

진균구와 동반된 상악동에 발생한 원발성 소세포암종 1예

경상대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 건강과학원²

여성철¹ · 조현진^{1,2} · 김상욱^{1,2} · 전시영^{1,2}

A Case of Small Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus Coexisting with Fungus Ball

Seong-Chul Yeo, MD¹, Hyun-Jin Cho, MD^{1,2}, Sang-Wook Kim, MD^{1,2} and Sea-Yuong Jeon, MD^{1,2}

¹Department of Otolaryngology and ²Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

Small cell carcinoma commonly originates in the lung, with only about 4% of cases arising at extrapulmonary sites. Furthermore, small cell carcinoma of the sinonasal tract is extremely rare. In Korea, only 2 cases of primary sinonasal small cell carcinoma have been reported in the nasal cavity and the nasal septum, respectively. Recently, we have experienced a rare case of small cell carcinoma arising from the right maxillary sinus coexisting with a fungal ball lesion. Herein, we report this case with a review of the literature.

KEY WORDS: Small cell carcinoma · Paranasal sinus · Maxillary sinus · Aspergillosis.

서 론

폐외소세포암종은 전체 소세포암의 4%정도를 차지하며 조직학적 소견은 폐에서 발생한 원발성 소세포암종과 큰 차이가 없으나¹⁾ 임상적 측면에서 폐소세포암종과는 다르게 침습적이며 국소 재발이 흔해 예후가 매우 불량한 종양으로 알려져 있다.²⁾ 두경부 영역에서는 후두에서 발생한 경우가 가장 흔하며,³⁾ 국내 비-부비동에서의 발생은 비강에서 1예,¹⁾ 비중격에서 1예²⁾가 각각 보고되었으나 원발 부위가 부비동인 경우는 아직 보고된 예가 없다. 저자들은 아스페르길루스 진균구와 동반되어 존재하는 상악동에서 기원한 소세포암종 1예를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

76세 남자 환자가 약 1달 전부터 발생한 지속적인 우측 비폐색 및 화농성 비루를 주소로 내원하였다. 환자는 특별한 내과적 과거력 및 부종양증후군을 의심할 만한 소견은 없었으며, 약 5갑년 미만의 흡연력만을 가지고 있었다. 비내시경 검사에서 우측 비강의 중비도와 하비도에 걸쳐 위치하는 표면이 매끄럽고 비교적 경계가 명확한 양상의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 부비동 전산화단층촬영에서 우측 상악동, 사골동, 접형동 및 비강에 연조직 음영이 관찰되었으며, 상악동의 전벽 및 후벽과 안와의 골파괴 동반 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 자기공명영상 검사에서 T1 조영증강 및 T2 영상에서 이질적 신호 강도를 보이는 종괴가 우측 상악동에서 비강 내로 팽창하는 양상으로 관찰되었으며, 안와 및 협부

논문접수일: 2016년 4월 5일 / 수정완료일: 2016년 5월 8일 / 심사완료일: 2016년 6월 17일

교신저자: 전시영, 52727 경남 진주시 강남로 79 경상대학교 의과대학 이비인후과학교실

Tel: +82-55-750-8174, Fax: +82-55-759-0613, E-mail: syjeon@gnu.ac.kr

지방으로의 침범 소견을 보였다(Fig. 3). 사골동 및 접형동의 음영은 종괴와는 다른 신호 강도를 보여 이차적 부비동염이 의심되었다. 악성의 가능성을 우선적으로 염두하며 조직

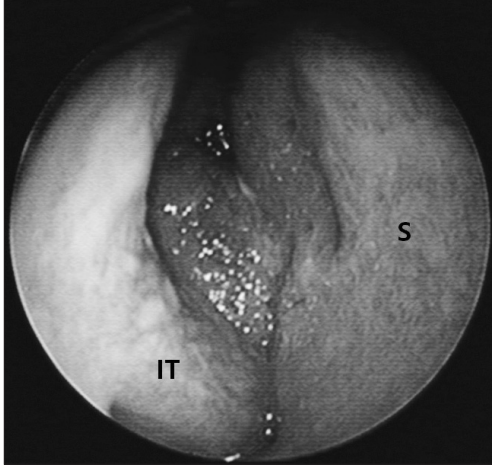


Fig. 1. Endoscopic findings of the Rt. nasal cavity. Well demarcated mass with soft surface ranged from the middle meatus to inferior meatus. IT: Inferior turbinate, S: nasal septum.

학적 확진, 주변 조직 침윤 경계의 확인 및 추후 시행될 치료를 위한 용적 감소 목적으로 내시경하 절개 생검을 계획하였다. 수술장에서 육안으로 확인한 종괴는 매끈한 표면의 견고한 덩어리 양상이었으며, 상악동으로부터 기시하여 중비도를 통해 비강 저부까지를 가득 채우고 있는 모습이었다. 비강내의 종괴를 육안적으로 모두 제거한 후 상악동 내부의 종괴를 가능한 한도 내에서 미세절삭기를 이용해 일부 함께 제거하였으며, 이 과정에서 상악동 내부에서 진균구로 의심되는 갈색의 석회화된 병변이 관찰되어 함께 조직검사를 시행하였다. 조직검사 결과 Hematoxylin & Eosin 염색(H&E stain)에서 핵이 풍부하며 세포질의 양이 적고 잦은 세포분열상을 보이는 구형 및 방추형의 작은 크기의 세포가 관찰되었으며, 추가적으로 시행한 면역조직화학염색에서 cytokeratin, CD 56, synaptophysin 및 chromogranin은 양성으로, TTF-1은 음성 결과를 보여 소세포암증으로 확인되었다(Fig. 4 and 5). 이에 원발부위 확인 및 원격 전이의 파악을 위한 인두부 및 폐부 전산화단층촬영, 양전자 방출 단층

Fig. 2. Axial (A) and coronal (B) PNS CT scan. Soft tissue density lesion at Rt. maxillary, ethmoid, sphenoid sinus and nasal cavity with bony destruction of anterior and posterior maxillary sinus wall (astrix) and orbit (arrow).

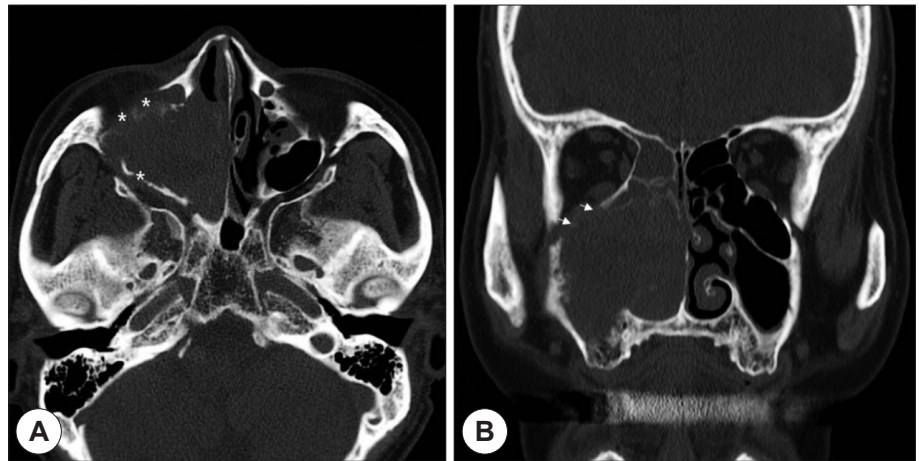
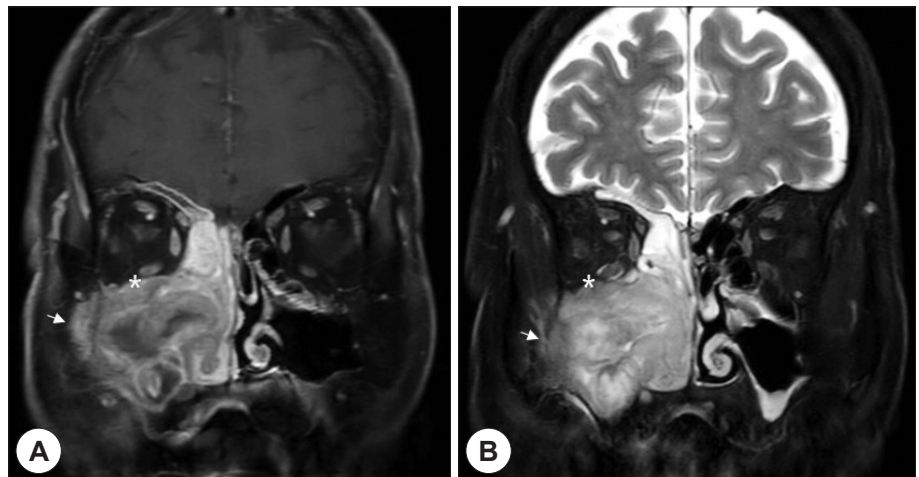


Fig. 3. T1 enhance (A) and T2 weighted (B) MR image. Heterogeneous signal intensity mass lesion at Rt. maxillary sinus extent to nasal cavity and invade the orbit (astrix) and buccal fat pad (arrow).



촬영 및 뼈스캔을 포함한 전이검사가 시행되었으나 폐의 원발부위 및 원격전이를 의심할 만한 소견은 관찰되지 않아 최종 상악동에서 기원한 소세포암종 Stage IVa(cT4aN0M0) 병기로 확인되었고, 상악동에 암종과 함께 존재한 진균구가 의심된 병변은 아스페르길루스 종으로 확인되었다. 이후 환자는 우측 상악동에 7,040 cGy/35회, 우측 경부에 5,400

cGy/35회의 방사선 치료와 함께 etoposide/cisplatin 제제로 동시항암요법을 6주기에 걸쳐 시행 받았다. 술 후 6개월에 시행한 경부 컴퓨터 단층 촬영에서 우측 비강 및 상악동 내에 위치하던 종괴의 크기가 50% 이하로 감소된 상태로 유지되는 부분적 관해 상태가 유지되었으나(Fig. 6), 술 후 11개월에 시행한 영상학적 검사에서 간 및 대동맥 주위 림

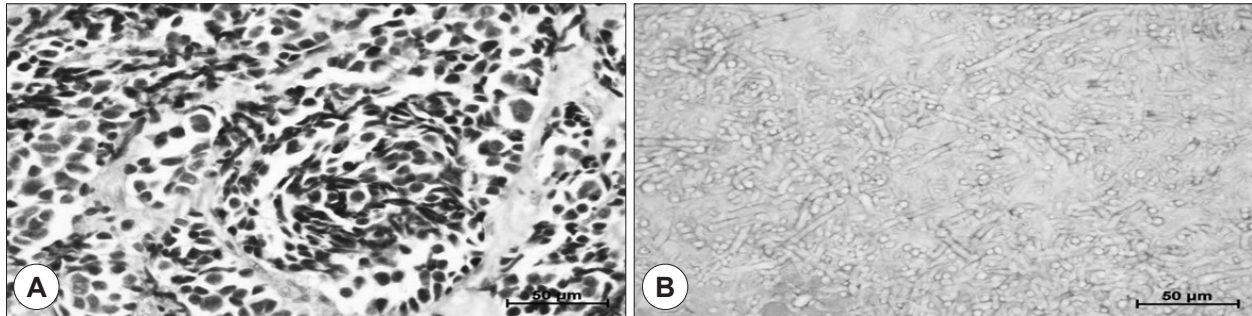


Fig. 4. Histopathologic findings. A: Round and spindle shaped cell with small amount of cytoplasm and abundant nucleus showing abundant cell division (H-E stain, $\times 400$). B: Staining for aspergillus fungus ball (H-E stain, $\times 400$).

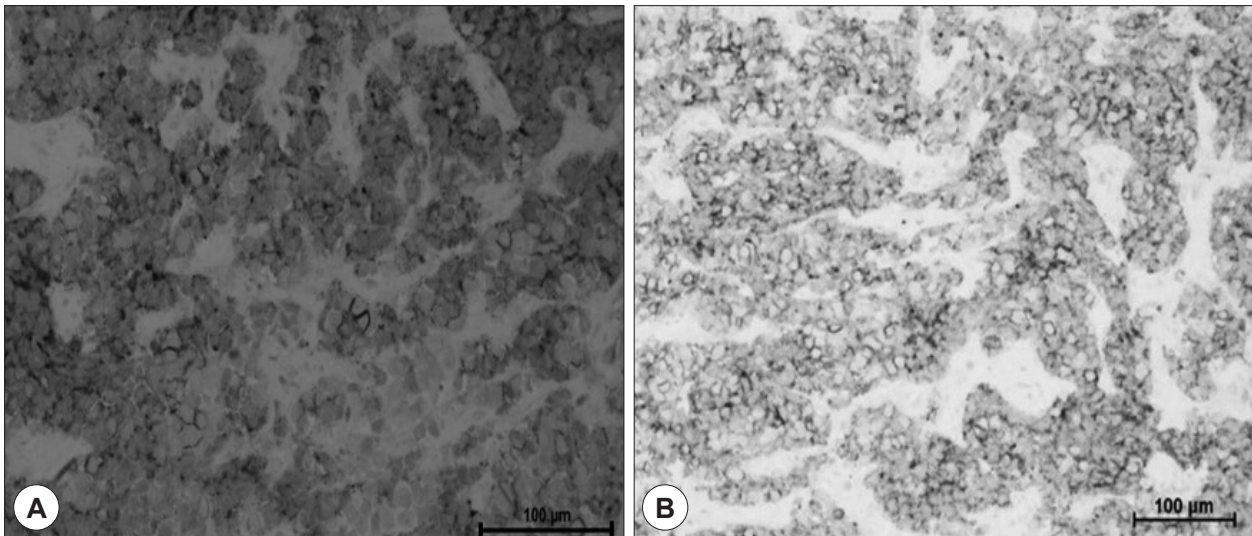


Fig. 5. Immunohistochemical study. A: Positive staining for CD 56 ($\times 200$). B: Positive staining for synaptophysin ($\times 200$).

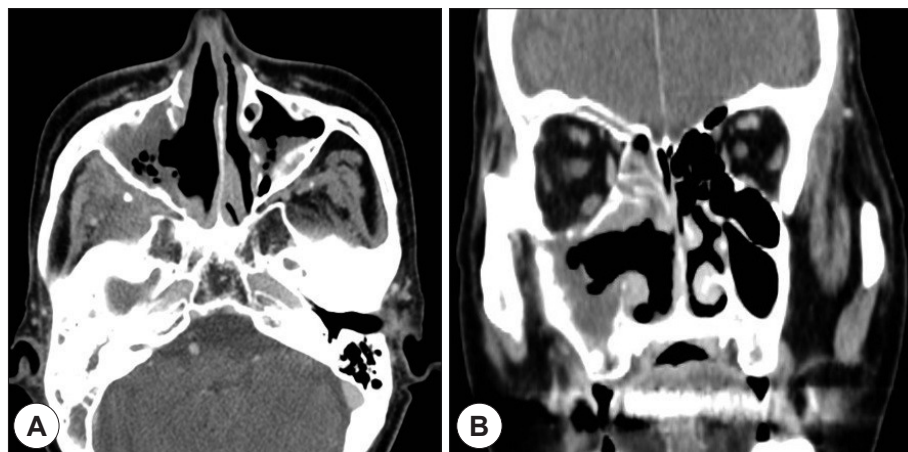


Fig. 6. Post-operative 6 month follow up axial (A) and coronal (B) CT scan image. The tumor maintained in partial remission state.

프절로의 전이가 발견 되었다. 이에 추가적인 항암화학치료를 고려하였으나 호중구 감소증 및 폐렴의 합병증으로 인해 추가적인 치료는 시행되지 못하였으며, 술 후 14개월에 환자는 전신 상태 악화로 사망하였다.

고 찰

폐외소세포암종은 극히 드물어 전체 소세포암의 4%만이 폐 외 부위에서 발생하며, 식도 및 위 등의 상부 위장관계에서의 발생이 가장 흔한 것으로 알려져 있다.¹⁾ Tang 등은 문헌 고찰을 통해 지난 40년간 두경부에서 발생한 폐외소세포암종의 해외 발생은 약 250예 이하이며, 비부비동 영역의 경우 단 48건으로 그 수가 매우 드물음을 보고하였다.⁴⁾ 상악동에 발생한 원발성 폐외소세포암종의 경우 Tsukahara 등⁵⁾이 보고한 2례 및 Zhu 등⁶⁾의 4례를 포함한 소수의 보고가 있어왔으나, 국내 학회지의 경우 상악동 내에서의 발생이 보고된 예는 아직 없다.

폐외소세포암종은 임상적으로 남녀 발생의 뚜렷한 성비 차이는 없으며, 평균 발병 연령은 50세로 알려져 있다.⁷⁾ 다른 암종과 구별되는 소세포암종만의 특이적 임상 증상은 없어 비출혈이 가장 흔한 증상이며, 주변 조직으로의 침윤 양상에 따라 안면부 통증, 안면 부종, 안면감각 이상, 안구 돌출, 코막힘 등이 동반될 수 있다.²⁾ 본 증례의 경우 원발 부위는 상악동이었고, 진단 당시의 환자 나이는 76세이었으며, 지속적인 비폐색 및 화농성 비루를 호소하였으나 반복적 비출혈은 없었다.

면역조직화학염색이 배제 진단에 도움이 될 수 있으나, 소세포암종의 진단에 있어 가장 중요한 소견은 H&E 염색이다. 2015년 개정된 WHO 진단기준에 따르면, 소세포암종은 조직학적으로 세포질이 빈약하고, 세포 경계가 불명확하며, 미세 과립의 염색질 및 핵소체가 결여된 작은 크기의 세포로 구성되는 상피성의 악성 종양을 지칭하며 구형, 난형 또는 방추형의 세포모양, 뚜렷한 핵 조형, 높은 비율의 세포분열상, 종양 괴사 및 혈관 침윤 소견 등을 진단 기준으로 제시하고 있다.⁸⁾ 또한 면역조직화학염색상 cytokeratine 등의 상피세포 표지자에서 양성 소견을 보이며, 90% 이상의 소세포암종이 신경내분비성 종양 세포에서 기원하기 때문에 CD 56 및 synaptophysin에서 양성 소견을 보이고, TTF-1은 폐외소세포암종의 44%에서 발현되는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 본 증례의 경우에서도 H&E 염색에서 과염색성의 풍부한 다형성 핵을 가지고 세포질이 상대적으로 빈약한 작은 크기의 세포군이 결합조직으로 둘러싸여있는 모습을 확인 할

수 있어 조직 형태학적으로 소세포암종을 의심할 수 있었고, 추가적인 면역조직화학염색 결과에서 CD56 및 synaptophysin에서 강한 양성, cytokeratin에 부분적 양성 소견 및 TTF-1 음성 소견을 보여 소세포암종으로 진단되었다. 전이 암을 배제하기 위해 시행한 영상학적 검사 결과 폐를 포함한 타 장기에 원발성 암병변이 관찰되지 않아 최종 상악동에서 발생한 원발성 소세포암으로 진단하였다. 또한 본 증례에서는 시행하지 않았으나, KIT 양성 소세포암종의 경우 100%의 경우에서 Bcl-2 양성소견을 보여 진단에 도움이 될 수 있다.⁹⁾

발생 예가 적은 관계로 아직까지 폐외소세포암종의 치료에 대한 명확한 기준은 확립되어있지 않지만 수술적 치료, 화학요법, 방사선요법 및 이들의 단독 및 병합치료가 시행되고 있다. Han 등은 55례의 비-부비동 영역에서 발생한 일차성 소세포암종을 분석한 보고서를 통해 1980년대의 주된 치료는 수술 후 방사선 요법이 주가 되었으나, 1990년대 후반 이후로는 수술적 치료를 포함하거나 포함하지 않은 화학요법과 방사선요법의 병합치료가 주로 시행 되었다고 분석하였다.¹⁰⁾ 또한 Babin 등은 비부비동 영역에서 발생한 소세포암종에 대한 48례의 증례를 분석하여 7례에서 수술 단독 치료, 2례에서 방사선 단독치료, 1례에서 항암 화학 단독 치료를 시행하였으며, 18례에서 수술 후 방사선 치료, 2례에서 수술 후 화학요법, 8례에서 동시화학방사선치료를 하였고, 6례에서 수술 후 동시화학방사선치료가 시행되었다고 보고하였으나 각각에 대한 치료 성적은 분석되지 않았다.⁷⁾ 폐외소세포암종의 항암화학치료에 대해서는 Cisplatin 및 Carboplatin 등의 백금(Platinum)과 Etoposide의 복합화학요법이 주된 regimen으로 여겨졌으나,¹¹⁾ 최근 들어 폐소세포암종의 주된 항암화학요법인 CPT-1(Irinotecan)과 CDDP(cisplatin)을 두경부를 포함한 여타 폐외소세포암종의 치료에 사용하여 반응률이 86.7%로 분석되는 등 기존보다 우수한 치료 성적이 다수의 연구에서 보고되고 있다.^{5,12,13)} 폐외소세포암종의 예후에 대해서는 원발 부위와 보고자에 따라 다소간의 차이를 보이거나 폐소세포암종과 비교하여 보다 침습적이며 국소 재발이 흔해 보다 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.²⁾ 특히 비-부비동 영역에서 발생한 일차성 소세포암종의 평균 국소 재발율은 33%, 전이율은 31%이며, 1년 생존율과 5년 생존율은 각각 57%와 10%로 불량한 예후를 보인다는 연구 결과가 있다.¹⁴⁾ 저자들은 조직학적 확진 및 종괴 용적 감소를 위한 목적으로 내시경적 부분 종괴 절제술을 시행하였으며, 이 후 진단 결과에 따라 총량 7,040 cGy의 방사선치료와 함께 etoposide/cisplatin으로 복합화학요법을

시행하였다. 수술 후 약 10개월 동안 비내시경 및 영상학적 검사에서 국소 악화나 원격 전이의 소견 없이 부분적 관해 상태가 유지되었으나, 술 후 11개월에 시행한 영상학적 검사에서 간 및 대동맥 주위 림프절로의 전이가 발견되었고, 술 후 14개월째 환자는 전신 상태의 악화로 사망하였다. 따라서 추후 종양의 원발부 및 전이 등을 고려한 보다 체계적이고 표준화된 치료방법의 설정이 필요할 것으로 생각된다.

비부비동 영역에서 발생한 소세포암종과 진균구가 공존하는 증례는 국내 및 해외에서 보고된 바가 없으나, 폐소세포암과 공존하는 폐진균증에 대해서는 소수의 보고가 있다. Hideki Itano 등은 폐포의 낭성 병변에 진균이 군락을 형성하고 종양이 점차로 진행하며 폐포를 폐쇄하여 두가지 병변이 공존하게 되는 포획 가설을 제시하였다.¹⁵⁾ 두 병변의 공존에 대한 저자들의 발병기전에 대한 의견 또한 위의 가설과 마찬가지로 비호흡을 통해 부비동으로 함입된 균사가 종괴가 점차로 성장함에 따라 배출되지 못하고 상악동 내에 군락을 이룬 뒤 혐기성 환경이 지속됨에 따라 진균구를 형성했을 것으로 생각되어 진다.

중심 단어 : 소세포암 · 부비동 · 상악동 · 국균증.

REFERENCES

- 1) Kang JM, Lee HY, Lee KS, Ko SY. Small cell Neuroendocrine Carcinoma of the Nasal cavity. Korean J Otolaryngol 2003;46:164-7.
- 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) Park CH, Roh JL, Park YH, Rha KS. A Case of Primary Small Cell Carcinoma of the Larynx. Korean J Otolaryngol 2005;48:124-6.
- 4) Tang IP, Singh S, Krishnan G, Looi LM. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a rare case. J Laryngol Otol 2012;126(12):1284-6.
- 5) Tsukahara K, Nakamura K, Motohashi R, Sato H. Two Cases of Small Cell Cancer of the Maxillary Sinus Treated with Cisplatin plus Irinotecan and Radiotherapy. Case Rep Otolaryngol 2013;2013:893638.
- 6) Zhu Q, Zhu W, Wu J, Zhang H. The CT and MRI observations of small cell neuroendocrine carcinoma in paranasal sinuses. World J Surg Oncol 2015;13:54.
- 7) Babin E, Rouleau V, Vedrine PO, Toussaint B, de Raucourt D, Malaro D, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. J Laryngol Otol 2006;120(4):289-97.
- 8) Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB et al. The 2015 WHO classification of lung tumors. J Thorac Oncol 2015;10:1243-60.
- 9) Terada T. Primary small cell carcinoma of the maxillary sinus: a case report with immunohistochemical and molecular genetic study involving KIT and PDGFRA. Int J Clin Exp Pathol 2012;5(3):264-9.
- 10) Han G, Wang Z, Guo X, Wang M, Wu H, Liu D. Extrapulmonary small cell neuroendocrine carcinoma of the paranasal sinuses: a case report and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 2012;70(10):2347-51.
- 11) Kim KO, Lee HY, Chun SH, Shin SJ, Lim MK, Lee KY, et al. Clinical Overview of Extrapulmonary Small cell carcinoma. J Korean Med Sci 2006;21:833-7.
- 12) Segawa Y, Nakashima T, Shiratsuchi H, Tanaka R, Mitsugi K, et al. Small Cell Carcinoma of the Tonsil Treated with Irinotecan and Cisplatin: A Case Report and Literature Review. Case Rep Oncol 2011;4:587-91.
- 13) Jin S, Wang T, Chen X, Xu B, Sun J, Guo R, et al. Phase II Study of Weekly Irinotecan plus Cisplatin in Patients with Previously Untreated Extensive-Stage Extrapulmonary Small Cell Carcinoma. Onkologie 2011;34:378-81.
- 14) Krishnamurthy A, Ravi P, Vijayalakshmi R, Majhi U. Small cell neuroendocrine carcinoma of the paranasal sinus. Natl J Maxillofac Surg 2013;4(1):111-3.
- 15) Itano H, Andou A, Date H, Shimizu N. Non-small cell lung cancer coexisting with pulmonary aspergilloma. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2005;53(9):513-6.