

## 후두의 비전형성 유암종

-2예 보고-

연세대학교 의과대학 병리학교실

이용희 · 박영년 · 신동환 · 이유복

### Atypical Carcinoid of the Larynx

- A report of two cases -

Yong Hee Lee, M.D., Young Nyun Park, M.D.  
Dong Hwan Shin, M.D. and Yoo Bok Lee, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

Atypical laryngeal carcinoid is a rare tumor with a poor prognosis, mostly occurring in the supraglottic larynx. It is a subtype of neuroendocrine carcinoma which should be separated from typical carcinoid and small cell carcinoma. The histogenesis and standardized classification of laryngeal neuroendocrine carcinoma have not been clearly defined.

In this report, we present two cases of atypical laryngeal carcinoid, one occurring in a 67 year old male and the other in a 54 year old female. Indirect laryngoscopy revealed a polypoid supraglottic mass, approximately 3 cm in diameter. Microscopically, each case showed a moderate degree of pleomorphism, tumor necrosis & frequent mitoses. The immunohistochemistry revealed a strong positive reaction for chromogranin, neuron specific enolase and cytokeratin. Each patient had distant metastasis, noted within 4 months after resection (liver and stomach), and died postoperatively at 5 and 20 months, respectively. A brief review of the literature concerning the biological behavior, histogenesis and pathology of atypical laryngeal carcinoid, was performed. (Koran J Pathol 1995; 29: 232~237)

**Key Words:** Larynx, Atypical carcinoid, Immunohistochemistry, Biological behavior, Histogenesis

### 서론

후두의 비전형성 유암종은 전형적인 유암종으로부터 귀리세포암종(oat cell carcinoma)에 이르는 질환들과 함께 신경내분비 상피암종을 구성하는 한 아형으로 알려져 있다. 조직학적으로 세포의 다형성, 유사분열 및 괴사가 있는 것이 전형적인 유암종과 다른 점으로 이 두 암종은 예후 및 치료가 다르므로 정확히 구분하

는 것이 또한 중요하다.

후두의 비전형성 유암종은 아직 그 명칭 자체도 표준화되지 못한 상태에 있는데 후두의 신경내분비 상피암종에 대한 명명과 분류는 최근 1988년 Wenig 등<sup>1)</sup>이 제시한 바 있다. 그는 1983년 Gould 등<sup>2)</sup>이 제안한 폐의 신경내분비 상피암종을 참작하여 거의 비슷하게 분류하였는데, 과거 악성 유암종(malignant carcinoid)<sup>3)</sup>, 대세포 신경내분비 상피암종(large cell neuroendocrine carcinoma)<sup>4)</sup>, 비전형성 유암종(atypical carcinoid)<sup>5)</sup>, 역형성 유암종(anaplastic carcinoid)로 명명된 질환들을 통틀어 중등도의 분화를 보이는 신경내분비 상피암종 또는 비전형성 유암종이라 명명하자고 하였다.

접 수: 1994년 6월 7일, 게재승인: 1994년 11월 17일  
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-040  
연세대학교 의과대학 병리학교실, 이용희

후두에 원발하는 비전형성 유암종은 그리 흔하지 않으며 외국 문헌에는 여러 증례들이 보고되어 왔으나 국내 문헌보고는 아직 한 예도 없는 상태이다. 이에 저자들은 후두에 발생한 비전형성 유암종 2예를 경험하고 문헌고찰과 함께 임상 및 병리학적, 면역조직화학적 및 미세구조적 소견을 보고하고자 한다.

### 증례보고

#### 증례 1.

환자는 67세 남자로 1달간의 사성(hoarseness), 약 1주간의 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 수십년간의 흡연력이 있었으나 기타 다른 질환을 앓거나 특별한 가족력은 없었다. 간접 후두경 검사상 우측 성대근처에 용종모양의 돌출된 종양이 발견되었는데 불규칙한 표면에 유두종을 연상케하였고 이들은 후두실(ventricle)을 가득 채우고 있었다. 유두종 혹은 후두상피암종 의심하에 조직생검을 시행하였는데 면역조직화학 염색상 종양세포들은 신경내분비세포 표지자중 하나인 chromogranin에 양성을 보여 신경내분비상피암종을 시사하였다. 후두 전적출술과 함께 양측 경부 변형 근치 광창수술을 시행하였다.

육안 소견상 부분적으로 황회색의 피사를 동반한 고형성의 용종모양의 종괴는 매끈한 점막으로 덮여 있었고 우측 성문상 영역에서 발생하여 동측 성문하 영역과 반대측 성대의 성문상하로 퍼져 있었다. 종괴는 장경이 3.2 cm으로 단면 소견에서 점막하 조직으로부터 기원한 모습을 보였고 동측 갑상선 연골과 윤상 연골사이로 혀 모양의 돌출을 보였다(Fig. 1). 또한 종양세

포들은 우측 경정맥의 후상방측의 연부조직에서도 관찰되어 TNM 임상병기 IV기 (T4N0M0)에 해당하였다. 현미경 소견에서 종양은 호산성의 풍부한 세포질을 갖는 커다란 둥근 세포들로 구성된 소(nest)들로 이루어져 있었고 소구조안에 피사를 동반하고 있었다. 종양세포들은 유암종에서 특징적으로 보이는 장미양(rosette) 배열을 흔히 취하였으며 핵은 그 크기와 염색정도에 있어서 경도의 다형성을 보였다. 또한 종양세포들은 드물지 않게 핵소체를 갖고 있었으며 유사분열을 자주 관찰할 수 있는 곳에서는 그 분열수가 고배율 1시야당 3~4개정도 되었다(Fig. 2). 종양세포들은 Periodic Acid Schiff(PAS)염색에 종양세포의 세포질내에 국소적으로 양성반응을 보였고, Grimelius 염

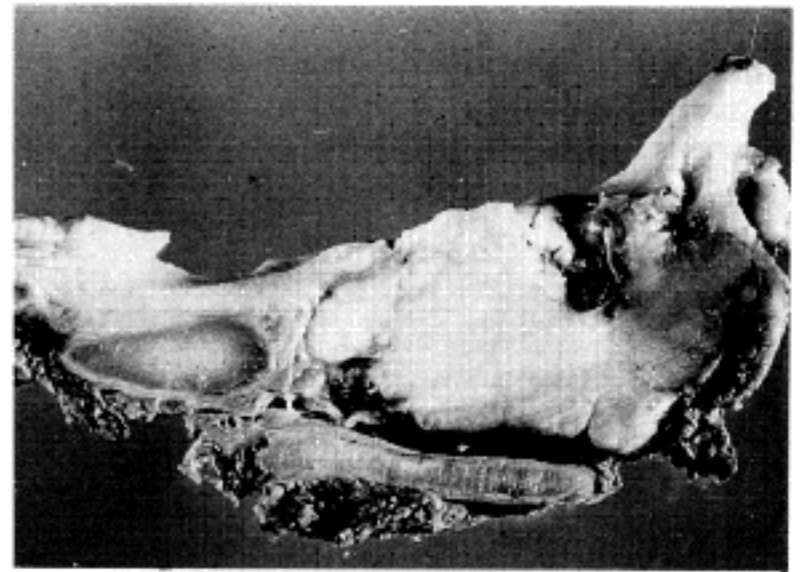


Fig. 1. A gray white solid tumor with pushing border involves mainly supraglottic area (Case 1).

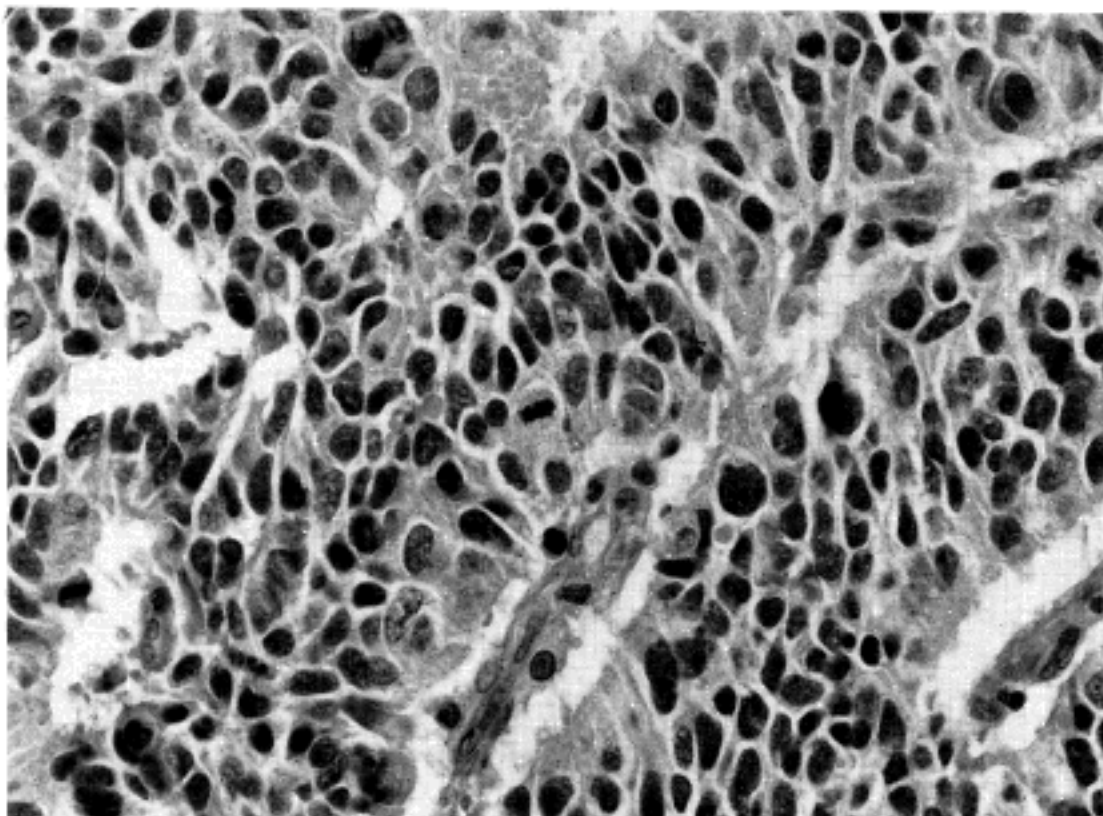


Fig. 2. The tumor has prominent vascular structure and the round to polygonal tumor cells show fine stippled chromatin, inconspicuous nucleoli and frequent mitoses.

색에는 양성, Fontana-Masson 염색에는 음성반응을 보였다. 면역조직화학 염색상 neuron specific enolase와 chromogranin에 강양성(Fig. 5A-B), 그러나 synaptophysin에는 음성반응을 보였다(Table 1).

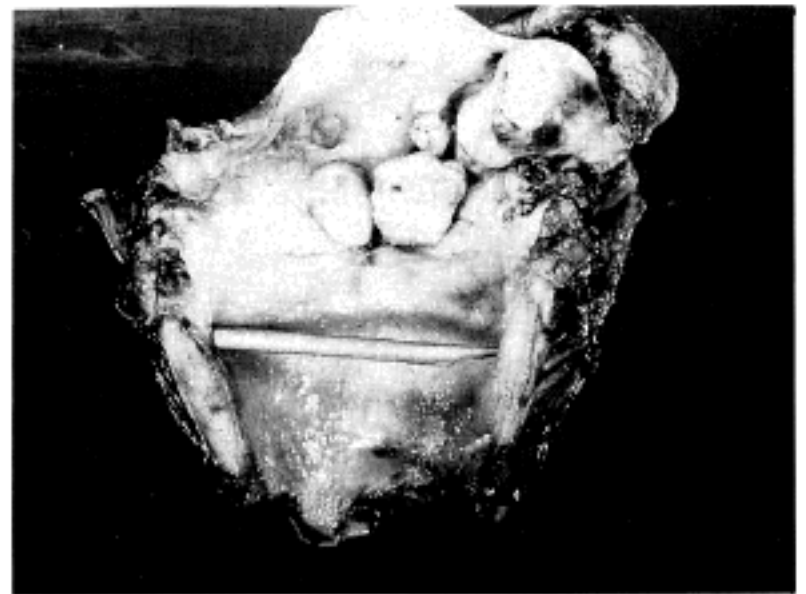
환자는 수술후 보조요법으로 방사선이나 항암화학치료를 하지않은 상태에서 외래로 추적관찰도중 수술후 4개월만에 1개월간의 심와부 동통을 주소로 응급실을 경유하여 입원하였다. 입원하여 시행한 내시경 및 복부 전산화 단층 촬영소견에서 위의 상체부 전측벽에 약 7cm크기의 둥근 종괴가 발견되었고 이 종괴는 장막까지도 침범하고 있는 것으로 추정되었으며 주변 림프절은 다발성으로 종대되어 있었다. 환자에게 치료를 권유하였으나 거절하였고 그 후 추적관찰한 결과 수술 후 20개월만에 환자는 사망하였다.

**Table 1.** Histochemical and immunocytochemical results

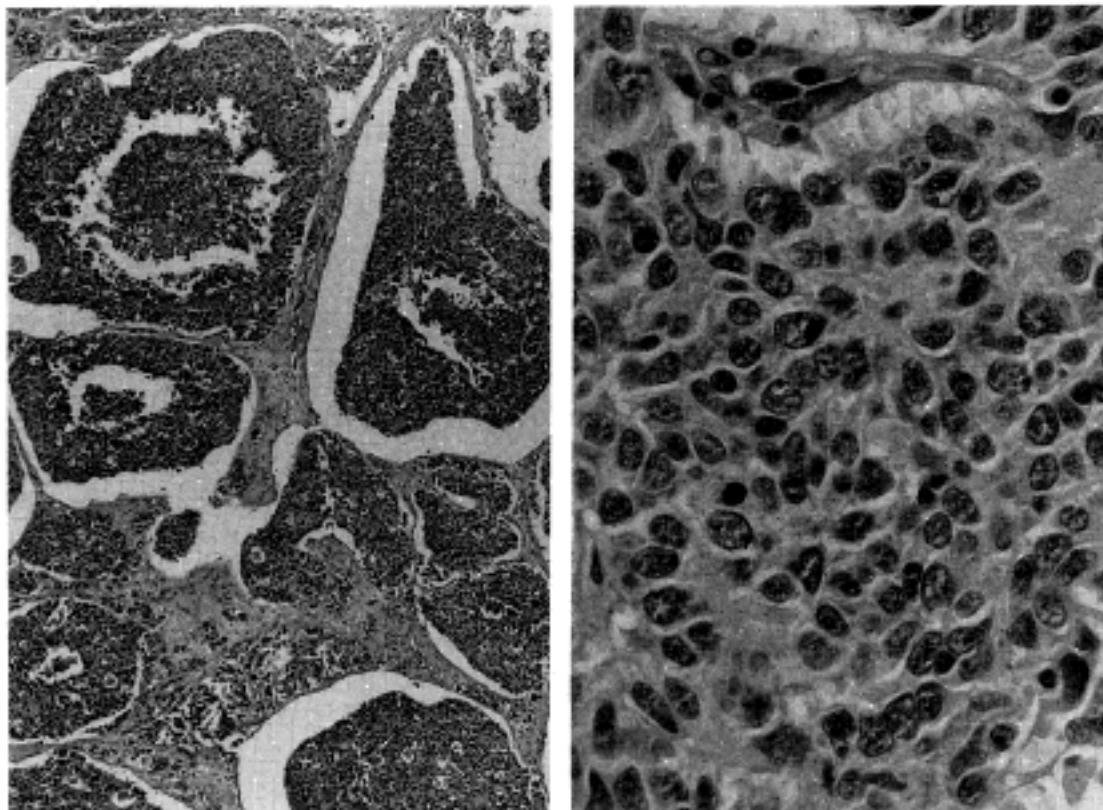
	Case 1	Case 2
<b>Histochemical</b>		
Periodic acid schiff	+	+
Grimelius	+	+
Fontana-Masson	-	-
<b>Immunocytochemical</b>		
Cytokeratin	+	+
Neuron specific enolase	+	+
Chromogranin	+	+
Synaptophysin	-	-

**증례 2.**

환자는 54세 여자로서 약 1개월간의 사성을 주소로 내원하였다. 환자는 3년동안의 흡연력과 고혈압으로 치료받은 과거력을 갖고 있었다. 간접후두경 검사상 양측 성대의 전체적인 부종은 있었으나 운동의 제한은 없었다. 촉진되는 경부 림프절은 없었고, Reinke씨 부종 의진하에 점막조직의 일부를 절제하였으나 당시 조직학적으로는 상피의 이형성 이외에 악성 소견은 없었다. 1개월후 환자는 사성이 악화되어 본원을 재방문하였고 당시 시행한 간접후두경 검사에서 우측 피열 후두개 주름(aryepiglottic fold)과 후두개의 후두면



**Fig. 3.** Several variable sized exophytic polypoid masses with smooth surface in the right and left epiglottis and supraglottic areas(Case 2).



**Fig. 4.** The tumor cells are arranged in nests having central necrosis(left). The round to polygonal tumor cells shows fine chromatin and some reveal rosettoid arrangement (right).

에서 다발성 용종성 종괴가 보였으며 우측 상부 경정맥 림프절에서 약 3cm 크기의 단단한 유동성 종괴가 촉진되었다. 피열 후두개 주름의 종괴에서 조직검사를 시행하였는데 미분화성 악성 종양으로 생각되었다. 환자의 후두 전적출 및 우측 경부 림프절 박제수술을 시행하였다.

육안 소견상 성문 상부와 양측 후두개의 후두면에 여러개의 용종양 종괴가 보였고 평활한 점막으로 덮여 있었다(Fig. 3). 종괴의 크기는 0.3cm에서 1.8cm으로 다양하였는데 절단면상 황회색의 종괴는 점막하 조직에 국한되어 있었고 출혈이나 괴사는 보이지 않았다. 현미경 소견에서 점막하 조직에 위치한 종양을 관

찰할 수 있었는데 점막에 궤양은 없었으나 종양세포들의 점막으로의 부분적인 침윤을 볼 수 있었다. 종양세포들은 주로 관모양으로 배열하였으며 소, 소포, 육주모양등의 다양한 성장배열도 부분적으로 관찰할 수 있었다. 종양세포의 핵들은 증례 1에서처럼 책상(palisading) 혹은 장미모양으로 배열하고 있었으며(Fig. 4) 관모양을 형성하는 일부 종양세포들의 군집내에 부분적인 괴사가 보였다. 종양세포들은 정도의 다형성을 띠고 호산성의 세포질에 하나 혹은 두 개의 핵소체가 있는 둥근 핵을 갖고 있었다. 절제된 조직내에서 림프관내에 종양세포의 침윤이 관찰되었고 신경초주변으로의 침범은 보이지 않았으며 내경정맥과 접해있는 16

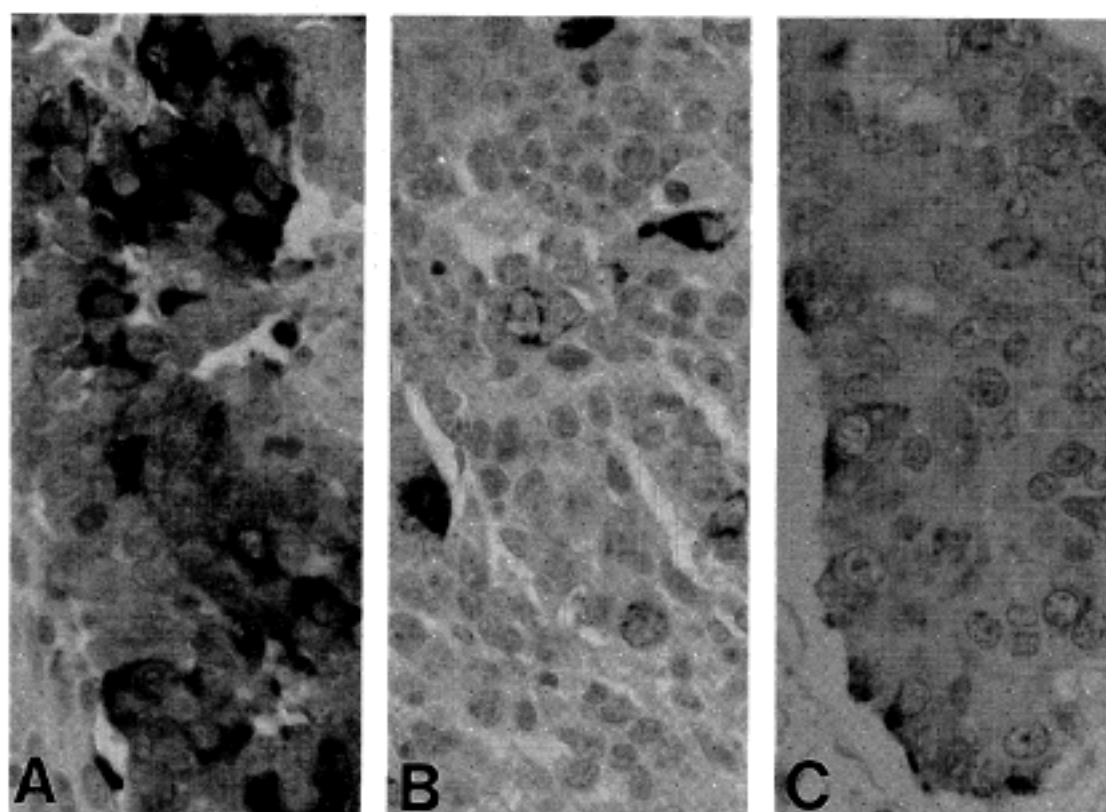


Fig. 5. The tumor cells show strong positivity for neuron specific enolase(A). Some tumor cells stain positive for chromogranin(B) and synaptophysin(C), also (Immunohistochemical stain,  $\times 400$ ).

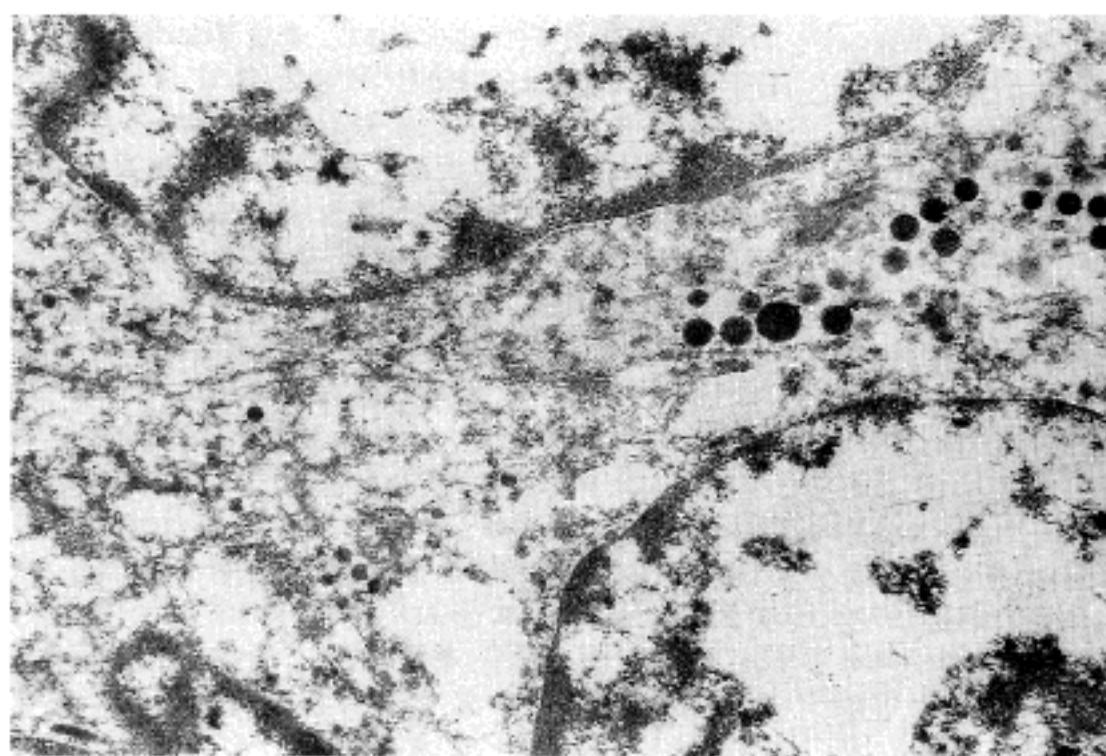


Fig. 6. Several variable sized membrane bound electron dense granules (100~300 nm) in the cytoplasm of tumor cells (Electron microscopy,  $\times 8000$ ).

개의 림프절중 하나에서 전이된 종양세포를 볼 수 있었다. 종양세포들은 PAS, Grimelius 염색에 부분적으로 양성반응을 보였으나, Fontana-Masson 염색에는 음성반응을 보였다. 면역조직화학 염색상 neuron specific enolase, chromogranin, synaptophysin에 모두 양성반응을 보였다(Fig. 5). 파라핀 포매 불력을 이용한 전자현미경 소견상 일부의 종양세포 내에 신경분비과립으로 생각되는 100~300 nm크기의 고전자밀도 과립(electron dense granule)들을 관찰할 수 있었다(Fig. 6).

환자는 외래로 추적관찰 도중 수술후 4개월만에 구역질과 구토를 동반한 복부동통을 주소로 입원하였다. 입원하여 시행한 복부 초음파 검사에서 간 전체에 다양한 크기의 다발성, 반향성의 전이성 병변으로 의심되는 종괴가 보였고 수술후 5개월만에 사망하였다.

### 고 찰

1969년 Goldman 등<sup>6)</sup>이 후두의 원발성 유암종을 처음 보고한 이래로 후두에 원발하는 신경내분비 상피암종에 대한 보고가 다양한 진단명으로 잇따라 발표되어 왔다<sup>3-5, 7)</sup>. 최근 면역조직화학 염색상 전자현미경 검색의 이용이 증가하면서 신경내분비 상피암종에 대한 이해가 확충되고 있으나 그 분류방법이 통일되어 있지 않은 실정이다. 앞서 서론에서 언급한 바와 같이 1988년 Wenig 등과 1983년 Gould 등이 호흡기계에 발생하는 신경내분비성 상피암종을 분류한 것과 비슷한 논리로 후두에 발생하는 신경내분비성 상피암종에 대한 분류를 제시하였는데 이에 따르면 분화정도를 3단계로 나누어 이전에 전형적인 유암종으로 불리우던 종양을 분화가 잘된 신경내분비 상피암종(well differentiated neuroendocrine carcinoma, WDNEC or carcinoid), 귀리세포암종과 귀리세포암종의 한 변형으로 간주하는 중간 크기의 세포(intermediate cell)유형을 한데 묶어 분화가 나쁜 신경내분비 상피암종(poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, PDNEC or small cell carcinoma), 과거 비전형성, 다형성, 악성 또는 역형성 유암종으로 불리우던 유형을 묶어 중등도의 분화를 보이는 신경내분비 상피암종(moderately differentiated neuroendocrine carcinoma, MDNEC or atypical carcinoid)으로 명명하고자 하였다. 그는 이러한 분류를 임상 및 병리학적 소견을 참조하여 나누었는데 이중 WDNEC와 MDNEC를 나누는 특징적 소견은 WDNEC의 경우 종양세포의 다형성, 괴사 및 유사분열이 없거나 아주 미약하고 종양세포의 신경주변 침윤 및 혈관 또는 림프관 침범이 없다는 점이다. 반면 MDNEC는 중등도의 세포 다형성을 보이며 종양내에 부분적인 괴사를 동반하고 적지않은 수의 유사분열을 볼 수 있다. 예후에 있어서도 WDNEC의 경우는 병

변부위의 수술적 제거만으로도 양호한 임상 경과를 보이는 반면, MDNEC의 경우 첫 수술당시 질병의 파급정도가 그 예후를 좌우하겠으나 타장기 전이, 즉 경부 림프절, 폐, 골, 간, 피부로의 전이가 흔하므로 수술후 방사선 치료와 항암화학요법을 병행하여 치료하는 것이 예후를 향상시킬 것으로 기대하였다. 저자들이 경험한 2예의 경우 모두 중등도의 다형성을 보이고 부분적인 괴사를 동반하고 있었으며 Wenig 등이 기술한 보고보다 좀 더 흔한 유사분열을 보인다고 보았다. 종례 1의 경우 종양세포들의 혈관 또는 림프관 침범은 관찰할 수 없었으나 첫 수술당시 임상병기 IV기(T4N0M0)에 해당하였으며 종례 2는 종양의 림프관 침범이 있었고 임상병기 IV기(T2N2Mx)에 해당하여 모두 상당히 진행된 병기를 보였다. 두 환자 모두 수술후 4개월만에 전이성 병변으로 의심되는 종괴가 타장기(간 및 위)에서 발견되었고 각각 수술후 20개월, 5개월만에 사망하는 극도로 불량한 임상경과를 보여 이는 본 증례가 전형적인 유암종이 아니라는 것을 임상적으로 잘 뒷받침하는 소견이라고 생각된다. 비전형성 유암종의 경우 약 17%의 환자에서 선행, 후행 혹은 병발성으로 비후두성 원발성 암종을 보고하고 있으나 저자들이 경험한 예의 경우 다른 부위의 원발성 암종은 없었다.

대개 비전형성 유암종은 성문 상부에서 발생하며<sup>1,7)</sup> 이중에서도 피열부와 후두개의 위치에 호발하는 것으로 되어있다. 대개 점막은 깨끗하나 간혹 점막 표면에 궤양을 유발할 수 있으며 점막하에서 기원하는 용종모양의 돌출성 병변으로 나타난다<sup>1,8)</sup>. 따라서 임상외사는 낭종 등의 양성종양으로 오인하기 쉽고, 따라서 후두적출술 이전에 점막하 조직을 포함한 충분한 조직생검이 보다 정확한 진단과 치료에 필수적이라고 할 수 있다. 종양세포의 성장유형은 우리 몸의 다른 부위에서 발생하는 유암종때처럼 기관양(organoid), 선방양(acinar), 육주양(trabecular), 충실성(solid) 또는 소(nest)를 형성하는 다양한 모양을 보일 수 있으며 섬세한 섬유혈관조직 또는 유리질 기질에 의해 구획되는 양상을 보인다. 종양세포는 둥글거나 다면체의(polyhedral)모양을 띠고 그 직경은 적어도 귀리세포 직경의 2배정도이다. 핵은 둥글고 점상의(stippled) 염색질을 보이며 간혹 여러 개의 호산성 핵소체를 볼 수도 있다. 이들은 대개 특수조직화학 염색상 PAS 양성의 점액을 확인할 수 있으며 argyrophilia를 보기위한 Grimelius염색에서 대개 양성을 보이는 반면 argentaffin반응을 보기위한 Fontana-Masson 염색에서는 대개 음성을 보이는 것으로 되어있는데 이는 전장(forgut)기원의 신경내분비 상피암종의 경우 보통 argyrophilia를 보인다는 점과 일치하는 소견이며 본 두 증례의 경우에도 부합하는 소견이라고 보았다. 면역조직화학 염색상 항체에 따른 양성율은 보고자마다 다르나 Wenig 등<sup>1)</sup>이 보고한 문헌에 따르면 keratin

(95%), chromogranin(89%), calcitonin(81%)으로 높은 양성반응을 보이며, neuron specific enolase에는 다양한 정도의 양성반응을 보이는 것으로 보고되고 있다.

본 종양의 경우 수술후 보조요법에 대한 치료성과에 대해 체계적으로 정립된 내용을 보고하는 문헌은 없으나 비전형성 유암종의 경우 첫 수술당시 경부림프절로의 전이율이 높은 것을 감안해 볼 때 저자들이 경험한 두 환자에서처럼 병기 IV기와 같은 진행된 경우에는 수술후 보조요법으로 방사선 혹은 항암화학요법 치료가 예후를 좀더 증진시켜 줄 수 있을 것으로 기대된다.

본 종양은 후두의 악성흑색종, 부신경절종 및 갑상선 기원의 수질성 암종과 감별해야 하는 질환으로서 악성흑색종의 경우는 Grimelius 및 s-100단백에 양성일 수 있는 점이 비전형성 유암종과 혼동되기 쉬운 점이나 HMB 45항체에 비전형성 유암종은 음성이므로 감별할 수 있겠다. 또한 갑상선 기원의 수질성 암종의 경우 형태학적으로나 조직화학, 면역조직화학적 성상 및 미세구조학적으로 모두 유사하나 혈청 calcitonin치가 이 두 질환을 감별해 주는 점이 될 수 있다. 부신경절종과는 매우 감별이 어려운 것으로 되어 있는데 AFIP-OTR(autolaryngic tumor registry)에 등록된 예들의 경우 PAS염색에 양성인 예가 없었고<sup>1)</sup> 면역조직화학 염색상 calcitonin에 음성이라고 보고하는 예들이 대부분이다<sup>4,8,9)</sup>. 또한 GFAP나 s-100단백 염색을 통해 지지세포(sustentacular cell)의 유무를 확인해 보는 것이 도움이 될 것으로 생각된다. 본 두 종례의 경우 종양세포들은 HMB 45에는 음성, 혈청 calcitonin치는 정상이었으며 부신경절종때 보이는 특징적인 Zellballen유형이 보이지 않았으므로 감별에 큰 어려움은 없었다.

후두의 원발성 신경내분비 상피암종은 APUD(amine precursor uptake and decarboxylase)세포에서 기원하는 것으로 설명하고 있는데 Eusebi를 비롯한 몇몇 학자들은 후두 점막의 argyrophilic cell에서 기원할 것이라고 주장하고 있으며<sup>10)</sup> 또 다른 학자들은 후두 점막하의 소타액선에 있는 argyrophilic cell에서 기원했을 가능성을 제시하고 있다<sup>11)</sup>. Nielsen과 Bak-Pederson은 정상 성인 후두 10예를 절편으로 만들어 대다수의 점액선이 성문상부에 존재하다가 성문하방으로 진행함에 따라 점액선의 수가 줄어드는 모습을 보고하였는데<sup>12)</sup> 이는 대부분의 후두의 원발성 신경내분비 상피암종이 성문 상부에 위치하는 것과 부합되는 증거라고 할 수 있겠다.

후두의 비전형성 유암종은 성문 상부에 호발하며 형태학적으로는 후두의 원발성 부신경절종, 갑상선 기원의 수질성 암종 및 악성흑색종과 감별이 어렵다. 대개 증상적으로 내분비병증(endocrinopathy)을 동반하지 않는 경우가 많으므로 수술전 후두의 편평상피암종과의 감별이 거의 불가능하며 또한 본 종양의 경우 육안

적으로 점막이 매끈하고 용종모양의 종괴를 형성하여 임상적으로는 양성 종양으로 오인되기 쉽다. 본 종양의 확진은 면역조직화학 염색 및 전자현미경적 검색으로 신경분비과립의 존재를 증명함으로써 가능하며 전형적인 유암종과 비전형성 유암종사이에는 그 예후가 큰 차이를 나타내므로 조직학적으로 괴사, 유사분열 및 세포의 다형성 정도를 확인하여 두 질환을 명확히 구분해 주는 것이 임상이나 병리의사 모두에게 대단히 중요한 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Wenig BM, Hyams VJ, Heffner DK. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx: A clinicopathologic study of 54 cases. *Cancer* 1988; 62: 2658-76.
- 2) Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, et al. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Pathol Annu* 1983; 18: 287-330.
- 3) Capper JW, Michaels L, Gregor RT. A malignant carcinoid tumor of the supraglottic larynx. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 963-71.
- 4) Woodruff JM, Huros AG, Erlandson RA, Shah JP, Gerold FP. Neuroendocrine carcinomas of the larynx: A study of two types, one of which mimics thyroid medullary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 771-90.
- 5) Millis SE, Johns ME. Atypical carcinoid tumor of the larynx: A light microscopic and ultrastructural study. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 58-62.
- 6) Goldman NC, Hood I, Sigleton GT. Carcinoid of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1969; 90: 60-67.
- 7) Dictor M, Tennvall J, Akerman M. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma(atypical carcinoid) of the supraglottic larynx. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 253-57.
- 8) Milroy CM, Rode J, Moss E. Laryngeal paraganglioma and neuroendocrine carcinomas. *Histopathology* 1991; 18: 201-9.
- 9) Googe PB, Ferry JA, Bhan AK, Dickersin GR, Pilch BZ, Goodman M. A comparison of paraganglioma, carcinoid tumor, and small cell carcinoma of the larynx. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 809-15.
- 10) Eusebi V, Betts CM, Giargaspero F. Primary oat cell carcinoma of the larynx. *Virchows Arch [A]* 1978; 380: 349-54.
- 11) Vrabec DP, Bartels LJ. Small cell anaplastic carcinoma of the larynx: Review of the literature and report of a case. *Laryngoscope* 1980; 90: 1720-26.
- 12) Nielsen KO, Bak-Pedersen K. Intraepithelial mucous gland in the adult human laryngeal mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985; 100: 470-76