

## 태아형 폐선암종

— 1 증례 보고 —

연세대학교 의과대학 병리학교실

조 남 훈 · 이 광 길

서 론

증 례

폐아세포종(pulmonary blastoma)은 비섬모성 상피 세포로 나열된 선형세관과 유육종의 간질성분으로 구성되어 있어 태아기 폐와 매우 유사한 종양으로 대부분 폐의 주변부에 위치하며 장경 10cm 이상의 큰 종괴를 형성하는 것이 특징이다<sup>1,2)</sup>.

태아의 폐 선암종은 Krudin 등<sup>3)</sup>에 의해 태아폐와 유사한 폐 내배엽성 종양(pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung)으로 처음 보고된 이래, 태아형 폐선암종(pulmonary adenocarcinoma of fetal type), 가선상기 태아 폐세관과 유사한 선암(adenocarcinoma simulating fetal lung tubules)등의 다양한 명칭으로 8예가 보고되어 있다<sup>4-6)</sup>.

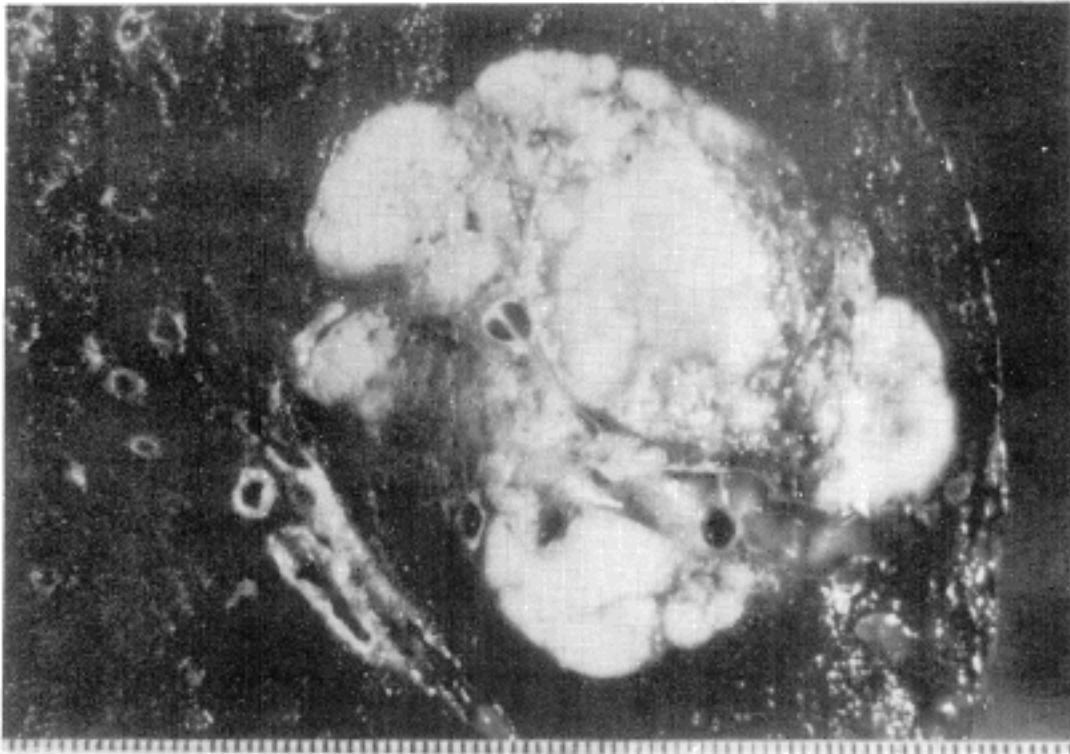
이 종양은 대부분 폐의 변연부에 위치하며 보통의 폐 선암에 비해 큰 종괴를 형성하고 조직학적으로는 당원이 풍부하고 섬모가 없는 상피세포들이 세관 내지 선강을 이루는 소견과 함께 기호성 반응(argyrophilic reaction)이나 peptide에 대한 면역조직화학적 염색에 양성이거나 전자현미경 검색으로 신경분비성 과립을 함유한 세포들이 있는 점이 특징이다<sup>3-6)</sup>. 최근 저자들은 53세 남자 환자의 폐에서 태아형 선암종 1 예를 경험하여 이를 보고하며 조직화학 및 면역조직화학적 검색과 전자현미경적 검색소견과 아울러 이 종양의 특성을 알아보고자 한다.

**병 력** : 환자는 53세 남자로서 평소 건강하였으나 2달전 신체검사를 받던 중 폐 X-선사진상 좌측폐문에 하나의 큰 음영이 관찰되어 폐암 의심하에 본원에 내원하였다. 환자는 20년간 담배를 하루 1갑씩을 피웠다하며 결핵이나 당뇨는 없었다.

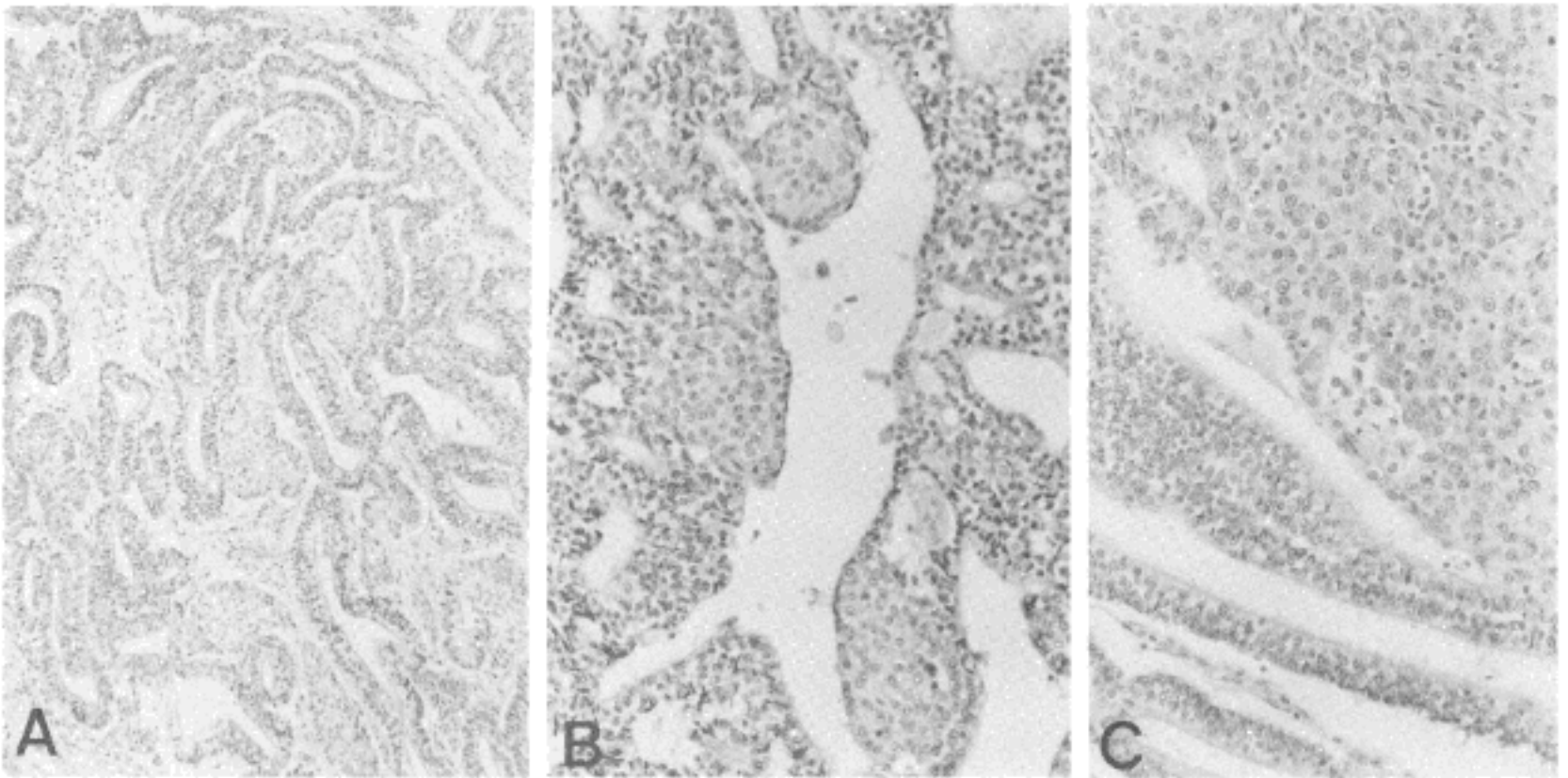
이학적 검사상 혈압은 120/80 mmHg이며 폐에서 거치른 폐잡음이 들린 외에는 다른 특이사항은 없었다. 헤모글로빈은 11.8g/dl, 백혈구는 8,600이며 모든 혈액 검사는 정상이었다. 환자는 폐기능검사상 폐색형의 미약한 폐기능 부전소견이 관찰되었고 3차례의 객담검사서 종양세포는 발견되지 않았다. 흉부 전산단층촬영상 종양의 크기는 약 4cm이었고 림프절 전이 없는 것으로 생각되어 좌측 폐상엽절제술을 시행받았다. 수술시 흉막과의 유착은 없었다.

**병리조직학적 소견** : 좌측상엽절제술을 시행하여 얻은 폐의 상엽전방의 변연부에 비교적 경계가 명확한 장경 4.5×3.5cm의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 절단면상 종괴는 다분엽성의 황백색을 띠는 연한 고형성 종괴로 출혈이나 괴사는 보이지 않았다. 종괴의 피막은 관찰되지 않았다. 종괴는 전방분절의 원위부 기관지강내로 돌출하여 기관지강협착을 일으킨 곳도 관찰이 되었다. 조직학적 소견상 종괴는 크기와 모양이 다양하며 불규칙한 혼합형의 세관 및 선형조직으로 주로 구성되어 있었으며(Fig. 2A) 간혹 유두상형을 취하는 부위도 있었다. 세관을 나열하는 세포들은 비섬모성의 원추형 세포로서 핵은 난원형이며 주로 기저부에 위치하였다. 핵 염색질은 균일하며 핵소체는 뚜렷하지 않고 세포질은 흔히 투명하였다.

\* 본 논문의 요지는 1989년 7월 월례집담회에서 발표되었음.



**Fig. 1.** The pulmonary mass is located peripherally, well delineated and multilobulated. The mass is solid and yellow-gray and invades the anterior segmental bronchus without involvement of the pleura.



**Fig. 2.** A) The tumor is composed of interconnected, irregularly shaped tubules and glands (H-E,  $\times 100$ ). B) Three morular structures, partly protruding into the lumen, are seen. The cells in the morules have vesicular nuclear chromatin and are bland-looking (H-E,  $\times 100$ ). C) Hepatocytoid cells are seen and they are much more pleomorphic than the tubular epithelial cells (H-E,  $\times 200$ ).

일부에서는 세관 및 선형조직과 인접하여 비교적 큰 난원형의 핵에 뚜렷한 호산성 핵소체를 함유하고 매우 풍부한 호산성의 과립양 세포질을 갖고 있어 간세포나 oncocyte와 유사한 세포들로 형성된 곳도 있었다(Fig. 2C). 이와는 별도로 세포질의 경계가 불분명하고 양성의 세포학적 소견을 보이는 상피세포의 집합체가 선강내

로 돌출하거나 그와 연결하여 존재하여 마치 폐아세포종의 상실배(morule)와 유사하게 보이는 곳도 있었다(Fig. 2B). 세포들의 이형성이나 세포분열은 가끔 관찰되었다. 세포간질은 섬유성 방추형 세포들로 형성되었으며 이형성이나 세포분열은 관찰되지 않았다.

**조직화학 및 면역조직화학적 소견 :** 세관을 내열하는

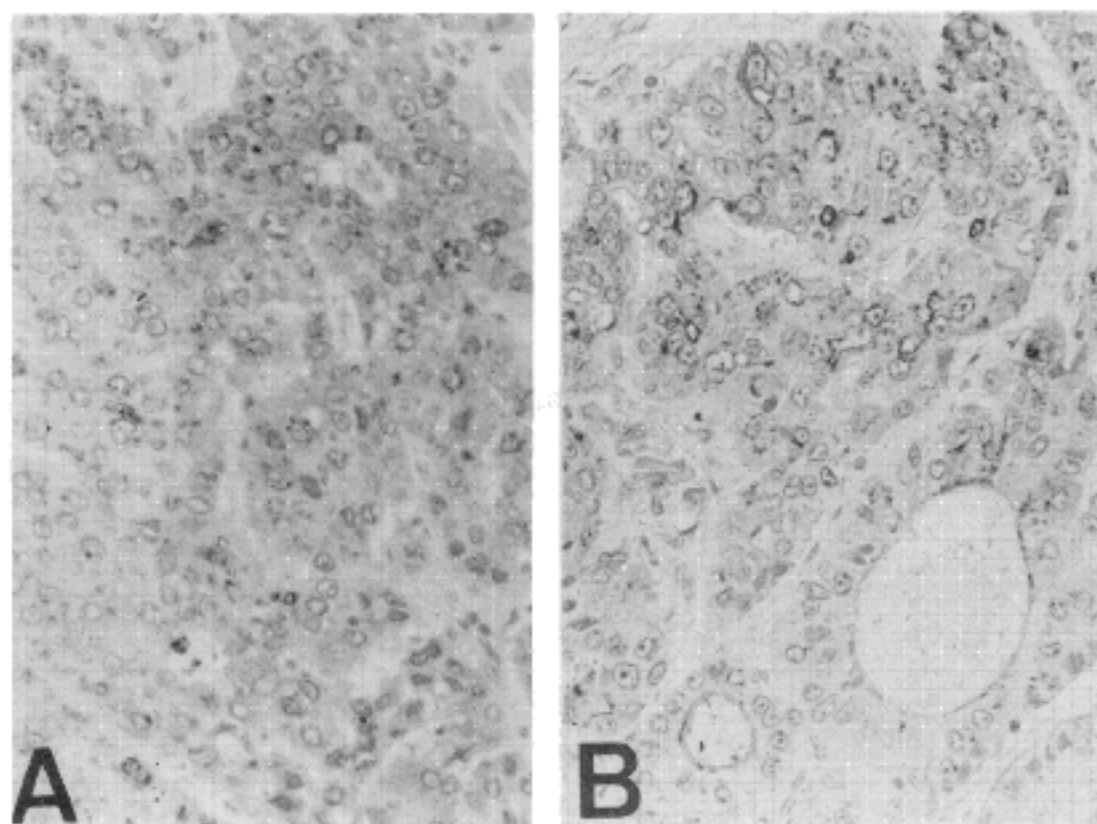


Fig. 3. A) Alpha-fetoprotein is strongly positive in the cytoplasm of the cells in the hepatocytoid areas (ABC method,  $\times 200$ ). B) Neuron-specific enolase is moderately positive in the cells of the morular and hepatocytoid areas (ABC method,  $\times 200$ ).

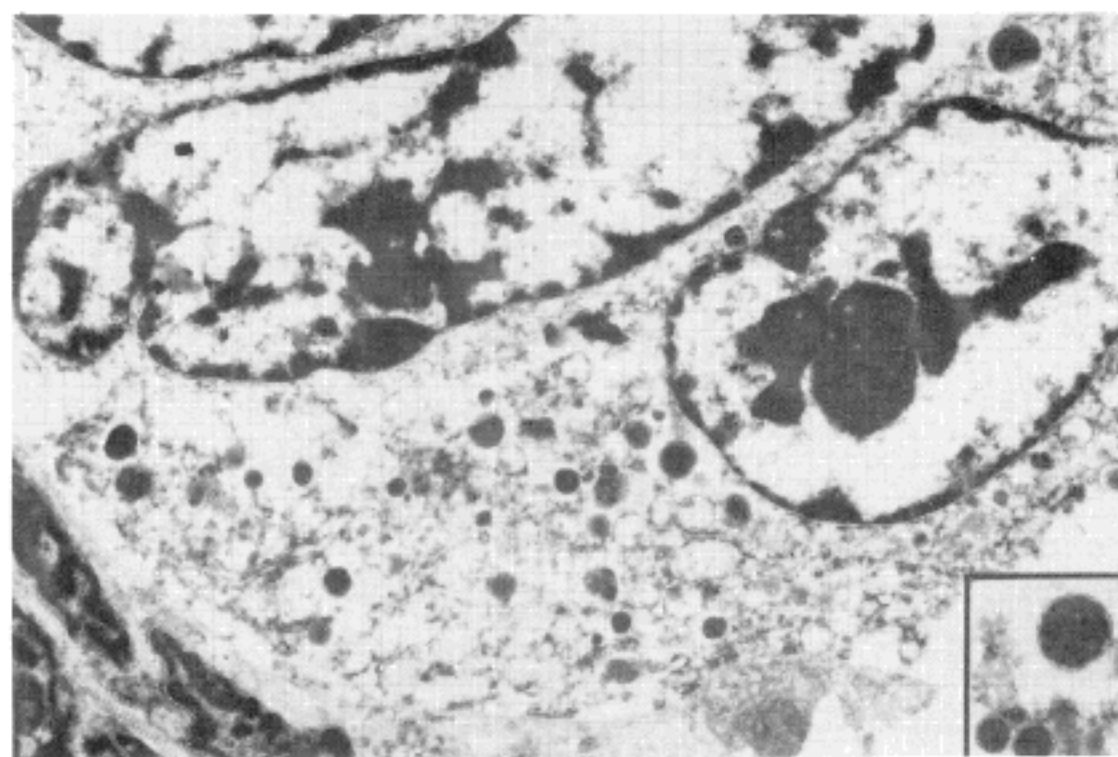


Fig. 4. The nuclei of glandular cells are basally located. A few mitochondria and scattered, variable-sized dense core granules are present in the cytoplasm ( $\times 10,000$ ). Inset) The membrane-bound dense core granules vary in size from 140 nm to 400 nm ( $\times 25,000$ ).

세포들의 투명한 세포질은 PAS 염색에 양성이고 diastase 처리 후 PAS 염색에서는 음성이었다. mucicarmine, alcianblue 염색에 모두 양성이었으나 세포들이 고형성 군집을 형성하는 곳은 음성이었다. 선강내 분비물은 mucicarmine 및 alcian blue 염색에 음성이었다. Grimelius 염색에 상실배양 부위의 소수의 세포에서 세포질내에 과립성 양성반응을 보였으나 호은성(argentaffin) 반응의 Fontana-Masson 염색에는 음성이었

다.

면역조직화학적 염색 결과 세관 나열 상피세포와 상실배 구조의 세포에서는 neuron-specific enolase (NSE)에 중등도의 양성반응을 보였고, oncocytic zone의 세포에서는 alpha-fetoprotein(AFP)에 강한 양성반응과 함께 NSE에 중등도의 양성반응을 보였다(Fig. 3A,B). 또한 somatostatin에는 국소적으로 단지 몇몇 세포들만이 양성반응을 나타냈다. 기타 S-100 단백,

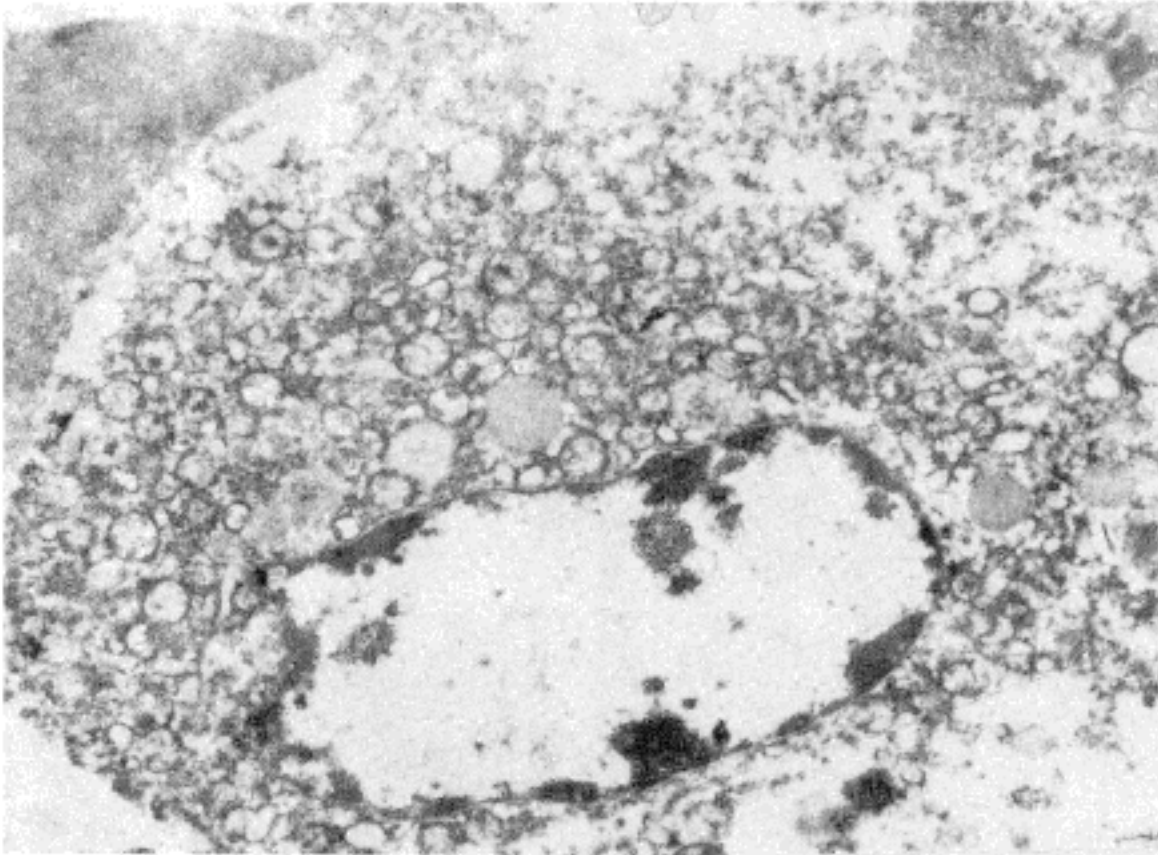


Fig. 5. The nucleus of the hepatocytoid cell is densely packed with numerous mitochondria ( $\times 12,500$ ).

calcitonin, glucagon 및 bombesin에는 모두 음성이었다.

**전자현미경적 소견 :** 내강을 형성하는 원추형의 상피 세포들이 군집을 형성하면서 핵은 기저부를 따라 배열하여 있고 세포간극의 부분적인 발달을 관찰할 수 있었으나 내강내 표면에 섬모나 미세융모(microvilli)의 형성은 관찰할 수 없었다. 세포질내에는 소포체의 발달은 적은 대신 사립체가 비교적 많았고 막성의 전자밀도가 높은 신경분비과립들이 다양한 크기로 관찰되었다(Fig. 4). 이들은 직경 140 nm~400 nm로 다양하였고 어떤 과립들은 마치 norepinephrine 과립과 유사하여 과립의 한쪽 끝에 편심륜(eccentric halo)을 형성하는 것도 있었다. 또한 사립체와 신경분비과립 사이에 간간이 당원도 관찰되었다. 그리고 호산성의 풍부한 세포질을 갖는 세포에서는 많은 수의 밀집된 사립체들과 함께(Fig. 5) 간간이 막성의 신경분비과립들이 관찰되었다. 섬모나 또는 Clara 세포에서 관찰되는 다양한 크기의 큰 과립성 봉입체나 제 2형 pneumocyte에서 보이는 층판체(lamellated body)는 관찰되지 않았다.

### 고 찰

현재까지 문헌상 보고된 9예에서 태아형 폐선암종의 공통된 특징은 주로 흉막하의 폐변연부에 위치하며 피막

으로 싸여있지는 않으나 경계가 명확하며 장경은 3 cm 부터 14 cm까지로 비교적 통상적인 폐선종보다는 크기가 크다<sup>3-6)</sup>. 2예에서는 2세대 기관지로 침윤하는 소견이 관찰되었다<sup>4)</sup>. 종괴의 절단면은 엷은 황색을 띄며 크기가 크에 비해 출혈이나 괴사는 동반되지 않는다. 광학현미경적으로 종양세포는 세관이나 선을 형성하고 일부에서는 세포들이 고형성으로 밀집되어 상실배양 소견을 보이는 것이 특징이며<sup>5,6)</sup> 이는 폐아세포종에서 간엽성 성분을 제외한 소견과 상당히 유사하다 하였다. 폐아세포종 환자의 평균생존 기간이 4개월인데 반해 본 질환의 예후는 23개월로서 보다 좋은 것으로 되어있다<sup>4)</sup>. 본 예의 육안적 소견과 광학현미경적 소견은 전술한 예들과 매우 흡사하였으며 특수염색상 Grimelius 염색과 NSE에 양성이고 전자현미경 검색상 신경분비과립의 출현 등으로 분명히 신경분비의 기능이 있음을 알 수 있었다. 보고된 몇몇 예에서도 본 증례와 같이 은기호성 염색과 NSE에 대해 양성으로 내분비 분화들 보인다고 하였다<sup>4)</sup>.

본 예에서는 somatostatin을 제외하고는 다른 peptide 홀몬에 대한 반응에는 모두 음성이었다. 그러나 전술한 증례들에서는 예에 따라 차이는 있으나 bombesin, serotonin, calcitonin, neurotensin, leu-enkephalin등에 대하여도 양성반응을 보였다(Table 1). 이러한 반응의 차이는 각 종양의 분비기능과 능력에

Table 1. Endocrine activities of the reported cases of pulmonary adenocarcinoma of fetal type

Author	Age/Sex	NSG	Argyro	AFP	NSE	Bomb	Ser	Ct	Leu	Som	Nt
Kradin et al.	35/F	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Kodama et al.	73/M	-	-	ND	ND	-	ND	+	ND	ND	ND
	67/M	-	-	ND	ND	+	ND	+	ND	ND	ND
	49/M	-	-	ND	ND	+	ND	+	ND	ND	ND
	59/M	-	-	ND	ND	-	ND	-	ND	ND	ND
	54/M	-	-	ND	ND	+	ND	+	ND	ND	ND
	23/M	-	+	ND	ND	-	ND	-	ND	ND	ND
Manning et al.	12/M	ND	+	ND	-	-	+	-	+	+	+
Muller-Hermelink et al.	64/M	+	+	+	+	(+)	+	(+)	+	+	+
Present case	53/M	+	+	+	+	-	ND	-	ND	-	ND

+ : positive, (+) : weakly positive, - : negative

NSG : neurosecretory granules in electron microscopy, Argyro : argyrophilia, Bomb : bombesin, Ser : serotonin, Ct : calcitonin, Leu : leu-enkephalin, Som : somatostatin, Nt : neurotensin, ND : not done

따라 좌우되는 바 종양이 태생기의 개체발생에서 어느 시기를 닮는가에 따라 다르리라 생각된다. 폐의 개체발생은 일반적으로 10주 후에 신경분비 세포가 출현하면서 시작되는데 이는 20주에 정점을 이루다가 24주 이후에 차차 감소한다<sup>8-17</sup>. 또한 10주에서 12주때 처음으로 bombesin, serotonin, glucagon, indolamine 등의 peptide 홀몬이 분비되며 calcitonin은 20주 이후에 나타난다. 반면 leu-enkephalin은 7개월 후에 나타나는 것으로 되어있다. 이들은 기관지나 세기관지에서 많이 나타나며 태생기 후반이나 태생 후에 점차 감소한다. 또한 8주에서 16주까지는 가선상기로 많은 불규칙적인 세관과 선의 분지를 형성한다. 16주까지는 세포질내에 많은 당원을 함유하며 22~24주 이후에는 glycogen-free space가 나타나며, 13주 이후 배세포(goblet cell)와 섬모를 형성하며 20주 이후에는 그 수가 점차 증가한다<sup>4,10,16</sup>. 따라서 이상의 개체발생을 종합하여 보면 본 질환은 약 10주에서 13주사이의 아주 초기의 태아폐의 소견을 닮은 것으로 생각된다. 부연하면 신경분비기능이 있는 세포와 풍부한 당원이 있으나 여러 peptide 홀몬이나 배세포의 형성은 미미한 시기로 볼 수 있다.

본 증례에서 oncocyte와 유사한 세포로 형성된 부위가 AFP에 강한 양성 반응을 보인 것은 다른 증례에서도 기술되어 있다<sup>6</sup>. 그러나 이 증례에서 흥미로운 사실은

전자현미경 소견상 무수한 사립체와 신경분비과립이 한 세포내에 함께 나타나는 것으로서 이는 한 세포에서 AFP와 NSE가 함께 분비되는 가능성을 암시해 준다. 이에 대한 해석으로 다음 두가지의 가능성을 생각하여 볼 수 있는데 첫째는 같은 내배엽 유래기관인 간 조직으로의 분화이다. 따라서 미분화성 전장에서 간조직과 유사하게 태생기에는 AFP를 분비할 수 있을 것이다. 실례로 같은 위장이나 폐장과 같이 전장의 기원을 갖는 종양에서 이러한 소견이 관찰되며 1981년 Yasunami 등<sup>18</sup>이 분화가 나쁜 폐선암에서 AFP에 양성인 세포가 있는 예를 보고하였다<sup>19,20</sup>. 두번째는 분화가 안 좋은 종양의 전위성 호르몬 분비로서 AFP 등의 oncofetal antigen을 갖는 유전인자가 종양형성이나 또는 태생기 초기의 어떤 자극으로 재활성되거나 변형되어 생기는 것으로 설명할 수도 있을 것이다<sup>6,11,22</sup>.

이 종양의 기원을 살펴보면 신경분비과립을 갖는 세포가 존재하고 전장(foregut)기원의 조직에서 종종 관찰되는 AFP가 존재하나 간염성조직의 증식이 전혀 없으므로 전장의 내배엽에서 기원한 것으로 생각된다. 이 종양이 폐아세포종과 맥락을 같이하는 것으로 볼때 폐아세포종의 기원도 같은 것으로 생각할 수 있다.

폐아세포종의 기원에 대해 Spencer<sup>11</sup>는 미분화성 간엽세포인 blastema에서 유래되어 각기 상피세포와 간엽

세포로 분화한다고 하였고 Barson 등<sup>2)</sup>은 내배엽과 중배엽에서 각각의 종양성분이 발생한다하여 암육종(carcinosarcoma)과 유사한 기원으로 생각하였다. 그 후 Tamai 등<sup>3)</sup>은 폐아세포종은 오로지 내배엽에서 기원한다고 주장하였는데 이들은 본 예와 같은 소견에 근거를 두고 있다. 그리고 이들은 폐의 말단세기관지 이후의 상피세포층이 간질세포가 결합된 상태에서도 분화할 수 있다는 사실을 세포배양 시험을 통하여 입증하였다. 이상의 사실에 입각하여 본 질환은 내배엽에서 분화한 폐선암의 일종으로 폐아세포종에서 간엽성 화생을 일으키지 않고 상피세포로의 분화만을 보인 것으로 생각하여 이를 폐아세포종의 원형(prototype)으로 주장하는 보고도 있다<sup>5,6)</sup>.

### 결 론

초기태생기의 폐와 유사한 폐 선암종은 폐아세포종에서 간엽성조직을 제외한 소견과 대단히 유사하며 본 증례와 같이 peptide 홀몬의 분비와 신경분비기능이 있는 세포가 존재함이 특징이다. 본 증례는 조직학적 소견상 태생기 10주~13주의 폐소견과 유사한 것으로 생각되고 면역조직화학적 소견상 NSE, AFP 및 somatostatin에 양성인 세포들이 존재하였다. 태아형 폐 선암종은 보통의 폐아세포종에 비해 생존기간이 길므로 이와는 구분하여 진단되어야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Spencer H: *Pulmonary blastoma. J Pathol Bacteriol* 82:161-167, 1961
- 2) Barson AJ, Jones AW, Lodge KV: *Pulmonary blastoma. J Clin Pathol* 21:480-485, 1968
- 3) Kradin RL, Kirkhan SE, Young RH, Mark EJ, Dickersin GR: *Pulmonary blastoma with argyrophil cells and lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung). Am J Surg Pathol* 6:165-172, 1982
- 4) Kodama T, Keide T, Shimosato Y, Naruke T, Watanabe S, Shimase J: *Six cases of well differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules in pseudoglandular stage. Am J Surg Pathol* 8:735-744, 1984
- 5) Manning JT, Ordorf NG, Rosenberg HS, Walker

- WE: *Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung. Arch Pathol Lab Med* 109:48-50, 1985
- 6) Muller-Hermelink HK, Kaiserling E: *Pulmonary adenocarcinoma of fetal type: alternating differentiation argues in favor of a common endodermal stem cell. Virchow Arch (Pathol Anat)* 409:195-210, 1986
- 7) Tamai S, Kanya T, Shimosato Y, Tsumuraya M, Wada T: *Pulmonary blastoma. An ultrastructural study of a case and its transplanted tumor in athymic nude mice. Cancer* 46:1389-1396, 1980
- 8) Stahlman MT, Gray ME: *Ontogeny of neuroendocrine cells in human fetal lung. I. An electron microscopic study. Lab Invest* 51:449-463, 1984
- 9) Stahlman Mt, Kasselberg AG, Orth DN, Gray ME: *Ontogeny of neuroendocrine cells in human fetal lung. II. An immunohistochemical study. Lab Invest* 52:52-80, 1985.
- 10) Campiche MA, Gautrier A, Hernandez EI, Raymond A: *An electron microscopic study of the fetal development of human lung. Pediatrics* 32:976-994, 1963
- 11) 정미영, 박찬일, 이유복 : 태아발달과정에 따른 폐기관지 신경내분비세포의 변동과 그 의의에 관한 연구. 연세의대 논문집 20:416-423, 1987
- 12) 권태정, 박찬일, 김정숙, 이유복, 김동식 : 자율신경계가 백서태자 폐성숙에 미치는 형태학적 변화에 관한 연구. 연세의대 논문집 13:50-65, 1980
- 13) Shimosato Y, Kameya T, Hirohashi S: *Growth, morphology and function of xenotransplanted human tumors. Pathol Ann (Part 2)* 14:215-257, 1979
- 14) Cutz E, Chan N, Track NS: *Bombesin, calcitonin, leu-enkephalin immunoreactivity in endocrine cells of human lung. Experimentia* 37:765-767, 1981
- 15) Hage E: *Endocrine cells in the bronchial mucosa of human fetuses. Acta Pathol Microbiol Scand (Sect A)* 80:225-234, 1972
- 16) Hage E: *Electron microscopic identification of endocrine cells in the bronchial epithelium of human fetuses. Acta Pathol Microbiol Scand (Sect A)* 80:143-144, 1972
- 17) Fung CH, Lo JW, Yonan TN, Milloy FJ, Kakami MM, Changus GW: *Pulmonary blastoma. An ultrastructural study with a brief review of literature and a discussion of pathogenesis. Cancer* 39:153-163, 1977
- 18) Yasunami R, Hashimoto I, Ogura T, Hirao F, Ya-

- mamura Y: *Primary lung cancer producing alpha-fetoprotein. -A case report-*. *Cancer* 47:926-929, 1981
- 19) Miyake M, Ito M, Mitsuoka A, et al: *Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin producing lung cancer. Cancer* 59:227-232, 1987
- 20) Yoshimoto T, Higashino K, Hada T, et al: *A primary lung carcinoma producing alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and human chorionic gonadotropin. -Immunohistochemical and biochemical studies-*. *Cancer* 60:2744-2750, 1987
- 21) Gould UB, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH: *Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. Pathol Ann* 18:287-330, 1983
- 22) Bosman FT, Riviere AB de la, Giard RWM, Verhofstad AAJ, Cramer-Knijnenburg G: *Amine and peptide hormone production by lung carcinoid: a clinicopathological and immunocytochemical study. J Clin Pathol* 37:931-936, 1984

— Abstract —

**Pulmonary Adenocarcinoma of Fetal Type**

—Report of a case—

Nam Hoon Cho, M.D., and Kwang Gil Lee, M.D.

*Department of Pathology, Yonsei University  
College of Medicine*

Pulmonary adenocarcinoma of fetal type is a very

uncommon tumor of the lung which simulates an early stage of lung differentiation. This is a primitive appearing epithelial tumor similar to the epithelial component of pulmonary blastoma but lacking the sarcomatous features. Since the report of Kradin et al, 8 more cases have been reported by a variety of name.

These tumors are composed of glycogen-rich, non-ciliated tubular epithelial cells forming irregularly shaped tubules or arranged in a papillary pattern. A very remarkable finding of this tumor is the presence of endocrine cells which is confirmed by argyrophilia, immunohistochemistry or electron microscopy. We experienced a case of this tumor which showed hepatocytoid differentiation in addition to the characteristic histologic findings. Immunohistochemical studies performed on a resected tumor tissue showed immunoreactivity for alpha-fetoprotein, neuron-specific enolase and somatostatin, and endocrine type granules were found ultrastructurally. Although this tumor seems to have a relation with pulmonary blastoma in its histology, immunohistochemistry and ontogeny, a distinction between these should be attained because the average survival of the former group is longer as 23 months, while that of the latter is only 4 months.

**Key Words:** Adenocarcinoma of the lung, neuroendocrine carcinoma, adenocarcinoma resembling fetal lung, pulmonary blastoma, immunohistochemistry