

# A Case of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Parotid Gland

Hyun Woo Park<sup>1</sup>, Seung Hoon Woo<sup>1,2</sup>, Jung Je Park<sup>1,2</sup> and Jin Pyeong Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, <sup>2</sup>Institute of Health Sciences, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

## 이하선에 발생한 대세포 신경내분비 암종 1예

박현우<sup>1</sup> · 우승훈<sup>1,2</sup> · 박정제<sup>1,2</sup> · 김진평<sup>1,2</sup>

경상대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실,<sup>1</sup> 건강과학연구원<sup>2</sup>

Received July 8, 2012

Revised August 22, 2012

Accepted August 27, 2012

Address for correspondence

Jin Pyeong Kim, MD

Department of Otolaryngology,

College of Medicine,

Gyeongsang National University,

79 Gangnam-ro,

Jinju 660-702, Korea

Tel +82-55-750-8178

Fax +82-55-759-0613

E-mail jinpyeong@gnu.ac.kr

Large cell neuroendocrine carcinoma is a rare malignant tumor of the parotid gland and has poor prognosis due to its aggressive and rapid growth and easy metastasis. Large cell neuroendocrine carcinoma usually occurs in the lung and intestine. However, a few cases of large cell neuroendocrine carcinoma have been reported in other sites such as the uterine cervix, thymus, urinary bladder, ovary and the ampulla of vater. In large cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland, radical parotidectomy is the first therapeutic step and can be followed by local radiation therapy. We report one case of primary large cell neuroendocrine carcinoma occurring in the parotid gland, and discuss the literature.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:98-101

**Key Words** Large cell carcinoma · Neuroendocrine tumors · Parotid neoplasms.

## 서 론

대세포 신경내분비 종양은 폐의 신경내분비 종양에서 처음 기술되었으며, 저분화도(poorly differentiated) 및 고 악성도의 신경내분비 종양으로 형태학적 및 생물학적으로는 비정형 유암종(atypical carcinoid)과 소세포 폐암종 사이에 존재한다.<sup>1)</sup> 대세포 신경내분비 종양의 가장 흔한 원발 부위는 폐이지만 그 외에 자궁 경부, 흉선, 위, 방광, 난소, 대장, 직장 등에서도 발견되어 보고되고 있다.<sup>2)</sup> 그 중 이하선에서 발생하는 대세포 신경내분비 종양은 매우 드물어 현재까지 세계적으로 5예가 보고되고 있으며 우리나라에서는 아직 보고된 적이 없다. 따라서 저자들은 이하선에 발생한 대세포 신경내분비 종양 1예를 경험하였으며, 지금까지 보고된 증례들과 본 증례를 정리하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

67세 남자가 수개월 전부터 발생한 우측 귀 아래의 종물을 주

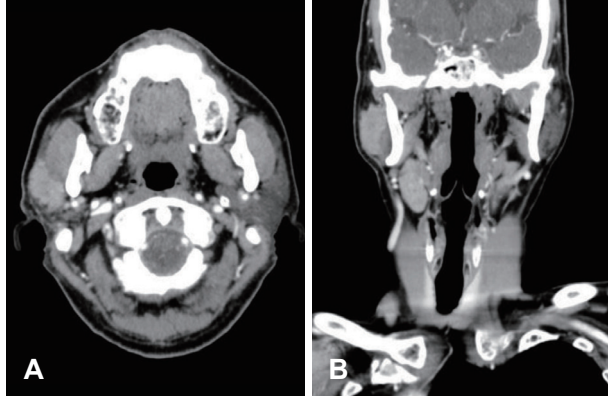
소로 내원하였다. 두경부 신체검사상 우측 이하선 부위에 약 4 cm의 가동성 있는 단단한 비동통성 종물이 촉진되었다. 환자의 얼굴은 안면신경의 협분지 및 하악 변연 분지가 약화되어 코 및 입꼬리의 비대칭 소견이 관찰되어 House-Brackmann grade III 정도의 안면마비가 확인되었다. 세침흡인 세포검사와 두경부 전산화단층촬영을 시행하였다. 세침흡인 세포검사 결과 몇몇 반응성 림프구만 관찰되었으며 악성을 시사하는 세포는 보이지 않았다. 두경부 단층촬영은 조기 및 지연기 조영증강 나선식 전산화단층촬영(2-phase helical computed tomography)을 시행하였으며 그 결과 우측 이하선 영역의 종물은 조기(동맥기) 보다는 지연기에 더 조영증강이 되었으며 종양의 경계가 불규칙하였고 이학적 검사상 이미 안면신경의 마비가 확인되었기 때문에 악성종양이 강력히 의심되었다. 의미 있는 경부 임파선의 비대는 보이지 않았다(Fig. 1).

수술은 modified Blair incision하에 우측 이하선 전 절제술을 시행하였으며 수술 중 우측 안면신경의 체부를 확인한 후 박리하는 과정에서 종물에 의해 안면신경의 협분지 및 하악 변연 분지가 침범되어 있는 것을 확인, 절제하고 대이개 신경을 이

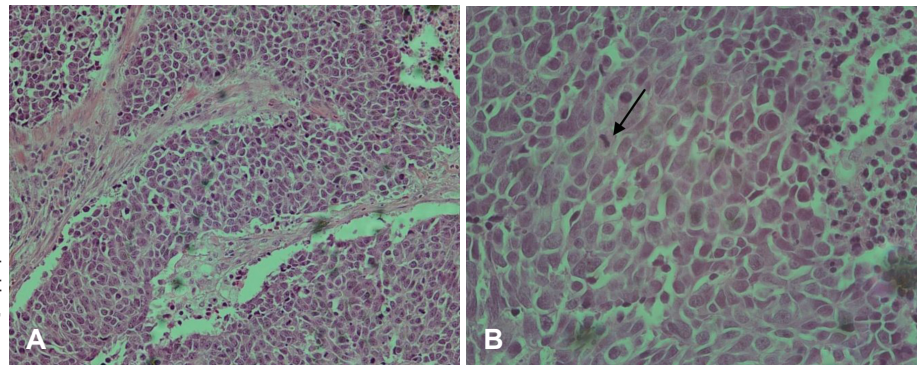
식하였다. 수술시야에서 보이는 경부 제2구역의 임파선도 같이 절제하였다. 수술 중 시행한 동결 절편 조직검사상 악성종양의 소견은 보이나 그 세포 형태는 구분하기 어려웠다. 수술 후 환

자는 우측 안면신경 우측 협분지와 하악 변연 분지의 절제로 인한 완전마비로 유루증 및 입꼬리의 움직임에 심한 제한이 발생하였다.

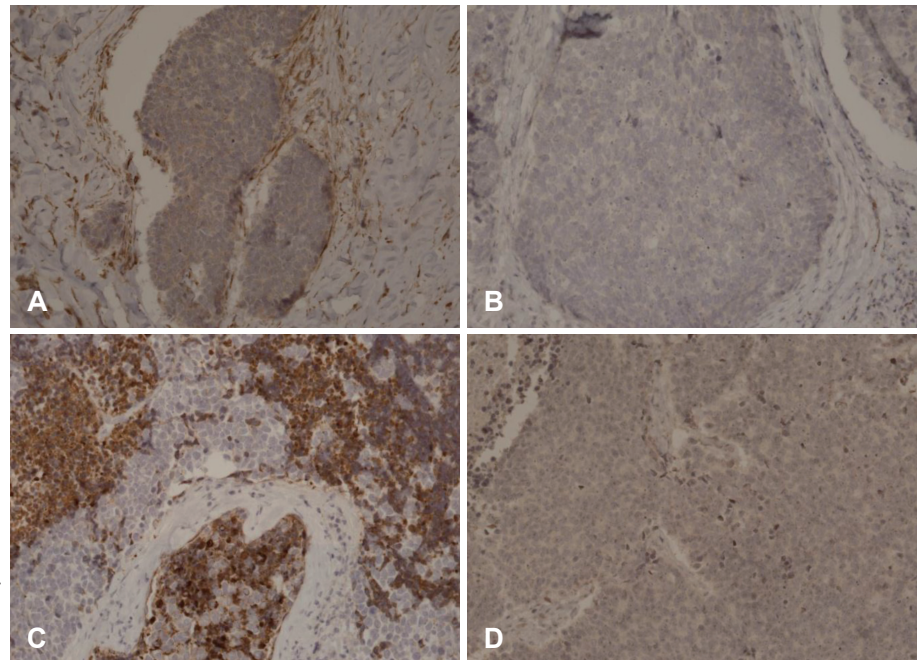
조직검사결과 크기가 크고 둥근 핵을 가지는 다각형 모양의 세포들이 관찰되면서 많은 수의 유사분열이 보였으며(Fig. 2) 면역조직화학염색 결과 synaptophysin에 음성, chromogranin에는 모호한(equivocal) 양성을 보여 대세포 신경내분비 암종에 합당한 소견을 보이고 있었다(Fig. 3A and B). 그리고 대세포 신경내분비 암종의 호발부위인 폐로부터의 전이를 확인하기 위해 시행한 추가 염색 결과 cytokeratin 7(CK7)은 부분 양성, cytokeratin 20(CK20)는 음성 소견을 보여 폐에서 기원한 종양일 가능성이 높을 것으로 생각되었다(Fig. 3C and D). 원발 부위와 함께 절제한 3개의 임파선에서는 종양이 확인되지 않았다. 전이를 확인하기 위해 시행한 전신 양전자 방출 전산화 단층촬영과 골주사 검사 결과 원발 부위인 이하선 외의 전이는 관찰되지 않아 이하선에서 원발성으로 발생한 대세포 신경



**Fig. 1.** Computed tomography image of patient. 3.5 cm sized well enhancing mass at right parotid gland. Axial image (A). Coronal image (B).



**Fig. 2.** Histopathologic finding of tumor. Tumor cells featuring abundant cytoplasm, hyperchromatic nuclei, prominent mitotic rate (arrow). H&E, ×200 (A). H&E, ×400 (B).



**Fig. 3.** Microphotograph of immunohistochemical staining. Chromogranin, ×200 (A). Synaptophysin, ×200 (B). CD7, ×200 (C). CD20, ×200 (D).

Table 1. Data of the published cases of large cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland

Author	Sex	Age	Location	Size (cm)	LN metastasis	FNAC	Chromogranin	Synaptophysin	CD7	CD20	Treatment	F/U (month)
Hui et al. <sup>2)</sup>	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Larson et al. <sup>3)</sup>	F	88	Right	2	No	Undifferentiated carcinoma	Negative	Positive	Not checked	Not checked	TP+RT	Free of tumor after 36 months
Nagao et al. <sup>4)</sup>	M	72	Right	7	No	Large cell undifferentiated carcinoma	Negative	Positive	Not checked	Negative	Preoperative CTX, RT, TP+RND, postoperative RT, postrecurrent CTX	Died 5 months after surgery
	M	73	Right	3.3	No	Not performed	Positive	Negative	Not checked	Negative	SP+RND, postoperative RT, postrecurrent CTX, RT	Died 48 months after surgery
Casas et al. <sup>5)</sup>	M	74	Left	9	4 parotid nodes	Large cell undifferentiated carcinoma	Positive	Positive	Negative	Positive	TP, postoperative RT	Free of tumor after 8 months
This study	M	67	Right	4	No	No malignancy, reactive lymphocytes	Equivocal positive	Negative	Positive	Negative	TP, postoperative RT	Free of tumor after 7 months

LN: lymph node, FNAC: fine needle aspiration cytology, CD: Cluster of Differentiation, F/U: follow up, NS: not specified, TP: total parotidectomy, RT: radiotherapy, CTX: chemotherapy, RND: radical neck dissection, SP: superficial parotidectomy

내분비 암종으로 진단하였다. 환자는 수술부위에 특이소견 없이 6주간 6000 cGy의 술 후 방사선치료를 시행받았으며 현재 까지 치료 종료 후 약 8개월 동안 재발소견 없이 외래경과관찰 중이다.

## 고 찰

대세포 신경내분비 종양은 앞서 말한 여러 기관에서 발생할 수 있지만 특히 폐에서 발생하는 것이 대부분이며 이하선에서 발생한 사례는 매우 드물어 세계적으로 현재까지 약 5예가 보고되어 있으며 우리나라에서의 보고는 아직 없고 본 증례가 첫 보고이다(Table 1).<sup>1-5)</sup>

대세포 신경내분비 종양은 대세포성 미분화 암종의 하위분류이며 World Health Organization은 침샘에서 발생하는 종양을 소세포 암종과 미분화 암종으로 분류한다.<sup>6)</sup> 임상적으로 이하선에서 발생한 신경내분비 종양의 경우 빠르게 성장하고 동통을 동반하면서 피부를 침범하는 양상을 보인다. 그리고 안면마비도 발생할 수 있는데, 안면마비는 악성종양을 의심하는 매우 좋은 지표가 될 수 있다.<sup>7)</sup> 본 증례에서도 술 전 안면신경의 혈분지와 하악 변연 분지의 마비에 의한 안면 비대칭이 관찰되었다.

전산화단층촬영과 자기공명영상 등의 방사선학적 소견은 양성과 악성종양의 감별 및 분화도에 있어서 매우 제한적인 검사이다.<sup>8)</sup> 세침흡인 세포검사는 이하선 종양뿐만 아니라 경부 종물의 감별진단에 있어서 유용한 진단학적 검사로 비상피성 종양에서 대세포 미분화 암종을 감별하는 데 진단적 가치가 크다. 하지만 세침흡인 세포검사로도 신경내분비선의 양상이 없는 대세포성 미분화 암종을 감별하는 데는 한계가 있다.<sup>9)</sup> 본 증례에서도 세침흡인 세포검사상 반응성 림프구만 관찰되었다. 실제로 대세포 신경 내분비 종양은 H&E 염색결과 크기가 큰 세포에 수포성 핵, 크고 뚜렷한 핵소체, 중등도 양의 세포질을 보이며 많은 유사분열이 관찰되고 울타리 양 또는 로제트 양상의 구역이 관찰된다. 이전의 이하선 대세포 신경내분비 암종의 증례보고들에 의하면 면역조직화학적 염색은 신경내분비 표지자인 chromogranin과 synaptophysin을 사용하였다. 각각의 보고에서 일치하는 소견은 보이지 않았으나 이 두 표지자 중에 적어도 하나는 양성인 것을 확인할 수 있었다. 이는 특히 신경내분비선 양상이 없는 대세포 미분화 암종으로부터 대세포 신경내분비 종양을 감별하는 데 매우 유용하다.<sup>4)</sup> 본 증례에서는 synaptophysin에 음성, chromogranin에는 모호한 양성소견을 보였다. 대세포 신경내분비 종양이 두경부에서 발생하였을 때 가장 염두하고 감별해야 할 것이 전이성 대세포 신경내분비 종양이다. 가장 흔한 호발 부위가 폐이므로 폐에서 기원한



전이성 대세포 신경내분비 종양을 감별하기 위해서는 면역조직 화학적 표지자 CK20과 CK7이 필요하다. 만약 폐에 기원을 둔 암종일 경우 CK20에서는 음성, CK7에서는 양성으로 확인될 것이다.<sup>1,5,10</sup> 본 증례에서는 CK20에는 음성, CK7에는 부분 양성으로 확인되어 폐에서 기원한 전이성 대세포 신경내분비 종양을 강력히 의심했으나 전이검사상 폐를 포함한 다른 부위에서 종물 소견이 없어 이하선에서 발생한 원발성 종양으로 진단되었다.

원발성 이하선 대세포 신경내분비 종양은 치료 또한 명확히 정립되어 있지 않다. 다만 지금까지의 증례보고에서 수술 및 수술 후 방사선치료를 시행하였다. 수술은 이하선 전 절제술이 시행되었으며 경부 임파선절제술은 전이가 확인 및 의심되는 경우에만 시행되었다. 하지만 그럼에도 불구하고 여러 보고에서 좋지 않은 예후를 보인다.<sup>11,12</sup> 따라서 저자들은 이하선 전 절제술과 침범된 안면신경 절제술 및 동측 대 이개 신경 이식술을 시행하고 수술 후 3주째 6000 cGy의 방사선 치료를 시행하였다.

이하선 종물로 내원한 환자에서 영상학적 검사와 세침흡인 세포검사를 시행하여야 하며, 진단이 명확하지 않은 경우 수술하여 조직검사를 통한 병리학적 감별이 필요하며, 비록 드문 질환이지만 원발성 이하선 대세포 신경내분비 종양의 가능성도 염두에 두는 것이 필요할 것으로 생각된다. 저자들은 매우 드물게 발생하는 원발성 이하선 대세포 신경내분비 종양을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Jiang SX, Kameya T, Shoji M, Dobashi Y, Shinada J, Yoshimura H. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22(5):526-37.
- 2) Hui KK, Luna MA, Batsakis JG, Ordóñez NG, Weber R. Undifferentiated carcinomas of the major salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69(1):76-83.
- 3) Larsson LG, Donner LR. Large cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland: fine needle aspiration, and light microscopic and ultrastructural study. *Acta Cytol* 1999;43(3):534-6.
- 4) Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Tajima Y, Munakata S, Asoh A, et al. Primary large-cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland: immunohistochemical and molecular analysis of two cases. *Mod Pathol* 2000;13(5):554-61.
- 5) Casas P, Bernáldez R, Patrón M, López-Ferrer P, García-Cabezas MA. Large cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland: case report and literature review. *Auris Nasus Larynx* 2005;32(1):89-93.
- 6) Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A, Eveson JW. WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract* 1990;186(5):555-81.
- 7) Johns ME, Nachlas NE. Salivary gland tumors. In: Paraparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. *Otolaryngology*, volume II. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company;1991. p. 2009-126.
- 8) Byrne MN, Spector JG, Garvin CF, Gado MH. Preoperative assessment of parotid masses: a comparative evaluation of radiologic techniques to histopathologic diagnosis. *Laryngoscope* 1989;99(3):284-92.
- 9) Moore JG, Bocklage T. Fine-needle aspiration biopsy of large-cell undifferentiated carcinoma of the salivary glands: presentation of two cases, literature review, and differential cytodiagnosis of high-grade salivary gland malignancies. *Diagn Cytopathol* 1998;19(1):44-50.
- 10) Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY, Chan JB, Lau AL. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol* 1997;21(2):226-34.
- 11) Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Ang KK, Byers RM, Guillaumondegui OM, et al. Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(11):1251-6.
- 12) Schleusener JT, Tazelaar HD, Jung SH, Cha SS, Cera PJ, Myers JL, et al. Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1996;77(7):1284-91.