

원발성 식도소세포암 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

송홍석 · 이현영 · 송영성 · 박선우
박재호 · 허정욱 · 박승국

서 론

소세포암은 폐에서 가장 흔하게 발생되며 그 이외 여러 장기에서 발생되는 보고가 있다. 이 중 식도에서 원발하는 소세포암은 1952년 McKeown에 의해 처음 기술되었으며¹⁾, 세계적으로 130예만이 보고되어 있을 뿐이며²⁾ 조직적으로 편평세포나 gland의 분화가 없는 순수 소세포암은 더욱 드물다^{3,4)}.

원발성식도소세포암은 소세포폐암과 그 임상특성이 흡사하여 진행 및 전이속도가 매우 빨라 예후가 극히 불량한 것으로 알려져 있으며⁵⁾, 치료에 대하여 뚜렷한 결론이 내려져 있지 않다. 한편 소세포폐암에서와 같은 복합화학요법으로 치료하여 명리적 완해된 보고가 있어^{5,6)} 이를 화학요법의 보다 많은 경험의 요구되는 실정이다.

국내에서는 김 등⁷⁾의 vincristine, cyclophosphamide, adriamycin과 VP-16, cisplatin의 교대치료와 방사선요법을 병용치료한 1예가 있을 뿐인데, 최근 저자들은 cisplatin과 VP-16의 복합화학치료 단독으로 완전 판해를 얻은 원발성 식도소세포암 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

증례

환자 : 갈 ○영, 남자 69세.

주소 : 2개월간의 연하곤란.

현병력 : 입원 2개월전부터 고형식에 대한 연하곤란과 연하통 그리고 상위부 동통이 나타났으며, 입원 1개월전부터 연하곤란이 점차 심해지면서 구토가 동반되고 구토

接受 : 88年 12月 15日

본 논문은 1989년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어 졌음.

후 상위부동통이 다소 호전되곤 했으며, 입원 3일전부터는 유동식 섭취도 불가능하여 외래를 통하여 입원함. 최근 2개월간 5kg의 체중감소가 동반되었음.

과거력 : 14년전 위궤양으로 위절제술을 받았으며, 13년전 2차례 장폐쇄를 주소로 입원한 병력이 있음.

개인력 : 담배를 30년이상동안 하루 1갑이상을 피워왔음.

이학적 소견 : 내원당시 혈압 110/80 mmHg, 체온 36.8°C, 맥박수 71회/분, 호흡수 19회/분, 체중 41kg 으로 중등도의 발육 및 영양상태로 폐음은 정상소견이었고 복부소견상 간 및 비장은 촉지되지 않았으며, 부종 및 림프절종대도 없었음.

검사실 소견 : 입원당시 환자는 혈색소 12.0 gm/dl 백혈구수 7,800/mm³ 혈소판수 150,000/mm³였으며, 혈청검사상 칼슘 8.9 mg/dl 총단백 6.8 gm/dl 알부민 3.9 gm/dl, BUN 24 mg/dl, alkaline phosphatase 122 U/L, AST 22 U/L ALT 14 U/L이고, CEA 2.0 ng/ml, AFP 2.36 ng/ml, Angiotensin-converting enzyme (ACE) 10.4 U/L였으며, HBsAg은 음성 Anti-HBs와 Anti-HBc는 양성이었다.

흉부엑스선촬영 소견 : 특이소견 없음.

식도조영술 소견 : 식도중앙부위에 궤양형성과 결절성 충만결손으로 정상 점막모양의 파괴가 주로 전방과 우측 외측부에 있음 (Fig. 1).

흉부전산화단층촬영 소견 : 대동맥궁에서 기관분기부 하부까지 식도주위를 침윤하는 종괴가 하행대동맥벽을 침습하고 있으며, 식도주위 기관분기부하부 그리고 aorticopulmonary 림프절의 종대가 있음 (Fig. 2).

식도내시경 소견 : 절치에서부터 25~30 cm의 거리의 식도에 크고 길쭉한 궤양이 주위 종양으로 둘러 쌓여 있음 (Fig. 3).

기관지내시경 소견 : 특이소견 없음.



Fig. 1. Esophagogram: Ulcerated, nodular filling defect in mid-esophagus.



Fig. 2. Chest CT scan: Esophageal mass from level of aortic arch to subcarinal region, infiltrate to descending aorta & also noted paraesophageal, subcarinal and aorticopulmonary window LNs.



Fig. 3. Esophagoscopy: Huge elongated ulceration with surrounding tumor was noted.

식도내시경하 조직생검 소견 : 조그마하고 일정한 크기의 난원형 혹은 원형의 세포들이 점막에 밀집되어 있음 (Fig. 4).

경과 및 치료 : Cisplatin ($75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, Day 1)과 VP-16 ($120 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, Day 1-3)의 복합화학요법을 시작하였으며, 1 cycle치료후 연하곤란이 호전되었고 6 cycle치료후 증상이 완전 소실되어 음식섭취에 장애가 없어졌으며 추적조사한 식도조영사진 (Fig. 5)과 흉부전산화단층촬영소견 (Fig. 6)은 별 특이소견이 없었으며, 내시경소견상 병소부위가 약간 힘들된 것 이외에는 별 특이소견이 없었으며 (Fig. 7) 내시경 적시히 실시한 반복조직생검은 정상으로 확인되어 이후 6 Mev로 1회 180 cGy씩 $17 \times 24 \text{ cm}$ 의 범위를 25 fraction (4,500 cGy) AP/PA portal로 조사한 뒤, 조사범위를 $11.5 \times 16.5 \text{ cm}$ 로 축소시켜 1회 180 cGy씩 9 fraction (1,620 cGy)을 추가조사하여 총 6,120 cGy의 방사선조사를 실시하였으며, 현재 환자는 별 특이증상없이 외래를 통하여 관찰 중에 있음.

고 찰

간주사 소견 : 특이소견 없음.

골주사 소견 : 특이소견 없음.

골수조직 소견 : 특이소견 없음.

소세포암은 폐이외에 침샘⁸⁾, 흉선⁹⁾, 방광¹⁰⁾, 전립선¹¹⁾, 자궁경부¹²⁾, 피부¹³⁾, 유방¹³⁾과 거의 모든 aero-

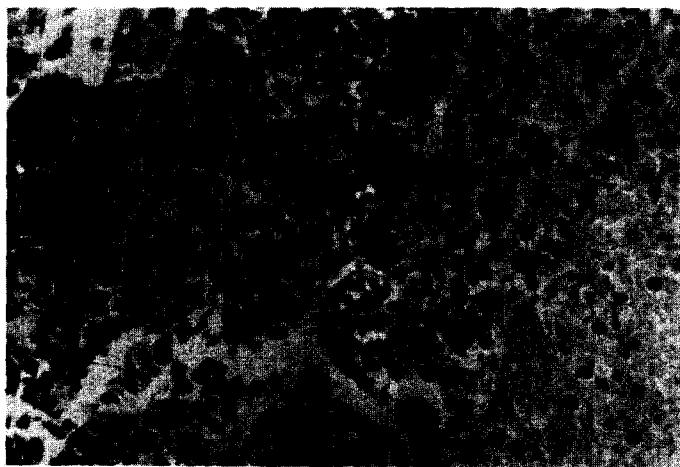


Fig. 4. Esophagoscopy biopsy: Small cell carcinoma showing small dark tumor cells with crushing artifacts and focal necrosis (H & E, $\times 100$).



Fig. 5. Follow-up esophagogram after chemotherapy: Unremarkable.

digestive tract¹⁴⁾에서 원발하는 보고가 있는데, 이 종 원발성 식도소세포암은 1952년 McKeown에 의해 9000

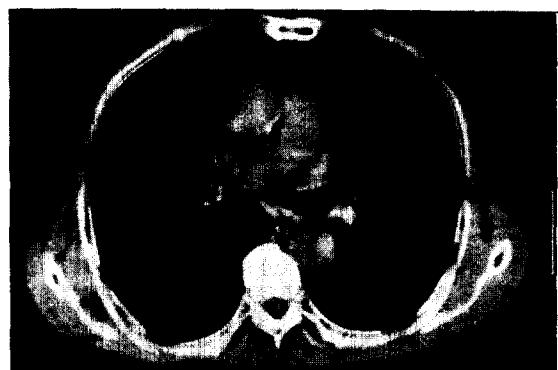


Fig. 6. Follow-up Chest CT scan after 6 cycles of chemotherapy: Unremarkable.

부검에 가운데 2예에서 존재하였다고 첫 보고가 되었으며 이후 매우 드문 질환으로 알려져 있는데^{5,15)}, 그 발생빈도는 다양하게 보고되어 서구의 경우 전체 식도암의 0.05~2.4%^{15~17)} 그리고 일본에서는 7.6%¹⁸⁾, 15%¹⁹⁾ 등의 일부 매우 높은 발생보고가 있으나 실제 일본에서 발생빈도가 높은지는 확실치 않으며, 최근 그 빈도가 증가해 보인다³⁾.

원발성 식도소세포암은 대체로 남자에서 많고(남녀비 1.56 : 1) 평균 나이는 64세는 50~70대에서 발생하는데, 종양은 최대크기가 1~14 cm(평균 5.5 cm) 사이로 식도 하단부가 57%로 가장 빈번하고 중심부가 40% 그리고 상단부에서는 4%로 드물게 발생한다²⁾. 임상증상

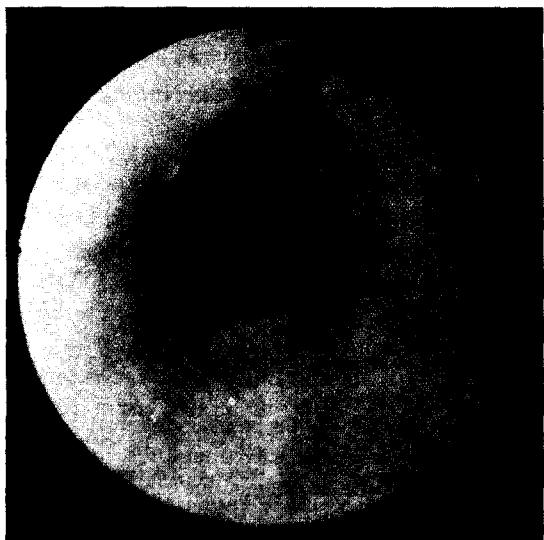


Fig. 7. Follow-up esophagoscopy after chemotherapy:
Unremarkable except somewhat pale depression.

은 편평세포암과 별 차이가 없으며^{13,16)}, 빈번한 증상은 연하곤란 75%, 체중감소 38%, 그리고 흉통이 23%에서 동반되며, 증상기간은 2주내지 2년(평균 4.4개월) 사이이다²⁾. 임상특성은 소세포폐암과 흡사하여 진행 및 전이속도가 매우 빨라⁵⁾ 75%가량에서 전단시 전이가 되어있다²⁾. 면역조직화학연구에 의하여 종양내에 ACTH^{4,18~20)}, calcitonin^{4,19~21)}, somatostatin²¹⁾의 존재가 알려져 있으나 쿠싱증후군의 보고가 없어²⁰⁾ 임상적으로 무증상이라고 생각된다. 반면 SIADH²²⁾와 과칼슘증¹⁶⁾의 증례보고가 있다.

발생학적으로 원발성 식도소세포암은 식도점막의 편평상피세포의 기저부에 위치한 은기호성(aryrophilic) 세포(APUD세포)에서 유래하는 것으로 알려져 있는데^{18,23)}, Tateishi 등²⁴⁾은 정상식도 50예 가운데 14예에서 이러한 세포를 관찰할 수 있었다 하였다. 이러한 APUD세포의 유래에 대하여 정립되어 있지 않아 논란이 많은데¹³⁾, Pearse²⁵⁾는 neural crest 즉 신경외배엽에서 유래하여 발생기간 동안에 foregut로 이동한다 하였고, 또 여러 다른 보고^{21,23,26,27)}에서 소화기점막의 모든 상피세포는 공통적으로 신경내배엽의 전구세포로부터 유래한다고도 하였는데, 폐암의 경우 신경내분비와 비신경내분비성분이 혼합된 종양의 존재가 후자를 보다 더 뒷받침해 준다 하겠다²⁶⁾.

조직적으로는 소세포폐암과 구별이 되지 않으며 풀립 양형이 47.5%, fungating형이 15%, 궤양이 15% 그리고 협착형이 22.5%를 차지한다²⁸⁾. 주로 조그마하고 둥글거나 다각형 혹은 방추모양의 세포들이 결체조직으로 구획되어 있다. 미세학적으로 보면 교소체나 junctional complex에 결합된 균일한 세포로 구성되어 있고 세포질 내 소기관은 회박하고 염색질은 섬세하게 분산되어 있다. 상당수에서 80~220 nm크기의 신경분비형 과립이 다양하게 분포되어 있는데^{16~18)} 이들의 존재는 진단에 매우 중요하나 필수적인 것은 아니라 하였고^{22,27,29)} 대략 2/3환자에서 양성이다²⁾. 실제 순수소세포암은 74%이고 나머지는 혼합형인데, Sabnathan 등²⁸⁾의 경우 순수형이 67예이고 17예는 편평세포, 3예는 glandular성분 그리고 3예는 카르시노이드성분과 혼합형이며 1예에서는 편평세포 및 gland성분이 동시에 혼합되어 있는데, 편평세포성분은 pearl이나 각화이상세포가 뚜렷한 경우¹⁶⁾, gland성분은 점액이 양성인 세포질내의 공포가 있거나¹⁶⁾ 점액을 함유한 lumen이 있으면 증명된다^{16,18)}. 미세학적으로 보면 편평세포는 잘 발달된 교소체로 모이는 중간필라멘트의 조밀한 다발들¹⁶⁾ 그리고 glandlike lumen은 미소옹모로 특징지울 수 있다³⁾. 이러한 혼합형의 경우 내분비세포와 편평세포에서 각각 유래하여 혼합된 것인지 아니면 한가지 세포에서 발생하여 다른 세포쪽으로 분화하였는지 불확실한데, 기관지 내분비세포가 초기에 편평세포화생(metaplasia)하는 것으로 보아 소세포암이 때로 표피양 특징을 나타내는 것은 한가지 세포에서 유래한 것을 뒷받침해 준다고 볼 수 있으며²⁹⁾ 그 기전으로는 점막의 totipotential (reserve)세포의 탈역제로 설명한다^{17,21,27)}. 조직화학분석상 argentaffin (Masson-Fontana염색)은 모든 경우 음성이나 argyrophil반응(은기호성반응 : Grimelius염색)은 일부 세포에서 양성반응을 나타내는데^{3,16,23)}, 이러한 argyrophilia는 David 등²⁾은 56%에서 양성이다 하였고, Ho 등²⁷⁾은 신경분비형 과립은 42예 중 31예에서 관찰되고 26%에서 argyrophilia가 나타났으며, 신경분비형 과립이 검출되지 않는 경우는 소세포암 대신에 reserve cell carcinoma로 분류하는 것이 좋겠다 하겠다.

예후는 매우 불량하여 평균생존기간이 5.1개월로²⁾ 70%가 6개월이내에^{13,17)} 80%가 1년이내에²⁸⁾ 광범위한 임파성 혹은 혈행성전이에 의하여 사망하게 되는데^{3,13,28)}, 최장기생존 예는 복합화학요법후 식도절제술

을 시행한 경우로 33개월로 보고되었으며³⁰⁾, 현재까지 5년 생존예는 보고된 바가 없다¹³⁾.

현재 치료로서 가장 적절한 것은 수술요법인데^{28,31)}, 수술을 시행한 결과 평균 생존기간이 8개월로²⁾ 10%에서 1년 이상 생존하고²⁸⁾ 최고 24개월의 장기 생존의 보고가 있으나¹⁸⁾, 진단 당시에 이미 주위 림프절 전이가 동반되는 경우가 많고 약 20%의 수술사망율과 대체로 술후 1년 이내에 80% 가량이 사망하는 실정이다²⁸⁾. 최근 Levenson 등⁶⁾은 CMC-VAP, ifosfamide, VP-16 그리고 Rosenthal 등⁵⁾은 cyclophosphamide, adriamycin, vincristine의 복합화학요법 후 명리적 완해가 초래되고 각기 11개월, 9개월을 생존한 보고를 한 바 있으나 현재로선 뚜렷한 결론을 내리기가 어려우며 보다 많은 화학요법의 치료경험이 요구된다. 소세포폐암이 방사선에 민감하므로 수술이 적응되지 않는 경우 보존적인 목적으로 방사선조사가 시행되어야 하며²⁸⁾, 수술 전 혹은 수술 후 복합화학요법이나 수술, 복합화학요법 및 방사선요법의 병용치료로 좋은 결과가 기대되는 바이며²⁸⁾, 소세포폐암에서와 같이 주위 림프절 침습이 동반된 경우 국소방사선조사와 종추신경계의 예방적 방사선조사에 대하여서도 고려되어야 할 것으로 생각된다.

저자들은 수술치료 없이 cisplatin과 VP-16의 복합화학요법 단독치료로 완해의 소견을 보여 추가적으로 국소방사선 조사자를 시행하였으며, 앞으로 재발 및 생존에 대한 추이가 특히 주목되는 예라 볼 수 있겠다.

결 론

저자들은 2개월간의 연하곤란을 주소로 내원한 69세 남자 환자에서 조사한 결과 매우 드문 원발성 식도소세포암으로 확진되어 cisplatin과 VP-16의 복합화학요법으로 치료 후 완해되어 국소방사선조사를 실시한 매우 흥미 깊은 예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며, 앞으로 병의 재발이나 생존에 대하여 계획적인 추적이 요구된다.

= Abstract =

Primary Small Cell Carcinoma of the Esophagus

Hong Suck Song, M.D., Hyun Young Lee, M.D.,
Young Sung Song, M.D., Sun Woo Park, M.D.,
Jae Ho Park, M.D., Jung Wook Hur, M.D.
and Soong Kook Park, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Small cell carcinoma of the esophagus is an extremely rare tumor. Its incidence varies from 0.05% to 7.6% in all carcinoma of the esophagus. Its clinical behavior does not differ from the small cell carcinoma of the lung, which follows an aggressive course with rapid and widespread dissemination.

Prognosis is generally dismal with an overall survival of 5.1 months. Recent reports of complete remission in two patients treated with combined chemotherapy alone are encouraging.

Here we report the study of a 69-year-old male patient with small cell carcinoma of the esophagus who responded a completely to a cisplatin and VP-16 combination of chemotherapy.

Key Words: Small cell carcinoma, Esophagus, combination chemotherapy, Cisplatin, VP-16

REFERENCES

- 1) McKeown F: Oat-cell carcinoma of the oesophagus. *J Pathol* 64:889, 1952
- 2) McFadden DW, Rudnicki M, Talamini MA: Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 47:477, 1989
- 3) Imai T, Sanno Y, Okano H: Oat cell carcinoma (APUDOMA) of the esophagus: A case report. *Cancer* 41:358, 1978
- 4) Rivera F, Matilla A, Fernandez-Sanz J, Galera H: Oat cell carcinoma of the esophagus. Case description and review of the literature. *Virchows Arch* 391: 337, 1981
- 5) Rosenthal SN, Lemkin JA: Multiple small cell carcinomas of the esophagus. *Cancer* 51:1944, 1983
- 6) Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ, Cohen MH, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD: Small cell car-

- cinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm: sites of origin and response to chemotherapy.* *J Natl Cancer Inst* 67:607, 1981
- 7) 김재유, 김재광, 송정섭, 박종원, 정인식, 김춘추, 선희식, 김동진 : 식도원발소세포암. 대한내과학회잡지 36:254, 1989
- 8) Koss LG, Spiro RH, Hajdu S: *Small cell (oat cell) carcinoma of minor salivary gland origin.* *Cancer* 30:737, 1972
- 9) Rosai J, Levine G, Weber WR, Higa E: *Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus.* *Pathology Annual* 11:201, 1976
- 10) Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M: *Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder.* *Cancer* 47:724, 1981
- 11) Wenk RE, Bhagavan BS, Levy R, Miller D, Weisburger W: *Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma and marked hypernatremia.* *Cancer* 40:773, 1977
- 12) Tateishi R, Wada A, Hayakawa K, Hongo J, Ishii S, Terakawa N: *Argyrophil cell carcinoma (apudomas) of the uterine cervix: Light and electron microscopic observations of 5 cases.* *Virchows Arch Anat* 366: 257, 1975
- 13) Ibrahim NB, Briggs JC, Corbishley CM: *Extrapulmonary oat cell carcinoma.* *Cancer* 54:1645, 1984
- 14) Richardson RL, Weiland LH: *Undifferentiated small cell carcinoma in extrapulmonary sites.* *Semin Oncol* 9:484, 1982
- 15) Turnbull AD, Rosen P, Goodner JT, Beattie EJ: *Primary malignant tumors of the esophagus other than typical epidermoid carcinoma.* *Ann Thoracic Surg* 15:463, 1973
- 16) Reyes CV, Chejfec G, Jao W, Gould VE: *Neuroendocrine tumors of the esophagus: Ultrastruct Pathol* 1: 367, 1980
- 17) Briggs JC, Ibrahim NBN: *Oat cell carcinoma of the oesophagus: A clinico-pathological study of 23 cases.* *Histopathology* 7:261, 1983
- 18) Tateishi R, Taniguchi K, Horai T, Iwanaga T, Taniguchi H, Kabuto T, Sano M, Ishiguro S, Wada A: *Argyrophil cell carcinoma (apudoma) of the esophagus. A histopathologic entity.* *Virchows Arch A Pathol Anat and Histol* 371:283, 1976
- 19) Horai T, Kobayashi A, Tateishi R, Wada A, Taniguchi H, Taniguchi K, Sano M, Tamura H: *A cytologic study on small cell carcinoma of the esophagus.* *Cancer* 41:1890, 1978
- 20) Johnson FE, Clawson MC, Bashiti HM, Silverberg AB, Brown GO: *Small cell undifferentiated carcinoma of the esophagus.* *Cancer* 53:1746, 1984
- 21) Tanoue S, Shimoda T, Suzuki M, Ikegami M, Ishikawa E, Sano TI: *Anaplastic carcinoma of the esophagus.* *Acta Pathol Jpn* 33:831, 1983
- 22) Doherty MA, McIntyre M, Arnott SJ: *Oat cell carcinoma of the esophagus: A report of six British patients with a review of literature.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:147, 1984
- 23) Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M: *Anaplastic carcinoma of the esophagus. Report of three cases and their histogenetic consideration.* *Cancer* 37: 1352, 1976
- 24) Tateishi R, Taniguchi H, Wada A, et al: *Argyrophil cells and melanocytes in esophageal mucosa.* *Arch Pathol* 98:87, 1974
- 25) Pearse AGE: *Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C-cells and calcitonin.* *Proc R Soc Med* 170:71, 1968
- 26) Sidhu GS: *The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells.* *Am J Pathol* 96:5, 1979
- 27) Ho KJ, Herrera GA, Jones JM, Alexander CB: *Small cell carcinoma of the esophagus: Evidence for a unified histogenesis.* *Hum Pathol* 15:460, 1984
- 28) Sabnathan S, Graham GP, Salama FD: *Primary oat cell carcinoma of the esophagus.* *Thorax* 41:318, 1986
- 29) Reid HAS, Richardson WW, Corrin B: *Oat cell carcinoma of the esophagus.* *Cancer* 45:2342, 1980
- 30) Mori M, Matsukuma A, Adachi Y, Miyagahara T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K, Enjoji M: *Small cell carcinoma of the esophagus.* *Cancer* 63: 564, 1989
- 31) Hubbard SG, Todd EP, Dillon ML, Griffin WO: *Palliation for esophageal carcinoma.* *Ann Thorac Surg* 29:551, 1980