

## Two Cases of Middle Ear Adenoma with Neuroendocrine Differentiation (Carcinoid Tumor)

Bong Sik Shin<sup>1</sup>, Jae-Ryong Kim<sup>1</sup>, Hae Woong Jeong<sup>2</sup> and Eun Kyoung Kim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, <sup>2</sup>Radiology, <sup>3</sup>Pathology, College of Medicine, Inje University, Pusan Paik Hospital, Busan, Korea

### 신경내분비분화를 보이는 중이선종(칼시노이드 종양) 2예

신봉식<sup>1</sup> · 김재룡<sup>1</sup> · 정해웅<sup>2</sup> · 김은경<sup>3</sup>

인제대학교 의과대학 부산백병원 이비인후과학교실, <sup>1</sup> 영상의학과학교실, <sup>2</sup> 병리학교실<sup>3</sup>

Received April 26, 2011

Revised June 21, 2011

Accepted July 12, 2011

Address for correspondence

Jae-Ryong Kim, MD, PhD  
Department of Otolaryngology-  
Head and Neck Surgery,  
College of Medicine, Inje University,  
Pusan Paik Hospital, Gaegeum-dong,  
Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea  
Tel +82-51-890-6989

Fax +82-51-892-3831

E-mail jrkim53@hanmail.net

Middle ear adenoma with neuroendocrine differentiation (carcinoid tumor) is a rare benign tumor of the tympanic cavity. Carcinoid tumor is generally derived from primitive stem cells in the gut wall but can be seen in other organs, including the lungs, mediastinum, thymus, liver, pancreas, bronchus, ovaries, prostate, and kidneys. This is unusual considering neuroendocrine cells have not been identified in normal or inflamed middle ear mucosa. Carcinoid tumor of the middle ear represents a class within the spectrum of adenomatous neoplasms. Immunohistochemical techniques have helped clarify that these tumors all share elements of neuroendocrine differentiation. Although histologic and biological similarities with middle ear adenoma exist, carcinoid tumor of the middle ear should be classified as a well-differentiated neuroendocrine carcinoma because the carcinoid tumor has higher rate of recurrence and incidence of metastasis than middle ear adenoma. Surgical management is the recommended treatment and long-term observation is necessary.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2011;54:573-7

**Key Words** Middle ear · Carcinoid tumor.

## 서 론

중이선종은 중이점막 또는 신경내분비세포에서 기원한 종양을 말하며 후자의 경우를 신경내분비분화를 보이는 중이선종(칼시노이드 종양)이라 지칭한다. 이러한 칼시노이드 종양은 그 기원상 신경내분비분화를 보이는 드문 종양으로 폐, 췌장 및 소화기에서 대부분 발견된다.<sup>1)</sup> 이들은 이러한 기관에 분포된 신경내분비세포로부터 발생한다고 알려져 있다. 본래 정상 중이점막 및 염증성 점막에서는 신경내분비세포가 없다는 점을 고려할 때 중이 내 칼시노이드 종양의 발생은 매우 이례적이다.<sup>2)</sup>

우리나라에서는 1991년에 Kwon 등,<sup>3)</sup> 2000년에 Jun 등<sup>4)</sup>이 중이선종을 보고한 바 있고 1980년에 Murphy 등<sup>5)</sup>이 처음으로 중이 내 칼시노이드 종양을 보고하였으나 중이 내 칼시노

이드 종양의 경우는 아직 우리나라에서 보고된 바 없었다. 이러한 칼시노이드 종양은 잘 분화된 신경내분비암(well-differentiated neuroendocrine carcinoma)으로 분류되어 일반 중이선종에 비해 높은 재발률 및 전이율을 나타낸다.<sup>1)</sup>

저자들은 전음성 난청, 간헐적인 이주로 수술적 치료 후 재발한 중이 내 칼시노이드 종양 1예 및 고실 사구종으로 오인된 칼시노이드 종양 1예를 체험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증 례 1

46세 남자 환자가 1년 전부터 전음성 난청 및 간헐적인 이주



**Fig. 1.** When patient first visited hospital, preoperative temporal bone axial (A) and coronal (B) CT scans in case I. Axial and coronal CT scans show soft tissue density in external auditory canal and tympanic cavity and mastoid air cells. CT: computed tomography.

가 있었고 내원 1개월 전부터 난청의 정도가 심해져서 본원 이비인후과에 내원하였다. 환자의 전신 상태는 양호하였으며, 이개는 정상 소견이었으나 좌측 외이도 내에 돌출된 종괴가 보였다. 순음청력검사상 우측은 정상이었으나 좌측은 기도청력이 65 dBHL, 골도청력이 25 dBHL로 전음성 난청 소견을 보였다. 측두골 전산화단층촬영 소견상 우측 중이강, 유양동, 유돌봉소까지 채우고 있는 연부조직의 음영을 볼 수 있었고 이소골 및 내이 구조물들의 소실은 없었다(Fig. 1). 진주종성 중이염, 중이 종양 등의 임상적 추정하에 고실성형술 및 유양동 삭개술을 실시하였다.

수술 소견상 유양동은 함기화되어 있었으며 중이에서 기원한 종괴는 이소골과 유착되어 있었고 그 축방향을 둘러싸고 있어 운동성을 저해하고 있었으며 유양동 입구(matoid antrum)까지 진행된 상태에서 폐쇄성 유양동 삭개술 후 종양의 재발을 우려하여 이소골 성형술은 시행하지 않고 고실성형술을 시행하였다. 수술 결과 칼시노이드 종양으로 진단되었으며 열흘간 입원치료 후 귀가하였다.

그 후 좌측 난청은 지속되었으나 경과관찰하다가 65개월 후 좌측 이루 및 후이개 분비물 양상을 보여 지역 병원에서 절개 및 배농 후 본원에 내원하였다. 내원 당시 좌측 외이도는 종양으로 완전히 폐쇄되어 있었으며 중증도의 이루를 나타내었다(Fig. 2). 재촬영한 측두골 전산화단층촬영 소견상 우측 중이강, 유양동, 유돌봉소까지 채우고 있는 연부조직의 음영을 볼 수 있었고(Fig. 3A), 이소골의 부분 소실 및 외이도의 후벽 결손이 의심되었다(Fig. 3B). 칼시노이드 종양의 재발 추정하에 광범위 유양동 삭개술을 계획하였다.

수술 소견상 종양은 좌측 외이도를 막고 있었고 추골과 침골을 둘러싸고 있었으며 앞쪽으로 이관의 입구, 뒷쪽으로는 유양동 입구(matoid antrum)를 채우면서 외측 세반고리관까지 연장되어 있었다. 외이도의 후벽은 0.6×1.0 cm 크기의 결손이 있었으며 외이도의 피부조직이 유양동 쪽으로 침범하여 진주종을 형성하고 있었다. 육안적으로 검체는 1.0×0.8×



**Fig. 2.** The otoscopic finding of patient's left ear in case I. The soft mass totally obliterates external auditory canal.

0.7 cm 크기였으며 피막으로 둘러싸여 있지는 않지만 잘 경계 지어져 있었다. 광범위 유양동 삭개술을 통해 병변을 제거하였으며 이개 연골을 채취하여 피판과 함께 유양동 폐쇄 후 수술을 마쳤다. 환자는 수술 후 별다른 출혈이나 감염은 없었으며 수술 7일 후에 퇴원하였다.

조직검사항 H-E 염색에서 종양세포는 기둥모양의 배열(Fig. 4A) 및 고형성의 판상 배열(Fig. 4B)이 혼재되어 있었다. 종양세포는 장방형 또는 원주형이었으며, 부분적으로 형질세포양 모습을 보였다. 종양세포는 다양한 양의 호산성 세포질과 둥글거나 난원형의 핵, 그리고 치밀하게 뭉쳐있거나 풀어져 있는 소금과 후추(salt and pepper) 양상의 염색질을 가지고 있었다(Fig. 4). 핵인은 뚜렷하지 않았으며 이행성과 세포분열의 소견은 없었다. 신경과 혈관으로의 침윤은 관찰되지 않았다. 간질은 섬유성 또는 점액성의 양상을 띠었다. 기둥모양 배열 부분은 둥글거나 늘어난 모양의 핵을 가진 다양한 크기의 원주형 세포들로 구성되어 있으며, 고형성의 판상 배열 부분은 주로 풍부한 호산성의 염색질과 뚜렷하지 않은 핵인을 가지고 있는 형질세포양 세포들로 구성되어 있다(Fig. 4A). 면



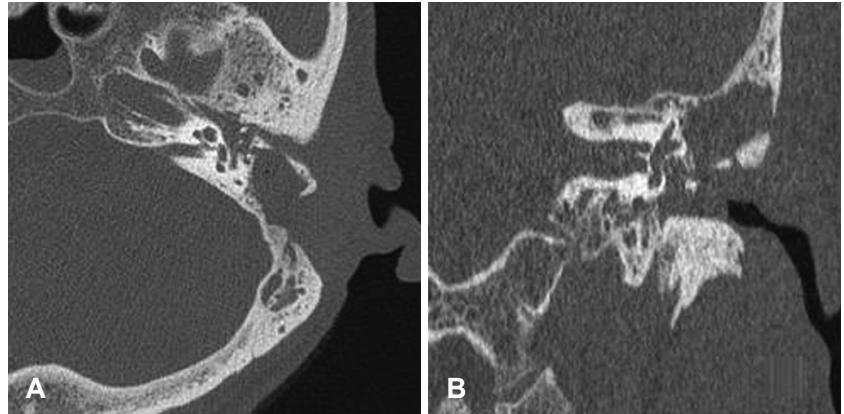
역 조직화학적 염색상 신경내분비 표지자인 chromogranin, synaptophysin, neuron specific enolase, CD56에 양성을 보였다. 그러나 cytokeratin 7 및 cytokeratin 20은 모두 음성이었으며, 이는 상피세포에서 기원한 종양을 배제할 수 있었다. 또한 종양세포는 MIB-1과 p53이 발현되지 않는 것으로 보아 느리게 성장하는 양성 종양임을 알 수 있었다(Fig. 5). 이를 종합해 볼 때 갈시노이드 종양으로 진단되어 기존의 종양이 재발하였음을 알 수 있었다.

현재 10개월간 관찰한 결과 재발 소견 없이 외래 경과 관찰 중이다.

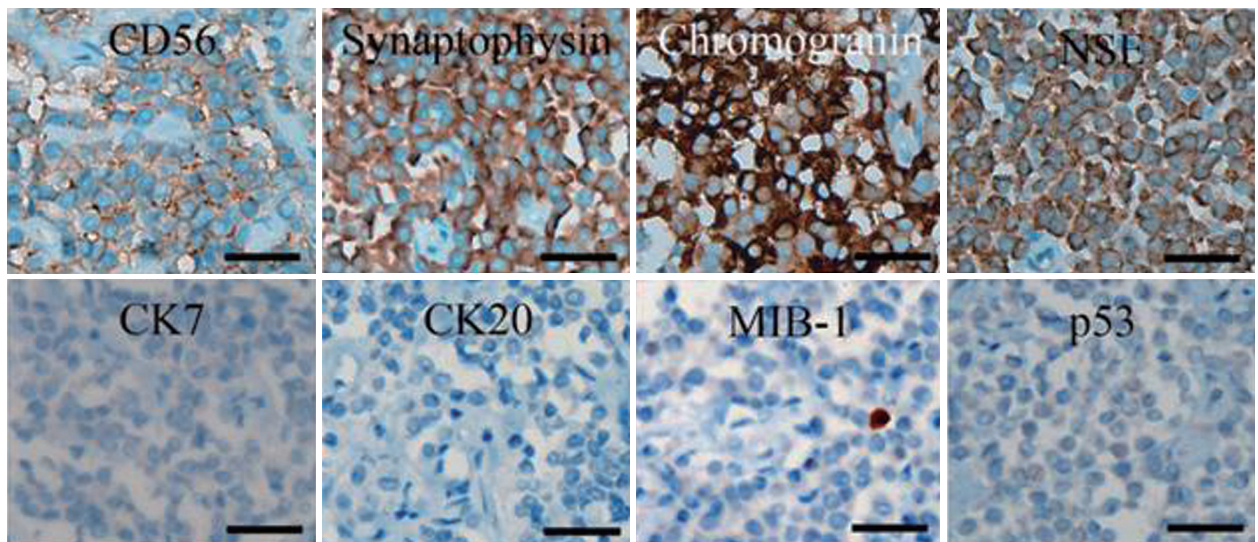
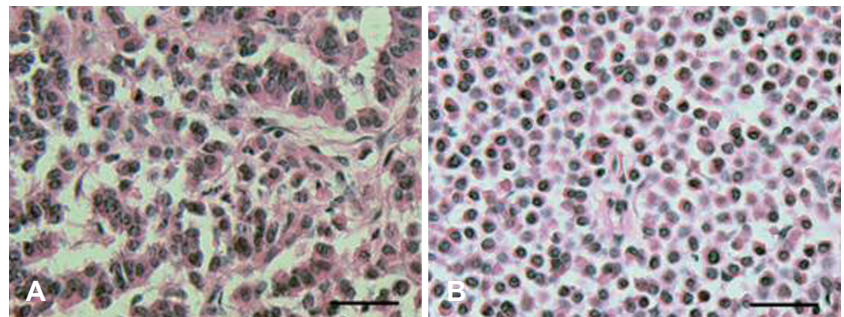
## 증 례 2

52세 여자환자가 내원 1달 전부터 발생한 인후통을 주소로 지역병원에 내원하여 좌측 고막의 발적 소견이 발견되었다. 급성 중이염, 고막염 진단 하에 약물 치료를 받았으나 병변의 호전이 없어 본원 이비인후과에 내원하였다. 이통 및 이루,

**Fig. 3.** Preoperative temporal bone axial (A) and coronal (B) CT scans in case I show a soft tissue density in the left middle ear cavity and mastoid air cells with bone destruction. CT: computed tomography.



**Fig. 4.** Light microscopic features of this neoplasm exhibiting trabecular (A) and sheet-like (B) arrangement in case I. Sheet-like region of neoplasm is composed of dyscohesive plasmacytoid cells. Neoplastic cells show 'salt and pepper' chromatin pattern. Scale bar=100 µm.



**Fig. 5.** Microphotographs of immunohistochemical staining in case I. Neoplastic cells are reactive for CD56, synaptophysin, chromogranin and neuron specific enolase. However, neoplastic cells do not express cytokeratin 7, cytokeratin 20, p53, and MIB-1. Scale bar=100 µm.

전음성 난청 등의 별다른 이증상은 없었으며 6년 전 당뇨 진단받고 혈당 강하제를 투약하는 것 외에 다른 특이사항은 없었다. 이경소견 상 고막을 통하여 붉게 투영되어 보이는 고막의 아래쪽 절반을 차지하는 중이 내 종양이 의심되었고, 순음청력검사상에는 양측 모두 정상이었다. 측두골 전산화단층촬영 소견상 좌측 중이강 내 하고실에서 중고실에 이르는 연부조직의 음영을 볼 수 있었고 이소골 및 내이 구조물들의 소실은 없었다. 혈관중, 중이 종양 등의 임상적 추정하에 자기공명영상촬영을 시행하였고 좌측 고실 내 조영증강이 잘 되는 종양을 볼 수 있었다. 고실사구종 진단 하에 수술을 계획하였고 병변의 부위와 술 중 출혈의 감소를 위하여 대퇴동맥 경유 뇌혈관 조영술(transfemoral cerebral angiography)을 시행하였다. 종양은 0.4×0.8×0.8 cm 크기로 좌측 외경동맥의 오름인두가지의 공급을 받고 있었으며, 색전술을 시도하였으나 실패하였다. 종양의 원활한 제거 및 출혈시 지혈의 용이함을 도모하기 위하여 후이개 절개법을 통한 종양 절제술을 시행하였다.

수술 소견상 과혈관성 중이 내 종양이 하고실에서 기원하여 중고실의 후하방까지 연장되어 있었다. 양극성 소작술을 사용하여 종양을 점진적으로 응고시킨 후 절제를 진행하였다. 출혈은 거의 없었으며 이소골은 손상이 없었고 운동성은 잘 유지되고 있었다. 종양의 절제 후 측두근막으로 제1형 고실성형술 후 수술을 마쳤다. 수술 결과 칼시노이드 종양으로 진단되었으며 7일간 입원치료 후 귀가하였다.

조직검사상 H-E 염색에서 종양세포는 다른 배열보다 세포가 더 작고 핵 대 세포질의 비율이 더 높게 나타나는 침윤형 배열을 보였다. 또한 종양세포는 장방형 또는 원주형 모양이었으며 다양한 양의 호산성 세포질과 둥글거나 난원형의 핵, 그리고 치밀하게 뭉쳐있거나 풀어져 있는 소금과 후추(salt and pepper) 양상의 염색질을 가지고 있었다. 핵인은 뚜렷하지 않았으며 이형성과 세포분열의 소견은 없었다. 신경과 혈관으로의 전이는 보이지 않았다. 간질은 섬유성 또는 점액성의 양상을 띠고 있었다.

면역 조직화학적 염색상 신경내분비 지표인 chromogranin, synaptophysin, CD56에 양성을 보였다. 그 외 cytokeratin, epithelial membrane antigen(EMA)에는 음성을 보였다. 신경내분비 지표에 양성이므로 신경내분비 분화를 보임을 알 수 있었다. 또한 상피세포에서 양성을 보이는 cytokeratin, EMA에 음성반응을 보이므로 상피세포 종양을 배제할 수 있었다. 이를 종합해 볼 때 신경내분비 분화를 보이는 종양임을 알 수 있었다.

현재 6개월간 관찰한 결과 재발 소견 없이 외래 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

칼시노이드 종양은 우리 몸의 어디에서나 존재하며 대부분 호흡기계와 소화기계에서 발견된다. 중이에서 발생한 칼시노이드 종양은 호흡기계와 소화기계에서 발생한 칼시노이드 종양과 조직학적, 육안적 형태 및 면역학적 활동성 등에서 같은 특징을 나타내며 중이선종의 분화 형태로 생각된다.<sup>6)</sup>

이러한 중이선종은 드문 양성 종양으로 1976년에 Hyams와 Michaels,<sup>7)</sup> 및 Derlacki와 Barney<sup>8)</sup>에 의해 처음으로 양성 선종양(benign adenomatous tumor)으로 기술되었다. 우리나라에서는 1991년에 Kwon 등,<sup>3)</sup> 2000년에 Jun 등<sup>4)</sup>이 중이선종을 보고한 바 있으나 각각 세포질 내 과립이 막으로 둘러싸여 있지 않거나 EMA에 양성을 보임으로서 혼합형(mixed type) 중이선종으로 진단된 바 있다. 그러나 상피세포 분화가 제외된 신경내분비분화만을 보이는 중이선종인 칼시노이드 종양은 본 증례가 처음으로 사료된다. 이러한 중이선종은 선조직 및 신경내분비분화 양상을 가지며 성별이나 나이의 어느 쪽 치우침은 없고, 아직까지 유전적인 전달 방식도 밝혀진 게 없다.<sup>9)</sup>

일반적으로 중이선종은 작고, 유연하며, 어두운 회색(gray-tan)에서 적갈색 종양이며, 피막으로 둘러싸여 있지는 않지만 잘 경계지어져 있고 중이 내 위치하며 이관이나 유양동에는 드물다.<sup>10)</sup> 조직학적으로 종양세포는 선상(73%), 기둥모양(60%), 고형성(33%), 침윤형(15%), 유기관형(8%) 배열을 보일 수 있다. 칼시노이드 종양의 조직소견의 경우 종양세포는 장방형 또는 원주형 모양이며 형질세포양 모습을 보일 수 있다. 또한 다양한 양의 호산성 세포질과 둥글거나 난원형의 핵, 그리고 치밀하게 뭉쳐있거나 풀어져 있는 소금과 후추(salt and pepper) 양상의 염색질을 가지고 있다. 핵인은 뚜렷하지 않았으며 이형성과 세포분열의 소견은 없다. 일반적으로 신경과 혈관으로의 침윤은 관찰되지 않으며 간질은 섬유성 또는 점액성의 양상을 띤다. 본 증례들에서 관찰된 소견들은 Torske와 Thompson<sup>6)</sup>과 Ayache 등<sup>11)</sup>이 보고한 신경내분비분화를 보이는 중이선종(칼시노이드 종양)과 조직소견이 일치하였다.

칼시노이드 종양의 병인은 불분명하나 Riddell 등<sup>12)</sup>은 내분비(endocrine)와 비내분비세포(nonendocrine cell)로 양쪽 분화가 가능한 전구 상피 줄기세포(precursor epithelial stem cell)에서 파생되었다고 주장하였다. 이는 신생물 변형(neoplastic transformation) 동안에 이러한 세포들이 선조직, 신경내분비 또는 혼합된 양상을 획득할 것으로 생각된다.<sup>13,14)</sup> 이 중에 칼시노이드 종양이란 전적으로 신경내분비세포에서 기원한 종양을 말한다.



이러한 기원 특성상 칼시노이드 종양은 neuron specific enolase, synaptophysin, chromogranin, pancreatic polypeptide 등의 신경내분비 표지자에는 양성을 나타내고 상피 내 선조직 표지자인 cytokeratins, epithelial membrane antigen에는 음성 반응을 나타낸다.<sup>10)</sup>

선종과 조직학적, 생물학적 유사성에도 불구하고, 칼시노이드 종양은 잘 분화된 신경내분비암(well-differentiated neuroendocrine carcinoma)으로 분류된다. 그래서 칼시노이드 종양은 전형적인 저등급의 악성을 가지며, 문헌에 따르면 46명의 환자 중 10명(22%)의 재발률과 4명(9%)의 전이가 관찰되었다. 이 중 3예는 이하선 및 이하선 내 임파선에 전이되었으며 1예는 경부 임파선에 전이되었다.<sup>1)</sup>

증례 1의 경우도 칼시노이드 종양으로 진단되어 폐쇄성 유양동 삭개술 및 고실성형술을 시행받고 65개월 후에 국소전이는 없었으나 재발한 양상을 보여 이와 같은 특성에 부합하였다.

일반적으로 치료는 수술적 치료가 추천되며 완전한 절제가 필요하다.<sup>1,15)</sup> 재발하거나 절제가 불가능할 때, 또는 악성일 경우는 방사선 치료를 고려할 수 있다.<sup>15)</sup> 술 후 재발과 전이 가능성 때문에 오랜 기간 관찰을 요하며 증례 1의 경우 재수술에서 광범위 유양동 삭개술을 통해 병변을 제거하였으며 이개 연골을 채취하여 피판과 함께 유양동을 폐쇄하였고 증례 2의 경우 후이개 절개법을 통한 종양 절제술을 시행 받은 뒤 각각 10개월, 6개월이 지난 현재까지 재발소견은 보이지 않았다.

저자들은 우연히 발견된 신경내분비분화를 보이는 중이선 종 2예를 체험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Ramsey MJ, Nadol JB Jr, Pilch BZ, McKenna MJ. Carcinoid tumor of the middle ear: clinical features, recurrences, and metastases. *Laryngoscope* 2005;115(9):1660-6.
- 2) Batsakis JG. Adenomatous tumors of the middle ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98(9):749-52.
- 3) Kwon J, Koh JW, Park SI, Jeong SH, Kim KY, Paik SI. A case of adenomatous tumor of the middle ear. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 1991;34(6):1322-7.
- 4) Jun BH, Han YH, Yoon SP, Park SY. A case of the middle ear adenoma. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2000;43(1):95-8.
- 5) Murphy GF, Pilch BZ, Dickersin GR, Goodman ML, Nadol JB Jr. Carcinoid tumor of the middle ear. *Am J Clin Pathol* 1980;73(6):816-23.
- 6) Torske KR, Thompson LD. Adenoma versus carcinoid tumor of the middle ear: a study of 48 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2002;15(5):543-55.
- 7) Hyams VJ, Michaels L. Benign adenomatous neoplasm (adenoma) of the middle ear. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1976;1(1):17-26.
- 8) Derlacki EL, Barney PL. Adenomatous tumors of the middle ear and mastoid. *Laryngoscope* 1976;86(8):1123-35.
- 9) Berns S, Pearl G. Middle ear adenoma. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(7):1067-9.
- 10) Angouridakis N, Hytioglou P, Markou K, Bouzakis A, Vital V. Middle ear adenoma/carcinoid tumour: a case report and review of the literature. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2009;130(3):199-202.
- 11) Ayache S, Braccini F, Fernandes M, Homassin JM. Adenoma of the middle ear: a rare and misleading lesion. *Otol Neurotol* 2002;23(6):988-91.
- 12) Riddell DA, LeBoldus GM, Joseph MG, Hearn SA. Carcinoid tumour of the middle ear: case report and review of the literature. *J Otolaryngol* 1994;23(4):276-80.
- 13) Wassef M, Kanavaros P, Polivka M, Nemeth J, Monteil JP, Frachet B, et al. Middle ear adenoma. A tumor displaying mucinous and neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 1989;13(10):838-47.
- 14) Yousem SA, Wick MR, Singh G, Katyal SL, Manivel JC, Mills SE, et al. So called sclerosing hemangiomas of lung. An immunohistochemical study supporting a respiratory epithelial origin. *Am J Surg Pathol* 1988;12(8):582-90.
- 15) Dogru S, Wilkinson EP, Robinson RA, Smith RJ. Middle ear adenoma with neuroendocrine differentiation (MEA-ND) in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(6):895-8.

1) Ramsey MJ, Nadol JB Jr, Pilch BZ, McKenna MJ. Carcinoid tumor