

폐의 대세포 신경내분비암종 -3예 보고-

연세대학교 원주의과대학 병리학교실 및 의과대학 병리학교실*

고재항 · 정순희 · 신동환* · 정우희*

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung - Report of three cases -

Jai Hyang Go, M.D., Sun Hee Jung, M.D.,
Shin Dong-Hwan, M.D.* and Woo Hee Jung, M.D.*

Department of pathology, Yonsei University Wonju College of Medicine
Department of pathology, Yonsei University College of Medicine*

We report three cases of neuroendocrine tumors of the lung characterized by large pleomorphic cells with frequent mitosis, which show neuroendocrine differentiation by both light microscopy or electron microscopy and immunohistochemistry. These tumors have been categorized as large cell neuroendocrine carcinoma by Travis et al.(1991) in contrast with non-small cell lung cancer with neuroendocrine differentiation. In the latter, neuroendocrine differentiation is not evident by light microscopy and must be demonstrated by immunohistochemistry or by electron microscopy. The prognosis of large cell neuroendocrine carcinoma, together with non-small cell lung cancer with neuroendocrine differentiation, appears to be worse than cancer without neuroendocrine differentiation and intermediate between atypical carcinoid and small cell lung cancer. Larger numbers of patients will be needed to demonstrate significant differences in survival. (Korean J Pathol 1995; 29: 511~516)

Key Words: Neuroendocrine tumor, Large cell, Lung, Light microscopy, Prognosis

서 론

폐의 신경내분비세포에서 발생하는 종양의 분류중 가장 널리 이용되는 것은 정형 유암종, 비정형 유암종, 소세포암종으로 나누는 것이다. 그러나 비정형 유암종으로 진단하기에는 핵의 다형성, 유사분열, 종

양내 괴사의 측면에서 조직학적 악성도가 더 높고, 소세포암종으로 진단하기에는 종양세포의 크기가 크며 큰 핵과 뚜렷한 핵소체를 보이는 반면, 세포의 밀립, 압계 인공물, 혈관 주위의 DNA 중피 등의 소견이 없는 종양들은 역형성의 대세포암종으로 진단되거나, 조직학적으로 미분화세포로 구성되어 있으나 면역조직화학 및 초미세구조학적으로 신경내분비 분화를 보이는 종양들과 함께 "신경내분비 분화를 보이는 비소세포 및 대세포암종"의 의미로써 여러 다른 이름으로 진단되었고¹⁻⁶ 신경내분비 분화를 보이지 않는 경우에 비해 예후가 더 나쁜 것으로 알려

접 수:1994년 12월 7일, 게재승인:1995년 4월 24일
주 소:강원도 원주시 일산동 162, 우편번호 220-701
연세대학교 원주의과대학 병리학교실, 고재항

졌다. 일반적으로 폐에 발생하는 종양은 다형성 분화를 보이는 경향이 많으므로 신경내분비로의 분화를 보이는 경우도 많으며 실제로 전체 종양의 많은 부분을 차지한다⁴⁷. Travis등¹은 신경내분비 분화를 보이는 종양을 조직학적으로 그 분화를 인지할 수 있는지의 여부에 따라, 인지할 수 있는 경우를 대세포 신경내분비암종, 없는 경우를 신경내분비 분화를 보이는 비소세포암종으로 구분하였다. 후자는 비소세포로 구성된 암종의 10~15%를 차지할 정도로 비교적 흔한 반면, 전자는 조직학, 면역조직화학 및 초미세구조학적으로 신경내분비 분화를 확인해야 한다는 점과 함께 심한 세포의 다형성과 빈번한 유사분열을 특징으로 하는 매우 드문 부류라고 기술하였다. 대세포 신경내분비암종으로만 이루어진 이들의 연구 결과는 신경내분비 분화가 없는 경우에 비해 예후가 나쁜 것을 시사하였으나 연구증례의 수가 적어 결론짓지는 못하였고, 조직학적으로 신경내분비 분화를 인지할 수 없는 경우와의 비교도 행해지지 않았다¹. 저자들은 Travis등이 제시한 진단 기준을 모두 충족하는 3예를 경험하여 이러한 종양의 인식의 필요성에 비추어 이를 보고하고자 한다.

증 례 보고

증 례 1.

환자는 54세 여자로서 1년간의 혈담을 동반한 기침을 주소로 내원하였다. 객담 및 기관지세척세포검사상 종양세포들은 비소세포의 형태였으나 핵의 밀립이 관찰되었다. 흉부 전산화단층촬영상 우측 및 하

엽 기관지를 침범한 종괴가 하엽의 무기폐를 동반하고 있었고, 기관지경 생검상 비소세포암종으로서 선암종의 가능성이 있는 것으로 진단하였으며 우폐절제술을 시행하였다. 육안 소견상 중간 및 하엽 기관지에서 기원한 5×4 cm 크기의 연노랑색을 띠는 비교적 단단한 고형성 종괴가 좌심방벽까지 침범하고 있었고 광범위한 종양내 괴사가 관찰되었다. 수술후 수술부위의 누출로 인해 기관 절개술을 시행받은 후 상태가 악화되고 호흡 부전이 발생하여 가망 없는 상태로 퇴원하였다.

증 례 2.

환자는 40세 남자로서 3개월간의 객담을 주소로 내원하였다. 흉부 전산화단층촬영상 좌상엽의 전분절에 위치한 폐실질내 종괴가 관찰되었다. 기관지경 검사상 기관지강내로 돌출된 종괴로 인해 좌상엽 기관지가 완전히 폐쇄되어 있었다. 생검조직은 심한 변성으로 인해 진단이 불가능하였고, 세침흡입검사상 풍부한 간엽성 성분을 배경으로 다소 큰 종양세포들이 드물게 관찰되었다. 좌상엽절제술을 시행하였다. 육안 소견상 3×3 cm 크기의 회백색을 띠며 반짝이는 고형성 종괴가 좌상엽 기관지와 연관되어 관찰되었으며 종양내 괴사는 없었다. 수술후 2회의 화학 요법을 시행받았고, 현재까지 재발이나 전이의 소견 없이 생존해 있는 상태이다.

증 례 3.

환자는 61세 남자로서 2개월간의 호흡 곤란을 주소로 외부병원을 내원하여 시행한 폐의 세침흡입검사상 악성종양으로 진단받은 후 본원으로 전원되었다.

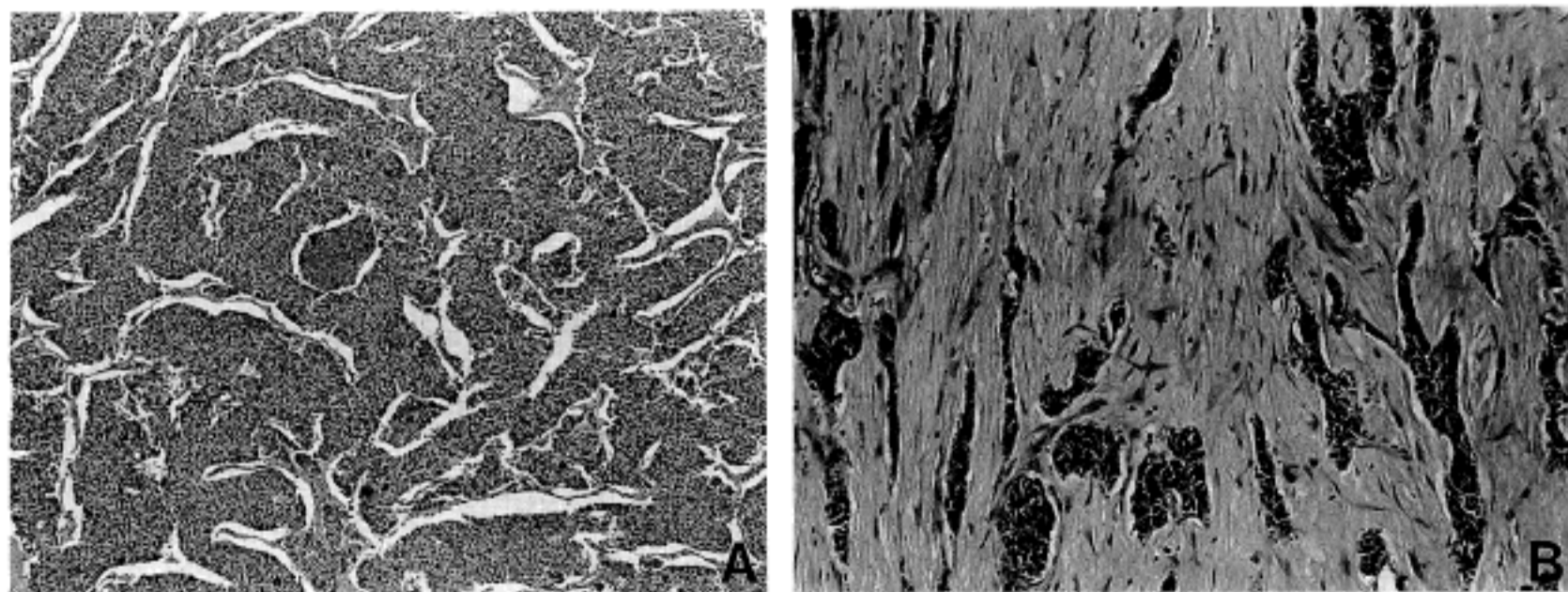


Fig. 1. The large cell neuroendocrine carcinoma is characterized by an organoid(A) and trabecular growth pattern and frequent rosette-like formation(B).



Fig. 2. High power demonstrates polygonal tumor cells with abundant, eosinophilic cytoplasm, coarsely granular chromatin, prominent nucleoli, and frequent mitosis.

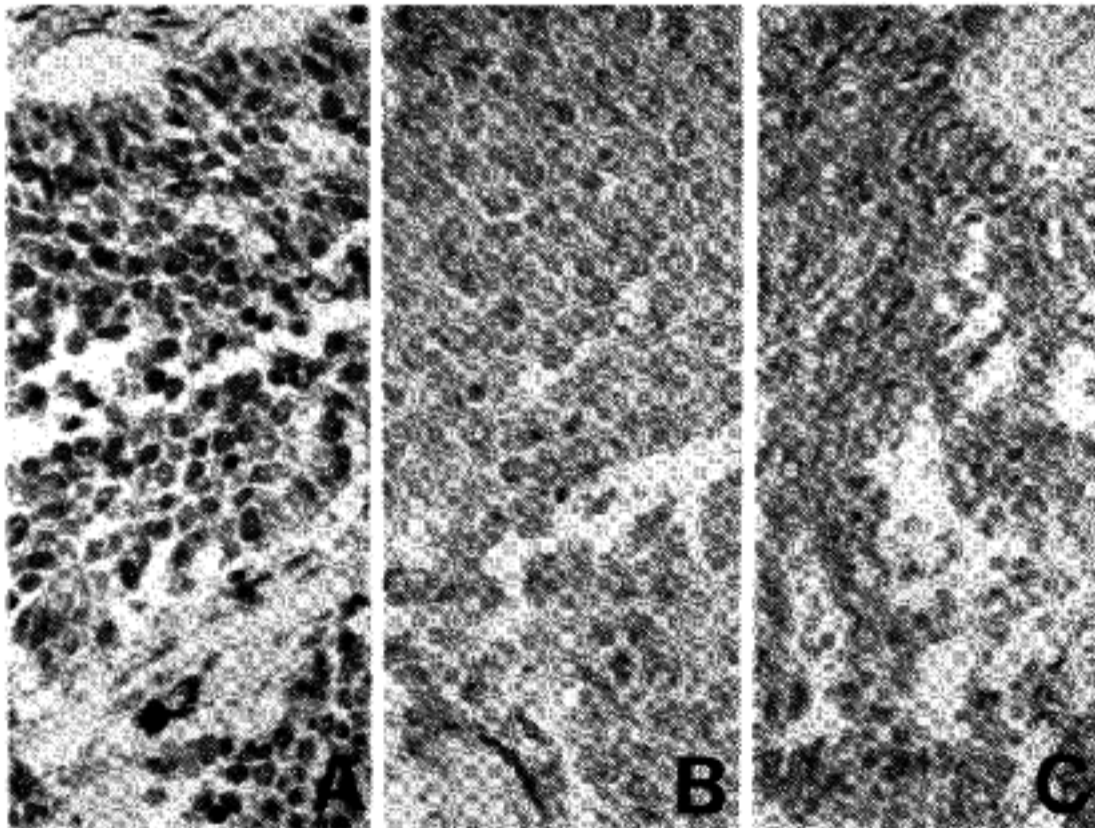


Fig. 3. Immunohistochemistry reveals positive staining for neuron specific enolase(A) chromogranin(B), and synaptophysin(C).

흉부 전산화단층촬영상 폐실질내의 종괴가 우상엽에 위치하고 있었고 주기관지가 좁아져 있었다. 기관지 경검사상 기관지내의 병변은 관찰되지 않았다. 우폐 절제술을 시행하였다. 육안 소견상 성계가 비교적 분명한 4.5×2.5 cm 크기의 연노랑색을 띠는 단단한 고형성 종괴가 우상엽에 위치하고 있었고, 기관지강과의 연관성은 없었다. 종양내 다수의 출혈과 괴사 부위가 관찰되었다. 수술후 흉막 유출과 수술 부위의 출혈이 발생하였으나, 재발이나 전이의 소견 없이 생존해 있는 상태이다.

조직학, 면역조직화학 및 초미세구조학적 소견

각 종양은 유사한 조직학적 소견을 보였다. 종양 세포들이 두꺼운 육주를 형성하며 배열하고 있었고 (Fig. 1A) 섬유성 기질이 풍부하였으며, 부분적으로 종양세포들은 로세트를 형성하거나 줄을 이루며 배열하고 있었다(Fig. 1B). 드물게 선구조도 관찰되었다. 종양세포들은 크기가 크고 이형성이 심하며 뚜렷한 핵소체와 풍부한 세포질을 갖고 있었고 다수의

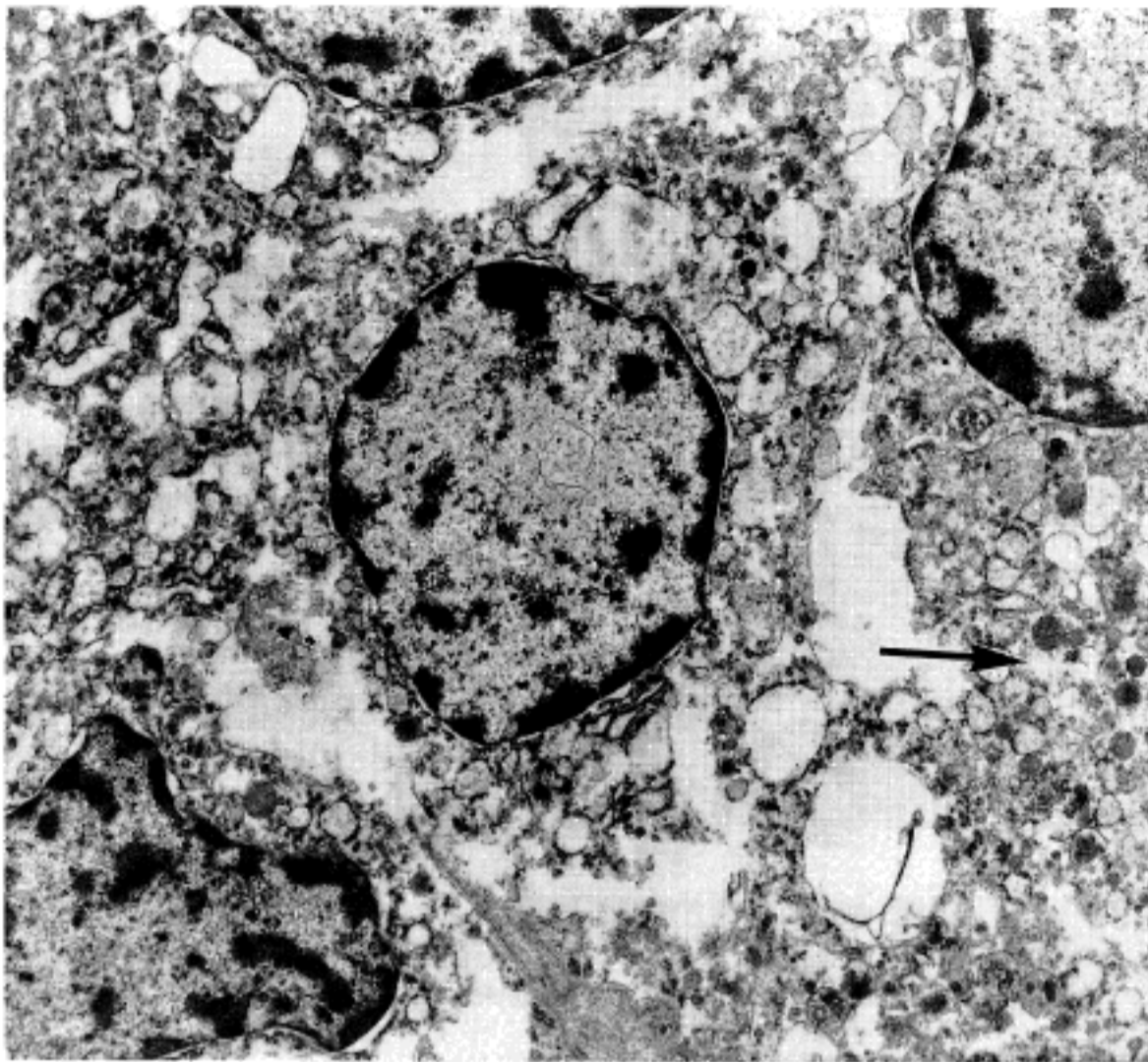


Fig. 4. Ultrastructurally, the tumor cells show focally dense core secretory granules(arrow, $\times 8320$).

유사분열을 보였다(Fig. 2). 종양내 불규칙한 모양의 괴사는 증례 1과 3에서는 흔하였으나 증례 2에서는 관찰되지 않았다. Labeled streptavidin-biotin방법을 사용하여 신경세포의 표지자인 neuron specific enolase, chromogranin 및 synaptophysin(DAKO, Carpinteria CA, USA)에 대한 면역조직화학염색을 시행하였을 때, 양성인 세포의 수와 염색정도에 차이는 있었으나 전예에서 이들 표지자 모두에 대해 양성반응을 보였다(Fig. 3). 전자현미경검사상 종양세포내에 다수의 한계막으로 둘러싸인 전자밀도가 높은 분비성 과립이 관찰되었다(Fig. 4).

고 찰

폐의 신경내분비세포에서 발생하는 종양의 전통적인 분류는 유암종과 소세포암종으로 나누는 것이었고 오랫동안 이 분류법이 통용되어 왔다.^{8,9} 그러나 유암종에 속하는 군간에도 예후의 차이가 있다는 보고가 많아지면서, 예후가 보다 불량한 예를 정형 유암종과 구별하기 위해 말단 유암종(peripheral carcinoid), 방추형세포 유암종(spindle cell carcinoid), 악성 유암종(malignant carcinoid), 비정형 유암종(atypical

carcinoid), 다형성 유암종(pleomorphic carcinoid), 말단 1기 소세포암종(peripheral stage I small cell carcinoma), 분화가 좋은 신경내분비종양(well differentiated neuroendocrine tumor)³, 유암종과 유사한 폐의 말단 소세포암종(peripheral small cell carcinoma resembling carcinoid tumor), 비양성 유암종(non-benign carcinoid tumor), 유암암종(carcinoid carcinoma)⁴ 등의 명칭으로 보고하였다. 저자들마다 기술된 용어와 그 진단 기준에 일부 상이한 점이 있으나 이 부류는 핵의 다형성, 빈번한 유사분열, 분명한 괴사의 존재 등의 면에서 정형 유암종과 차이가 있는 것으로 기술되었고¹⁰, 유암종의 11~24%를 차지하며 정형 유암종에 비해 크기가 크고 전이가 흔하며 생존율이 낮은 것으로 여겨졌다. 이중 Arrigoni등¹¹은 비정형 유암종의 진단 기준을 체계화하였는데, 유암종의 특성을 갖는 종양 중 1) 10개의 400배 시야당 5에서 10개의 유사분열수, 2) 핵의 다형성과 농염성 및 비정상적인 핵대 세포질의 비, 3) 높은 세포 밀도와 조직이 와해되는 부분의 존재, 4) 종양의 괴사의 특성을 보이는 것으로 정의하였다¹¹. 이 후로 폐에 발생하는 신경내분비종양은 정형 유암종, 비정형 유암종, 소세포암종으로 분류되었다. 그러나 비정형 유암종 또는 분화가 좋

은 신경내분비종양중에는 핵의 다형성 정도, 국소 및 혈관 침입, 유사분열수, 종양내 괴사정도 등의 소견에 많은 차이를 보이는 이질성이 있다는 사실이 인식되었고 이 부류중 악성의 소견이 더 현저한 군은 통상적인 비정형 유암종에 비해 생존율이 더 낮다고 보고되었다^{3,5,6,10,12}. 비정형 유암종과 소세포암종의 중간 특성을 보이는 이러한 종양들은 비정형 유암종 또는 분화가 좋은 신경내분비종양에 속하여 분류되거나^{10,12}, 저자들에 따라 중간세포형태의 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma of intermediate cell type)³, 신경내분비 양상을 보이는 비소세포암종(non-small cell carcinoma with neuroendocrine features)⁵, 심한 비정형성을 보이는 비정형 유암종(atypical carcinoid with marked atypicality), 대세포 신경내분비암종(large cell neuroendocrine carcinoma)⁶, 대세포 신경내분비종양(large cell neuroendocrine tumor)² 등으로 보고되었고 신경내분비 분화를 보이지 않는 군에 비해 예후가 나쁨을 시사하였다. 이러한 용어의 다양성과 일관성있는 조직학적 기준의 부족으로 진단상 어려움이 많았다.

Travis등¹은 35예의 폐에 발생하는 신경내분비종양의 연구에서 정형 유암종과 소세포암종의 중간의 특성을 갖는 종양중 등급이 낮은 군은 통상적인 비정형 유암종이라 하는 반면, 등급이 높은 군은 대세포 신경내분비암종이라 할 것을 제안하였다. 이들은 비소세포로 이루어진 암종중 조직학적으로 신경내분비 양상을 보이지 않으면서 면역조직화학 및 초미세구조학적으로만 그 분화를 알 수 있는 종양과는 구별하여 이를 신경내분비 양상을 보이는 비소세포암종으로 달리 분류하였고 전자에 비해 비소세포암종의 10~15%를 차지할 정도로 비교적 흔한 종양이라고 하였다. 이들이 기술한 대세포 신경내분비암종은 조직학 및 면역조직화학, 초미세구조학적으로 신경내분비 양상의 확인이 필수이고 종양 세포들의 크기가 크고 핵소체가 뚜렷하고 빈번히 나타나며 유사분열과 종양내 괴사가 흔하다는 것을 특성으로 하였다. 또한 이들은 대세포 신경내분비암종과 비정형 유암종을 구분하는 가장 중요한 소견은 유사분열수이고 10개의 400배 시야당 10개를 경계로 하였으며 대세포 신경내분비암종은 비정형 유암종에 비해 예후가 나빠 통상적인 비정형 유암종과 소세포암종의 중간 정도에 속할 것이라고 하였으며¹ 이는 이전의 보고들과 일치하였다.^{2,3,10,12,13} Travis등의 보고와 상반되어 유사분열수, 다형성, 괴사 및 핵의 형태가 종양의 예후와 무관하다는 보고도 있으며¹⁴ Travis등이 제시한 대세포 신경내분비암종의 개념이 불필요하다는 보고

도 있다¹⁰. 그러나 Travis등의 보고는 비소세포암종중 조직학적으로 신경내분비 양상을 보이는 예들을 그렇지 않은 예와 구분하였다는데 의의가 있으며, 폐에 발생하는 종양은 타 장기에 비해 악성 세포가 분화하는 성질을 잃거나 변화하는 경향이 많으며 다항성 분화의 성향이 많다는 점과 따라서 다수의 비소세포암종이 면역조직화학 및 초미세구조학적으로 신경내분비 분화의 특성을 보이므로^{4,7} 단순히 이러한 검사상의 특성만을 갖는 경우와 조직학적 소견에서도 그 양상을 보이는 예들은 구분되어야 할 필요가 있는 것 같다. 이 두 부류 모두 신경내분비 분화를 보이지 않는 종양에 비해 예후가 나쁘다고 보고되었으나 Travis 이전의 보고들은 이를 구분하지 않았고 Travis등의 연구도 대세포 신경내분비암종만을 포함하였으므로 이 둘을 비교할 수는 없다. 따라서 더 많은 예들을 포함한 연구에 의해 이들간의 예후에 차이가 있는지를 밝히는 것이 이러한 구분의 당위성을 부여할 수 있을 것이라 여겨진다.

결 론

비소세포암종으로 구성된 폐의 종양중 신경내분비 분화를 보이는 예들에 대해 좀 더 명확한 분류와 진단 기준을 제시하는 의미에서 가치가 있다고 여겨지는 Travis등의 보고를 근거로 이들이 제시한 진단 기준에 모두 합당하여 폐에 발생한 대세포 신경내분비암종으로 진단된 3예를 보고하였다.

참 고 문 헌

1. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB, Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. Neuroendocrine tumor of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-53.
2. Hammond ME, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer* 1985; 56: 1624-9.
3. Warren WH, Faber LP, Gould VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 321-32.
4. Mark EJ, Ramirez JF. Peripheral small cell carcinoma of the lung resembling carcinoid tumor. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 263-9.
5. Mooi WJ, Dewar A, Springall D, Polak JM, Addis BJ. Non-small cell carcinomas with neuroendocrine features. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 11 cases. *Histopathology* 1988; 13: 329-37.

6. Barbareschi M, Mariscotti C, Barberis M, Frigo B, Mosca L. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Tumori* 1989; 31: 538-88.
 7. Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, Funa K, Matthews MJ, Cotelingam JD, Gazdar AF. Neuroendocrine differentiation in endocrine and non-endocrine lung carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 641-52.
 8. Bensch KG, Corrin B, Pariente R, Spencer H. Oat cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 1968; 22: 1163-72.
 9. Fisher ER, Palekar A, Pauslon JD. Comparative histopathologic, histochemical, electron microscopic and tissue culture studies of bronchial carcinoids and oat cell carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol* 1987; 69: 165-72.
 10. Bonato M, Cerati M, Pagani A, Papotti M, Bosi F, Bussolati G. Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1992; 420: 201-11.
 11. Arrigoni MG, Wooler LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-21.
 12. Warren WH, Memoli VA, Gould VE. Well differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1988; 55: 299-310.
 13. Wick MR, Berg LC, Hertz MI. Large cell carcinoma of the lung with neuroendocrine differentiation. A comparison with large cell "undifferentiated" pulmonary tumors. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 769-805.
 14. Valli M, Fabris GA, Dewar A, Hornall D, Sheppard MN. Atypical carcinoid tumour of the lung: a study of 33 cases with prognostic features. *Histopathology* 1994; 24: 363-9.
-