

## 눈꺼풀에 발생한 저분화 신경내분비암 1예

### Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Eyelid

조규연<sup>1</sup> · 김정희<sup>1</sup> · 이동철<sup>1</sup> · 서연림<sup>2</sup> · 우경인<sup>1</sup> · 김윤덕<sup>1</sup>

Kyuyeon Cho, MD<sup>1</sup>, Jeong Hee Kim, MD<sup>1</sup>, Dong-Cheol Lee, MD<sup>1</sup>, Yeon Lim Suh, MD, PhD<sup>2</sup>,  
Kyung In Woo, MD, PhD<sup>1</sup>, Yoon-Duck Kim, MD, PhD<sup>1</sup>

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실<sup>1</sup>, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리학교실<sup>2</sup>

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea  
Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Purpose:** To report a case of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the eyelid.

**Case summary:** A 70-year-old male presented with a 5-month history of a right upper eyelid mass. The mass appeared as 1.2 × 1.2 cm on the right upper eyelid. A mass excision was performed under frozen section control. The tumor was completely excised with a safety margin clearance and an upper eyelid reconstruction was performed. Histopathological examination revealed a tumor composed of small atypical cells which showed a high nuclear/cytoplasm ratio, nuclear molding, and increased mitotic activity. Immunohistochemical examination revealed positive reactivity for Ki-67, synaptophysin, CD56, and negative reactivity for chromogranin, cytokeratin 20, and thyroid transcription factor-1.

**Conclusions:** Primary neuroendocrine carcinoma of the eyelid is extremely rare, but the tumor has high malignancy and readily metastasizes. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma should be considered in the differential diagnosis of a rapidly growing eyelid mass.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(9):861-866

**Keywords:** Eyelid, Merkel cell carcinoma, Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, Small cell carcinoma, Small cell neuroendocrine carcinoma

신경내분비암은 드문 형태의 악성종양으로서 발생학적, 조직학적 그리고 분자적 특성에 따라 분류할 수 있다. 신경내분비암은 면역조직화학 염색인자의 표현형에 따라, 세포의 분화도에 따라 고분화 신경내분비암, 저분화 신경내분비암으로 분류할 수 있다. 추가적으로 병리조직학적 특성에 따라 소세포 신경내분비암(small cell neuroendocrine carcinoma)

ma) 그리고 대세포 신경내분비암(large cell neuroendocrine carcinoma)의 형태로 구분할 수 있다.<sup>1-5</sup>

신경내분비암의 경우, 전신의 신경내분비계 세포에서 발생할 수가 있고 대표적으로 위장관계, 췌장, 폐, 갑상선, 가슴샘, 비뇨생식기계, 난소, 자궁, 자궁경부, 뇌, 임파선 그리고 피부 등이 있다.<sup>2,6</sup> 눈꺼풀에서 발생하는 원발성 저분화 신경내분비암은 아주 드물다. 특히 폐 이외의 장기에서 발생하는 저분화 신경내분비암의 경우 외국의 보고에 따르면 전체 종양의 0.1-0.4%를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 조직학적으로 저분화 신경내분비암은 전이성 소세포 폐암, 악성 림프종, 악성 흑색종 그리고 메르켈 세포암(Merkel cell carcinoma) 등과 반드시 감별이 필요하다.<sup>7</sup>

저분화 신경내분비암의 경우 예후가 불량하고, 매우 빠

- Received: 2018. 3. 29.      ■ Revised: 2018. 6. 13.
- Accepted: 2018. 8. 26.
- Address reprint requests to Yoon-Duck Kim, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, #81  
Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea  
Tel: 82-2-3410-3548, Fax: 82-2-3410-0074  
E-mail: ydkimoph@skku.edu

\* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2018 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

르게 진행하는 자연경과를 보이며, 다른 장기로의 혈행성 전이가 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>1-4,7</sup> 이로 인해 심한 경우 사망에 이를 수 있어 적극적인 치료가 필요하다. 본 증례에서는 조직검사 및 면역조직화학 검사를 통해 종양을 진단하였고, 종양 절제술 및 상안검재건술을 시행하였다. 저자들이 알기로는 국내에서 아직 보고된 바가 없는 눈꺼풀에서 발생한 원발성 저분화 신경내분비암을 경험하였기에 보고하고자 한다.

## 증례보고

70세 남자 환자가 5개월 전부터 시작된 우안 상안검 종괴를 주소로 내원하였다. 내원 5개월 전 우안 상안검 종괴가 처음 만져지기 시작하였고, 당시 연고지 안과에서 이에 대한 절제술을 시행 받은 과거력이 있었다. 절제술 2개월 뒤 상안검 종괴가 급속도로 커지기 시작하였으며, 우안 상안검 종괴에 대한 조직검사를 시행받았다. 역형성 피지샘암(anaplastic sebaceous carcinoma) 의심하에 본원에 의뢰되었다. 본원 초진 시 최대교정시력 양안 모두 1.0이었으며, 공기 안압계로 측정한 안압은 우안 11 mmHg, 좌안 11.6 mmHg였다. 안구돌출계 검사에서 우안 13 mm, 좌안 13 mm로 안구 돌출은 관찰되지 않았다. 병변은 가로 1.2 cm, 세로 1.2 cm 크기의 발적을 동반한 유두상 결절로 중심부에는 옅은 노란빛을 띠고 있었다. 종괴 주변부에서 중심부로 혈관이 잘 형성되어 있는 형태로 섬모는 관찰되지 않았

다(Fig. 1). 양측 앞귓바퀴 림프절과 비대는 관찰되지 않았고, 전신에 다른 피부 병변은 없었으나 우측 턱밑 림프절 비대가 관찰되었다. 이외 안과적 검진상 기타 이상 소견은 관찰되지 않았다.

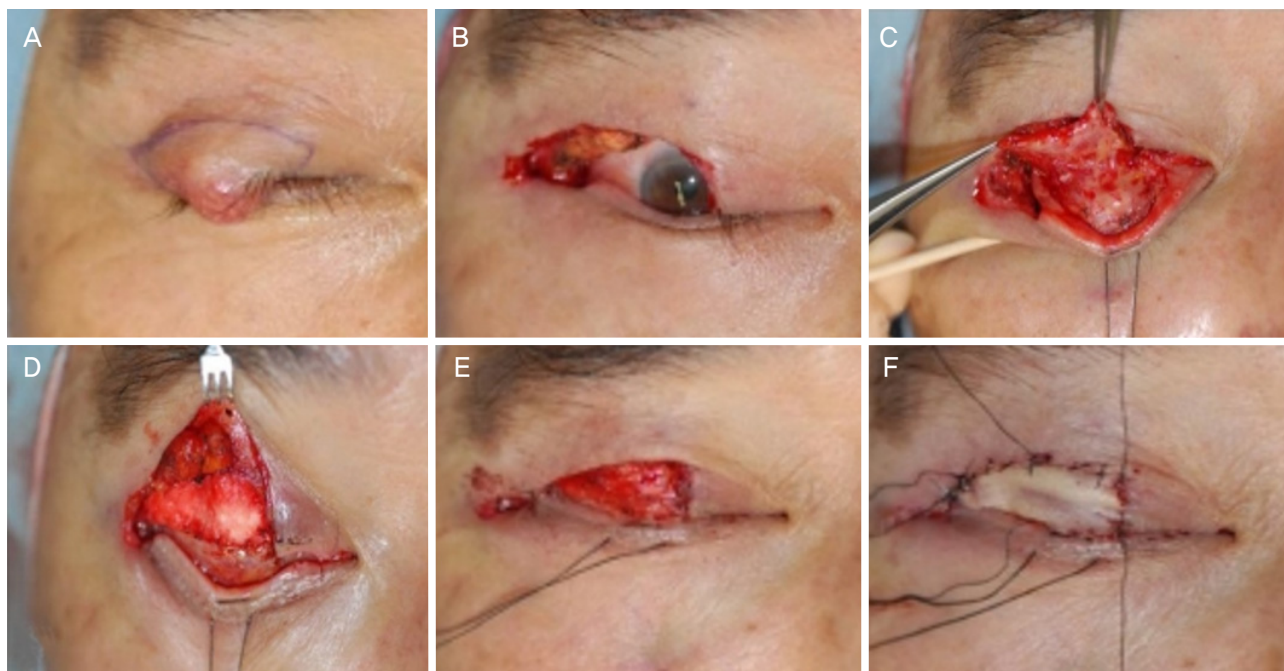
국소마취 상태에서 종양 경계로부터 안전경계를 두고 외안각을 포함하여 종괴 주위 조직을 충분하게 제거하였고, 동결절편 검사를 시행하여 경계조직의 종양 음성 소견을 확인하였다. 결손 조직 부위에 대해서는 역변형 Hughes procedure 및 후이개 전층 피부 이식을 시행하였다. 상안검 뒤층판의 재건을 위해 눈꺼풀판결막앞움김 피부판(tarsoconjunctival advancement flap)을 결손부위로 끌어올려 무세포성 동종진피(AlloDerm®, Lifecell, New Jersey, NJ, USA)와 함께 상안검결손부위의 양끝에 봉합하였고, 앞층판의 재건을 위해 눈둘레근을 박리하여 눈꺼풀판결막피판, AlloDerm 위로 봉합하고 부족한 피부에 대해서는 후이개 전층 피부이식을 시행하였다(Fig. 2).

조직검사에서 다수의 유사분열과 핵의 몰딩(molding) 소견을 보였고, 높은 핵세포질 비와 다염색성 핵이 관찰되었다. 면역조직화학염색 결과 Ki-67, synaptophysin, 그리고 CD56 양성을 나타내었고, chromogranin, cytokeratin 20 (CK20), 그리고 thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 음성을 나타내어 저분화 신경내분비암, 형태학적으로 소세포 신경내분비암(small cell neuroendocrine carcinoma)으로 진단되었다(Fig. 3).

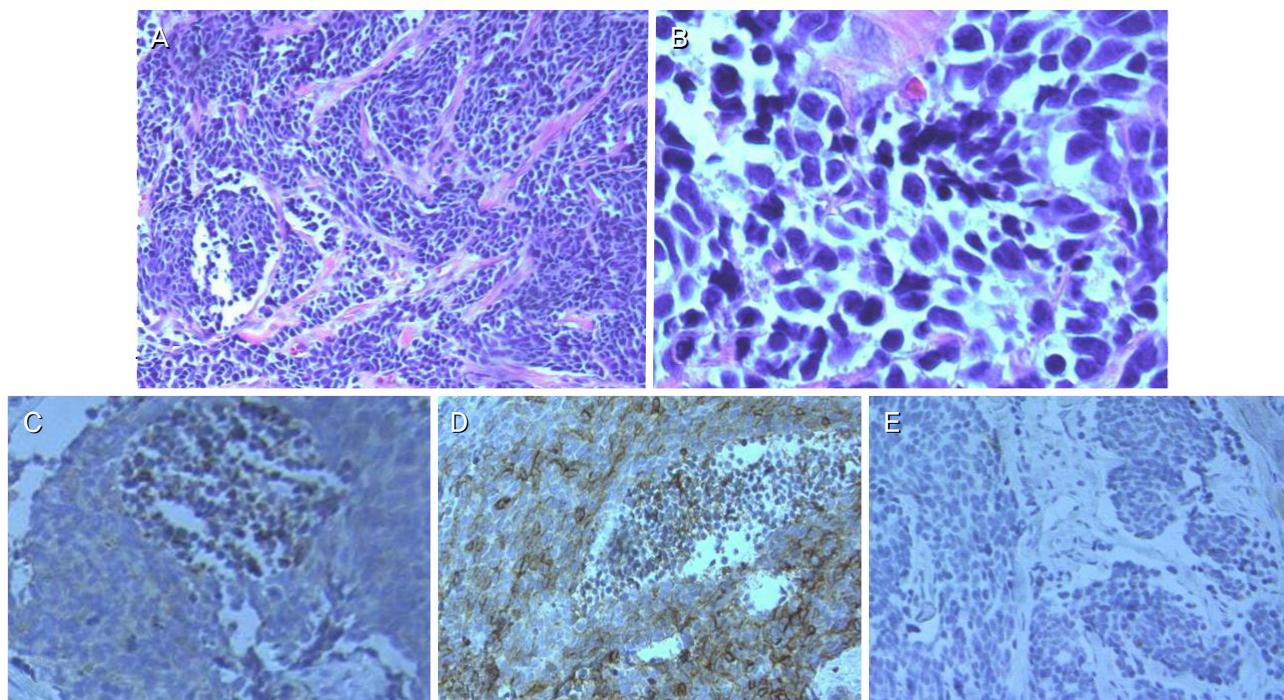
우안 상안검 종괴 절제술 및 재건술 시행 후, 우측 이하



**Figure 1.** Clinical photograph of the patient. (A) Clinical photograph demonstrates mass on the lateral side of right upper eyelid. (B) yellowish and papillary mass on the upper eyelid is noted. (C) well vascularized 1.2 × 1.2 cm sized mass on the right upper eyelid is noted.

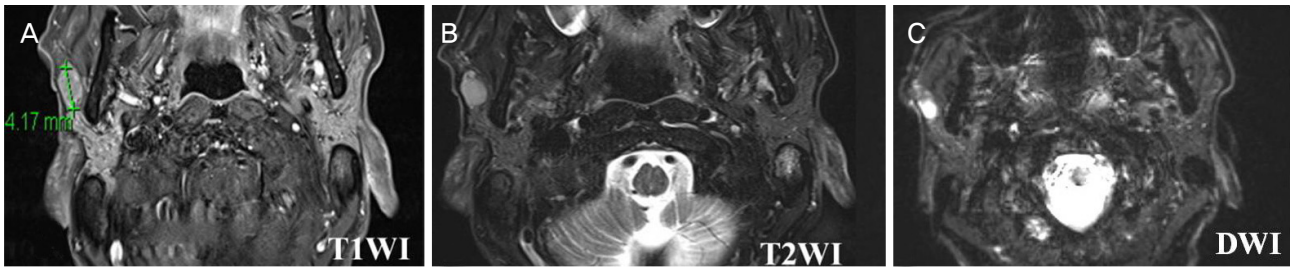


**Figure 2.** Clinical photograph of the patient's surgery. (A) Intraoperative photograph showing the marked tumor of the upper eyelid. (B) Full-thickness upper eyelid defect is shown after tumor excision under frozen-section control. (C) The tarsoconjunctival flap is made and advanced in the upper eyelid defect. (D) The flap and alloderm graft is sutured to the upper eyelid levator muscle, the medial tarsal remnant, and the lateral canthal tendon remnant. (E) Mobilized orbicularis muscle is shown. (F) A posterior auricular skin graft is sutured.

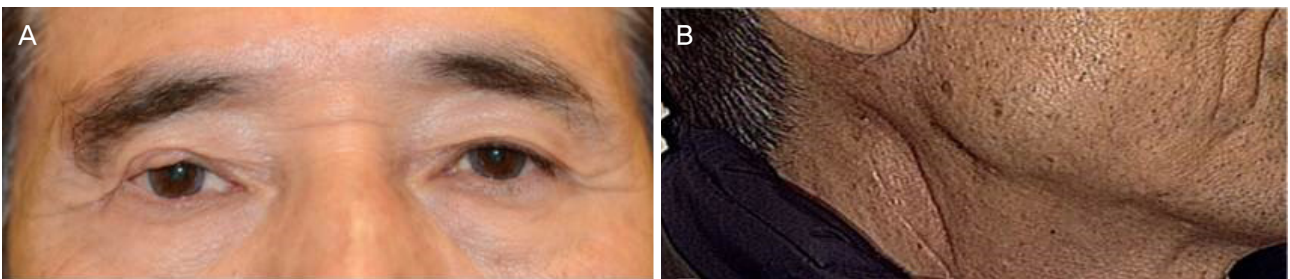


**Figure 3.** Histopathological examination of mass. (A) Low-power magnification of tumor shows nests of small round cells with increased nuclear to cytoplasmic ratio and hyperchromic nuclei (hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ). (B) High-power magnification reveals molding of small round cells with increased nuclear to cytoplasmic ratio (hematoxylin and eosin,  $\times 400$ ). (C-E) Immunohistochemical stains show positivity for synaptophysin, CD56 and negativity for chromogranin, respectively ( $\times 100$ ).





**Figure 4.** Head and neck magnetic resonance imaging demonstrating nodule in the right parotid gland. (A) T1-weighted axial image demonstrating 1.5 cm-sized mass on superficial lobe of the right parotid gland with low signal intensity. (B) T2-weighted axial image demonstrating high signal intensity mass on the right parotid gland. (C) Diffusion weighted image demonstrating diffusion restricted 1.5 cm-sized nodule in right parotid gland. T1WI = T1-weighted imaging; T2WI = T2-Weighted imaging; DWI = diffusion weighted imaging.



**Figure 5.** Clinical photographs of the patient. (A) At 1 year after surgery. (B) At 1 year after right superficial parotidectomy with facial nerve preservation, selective neck dissection, sternocleidomastoid muscle flap surgery.

선 주위 종괴에 대해 추가적인 세침흡인 검사를 시행하였고, 이하선 림프절 전이를 진단하였다. 자기공명영상(magnetic resonance imaging) 검사상 우측 이하선 주위 종괴 소견이 관찰되었고, T1 강조영상에서 저신호 강도, T2 강조영상에서 고신호 강도, 그리고 확산 강조영상에서 제한된 확산병변이 관찰되었다(Fig. 4). 양전자 방출 컴퓨터 단층 촬영기(positron emission tomography-computed tomography) 검사상 우측 이하선 림프절 주위 대사항진이 관찰되었고, 전신적인 전이는 관찰되지 않았다. 이하선 림프절 전이 진단하에 본원 이비인후과에서 우측 표층이하선절제술(superficial parotidectomy with faciaal nerve preservation), 선택적 경부 임파선절제술(selective neck dissection IIa, IIb, III, parotid lymph node), 흉쇄유돌근 국소피판술(sternocleidomastoid myocutaneous flap)을 시행받았다. 술 후 1년째 종양의 재발 및 전신적 전이 소견이 관찰되지 않았고, 미용적으로도 좋은 결과를 얻을 수 있었다(Fig. 5).

## 고 찰

폐 이외의 장기에서 발생하는 저분화 신경내분비암은 아주 드문 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 특히 안구 부속기, 눈꺼풀에서 발생하는 신경 내분비암은 매우 드문 질환으로, 외국에

서는 Silkiss et al<sup>8</sup>이 눈꺼풀에서 발생한 저분화 신경내분비암의 한 증례를 보고하였고, Yamanouchi et al<sup>9</sup>은 눈물샘에서 발생한 저분화 신경내분비암의 한 증례를 보고하였다. 국내에서는 저자들이 알기로는 아직까지 보고된 바가 없다.

신경내분비암의 경우 전통적으로 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 정한 분류법을 사용하였고, 이는 분화도에 따라 악성도가 낮은 고분화 신경내분비암종, 그리고 악성도가 높은 저분화 신경내분비암종으로 구분하였다. 과거 연구에서 악성도가 높은 저분화 신경내분비암 환자의 경우 평균 생존 기간은 10개월이었고, 그중 절반에서 진단 시 전신 전이 소견을 보였다.<sup>2</sup> 그리고 저분화 신경내분비암종의 경우 조직병리학적 특성에 따라 대세포 신경내분비암과 소세포 신경내분비암으로 분류할 수 있는데, 소세포 신경내분비암의 경우 대부분 폐에서 발생하게 되나 일부에서는 폐 이외의 장기에서도 발생하는 것으로 알려져 있다. 소세포 신경내분비암의 경우 빠르게 진행하고, 일반적으로 전신 항암 화학요법에 반응이 좋은 것으로 알려져 있다. 과거 연구에서 플래티늄 기반의 항암 화학요법이 제안되었고, 대표적으로 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 그리고 에포토사이드(etoposide)가 사용되었다. 또한 종양의 전이가 없는 경우에는 수술적 치료 및 방사선 치료 또한 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>2,3,7</sup>

본 증례의 경우, 병변은 1.2 cm 크기의 발적을 동반한 유두상 결절로 5개월 전 처음 발생하여 비교적 빠르게 진행하는 양상을 나타내었다. 그리고 종괴 주변부에서 중심부로 혈관이 잘 형성되어있는 형태로 섬모는 관찰되지 않았다. 이러한 이학적 검사 소견을 통해 눈꺼풀 종양의 악성 가능성이 있을 것으로 판단하였다. 과거 Silkiss et al<sup>8</sup>은 본 증례와는 달리 종괴가 아닌 눈꺼풀의 부종과 압통을 주소견으로 한 눈꺼풀 저분화 신경내분비암을 보고한 바 있다.

본 증례에서, 조직검사상 종양세포는 다수의 유사분열과 핵의 몰딩(molding), 그리고 높은 핵세포질 비와 다염색성 핵이 관찰되었다. 면역염색 결과 Ki-67, synaptophysin, CD56 양성 그리고 chromogranin, CK20, TTF-1 음성을 나타냈는데, 과거 Metz et al<sup>10</sup>은 모든 메르켈 세포암에서 CK20 양성 소견이 나타남을 보고한 바 있고, 또한 6 증례 중 4 증례에서 neurofilament 양성 소견을 보고한 바 있다. 그리고 Llombart et al<sup>11</sup>은 이전 논문에서 90% 이상의 메르켈 세포암종에서 CK20, 그리고 CD99 양성 소견이 나타남을 보고하였다. Hanly et al<sup>12</sup>은 폐에서 발생하는 소세포 폐암의 85%에서 TTF-1 활성을 보이는 것을 보고하였다. 본 증례의 경우, CD20 음성 소견으로 메르켈 세포암 가능성이 낮으며 TTF-1 음성 및 추가적인 전신 검사상 기관지 및 폐의 종양 소견이 관찰되지 않았으므로 소세포 폐암의 눈꺼풀 전이 가능성은 없는 것으로 판단하였다.

눈꺼풀에 발생한 경우에는 보고된 증례가 적어 표준화된 치료가 확립되어 있지는 않으나, 저분화 신경내분비암의 경우 예후가 불량하고, 매우 빠르게 진행하는 경과를 보이며, 다른 장기로의 혈행성 전이가 흔한 것으로 알려져 있고, 이로 인해 사망에 이를 수 있어 적극적인 치료가 필요할 것으로 보인다. 과거 Swann and Yoon<sup>13</sup>은 메르켈 세포암의 경우 표준 치료로서 광범위한 종양의 절제 및 방사선 치료를 제안하였고, Dancey et al<sup>14</sup>은 3 cm의 안전경계를 두고 절제술을 시행하여 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다. 또한 Muqit et al<sup>15</sup>에 따르면, 눈꺼풀에 발생하는 피지샘암(sebaceous carcinoma)의 경우, 4 mm의 안전경계를 두고 종양 절제술을 시행하였고, 추가적인 방사선 치료를 통해 좋은 결과를 보였다고 보고하였다. 본 증례의 경우에도 눈꺼풀에서 발생한 저분화 내분비암에 대해 우안 상안검 종괴 절제술 및 재건술을 시행하였다.

또한 이전 연구에 따르면, 흑색종, 메르켈 세포암 및 피지샘암에서 감시 림프절 생검(sentinel lymph node biopsy)을 시행하는 경우 병기 설정 및 예후에 도움이 되는 것으로 알려져 있고,<sup>16,17</sup> 림프절 전이가 있는 경우 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 과거 Silkiss et al<sup>8</sup>의 경우 눈꺼풀에 발생한 소세포 내분비암의 치료로 수술적 방법 대

신 항암 화학요법 및 방사선 치료를 보고한 적이 있다. 그러나 본 증례의 경우, 원발 종양의 완전한 절제 및 이하선 림프절 전이에 대한 추가적인 수술을 시행하였고, 이후 항암 화학요법 및 방사선 치료는 시행하지 않은 채, 정기적으로 추적 관찰 중으로, 수술적 제거 1.5년 뒤 시행한 안과 검사 및 안와 전산화단층촬영에서 종양의 재발 소견은 관찰되지 않았다.

저자들은 아직 국내에서는 보고된 바 없는 눈꺼풀에 발생하는 저분화 신경내분비암종 1예를 면역조직화학검사를 포함한 병리조직검사를 통해 확인하였기에 이를 보고하는 바이다. 본 증례와 유사하게 빠르게 진행하는 눈꺼풀에 발생하는 악성 종양을 감별 진단할 때에는, 드물지만 원발성 저분화 신경 내분비암의 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Remick SC, Hafez GR, Carbone PP. Extrapulmonary small-cell carcinoma. A review of the literature with emphasis on therapy and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:457-71.
- 2) Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.
- 3) Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann Oncol* 2005;16:1374-80.
- 4) Solcia EKG, Sobin LH. WHO: Histological Typing of Endocrine Tumors, Berlin/New York: Springer, 2000; 7-13.
- 5) Faggiano A, Mansueto G, Ferolla P, et al. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:216-23.
- 6) Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:89-99.
- 7) Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:1729-36.
- 8) Silkiss RZ, Green JE, Shetlar DJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24:319-21; discussion 321-2.
- 9) Yamanouchi D, Oshitari T, Nakamura Y, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of ocular adnexa. *Case Rep Ophthalmol Med* 2013;2013:281351.
- 10) Metz KA, Jacob M, Schmidt U, et al. Merkel cell carcinoma of the eyelid: histological and immunohistochemical features with special respect to differential diagnosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:561-6.
- 11) Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology* 2005;46:622-34.
- 12) Hanly AJ, Elgart GW, Jorda M, et al. Analysis of thyroid tran-

- scription factor-1 and cytokeratin 20 separates merkel cell carcinoma from small cell carcinoma of lung. J Cutan Pathol 2000;27:118-20.
- 13) Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. Semin Oncol 2007; 34:51-6.
- 14) Dancey AL, Rayatt SS, Soon C, et al. Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2006;59:1294-9.
- 15) Muqit MM, Roberts F, Lee WR, Kemp E. Improved survival rates in sebaceous carcinoma of the eyelid. Eye (Lond) 2004;18:49-53.
- 16) Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA, et al. Merkel cell carcinoma: assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection, and radiotherapy on recurrence and survival in early-stage disease--results from a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992 and 2004. Ann Surg Oncol 2007;14:1943-52.
- 17) Ho VH, Ross MI, Prieto VG, et al. Sentinel lymph node biopsy for sebaceous cell carcinoma and melanoma of the ocular adnexa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:820-6.

---

= 국문초록 =

## 눈꺼풀에 발생한 저분화 신경내분비암 1예

**목적:** 저분화 신경내분비암(poorly differentiated neuroendocrine carcinoma)은 매우 드문 악성 종양으로, 저자들은 눈꺼풀에 발생한 저분화 신경내분비암 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 70세 남자 환자가 5개월 전 발생한 우안 상안검 종괴를 주소로 내원하였다. 내원 당시 검진상 양안 시력은 모두 1.0이었고, 안구돌출계 검사상 양안 모두 13 mm로 돌출 소견은 관찰되지 않았다. 우안 상안검에 중심부 발적을 동반한 1.2 × 1.2 cm 크기의 종괴가 관찰되었고, 이에 대해 절제 생검을 시행하였다. 안전경계를 두고 종괴 주위조직을 충분하게 제거하였고, 결손 조직부위에 대해서는 상안검재건술을 시행하였다. 조직검사서 종양세포는 다수의 유사분열과 핵의 몰딩(molding) 소견을 보였고, 높은 핵세포 질 비와 다염색성 핵이 관찰되었다. 면역염색 결과 Ki-67, synaptophysin, CD56 양성 그리고 chromogranin, cytokeratin 20, thyroid transcription factor-1 음성을 나타내어 저분화 신경내분비암으로 진단되었다.

**결론:** 눈꺼풀에 발생하는 원발성 저분화 신경내분비암은 매우 드물지만 다른 장기로 전이가 가능하며 생존율이 낮은 질환이므로, 빠르게 진행되는 눈꺼풀에 발생한 종괴의 감별질환에 포함되어야 하고 빠른 진단과 치료가 필요하리라 생각된다.

〈대한안과학회지 2018;59(9):861-866〉

---

조규연 / KyuYeon Cho

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실  
Department of Ophthalmology,  
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan  
University School of Medicine

