

폐의 대세포 신경내분비암종

— 난소 종양으로 발견된 1예를 포함한 2예 보고 —

한림대학교 의과대학 병리학교실

김윤정 · 심정원 · 안혜경 · 박영의

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung

— 2 cases including one presented as an ovarian mass —

Yun Jung Kim, M.D., Jung Weon Shim, M.D.
Hye Kyung Ahn, M.D. and Young Euy Park, M.D.

Department of Pathology, Hallym University

Pulmonary tumors exhibiting neuroendocrine differentiation are classified as typical carcinoid, atypical carcinoid, and small cell lung carcinoma(SCLC). Travis et al. proposed a fourth category of large cell neuroendocrine carcinoma, which is characterized by light microscopic neuroendocrine appearance, cells of large size, polygonal shape, low nuclear cytoplasmic ratio, coarse nuclear chromatin, with prominent nucleoli high mitotic rate and frequent necrosis; and neuroendocrine features by immunohistochemistry or electron microscopy. High grade neuroendocrine carcinoma (LCAC-NE) revealed aggressive clinical course. We report two cases of neuroendocrine tumors of the lung characterized by a trabecular pattern of large pleomorphic cells with frequent mitoses and wide necrosis. The frequent metastatic sites of atypical carcinoid were liver, bone and brain. One of our case is presented, at first, as an ovarian mass, which shows multifocal rosettes and revealed metastasis from lung. Both cases expressed neuroendocrine differentiation by light microscopy and immunohistochemistry. However clinical neuroendocrine symptom were not present. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 257~262)

Key Words: Neuroendocrine tumor, Large cell, Lung, Ovary

서론

폐의 신경내분비암종은 형태학적 그리고 면역화

학적인 특성을 공유하고 있으며 이들을 APUD(amine precursor uptake and decarboxylation), 혹은 흩어져있는 신경 내분비계에 포함시키고 있다¹. 폐의 내분비 종양의 분류법은 과거 오랫동안 두가지 즉, 유암종과 소세포암종으로 분류되어 오다가² 1972년에 Arrigoni가 처음으로 정형 유암종보다 핵의 이형성, 유사분열 그리고 악성의 경과를 가지는 비정형 유암종에 대한 병리학적 진단기준을 제시하였다. 하지만

접 수: 1996년 9월 3일, 게재승인: 1996년 12월 16일
주 소: 영등포구 대림 1동 948-1, 우편번호 150-071
강남성심병원 해부병리과, 김윤정

비정형 유암종과 소세포 암종 어디에도 속하지 않는 종양에 관한 인식이 높아지면서 이들을 대세포-소세포 암종,¹ 소세포 역형성암종-중간 세포형⁴과 중간 세포형 신경내분비암종⁵등으로 분리되었다.

Travis등²은 35예의 폐 신경내분비암종을 비교하여 위의 종양을 대세포 신경내분비암종으로 분류하였다. 대세포 신경내분비 종양은 Travis등²의 분류에 의하면 기관양, 육주형 그리고 최상 배연의 신경내분비 종양의 일반적인 조직학적 특성과 함께 광범위한 괴사, 소세포 암종에 비해 비교적 풍부한 호산성의 세포질을 가지는 다각형의 세포로 구성되어 있다. 비정형 유암종보다 빈번한 유사분열을 보이며 다소 뚜렷한 핵소체를 가지고 있다. 한편 이 종양을 조직학적으로는 신경내분비분화를 보이지 않으면서, 면역조직화학적 염색이나 전자현미경적 검색으로만 그 분화를 인지할 수 있는 대세포 암종과 구분하였고 현재까지는 소세포암종과 비정형 유암종 중간에 에후를 보인다고 보고되고 있다. 저자들은 폐에 원발성으로 발생한 신경내분비 암종 2예를 경위하였고 이중 1예는 난소로 전이하여 보고하는 바이다.

증 례 보고

증 례 1.

60세 남자환자로 주골절로 수술을 위해 개인 병원에서 검사중 오른쪽 폐에 종괴가 발견되어 성밀 검사를 위해 전원되었다. 흉부 진상화 단층 촬영상

종괴는 우측 하엽 기관지를 침범하고 있었다. 우폐 전적출술을 시행하였고 육안 소견상 우측 하엽 기관지의 전단면에서 3 cm 떨어진 곳에 4×4 cm의 주변과 잘 구분되는 다발성 괴사를 동반한 연황색의 고형성 종괴가 발견되었다. 주변 림프전이나 흉막으로의 침범은 관찰되지 않았다. 술후 5차례 화학 요법을 시행받았고 6개월까지 재발이나 전이의 소견은 없는 상태이다.

증 례 2.

38세 여자 환자가 하복부의 종괴를 주소로 내원하였다. 복부 진상화 단층 소견상 오른쪽 난소는 아주 크기의 다분엽성 종괴로 부분적인 낭성 변화를 보이고 복수를 동반하고 있었다. 복수 천자 소견상 농균 핵, 소량의 세포질과 뚜렷한 핵인을 보이는 세포의 군집이 관찰되어 악성을 의심하였다(Fig. 1). 전자공적출술과 양측 부속기 및 림프절 절제술을 시행하였다. 오른쪽 난소는 장径 17 cm으로 심한 괴사와 출혈을 동반하고 있었고 왼쪽 난소도 장径 3 cm으로 비교적 단단한 고형성이었다. 술 전 시행한 흉부 X선 검사에서 오른쪽 하엽에 종괴가 관찰되었으며 폐의 원발성 병변이 난소로 전이한 것이라는 의견을 제시하였고 이어 시행한 기관지 생검상 기관양의 특성을 지닌 종양성 세포 군집이 관찰되었고 세포 개개의 특성은 난소 종양과 유사 하였다. 폐의 원발성 암종이 난소로 전이된 예라 생각하였고 술후 4차례 화학 요법을 받고 6개월째 추적 관

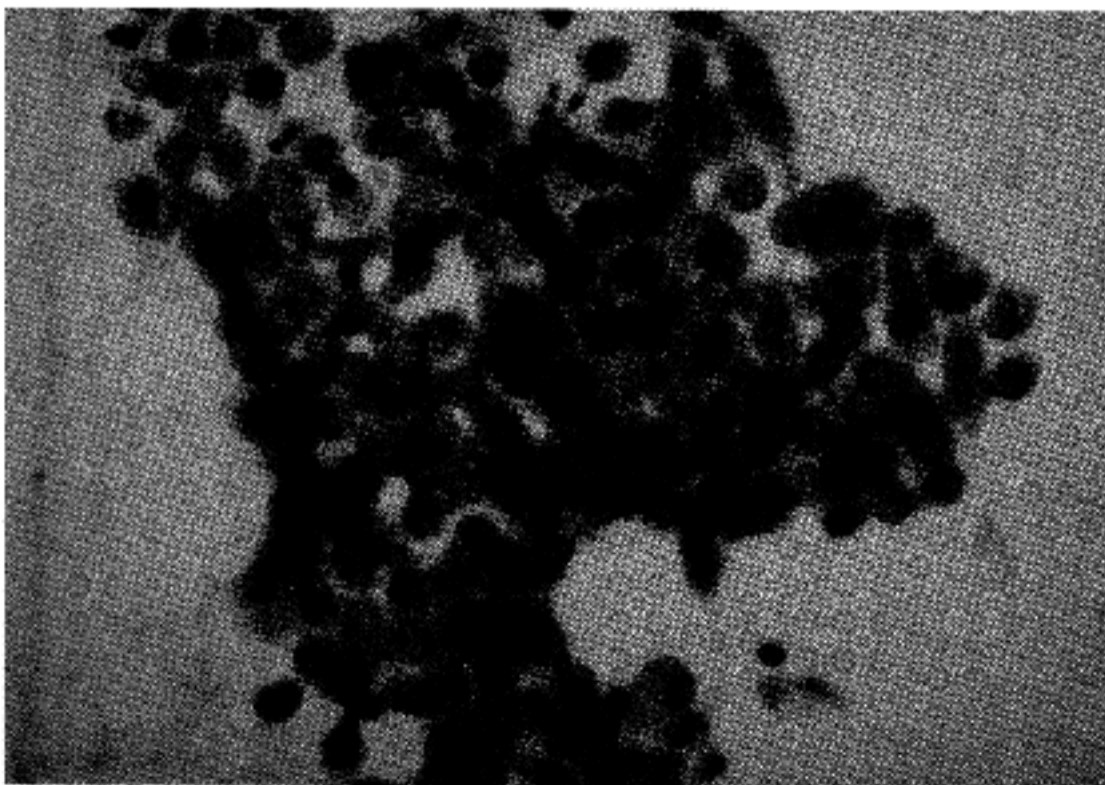


Fig. 1. Ascites shows a cluster of polygonal tumor cells composed of small amount of cytoplasm, round nuclei and small but prominent nucleoli(case 2).

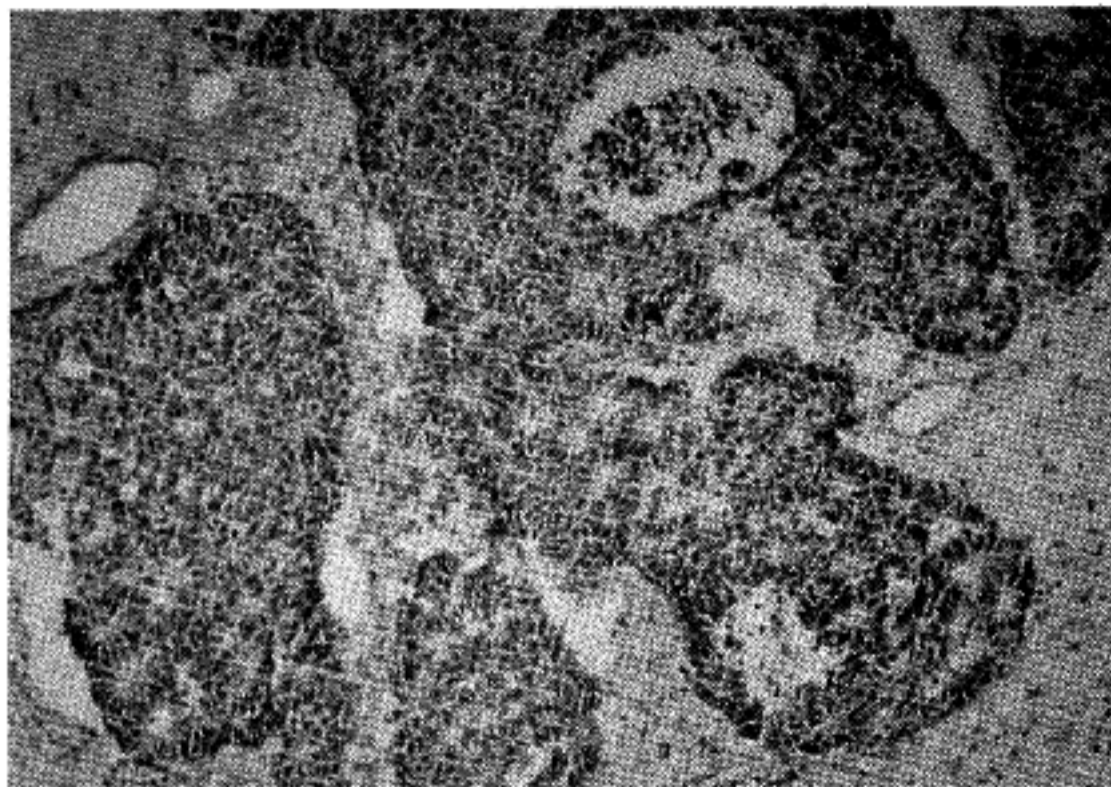


Fig. 2. Organoid pattern with several rosette like structure(case 2).

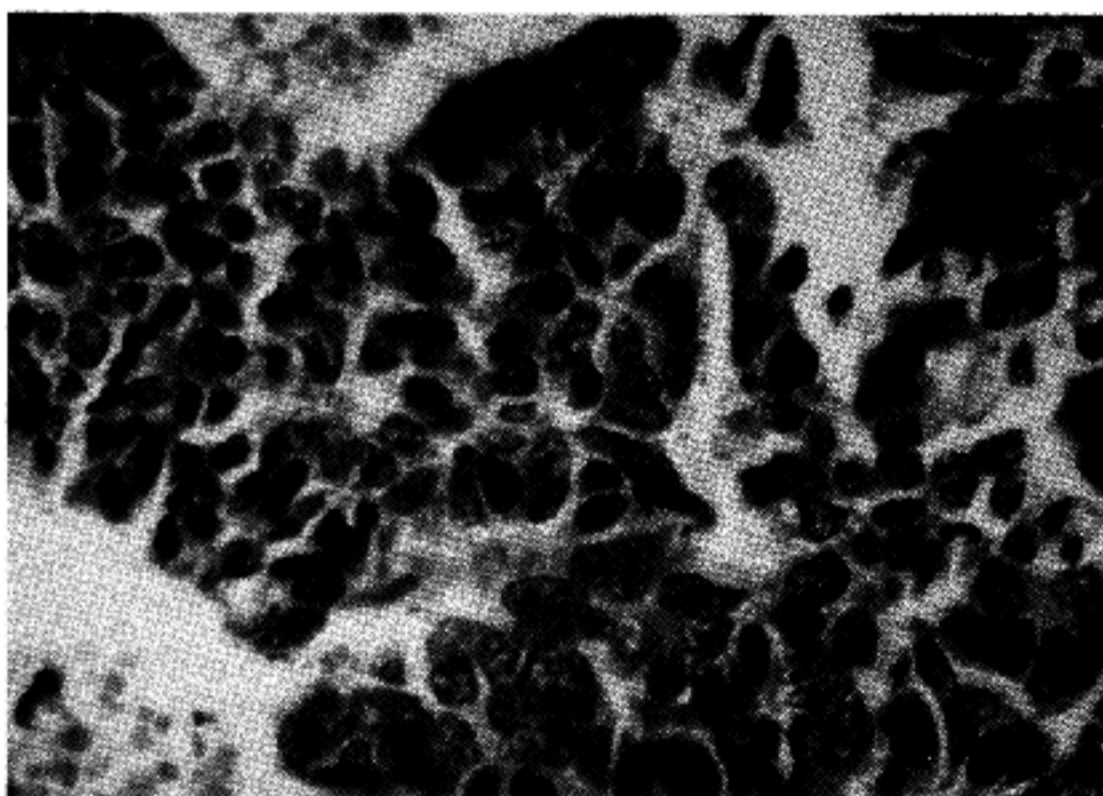


Fig. 3. Polygonal tumor cells with abundant eosinophilic cytoplasm, coarsely granular chromatin and prominent nucleoli. Mitotic figures and nuclear molding(arrow) are also seen(case 1).

할 중이다.

조직화 및 면역조직화학적 소견

각 종양은 기관양 또는 육주형의 구조를 이루며 광범위한 괴사와 출혈, 섬유화를 동반하고 있다(Fig. 2). 높은 핵/세포질 비율, 10개의 고배율 시야당 평균 종례 1과 2에서 각각 58개와 41개의 빈번한 유사분열과 거친 핵질을 가지는 가진 다각형의 세포로 구성되어있고 핵의 변조도 관찰되었다(Fig. 3). 환

원 종례 2 난소 종괴는 조직학적으로 어떤 원발성 난소 종양과도 일치하지 않았으며 다수의 로제트를 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 종례 1 환자에서는 기관지 생검상 관찰되었던 편평 상피 암종의 분화도 국소적으로 관찰되었다. 신경내분비 세포의 표지자인 neuron specific enolase(NSE), chromogranin 및 synaptophysin과 상피세포의 표지자인 cytokeratin에 대해서 2에 모두 양성이었다(Fig. 4).

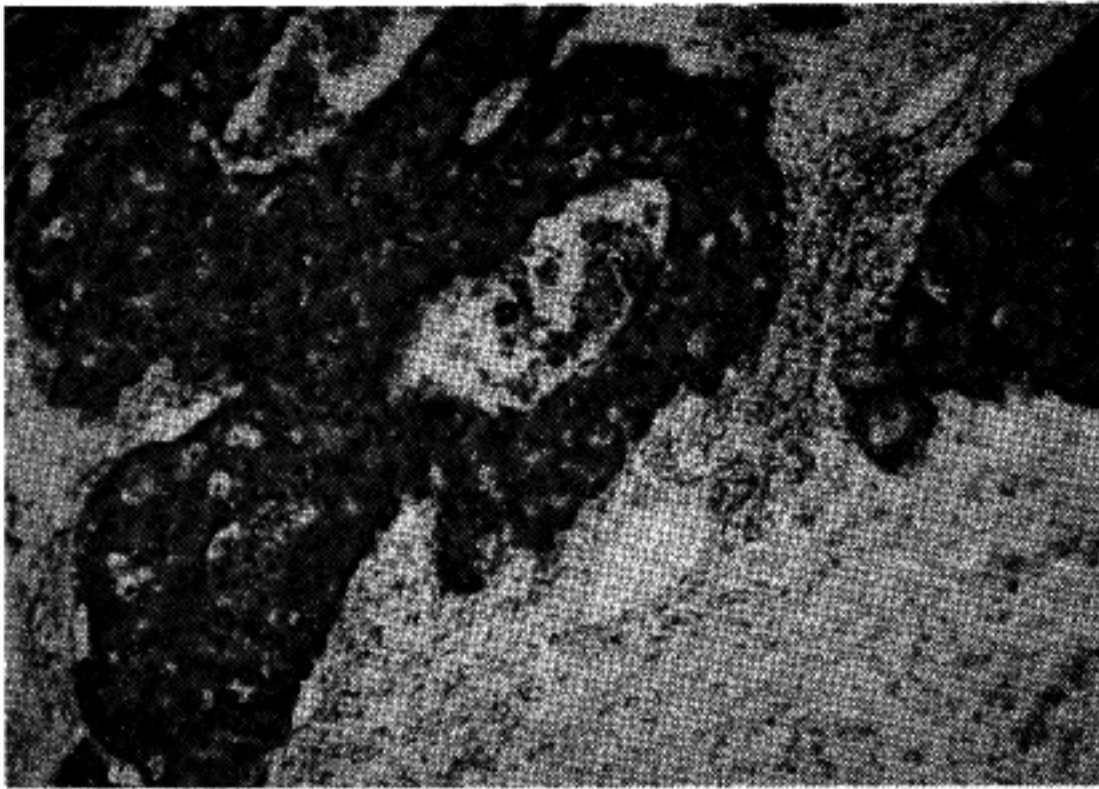


Fig. 4. Positive staining for chromogranin was seen(case 2).

고 찰

사람을 포함한 포유류의 호흡기 점막에는 신경내분비 세포들이 개개로 혹은 신경내분비소체로 존재한다⁶. 폐의 신경내분비세포는 5HT, bombesin, leu-enkephalin, calcitonin 등의 생물학적 활성 물질과 비호르몬, 비 아민요소인 chromogranin을 함유하는 분비 과립을 가지고 있다. 폐의 신경내분비종양은 이러한 신경내분비세포와 조직 발생학적으로 관련되어 있으며 대부분이 NSE, 5HT와 다양한 펩티드 등의 신경내분비 표지사에 대하여 하나 이상에서 양성이며⁶ 초미세구조의 분비 과립을 가지고 있다¹. 하지만 이러한 공통점에도 불구하고 이 종양들은 다양한 임상 경과를 취하고 있다¹. 폐의 신경내분비종양은 생물학적인 특성, 원발부위, 조직학적인 양상과 세포학적인 특성 등의 척도에 따라 분류되어 왔다. 1983년에 Gould등⁷은 비교적 간단한 분류법을 제안하였는데 다음과 같은 4가지로 분류하였다. 즉 ① 유암종, ② 분화가 좋은 신경내분비 암종, ③ 중간 세포형의 신경내분비 암종, ④ 소세포 신경내분비 암종이다. 이들 중 분화가 좋은 신경내분비 암종은 흔히 비정형 유암종으로 불려지고 있고 보고에 의하면 폐의 유암종의 11×24%를 차지한다²⁷. 비정형 유암종은 정형 유암종에 비하여 종양의 크기가 크고 전이를 잘 하며 생존율이 현저히 감소됨을 알 수 있다⁸.

Arrigoni등⁹은 비정형 유암종을 ① 10개의 400배 시야당 5개에서 10개의 유사분열, ② 핵의 다양성과 농염성 낮 비정상적인 핵 대 세포질 비, ③ 높은 세포 밀도와 구조의 해체, ④ 괴사 등의 진단 기준에 의해 분류하였다. 이중 유사분열과 괴사는 정상적인 척도로 제시하였다. 하지만 비정형 유암종과 소세포암종 이디에도 잘 맞지 않는 악성 신경내분비종양에 대한 인식이 증가 됨에 따라 Travis등²은 유암종의 진형적 형태를 취하면서 10개의 고배율 시야에서 10개 이상의 유사분열을 가지고 비교적 풍부한 호산성의 세포질과 다소 뚜렷한 핵인을 가지는 다각형의 세포로 구성된 종양을 대세포 신경내분비암종으로 분류하였는데 이에는 중등도의 분화를 가지는 신경내분비암종⁹ 유암종을 담은 폐의 만단 소세포암종¹⁰, 그리고 신경내분비 특성을 가진 비소세포암종¹¹ 등의 이름으로 불려워진 예들이 포함되었다. 비정형 유암종과 대세포 신경내분비종양을 감별하는데 사용되는 가장 객관적이고 실제적인 기준은 유사분열의 수로 10개의 고배율 시야에서 10개로 심하고 있다². 증례 1과 2는 모두 기관양 또는 유주형의 구조를 이루며 증례 2에서는 다수의 로제트를 형성하여 신경내분비종양임을 시사하였고 높은 핵/세포질 비율, 괴사와 출혈, 10개의 고배율 시야당 각각 58개와 41개의 빈번한 유사분열로 대세포 신경내분비암종에 상당한 소견을 보였다. Travis등은 대세포 신경내분비 암종을 신경내분비 암종의 또 다른 종류인 신경내분비 특성을 지닌 비소세포암

종과도 감별하였는데 후자인 비소세포암종의 경우 신경 내분비 특성을 광학 현미경적으로는 보이지 않으나 전자 현미경적 혹은 면역 조직 화학 염색에서 보이는 것이다²⁾.

전자 현미경, 면역 조직 화학 염색, 유세포 분석 기등으로 비정형 유암종이나 대세포 신경내분비 암종은 정형 유암종에 비하여 분화가 되지 않은 것임을 알 수 있고 따라서 신경내분비 표지자인 chromogranin과 Leu-7에 대해 염색 강도와 염색 비율이 낮게 나타난다²⁾. 신경 내분비 분화를 보이는 면역 조직 화학 표지자중 특이도와 민감도가 높아 신뢰성이 있는 순으로는 chromogranin A, 다음으로 Leu-7과 synaptophysin이다. NSE의 경우는 민감도가 높은 반면 특이도가 낮아 신경내분비종양의 단독 표지자로는 신뢰도가 떨어지므로 이들 표지자를 함께 사용할 경우에 신경내분비 특성을 파악하는데 도움이 된다¹²⁾. 증례 1과 2 모두 cytokeratin에 중등도 혹은 약양성이었으며 chromogranin A, synaptophysin, NSE에 강양성을 나타내었다.

Hammond등¹⁾에 의하면 신경내분비종양은 조직학적인 분화 정도가 환자의 예후와 상관관계가 높다고 보고 비정형 유암종의 경우는 정형 유암종이 양성의 경과를 보이는 것에 비해 중등도의 예후를 가지며 비소세포 암종과 유사한 경과를 보인다고 하였다. 또한 대세포 신경 내분비 암종은 비정형 유암종과 소세포 암종의 중간 정도의 예후를 가진다고 보고하였다.

Warren등¹³⁾은 Gould의 분류법에 따라 146예의 신경내분비암종의 조직양상과 임상경과를 비교한 결과 중간세포 신경 내분비 암종(대세포 신경내분비 암종)으로 진단후 수술받은 15명중 14명이 술후 2년 내에 사망하였고 분화가 좋은 신경내분비암종(비정형 유암종)의 경우는 추적 관찰이 가능했던 25예중 5명이 사망하였다. 또한 1992년 Wick등¹⁴⁾은 12예의 신경내분비 분화를 보이는 대세포 암종과 15예의 신경 내분비 분화를 보이지않는 대세포 암종을 선택하여 전자의 경우 55%가 3년이내에 사망하고 33%가 재발 혹은 지속적인 종양을 가지는데 비해 후자는 47%의 환자가 증상없이 잘 지냄을 보였고 Carles등¹⁵⁾도 NSE의 발현 여부가 생존 기간과 역비례한다고 보고하였다. Travis등²⁾은 대세포 신경 내분비 암종과 신경내분비 특성을 지닌 비소세포암종을 구분하였지만 이들의 임상 경과나 생물학적 특성의 차이를 뚜렷이 밝히지는 못하였다. 한편 대세포 신경내분비암종의 전이 빈도나 위치에 대해서는 보고

된 예가 없지만 Warren등¹³⁾은 비정형 유암종의 경우 방사선학적으로나 부검예에서 간, 골격, 그리고 뇌가 가장 흔한 전이 장소라고 하였다. 증례 2는 복부 종괴를 주소로 내원하여 양측 난소에 전이성 대세포 신경내분비암종을 보였고 오른쪽 폐하엽의 원발성으로 생각되는 단일종괴에서 난소 병변과 동일한 병리조직학적소견을 나타내었다. 이들 대세포 신경내분비암종은 소세포 암종의 치료에 사용되는 화학요법제로 보조 치료를 하기도 하지만 발표된 예가 많지 않으므로 앞으로 계속적인 화학요법제의 시도와 경과의 관찰이 필요하다¹⁾.

이상에서 언급한 일련의 신경내분비 종양들의 임상 경과를 조직학적인 악성도가 더욱 중요하다고 보고되고 있으므로 이 종양들을 병리조직학적으로 구분하는 것이 중요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Hammond ME, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer* 1985; 56: 1624-9.
2. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumor of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-53.
3. Radice PA, Matthews MJ, Ihde DC et al. The clinical behavior of "mixed" small cell/ large cell bronchogenic carcinoma compared to "pure" small cell subtypes. *Cancer* 1982; 50: 2894-902.
4. Yesner R. Small cell tumors of the lung. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 775-85.
5. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: Hyperplasia, dysplasia and neoplasm. *Lab Invest* 1983; 49: 519-37.
6. Marzia B, Michele C, Alberto P et al. Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumors. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992; 420: 201-11.
7. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-21.
8. McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 8-17.
9. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Pathol Annu* 1983; 18: 287-330.
10. Mark EJ, Ramirez JF. Peripheral small cell carcinoma

- of the lung resembling carcinoid tumor. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 263-9.
11. Mooi WJ, Dewar A, Springall D, Polak JM, Addis BJ. Non small cell lung carcinomas with neuroendocrine features. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 11 cases. Histopathology 1988; 13: 329-37.
 12. Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM et al. Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinomas. Am J Clin Pathol 1988; 90: 641-52.
 13. Warren WH, Faber LP and Gould VE. Neuroendocrine neoplasm of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 321-32.
 14. Wick MR, Berg LC and Hertz MI. Large cell carcinoma of the lung with neuroendocrine differentiation. Am J Clin Pathol 1992; 97: 796-805.
 15. Carles J, Rosell R, Ariza A et al. Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non small cell lung cancer. Lung Cancer 1993; 10: 209-19.
-