oncol* 2017;69:92-8.
- 2) Kim YS, Bae CH, Song SY, Kim YD. A case of a small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal septum. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2009;52(6):529-32.
- 3) Wakasaki T, Yasumatsu R, Masuda M, Matsuo M, Tamae A, Kubo K, et al. Small Cell Carcinoma in the Head and Neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128(11):1006-12.
- 4) Raychowdhuri RN. Oat-cell carcinoma and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1965;79:253-5.
- 5) Yeo SC, Cho HJ, Kim SW, Jeon SY. A case of small cell carcinoma of the maxillary sinus coexisting with fungus ball. *J Rhinol* 2016; 23(2):110-4.
- 6) Ha SY, An HJ, Cho KW, Yoo CY, Cho JH, Kim SH, et al. A case of small cell carcinoma of the maxillary sinus with distant metastasis. *Korean J Med* 2015;88(6):719-23.
- 7) Koo BM, Kim HG, Cho H, Park P. A Case of Delayed Diagnosis of Small Cell Carcinoma Originated from the Maxillary Sinus with Bilateral Fungal Sinusitis. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2020;63(6):276-81.
- 8) Nagaishi M, Suzuki K, Sugiura Y, Takano I, Tanaka Y, Hyodo A. Undifferentiated sarcoma of the sphenoid sinus. *Auris Nasus Larynx* 2018;45(2):388-91.
- 9) Ma ATW, Lei KIK. Small cell neuroendocrine carcinoma of the ethmoid sinuses presenting with generalized seizure and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a case report and review of literature. *Am J Otolaryngol* 2009;30(1):54-7.

- 10) Kang JM, Lee HY, Lee KS, Ko SY. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Nasal Cavity: a case report. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2003;46(2):164-7.
- 11) Bishop JA, Guo TW, Smith DF, Wang H, Ogawa T, Pail SI, et al. Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract. Am J Surg Pathol 2013;37(2):185-92.
- 12) Nour YA, Al-Madani A, El-Daly A, Gaafar A. Isolated sphenoid sinus pathology: spectrum of diagnostic and treatment modalities. Auris Nasus Larynx 2008;35(4):500-8.
- 13) Qingqiang Zhu, Wenrong Zhu, Jingtao Wu, Hongying Zhang. The CT and MRI observations of small cell neuroendocrine carcinoma in paranasal sinuses World J Surg Oncol 2015;13:54.
- 14) Naier Lin, Meng Qi, Zhengyue Wang, Siqu Luo, Yucheng Pan, Fang Zhang, et al. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of Paranasal Sinuses: Radiologic Features in 14 Cases. J Comput Assist Tomogr 2021; 45(1):135-41.
- 15) Babin E, Rouleau V, Vedrine PO, Toussaint B, de Raucourt D, Mallard O, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. J Laryngol Otol 2006;120(4):289-97.