

쿠싱 증후군을 동반한 흉선의 신경내분비 종양증

- 2례 보고 -

최진호*·김진국*·심영목*·김관민*·한정호**

=Abstract=

Thymic Neuroendocrine Tumor Associated with Cushing's Syndrome - 2 case report -

Jin Ho Choi, M.D.*, Jin Gook Kim, M.D.*, Young Mog Shim, M.D.*
Kwhan Mien Kim, M.D.*, Jung Ho Han, M.D.**

Neuroendocrine tumor in thymus is rare and has poor prognosis due to frequent recurrence and distant metastasis. Approximately half of thymic carcinoids are hormonally active and Cushing's syndrome is seen in 33% of affected patients. Treatment of choice is surgical excision of tumor and role of chemotherapy and radiotherapy is controversial. We report 2 cases of thymic neuroendocrine carcinoma associated with Cushing's syndrome.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:887-90)

Key Words : 1. Thymic neoplasm
2. Carcinoid tumor

증례

증례 1

23세 남자환자로 5개월 동안 5 kg의 체중증가를 주소로 내원하였다. 환자는 2년전 2개월동안 18 kg의 체중증가로 외부병원에서 쿠싱 증후군 의심하에 검사 시행도중 중단한 과거력이 있었으며, 1년전부터 호흡곤란으로 외부병원에서 보존적인 치료를 해왔었다. 환자는 당뇨나 고혈압의 과거력은 없었으며, 1개월전 제2흉추의 압박골절로 치료도중 골다공증 진단을 받았다. 내원당시 환자는 사지는 가늘었으며, 심한 체부비만을 보였다(Fig. 1). 입원당시 혈액검사상 부신피질

자극호르몬(ACTH) 및 부신피질호르몬(cortisol)이 160 pg/ml, 35.3 µg/dL으로 매우 증가되어 있었고, 콜레스테롤과 중성지방(triglyceride)이 308 mg/dL, 397 mg/dL로 상승되어 있었으며, 칼륨이 2.3 mmol/L로 감소되어 있었다. 24시간 소변에서 부신피질호르몬은 2218 µg/24hr로 상승되어 있었고 덱사메타손 억제검사(dexamethasone suppression test)상 억제되지 않았으며, 뇌 MRI 검사는 정상소견을 보였다. 이소성 부신피질 자극호르몬 분비 쿠싱증후군(ectopic ACTH producing Cushing's syndrome)로 생각되어 흉부 컴퓨터단층촬영을 시행하였다. 흉부 컴퓨터 단층촬영상 우측 전종격동에 26mm의 종괴가 발견되었다.

*성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Samsung Medical Center School of Medicine, Sungkyunkwan University

**성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단병리과

Department of Diagnostic Pathology Samsung Medical Center School of Medicine, Sungkyunkwan University

논문접수일: 2001년 9월 5일 심사통과일: 2001년 10월 16일

책임저자: 김진국(135-710) 서울특별시 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 흉부외과. (Tel) 02-3410-3483, (Fax) 02-3410-0089

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

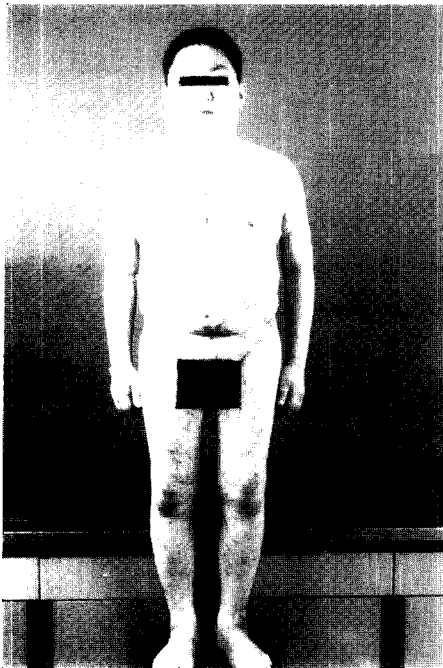


Fig. 1. The patient shows truncal obesity and cutaneous striae

수술은 양와위에서 정중흉골 절개술을 시행한 후 홍선절제술을 시행하였다. 종괴는 2×3 cm로 피막으로 둘러싸여 있었으며, 심막과 단단하게 유착되어 있었다. 종괴와 유착된 심막을 포함하여 종괴를 절제하였고, 전흉부의 지방조직을 모두 절제하였다. 현미경 소견은 세포는 모양이 작고 규칙적이며, 거친 염색질을 가진 중앙의 핵과 미세한 과립모양의 호산성 세포질을 가지고 있었고, 종양전체에 칼슘이 침착되어 있었다(Fig. 2). 면역조직화학소견에서 ACTH, CD-56, chromogranin에 양성반응을 보였다(Fig. 3, 4). 환자는 수술직후 중환자실로 이송되었고 술후 1일째 인공호흡기를 제거하였다. 술후 4일째 일반병실로 전동되었고 12일째 별다른 문제없이 퇴원하였다. 수술 후 5일째 혈중 부신피질호르몬 농도 및 부신피질자극호르몬 농도는 2.9 $\mu\text{g/dL}$ 및 19.3 pg/ml 로 감소를 보였다. 환자는 술후 6300 cGy의 방사선 치료를 받았고, 현재 재발없이 외래 추적관찰 중이다.

증례 2

53세 남자환자가 2개월간 6 kg의 체중감소를 주소로 내원하였다. 환자는 30년전부터 고혈압으로 항고혈압제를 복용해 왔었으며, 2개월전 개인의원에서 당뇨 진단후 경구 혈당 강하제를 복용해 오고 있었다. 내원당시 환자는 마른체형으로 사지가 가늘고 사지와 얼굴에 색소침착을 보이고 있었다. 입원당시 혈액검사상 부신피질호르몬이 43.4 $\mu\text{g/dL}$, 부신피질자극호르몬이 1127 pg/ml 로 상승되어 있었고, 혈중 칼륨농도가

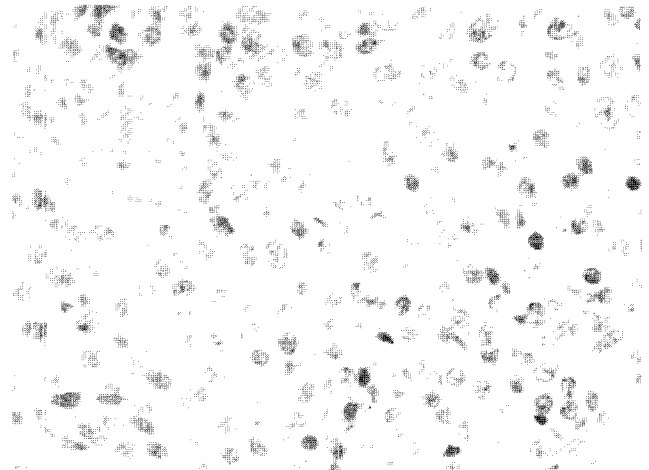


Fig. 2. The tumor cells show uniform appearance and predominantly solid growth pattern(H&E stain, ×200).

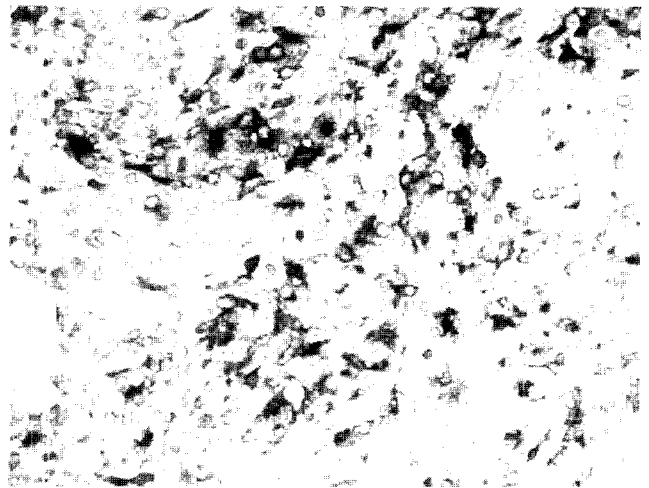


Fig. 3. The tumor cells are positive for ACTH(gray color) (immunohistochemical stain, ACTH, ×200)

2.6 mmol/L 로 감소를 보이고 있었다. 24시간 소변에서 부신피질호르몬이 7935 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ 로 상승되어 있었고, 텍사메타손 억제검사상 억제되지 않았다. 복부 초음파 검사상 정상소견을 보였고, 두개저의 단순촬영상 이상소견을 보이지 않았다. 이소성 부신피질자극호르몬 분비(ectopic ACTH producing) 쿠싱증후군 의심하에 흉부 컴퓨터 단층촬영을 하였으며, 좌측 전흉부에 4×2 cm의 종괴가 발견되었다. 수술은 정중 흉골절개하에 홍선 절제술을 시행하였다. 4 cm 크기의 단단한 종괴가 대동맥 궁 전방에 위치하였으며, 대동맥, 좌측 무명정맥, 좌측 횡격막 신경 및 폐좌상엽을 침범하고 있었다(Fig. 5). 종괴를 포함하여 전흉부의 지방조직을 모두 절제하였고, 종괴가 침범한 폐좌상엽을 췌기절제(wedge resection)하였다. 좌측 횡격막 신경은 절단하였고, 무명정맥은 절단후 절단면을 4-0 prolene으로 직접봉합하였다. 종괴가 대동맥 벽을 깊이 침범



Fig. 4. The tumor cells are positive for chromogranin(blue color) (immunohistochemical stain, chromogranin, ×200)

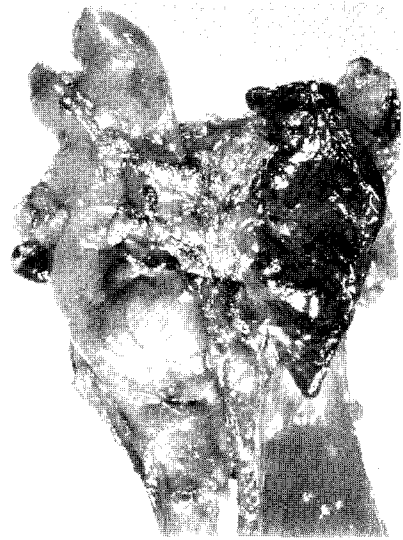


Fig. 5. Gross specimen shows thymic mass and lung invasion.

하고 있어 완전절제가 불가능하였다. 현미경 검사상 거친 염색질을 가진 분화도가 나쁜 핵과 미세한 과립모양의 세포질이 관찰되었다(Fig. 6). 면역조직화학소견에서 ACTH에 양성 반응을 보였다. 환자는 수술직후 수술실에서 기도발관 후 회복실로 이송되었다. 수술후 3일째 흉관을 제거하였으며, 환자는 반복되는 좌상엽의 무기폐로 술후 6일째 기관지 내시경을 시행하였다. 술 후 10일째 당뇨의 조절을 위해 내분비 내과로 전과되었으며, 술후 18일째 퇴원하였다. 퇴원 당시 혈중 부신피질호르몬 농도 및 부신피질자극호르몬 농도는 $6.2 \mu\text{g/dL}$ 및 98.40 pg/ml 으로 감소를 보였다. 환자는 술후 6000 cGy의 방사선 치료를 받았으며, 외래 추적관찰 도중 종격동 임파선 비대가 관찰되어 술후 3개월째 1차례 항암치료를 받았다. 항암치료 후 종격동 임파선의 크기는 감소하였고 현재 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

흉선에 발생하는 신경내분비 종양은 전종격동 종양(anterior mediastinal tumor)의 약 2~4%를 차지하는 드문 질환이다¹⁾. 1972년 Rosai와 Higa가 처음으로 흉선종과는 다른 별개의 종양으로 분류하였으며, 그동안 많은 명칭의 혼란이 있었다²⁾.

조직학적으로 Kultschitzky 세포에서 유래하여 신체의 다른 부위에서 발생하는 유암종(carcinoid tumor)과 유사한 양상을 보여 흉선 유암종으로도 불려지고 있으나, 흉선에 발생하는 신경내분비 종양은 다른 부위에서 발생하는 유암종과는 달리 재발이나 전이와 같은 나쁜 임상양상을 흔히 보인다³⁾. 흉선에 발생하는 유암종은 분화의 정도가 다양하고, 분화도와

관련된 악성도를 보이고 있어 Moran 등은 분화도에 따라 흉선 신경내분비 암종을 분류하였다^{1,4)}.

흉선에 발생하는 신경내분비 종양은 여자에 비해 남자에서 3배나 호발하며, 기침, 호흡곤란이나 흉통과 같은 주위조직의 압박이나 침범으로 인한 증상을 일으킨다. 20%에서 진단 당시 원격전이를 보이고 있으며, 1/3에서 증상없이 우연히 발견된다³⁾. 약 절반에서 호르몬과 관련된 증상을 보이고 있으며, 이중 33%에서 쿠싱 증후군을 보이며, 15%에서 1형 다발성 내분비 종양(multiple endocrine neoplasia type I)을 보인다⁵⁾.

방사선 소견은 전종격동에 위치한 종괴의 형태로 나타나며, 때로 주위조직의 침윤을 보인다. 드물게 호르몬과 관련된 증상을 보이나 흉부단순촬영상 정상소견을 보이는 경우가 있으므로 흉부 컴퓨터단층촬영 및 방사성 동위원소검사(Indium-111 DTPA)가 진단에 도움이 된다³⁾.

치료는 종양의 수술적 절제가 최선의 치료방법으로 생각되고 있다. 술후 보조적 방사선 치료 및 항암치료는 아직 논란의 여지가 있다. Fukai 등은 종양의 절제후 국소재발 방지를 위해 보조적인 방사선 및 항암치료를 주장하였고, Economopoulos 등은 원발종양 뿐 아니라 재발부위 및 전이부위의 수술적 절제를 통해 장기 생존률의 향상을 주장하였다^{6,7)}. 그러나 Wick 등은 수술후 방사선 및 항암치료에도 불구하고 재발 및 전이가 줄어들지 않음을 보고하며 술후 보조적 요법의 효능에 의문을 제기하였다⁸⁾. 예후는 종양의 수술적 절제에도 불구하고 높은 국소재발 및 원격전이로 인해 매우 불량하여 5년 생존률이 20%이하로 보고되고 있다⁵⁾. 예후와 관련된 인자로 조직의 분화도, 임파선 전이의 유무, 주위조

직의 침범 및 수술적 완전절제와 쿠싱 증후군의 존재 등이 제시되고 있다^{3,5,6)}. 본 증례에서는 모두 쿠싱 증후군과 관련된 흉선 신경내분비 암종으로 예후가 불량할 것으로 예측된다.

특히 두 번째 증례의 경우 분화도가 나쁘고 수술로써 완전절제가 불가능하였으므로 재발 및 원격전이의 가능성이 매우 높다고 생각할 수 있다. 그러므로 이러한 경우 수술후 적극적인 항암 및 방사선 치료가 요구된다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Moran CA, Suster S. *Neuroendocrine carcinomas(carcinoid tumor) of the thymus*. Am J Clin Pathol 2000;114:100-10.
2. Rosai J, Higa E. *Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor*. cancer 1972;29:1061-75.
3. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML. *Tumors of the thymus*. J Thorac Imag 1999;14:152-71.
4. Lauriola L, Erlandson RA, Rosai J. *Neuroendocrinedifferentiation is a common feature of thymic carcinoma*. Am J Surg Pathol 1998;22:1059-66
5. Montpreville VT, Macchiarini P, Dulmet E. *Thymic neuroendocrine carcinoma(carcinoid): a clinicopathologic study of fourteen cases*. J Throac Cardiovasc Surg 1996; 111:134-41.
6. Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, Yamakawa Y, Yokoyama T, Murase T, et al. *Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients*. Ann Throac Surg 1999;67:208-11.
7. Economopoulos GC, Lewis JW Jr, Lee MW, Silverman NA. *Carcinoid tumor of the thymus*. Ann Throac Surg 1990;50:58-61.
8. Wick MR, Bernatz PE, Carney JA, Brown LR. *Primary mediastinal carcinoid tumors*. Am J Surg Pathol 1982; 6:195-205.

=국문초록=

흉선에 발생하는 신경내분비 종양은 매우 드문 질환으로 재발이나 전이가 많아 예후가 좋지 못하다. 절반에서 내분비 증상을 보이며, 이 중 33%에서 쿠싱 증후군을 동반한다. 치료로는 수술적 절제가 우선이며, 방사선 치료나 항암치료는 아직 논란의 여지가 많다. 저자들은 쿠싱 증후군을 동반한 흉선의 신경내분비 종양 2례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 1. 흉선 종양
2. 유압종