

□ 증 례 □

간전이를 동반한 폐기관지 비정형 카르시노이드 종양 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이동수 · 이태원 · 김지연 · 김휘정

송소향 · 김석찬 · 김영균 · 송정섭 · 박성학

= Abstract =

A Case of Bronchopulmonary Atypical Carcinoid Tumor with Liver Metastasis

**Dong Soo Lee, M.D., Tae Won Lee, M.D., Gye Yeon Kim, M.D.,
Hwi Jung Kim, M.D., So Hyang Song, M.D., Seok Chan Kim, M.D.,
Young Kyoon Kim, M.D., Jung Sup Song, M.D., Sung Hak Park, M.D.**

*Department of Internal Medicine, Catholic University
Medical College, Seoul, Korea*

Bronchial carcinoid tumors are uncommon, constituting approximately 5% of all primary lung cancers. Carcinoid tumors belong to the class of neuroendocrine tumors that consist of cells that can store and secrete neurotransmitters and neuropeptides. Neuroendocrine tumors of the lung include three pathologic types : a low-grade malignancy, the so-called "typical carcinoid", a more aggressive tumor, the "atypical carcinoid" and the most aggressive malignant neoplasm, the small-cell carcinoma. Atypical carcinoid tumor, have a higher malignant potential, is more commonly peripheral than is the typical carcinoid tumor. Histologic features would characterize a carcinoid as histologically atypical : increased mitotic activity, pleomorphism and irregularity of nuclei with prominent nucleoli, hyperchromatin, and abnormal nuclear-cytoplasmic ratio, areas of increased cellularity with disorganization of architecture, and areas of tumor necrosis. Metastatic involvement of regional lymph nodes and distant organ is common. The prognosis is related to size of the tumor, typical or atypical appearance, endoluminal or extraluminal growth, vascular invasion, node metastasis. Pulmonary resection is the treatment of choice for bronchial carcinoid.

We experienced one case of bronchopulmonary atypical carcinoid tumor. In the case, radiologic study showed solitary lung mass with liver metastasis and the level of 5-HIAA was elevated. There was no history of cutaneous flushing, diarrhea, valvular heart disease. The authors reported a case of bronchopulmonary atypical carcinoid tumor with review of literatures.

Key Words : bronchopulmonary atypical carcinoid tumor, carcinoid syndrome, metastasis

서 론

폐기관지 카르시노이드 종양은 신경내분비계 종양에 속하는 질환으로 정형 카르시노이드 종양과 비정형 카르시노이드 종양으로 나누어지며 비정형 카르시노이드 종양은 임파절 및 중추신경계, 부신, 간, 뼈등으로의 전이율이 높고 환자의 50% 이상에서 특별한 증상없이 우연히 방사선학적 검사상 고립성 폐결절로 발견되어지는 드문 질환으로 알려져 있다²⁾. 또한 특이적인 조직 소견 및 환자의 5% 미만에서 카르시노이드 증후군이 나타나고 예후는 정형 카르시노이드 종양 보다 나쁜 것으로 알려져 있다¹⁾. 특히 간 전이를 동반한 환자에서는 대부분 카르시노이드 증후군 증상이 나타나는 것으로 되어 있지만, 저자들은 간까지 전이되었으면서도 피부발적, 설사, 심장 판막질환등의 전형적인 카르시노이드 증후군 증상이 없었던 폐기관지 비정형 카르시노이드 종양 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자 : 김 0 훈, 남자, 32세

주 소 : 기침

현병력 : 32세 남자 환자는 평소 건강하게 지내오다 내원 25일전 부터 기침이 시작하여 개인 의원에서 촬영한 흉부 방사선사진 및

전산화 단층촬영상 폐우측 중엽에 종괴소견보여 본원에 입원하였으며, 내원당시 호흡곤란, 고열, 객혈및 피부발적, 설사의 소견은 없었다.

과거력 : 특이 사항 없었음

가족력 : 특이 사항 없었음

이학적소견 : 입원당시 혈압은 140/90mmHg, 맥박은 분당 72회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.5°C 이었다. 흉부 청진상 우측 중엽부위에 호흡음이 감소된 소견 이외에는 두경부 및 복부, 사지말단에는 특이 소견은 보이지 않았다.

검사소견 : 내원 당시 시행한 말초혈액검사상 혈색소 13.7 g/dl, 헤마토크리트 40%, 백혈구 6600/mm³ (중성구 69% - 임파구 20% - 단핵구 7% - 호산구 3% - 호염구 1%), 혈소판 282000/mm³ 이었으며, 동맥혈가스분석 검사상 pH 7.38, pO₂ 81 mmHg, pCO₂ 50 mmHg, HCO₃ 26 mmol/L, 산소 포화도 95% 이었다. 혈청 생화학 검사상 FBS 93 mg/dl, BUN 17.4 mg/dl, Cr 0.88 mg/dl, Na⁺ 138 mEq/L, K⁺ 3.8 mEq/L, Ca 9.3 mg/dl, P 3.6 mg/dl, 총단백질 7.3 g/dl, 알부민 4.5 g/dl, AST 17 U/L, ALT 27 U/L, Alkaline phosphatase 164 U/L 였다. 소변검사상 단백(-), 당(-), 케톤(-)를 보였으며 객담 검사상 특이 소견은 없었다. HBsAg/anti

HBsAb(-/-), Anti-HCV Ab(-) 이었으며 α -feto protein 2.4 ng/ml(NI <10 ng/ml), carcinoembryonic antigen(CEA) 1.0 ng/ml (NI<2.5 ng/ml), 24시간 소변 5-hydroxyindol acetic acid(5-HIAA) 109.6 mg/day(NI 1-6 mg/day)이었다.

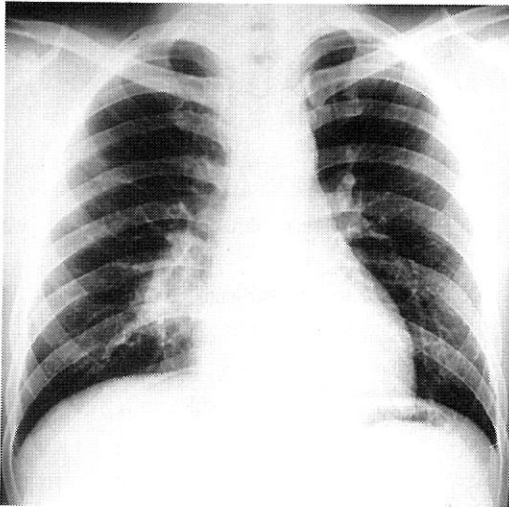


Fig 1. Chest PA showed a 6 x 4cm lobulated mass in RML without internal calcification

방사선 소견 : 흉부 X-선상 우측 폐 중엽에 분엽상의 종괴소견을 보이고(Fig. 1), 흉부 전산화 촬영상 우측 폐 중엽에 방사선 조영증가(contrast enhancement)를 보이는 종괴소견을 보였다(Fig 2), 복부 컴퓨터 단층 촬영상 간 우엽에 방사선 조영증가된 종괴소견을 보였다(Fig 3)

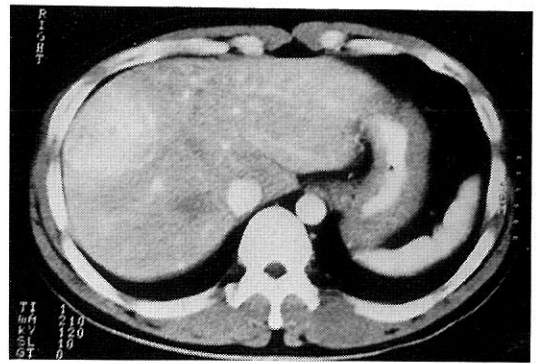


Fig 3. Abdomen CT scan showed a 6cm sized well defined mass in right hepatic lobe with contrast enhancement

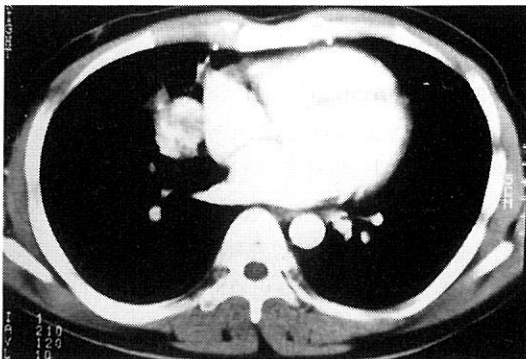


Fig 2. Chest CT scan showed a 5cm sized lobulating mass in RML without definitive internal calcification after contrast infusion, the mass is well enhanced

병리 소견 : 복강경을 통한 간 조직 생검상 유사분열의 수가 10개의 고배율 시야당 1-2개 보였으며 세포의 다양성 및 현저한 세포 충실성(cellularity)이 관찰되고 조직괴사의 소견은 보이지 않았다. 면역조직화학염색에서는 α -fetoprotein 음성, CEA 음성, neuron specific enolase(NES) 양성, chromogranin 양성 이었다.(Fig 4, 5) 우측 폐 중엽 절제술 후 시행한 조직검사상 유사분열의 수가 10개의 고배율 시야당 4-5개 보였으며 세포의 다양성 및 현저한 세포의 충실성, 조직괴사의 소견이 관찰되고 임파전이, 정맥내 침범, 늑막 침범의 소견은 보이지 않았다.(Fig 6, 7)

치료 및 경과 : 환자는 내원 8병일째 시행한 위내시경상 특이소견 보이지 않아 내원

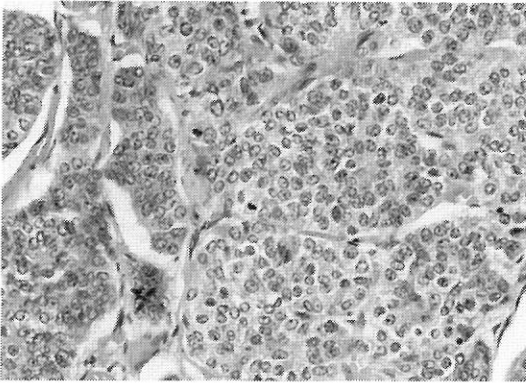


Fig 4. Uniform tumor cells having eosinophilic, granular cytoplasm, finely granular chromatin pattern, some mitotic figures are found(H & E stain, x400)

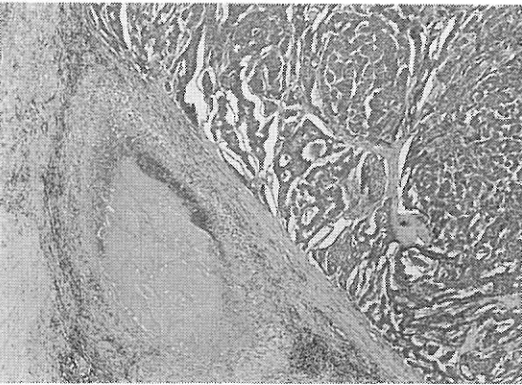


Fig 5. Necrosis in the center of tumor is characteristic of atypical carcinoid(H & E stain, x100)

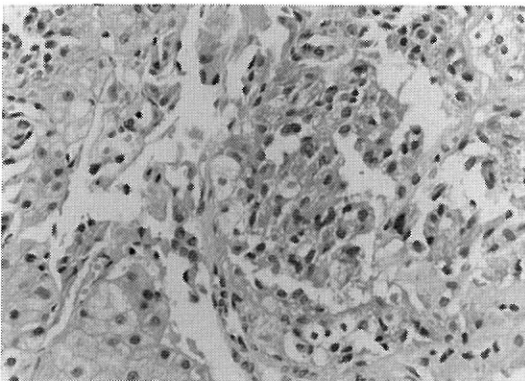


Fig 6. Some nests of atypical carcinoid cells invade to the adjacent normal hepatic lobules(H & E stain, x400)

12명일째 간종괴에 대한 간동맥 항암제 주입 및 색전술을 시행 하였으며 내원 23명일째 우측 폐 중엽 절제술후 퇴원 하였다.

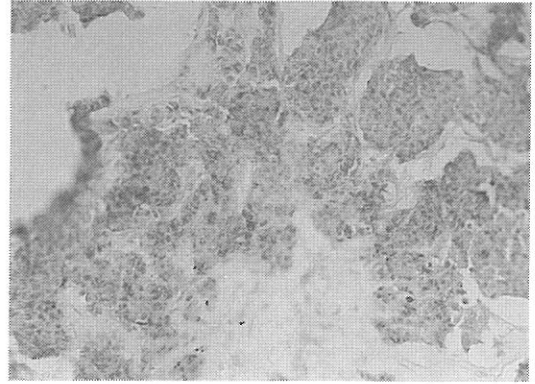


Fig 7. Tumor cells stain diffusely and intensely with neuron-specific enolase (neuron-specific enolase stain, x200)

고 찰

비정형 카르시노이드 종양은 1944년 Engelbreth-Helm이 처음 발표한 질환으로 모든 원발성 폐암의 5%, 카르시노이드 종양의 약 10%를 차지하는 드문 질환이다^{4,6)}. 일반적으로 카르시노이드 종양은 neuramine 과 neuropeptide를 분비하고 저장할 수 있는 세포들로 구성된 신경내분비(neuroendocrine) 종양에 속하는 질환으로 폐의 신경내분비 종양은 병리학적 유형에 따라 정형 카르시노이드(typical carcinoid), 비정형 카르시노이드(atypical carcinoid), 소세포암(small cell carcinoma) 세 가지로 나눈다⁵⁾. 기관지 카르시노이드 종양은 흡연, 발암성 물질과 관련이 없는 것으로 알려져 있으며³⁾ 기원 세포는 불분명하고 실험적인 방법으로 증명하기는 어렵지만 기관지 점막선 내에 있는 Kuldishky's 세포 또는 신경능선(neural crest) 에서 기원한 APUD(amine precursor uptake and decarboxylation) 세포들에서 발생하는 것으

로 알려져 있다^{3,5)}. 현재에는 이와는 다르게 기원 세포로서 미분화 기관지 상피세포를 제기 하고 있다⁷⁾. 대다수의 폐 카르시노이드 종양은 기관지에서 발생하며 주간기관지(main stem bronchi)에서 10%, 대엽 기관지에서 75%, 폐의 말초 부위에서 15% 정도 발생하는 것으로 되어 있다^{8,9)}. 또한 기관지 카르시노이드 종양은 대개 기관지 점막 하에서 발생한 국한된 고립성 종괴의 형태를 이루고 기관지를 일부 또는 완전히 폐쇄시키면서 증상을 유발한다. 기관지의 침범은 환자의 10%에서 발생하며 이와 함께 정형, 비정형 카르시노이드 종양의 임파절 전이는 15%에서 동반한다³⁾. 기관지 카르시노이드의 발생빈도는 남녀 사이에 차이는 없고 발생 연령은 13세에서 83세로 발생 평균 연령은 정형 카르시노이드에서 55세^{1,5)} 비정형 카르시노이드에서 61세^{5,7)} 이며, 국내의 경우에는 여자가 남자보다 2배정도 많았다¹⁾. 기관지 카르시노이드 종양에 의해 나타나는 증상들은 종양의 위치에 영향을 받는데 말초성 종양은 대개 특별한 증상이 없으며 고립성 폐 결절로 발견되어지고 중심성 종양은 기관지 폐쇄로 인해 특히 기침, 객혈, 반복성 감염 증상들이 생기며 폐쇄성 폐렴으로 고열, 흉막통, 호흡곤란 등이 동반된다. 또한 부분적 기관지 폐쇄로 기침, 천명음, 원위부 감염이 발생한다. 특히 객혈은 환자의 50%에서 유발되며 이것은 종양과 연결해 있는 점막의 궤양 및 만성염증의 결과로 발생하며 지속적인 기관지 폐쇄로 원위부 기관지 확장증, 폐농양 까지도 유발되기도 한다. 그러나 비정형 카르시노이드 50%이상, 정형 카르시노이드 25-50%에서는 위와 같은 특별한 증상 없이 우연히 흉부 방사선 검사상 발견되기도 한다²⁾. 본 증례에서도 기침이외는 특별한 증상은 없었으며 흉부 방사선학적 검사상 우연히 결절이 발견되었다. 카르시노이드 증후군은 피부발적, 기관지연축, 만성적 설사, 심장판막 질환을 특징으로 하는 질환 군으로 생화학적 기전은

완전히 알려지지 않았지만 신뢰성 있는 검사실 소견인 serotonin의 대사물질인 5-HIAA(hydroxyindolacetic acid)의 노중 배설증가를 보인다. 기관지 카르시노이드 종양의 5%이하에서 카르시노이드 증후군이 발생하는데 이것은 장카르시노이드 보다는 serotonin의 분비가 적기 때문으로 생각되고³⁾ 폐에서 serotonin을 대사시키는 monoamine oxidase를 많이 함유하기 때문이다. 이러한 이유로 해서 대개 간으로 전이 되었을 때 발생하며 기관지에만 국한 되었을 때는 드문 것으로 되어 있다¹¹⁾. 비정형 카르시노이드종양이 정형 카르시노이드 보다는 전이율이 높기 때문에 카르시노이드 증후군과 더 관련이 있다. 본증례에서는 기관지 비정형 카르시노이드 종양이 간까지 전이되었으면서도 피부발적, 설사, 심장 판막질환등의 전형적인 카르시노이드 증후군 증상이 나타나지 않았다. 흉부 방사선 검사 및 전산화 단층촬영이 기관지 카르시노이드를 진단하는데 유용하나 환자의 약 50%에서는 흉부방사선 검사상 정상소견으로 보이며 컴퓨터 단층 촬영도 다른 기관지암과 감별진단 하는데 어려운 점이 있다. 일반적으로 기관지 내시경 및 내시경하 조직생검이 높은 진단율을 보여 환자의 약 85%를 진단할 수 있다^{1,8,9)}. 비정형 카르시노이드의 특징은 종괴의 분포가 정형 카르시노이드 종양이 중심성인데 비해 말초성이고 종괴의 크기가 정형 카르시노이드 보다 크고, 임파절 및 중추 신경계, 부신, 간, 뼈등으로의 원격전이를 잘 일으켜 정형 카르시노이드 보다 악성이다. 또한 비정형 카르시노이드 종양의 조직학적 소견은 첫째 증가된 유사분열, 둘째로 풍부한 핵소체를 가진 핵의 다형성 및 불규칙성, 과염색성, 비정상적인 핵/세포질비, 셋째 구조물의 분열을 동반한 증가된 세포충실성, 넷째 종양괴사를 특징으로 하고 있다⁴⁾. neuron specific enolase(NSE), serotonin, chromogranin, DNA- 분석법등 면역조직화학 염색법이 진단에 이용되고 있으며 NSE에 대한 면역 염

색법이 신경 내분비와 비신경 내분비 폐종양을 감별하는데 유용하다. 크로모그라닌에 대한 면역염색법과 flow-cytometry에 의해 카르시노이드 종양과 소세포암을 감별할 수 있지만 이러한 방법들이 정형 혹은 비정형 카르시노이드 종양을 감별할 수는 없다¹²⁾. 기관지 카르시노이드 종양의 예후에 관련된 것으로는 종양의 크기, 정형 또는 비정형의 형태, 기관지내 또는 기관지의 성장, 혈관 침입, 임파절 전이 등이다¹⁴⁾. 기관지 카르시노이드 종양의 성장 속도가 느리고 전이율이 낮기 때문에 우선적 치료방법은 수술적 절제술로 정형 카르시노이드 종양에서 수술적 절제후 10년간 생존율은 94%이고, 비정형 카르시노이드 종양에서는 수술적 절제후 5년간 생존율은 69%이고, 10년간 생존율은 52%이다¹⁵⁾. 일반적으로 기관지 카르시노이드는 방사선 치료에 저항성을 갖고 있으므로 환자의 전신상태가 좋고 수술적 조건이 되면 치료적 목적으로 방사선 치료를 사용하지는 않는다. 방사선 치료는 증상이 있는 전이 병소가 있을 때 사용되어 왔지만 이것의 효용에 관해서는 확실한 것이 없어서 수술적 조건이 되지 않는 환자에서 기관지 폐쇄의 완화와 같은 증상 치료에 사용 할 수 있다³⁾. etoposide와 cisplatin의 복합 화학요법은 비정형 카르시노이드 종양에서 67%의 효과가 있었으며 정형 카르시노이드 종양은 단지 7%에서 효과가 있는 것으로 되어있다. 임파절 및 원격전이가 있을 때 화학요법이 사용되며 증상을 동반한 병소가 있을 때 방사선 치료와 함께 병용할 수 있는 것으로 되어있다³⁾.

요 약

기관지 비정형 카르시노이드 종양은 임파절 및 다른 장기로의 전이율이 높은 질환으로 특별한 증상 없이 우연히 방사선학적 검사상 발견되어 지는 드문 질환으로 알려져 있으며, 수술적 절제술이 우선적 치료로 되어

있다. 저자들은 흉부 방사선적 검사 및 조직 검사로 진단되어 수술적 절제술을 시행한 간 전이를 동반한 폐기관지 비정형 카르시노이드 종양 1예를 경험하였기에 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) 이홍렬, 권선옥, 김세규, 김형준, 장준, 안철민, 김성규, 이원영, 신동환: 기관지 유암종에 대한 임상적 연구 대한내과학 잡지 **44**(5) : 674-681 1993
- 2) Wilkins EW, Grillo HC, Moncure AC: Changing times in surgical management of bronchopulmonary carcinoid tumor. *Ann Thorac Surg* **38** : 339-342, 1984
- 3) Warren WH, Faber LP, Gould VE: Neuroendocrine neoplasm of the lung. A clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg* **98** : 321-332, 1989
- 4) Davila DG, Dunn WF, Tazekar HD, Pairolero PC: Bronchial carcinoid tumor. *Mayo Clin Proc* **68** : 795-803, 1993
- 5) Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE, Rochester : Atypical carcinoid tumor of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* **76** : 281-290, 1978
- 6) Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, Ross RK, Teplitz RL : Brochopulmonary and Kulchitzky cell carcinomas ; A new classification scheme for typical and atypical carcinoids **55** : 1301-1311, 1985
- 7) Gould VE, Linmoila RI, Memoli VA, Warren WH : Neuroendocrine component of the bronchopulmonary tract ; hyperplasia, dysplasia, and neoplasms. *Lab Invest* **49** : 519-537, 1983
- 8) Okike n, Bernatz PE, Wolner LB : Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* **22** : 270-275, 1976
- 9) Arrigoni MG, Wolner LB, Bernatz PE:

- Atypical carcinoids of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* **64** : 413-421, 1972
- 10) Groie TH, Macon WR, Davis B, et al: Atypical carcinoid of the lung; A distinct clinicopathologic entity. *Chest* **93** : 370-375, 1988
 - 11) Melmon KL, Sjoerdsma A, Mason DT: Distinctive clinical and therapeutic aspects of the syndrome associated with bronchial carcinoid tumors. *Am J Med* **39** : 568-581, 1965
 - 12) Knott-Craig CJ, Schaff HV, Mullany CJ, Kvols LK, Moertel CG, Edwards WD, et al : Carcinoid disease of the heart; Surgical management of ten patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* **104** : 475-481, 1992
 - 13) Vadasz P, Palfy G, Egervary M, Schaff Z: Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors ; Clinical and pathological review of 120 operated patients. *European J Cardiothorac Surg* **7** : 8-11, 1993
 - 14) Torre M, Barberis M, Barbieri B, Bonacina E, Belloni P: Typical and atypical bronchial carcinoid. *Respiratory Medicine* **83** : 305-308, 1989
 - 15) Hurt R, Bates M: Carcinoid tumors of the bronchus; A 33 years experience. *Thorax* **39** : 617-623, 1984
-