

선암종의 요소를 갖는 혼합대세포신경내분비암종

— 1예 보고 —

박종운* · 이재웅* · 조태준* · 김건일* · 이원용* · 홍기우* · 엄광석** · 전선영***

Combined Large Cell Neuroendocrine Carcinoma with Component of Adenocarcinoma — A case report —

Jong Un Park, M.D.*, Jae Woong Lee, M.D.*, Tae Jun Jo, M.D.*, Kun Il Kim, M.D.*, Weon Yong Lee, M.D.*
Ki Woo Hong, M.D.*, Kwang Seok Eom, M.D.**, Sun-Young Jun, M.D.***

Combined large cell neuroendocrine carcinoma is an uncommon lung cancer that include large cell neuroendocrine carcinoma with components of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, giant cell carcinoma and/or spindle cell carcinoma histologically. We report a case that pathologically diagnosed as combined large cell neuroendocrine carcinoma with component of adenocarcinoma after right pneumonectomy and mediastinal lymph node dissection. A 44-year-old man with intermittent chest pain was referred to our hospital for lung mass on the right mid lung field.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:579-582)

Key words: 1. Lung neoplasms
2. Neuroendocrine neoplasms

증례

44세 남자 환자는 평소 건강하게 지내던 중 약 1년 전부터 시작된 기침과 간헐적인 흉부 동통으로 인근 의원에 내원하여 시행한 단순 흉부 방사선 촬영상 우측 폐 중엽에 이상 음영이 발견되어 본원 호흡기 내과 외래를 방문하였다. 과거력과 가족력상 10 pack year의 흡연력 이외 특이사항은 없었다. 내원 당시 이학적 검사상 활력징후는 정상이었고 우폐야의 호흡음 감소 이외에 특이소견은 관찰되지 않았다. 입원 후 시행한 말초 혈액검사, 생화학적 검사, 요검사, 심전도 검사 등은 모두 정상 범위 내에 있었으며 폐기능 검사상 FVC는 4.07 L (92%), FEV1은 3.08

L (91%)를 보였다. 전산화 단층 촬영상 10×8×6 cm 크기의 갈라지는 양상(lobulating contour)의 거대한 종괴가 우측 폐 중엽에 발견되었다(Fig. 1). 기관지 내시경 검사상 우상엽 폐침분절 기관지가 외측 종괴에 의해 폐쇄된 소견을 보였으나 출혈위험으로 조직검사는 시행하지 않았고 경피적 세침 생검상 낮은 등급의 악성 종양을 시사하는 소견을 보였다. 전이여부를 알기 위해 시행한 골 동위원소 검사 촬영상 특이 소견은 없었다. cT3N0M0의 제IIB병기의 진단 하에 수술을 진행하였다.

수술은 전신마취 하에 좌측 측와위를 취한 후 우측 후측방 개흉술로 제 5번 늑간사이를 통해 개흉하였다. 수술 중 시행한 우측 기관엽 임파선 동결 조직 생검은 종양의 전

*한림대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Hallym University

**한림대학교 의과대학 내과학교실

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University

***한림대학교 의과대학 병리학교실

Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University

논문접수일 : 2005년 4월 28일, 심사통과일 : 2005년 6월 7일

책임저자 : 이재웅 (431-070) 경기도 안양시 평촌동, 한림대학교 성심병원 흉부외과

(Tel) 031-380-3815, (Fax) 031-380-1900, E-mail: ljw@hallym.or.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

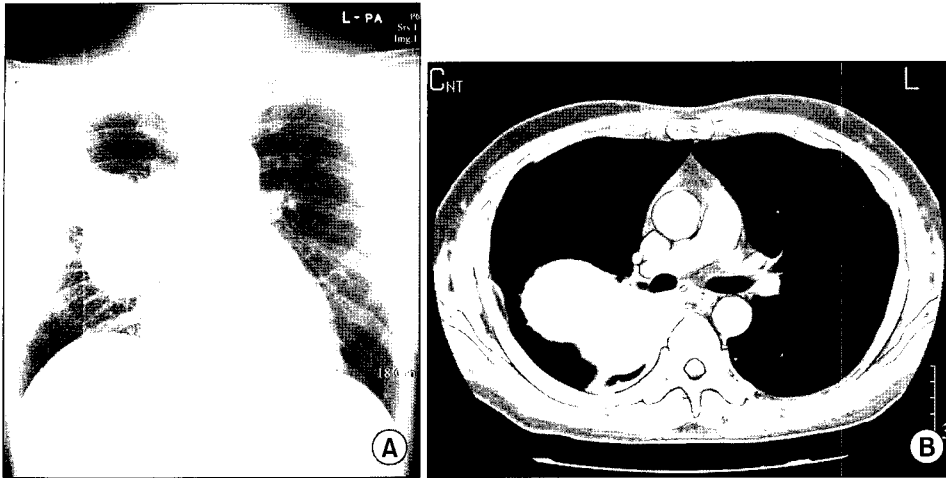


Fig. 1. (A) Chest X-ray shows huge mid lung field mass. (B) Chest CT shows 11×8×6 cm sized lobulating mass on right middle lobe.

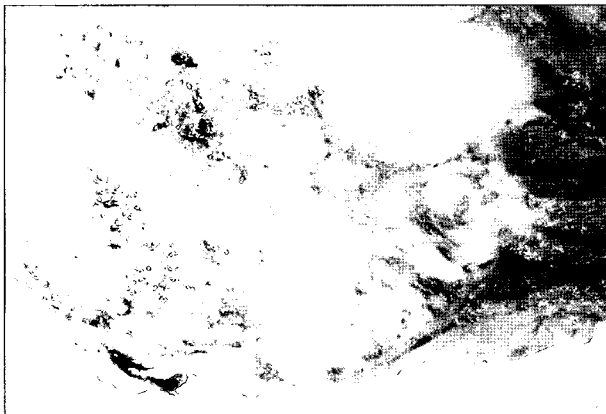


Fig. 2. Grossly, a well-defined lobulated mass abuts the visceral pleura. The cut surface of the mass is whitish tan and multifocally hemorrhagic and necrotic.

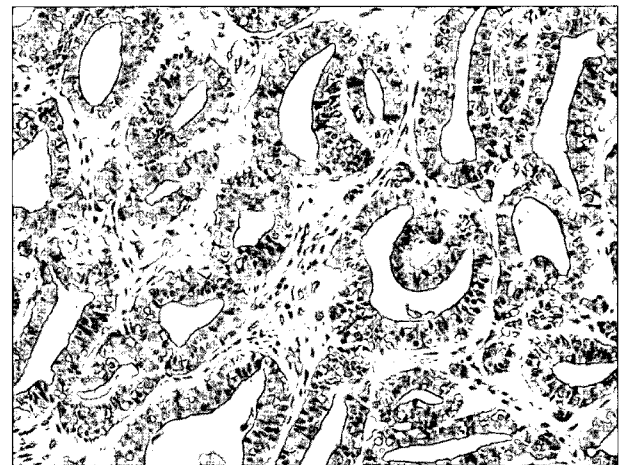


Fig. 4. The tumor consists of irregular-shaped glands of cuboidal to columnar cells, favoring adenocarcinoma, moderately differentiated (H&E, ×100).

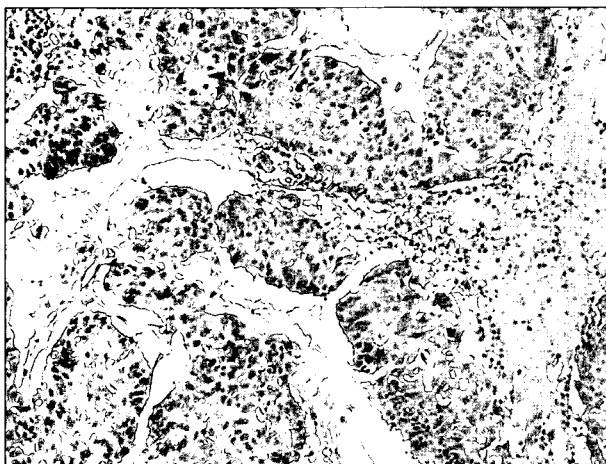


Fig. 3. The tumor consists of large atypical cells showing organoid nesting pattern with geographic necrosis, favoring large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation (H&E, ×100).

이가 관찰되지 않았다. 우측 폐전적출술을 시행하고 종격동 광청술을 시행하고 심막지방으로 폐문주위 보강 후 수술을 마쳤고 기관의 절단면에서 암세포는 없었다. 적출된 종양은 육안적 소견상 비교적 경계가 좋은 10.5×8×6 cm 크기의 종괴로 장축흉막에 근접하여 위치하고 있었다. 절단면은 단단하고 회백색을 띄었으며 광범위한 출혈과 괴사가 동반되어 있었다(Fig. 2). 광학현미경 소견상 현저하게 서로 다른 조직학적 형태를 보이는 종양세포들이 혼합되어 있었다. 지배율에서 광범위한 괴사와 함께 세포 다발(cord), 기관양 작은 덩어리(organoid nest), 세포 지주(trabeculae), 혹은 장미양 형태(rosette-like pattern)를 보여 내분비성 분화가 의심되는 부분(Fig. 3)이 전체 종양의 약 60%를 차지하였다. 이 부분의 종양세포는 비교적 크고 원

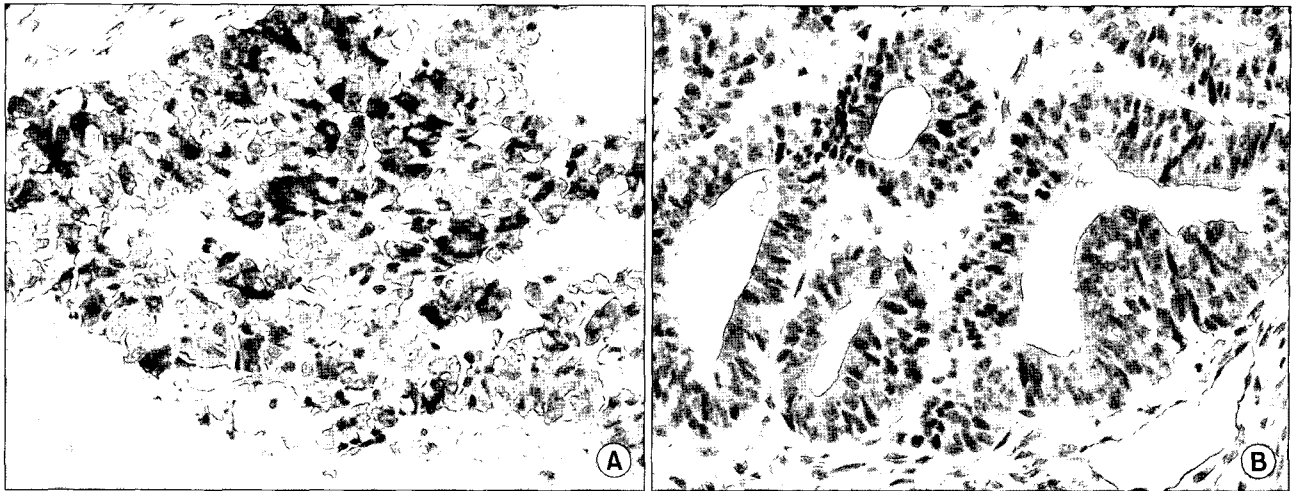


Fig. 5. By immunohistochemical staining, the tumor cells in areas of large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation are positive for chromograin as granular cytoplasmic patterns (A), consistent with large cell neuroendocrine carcinoma. In contrast, the tumor cells in areas of adenocarcinoma are completely negative for chromograin (B) (Chromograin immunostain, $\times 200$).

형 혹은 타원형의 큰 핵과 크고 뚜렷한 핵소체를 지니고 있었고 다수의 유사분열 수($\geq 12/10$ HPFs)를 보여 대세포암종에 합당한 조직소견이었다. 종양의 나머지 부분은 다양한 크기의 샘(gland)으로 구성되어 있었고 종양세포는 비정액형 원주세포의 형태를 보여 선암종에 합당한 조직소견이었다(Fig. 4). 면역조직화학염색 소견에서 대세포암종의 형태를 보였던 부분의 종양세포들은 chromograin과 CD56에 양성 소견을 보여 대세포신경내분비암종에 적합한 소견이었다(Fig. 5A): 그 밖에 cytokeratin7, cytokeratin 20, 및 TTF-1 면역조직화학염색에는 음성이었다. 반면에 선암종의 형태를 보였던 부분의 종양세포들은 chromograin 및 CD56에는 음성이었고(Fig. 5B), cytokeratin7 양성, cytokeratin20 음성, 그리고 TTF-1 양성 소견을 보였다(Fig. 5B). 최종 진단은 선암의 요소를 가진 혼합대세포신경내분비암 pT3N0M0로 환자는 수술 1달 후 외래에서 촬영한 PET-CT상 뇌, 간, 골 전이가 발견되어 입원치료 중이다.

고 찰

대세포신경내분비암종은 1991년 Travis 등[1]이 낮은 전이율과 절제 후 예후가 좋은 정형 카르시노이드, 중간 등급인 비정형 카르시노이드, 전이를 조기에 잘하는 소세포암종에 이어 신경내분비암종의 네 번째 종류로 분류한 후 1998년 조직학적으로 유사분열의 활동성과 괴사정도에 따

른 진단 방침을 발표하였다[2]. 이들에 의하면 세포가 크고 핵소체가 뚜렷하며 조직학적, 면역조직화학적, 초미세구조학적으로 신경내분비암종 양상을 띠고 유사분열 빈도가 높고 괴사를 빈번히 동반하는 특징을 갖는다. 일부 대세포신경내분비암종의 경우 소세포암종의 경우처럼 조직학적으로 편평세포암종, 선암종, 거대세포암종의 요소를 갖는 경우가 있는데 이를 Travis 등[3]은 신경내분비암종의 일종인 대세포신경내분비암종과 달리 임의로 혼합대세포암종의 범주에 넣어 혼합대세포신경내분비암종이라 명명하였고 소세포암종의 요소를 갖는 경우는 소세포암종의 변형으로 분류하였다. 본 증례에서는 면역조직화학염색에서 대세포신경내분비암종에 적합한 소견을 보이는 부분과 선암종에 합당한 부분이 혼재하는 바 선암의 요소를 갖는 혼합대세포신경내분비암종으로 분류된다. 대세포신경내분비암종은 외과로 절제된 폐종양 중 약 3% [4], 폐의 신경내분비암종 중 18.5% [2]를 차지하고, 흡연력과 관련되어 있고[1] 남자에게 호발하는 것으로 알려져 있다[5].

대세포신경내분비암종의 술 전 조직학적 진단은 매우 어려워 Doddl 등[5]은 20명 중 4명에서, Mazieres 등[6]은 18명 중 3명에서 이뤄졌고 대부분 술 후에 진단되었다. 치료는 광범위한 임파선 절제와 동반한 폐절제가 첫 번째로 고려된다[7].

국내에서는 3예가 보고되는 등[8] 임상적으로 드물게 발표되어 차이가 다양하나 여러 문헌에 의하면 대세포신

경내분비암종의 예후는 대체로 불량하다. 87명의 환자를 대상으로 한 Takei 등[4]의 경우 5년 생존율은 57%로 같은 기간 분화도가 낮은 다른 비소세포암종의 경우와 큰 차이는 없었으나 I기 환자의 경우 67%로 88%인 분화도가 낮은 비소세포암종, 92%인 대세포암종의 경우보다 예후가 불량하다고 하였고 Zacharias 등[7]의 경우 47%, Mazieres 등[6]의 경우 1년 생존율을 27%로 보고하였다. 혼합대세포신경내분비암종과 대세포신경내분비암종의 예후비교를 할 수 없지만 Ruffini 등[9]은 조직학적으로 단일암종의 경우보다 혼합암종의 경우 예후가 불량하다고 하였다. 대세포신경내분비암종의 경우 혈관과 림프관 전이를 주로 하고 조기에 뇌, 간, 뼈, 부신 등으로 전이가 되는 것으로 보고되고 있는데[6] 혼합대세포신경내분비암종인 우리의 경우 수술 후 1달 안에 뇌, 간, 뼈로 전이가 이뤄진 점에서 부합한다 하겠다.

임상적으로 불량한 예후를 갖는 혼합대세포신경내분비암종을 포함해 대세포신경내분비암종의 수술치료결과 및 보조 항암치료, 방사선 치료에 대한 논의는 정확히 알지 못하며 앞으로 추가 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. *Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of*

- criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid*. Am J Surg Pathol 1998;22:934-44.
3. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumors*. In: Travis WD, Colby TC, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *World Health Organization. International histological classification of tumours*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999:40-1.
4. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A clinicopathologic study of eighty-seven cases*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:285-92.
5. Doddoli C, Barlesi F, Chetaille B, et al. *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: An aggressive disease potentially treatable with surgery*. Ann Thorac Surg 2004;77:1168-72.
6. Mazieres J, Daste G, Molinier L, et al. *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases*. Lung Cancer 2002;37:287-91.
7. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. *Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: Prognosis after complete resection and systemic nodal dissection*. Ann Thorac Surg 2003;75:348-52.
8. Kim YJ, Kim BK. *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:311-4.
9. Ruffini E, Rena O, Oliaro A, et al. *Lung tumors with mixed histologic pattern. Clinico-pathologic characteristics and prognostic significance*. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:701-7.

=국문 초록=

혼합대세포신경내분비암종은 매우 드문 폐암으로, 조직학적으로 대세포신경내분비암종의 종양세포 외에 선암종, 편평세포암종, 거대세포암종 혹은 방추상암종의 구성세포를 포함한다. 저자는 간헐적 흉부 동통을 호소하는 44세 남자환자가 우측 중폐야의 폐종양으로 내원하여 시행한 우측 폐전적출술과 중격동 림프절 광청술 후 병리에서 선암종의 요소를 갖는 혼합대세포신경내분비암종이 진단되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 1. 폐종양
2. 신경내분비암종