

대세포 신경내분비암

-1례 보고-

김 연 수* · 류 지 윤* · 김 민 경** · 장 우 익* · 김 욱 성*

=Abstract=

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung

- A case report -

Yeon soo Kim, M.D.*, Ji Yoon Ryoo, M.D.*, Min Kyung Kim, M.D.**

Woo Ik Chang, M.D.*, Wook Sung Kim, M.D.*

The large cell neuroendocrine carcinoma is uncommon and its diagnostic criteria was recently established as pulmonary neuroendocrine carcinoma. A 74-year-old man who was a heavy smoker without symptoms was presented with a lung mass in right lower lobe. He was diagnosed as having large cell neuroendocrine carcinoma by needle biopsy. He was treated with right lower lobe lobectomy and mediastinal lymph node dissection. We experienced one case of large cell neuroendocrine carcinoma of lung and report it with reference.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:909-13)

Key words : 1. Lung neoplasm
2. Neuroendocrine neoplasm
3. Carcinoma, large cell

증 례

환자는 남자 74세로 평소 건강하게 지냈고 과거력상 50pack year의 심한 흡연자이며, 형이 폐암으로 사망한 가족력이 있었다. 건강검진위해 시행한 흉부단층촬영 사진상 우하엽에 커다란 종양 소견을 보였다(Fig. 1). 흉부단층촬영을 시행하였으며, 우하엽에 장경 6.2cm의 소엽으로 갈라지는 양상(lobulating contour)을 보이는 종양(Fig. 2)이 있었다. 폐실질에 전이성 결절은 없었으며, 종격동의 기관 전방(pretracheal

portion)에 단경 6mm의 작은 림프절이 관찰되었고, 간이나 부신, 골격의 전이 소견은 없었다. 기관지 내시경 검사에서 우측 중엽의 기관지 입구부터 기관지 점막이 작은 결절양의 붉은 빛깔을 띠는 병변이 있었다. 중엽 외측 소엽기관지의 입구가 좁아져 거의 폐쇄된 소견을 보여서 생검을 시행하였으나, 조직검사상 암을 시사하는 소견은 없었다. 종양에 경피적 세침 생검술을 시행하였으며, 조직검사서 대세포 신경내분비암으로 진단되었다. 골 동위원소 촬영에서 특이 소견 없었으며, 폐기능 검사는 FVC(forced vital capacity) 4.07L,

*인제대학교 의과대학 일산백병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular surgery, Ilsan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

**인제대학교 의과대학 일산백병원 병리학 교실

Department of Thoracic and Pathology, Ilsan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

논문접수일 : 2002년 9월 23일 심사통과일 : 2002년 10월 15일

책임저자 : 류지윤(411-706) 경기도 고양시 일산구 대화동 2240, 일산백병원 흉부외과학교실. (Tel) 031-910-7366, (Fax) 031-910-7614

E-mail : ctsrjy@ilsanpaik.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

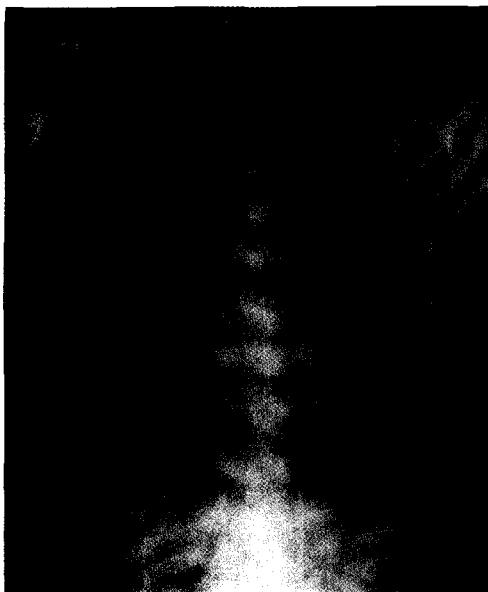


Fig. 1. Chest radiograph shows large mass in the right lower lung zone.

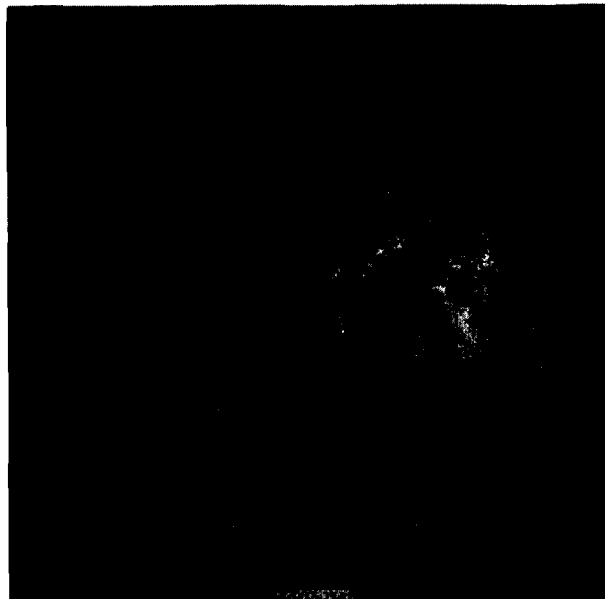


Fig. 3. Gross finding of the specimen showing centrally located mass encasing the bronchial tree, with slightly lobulating contour and multifocal necrosis.

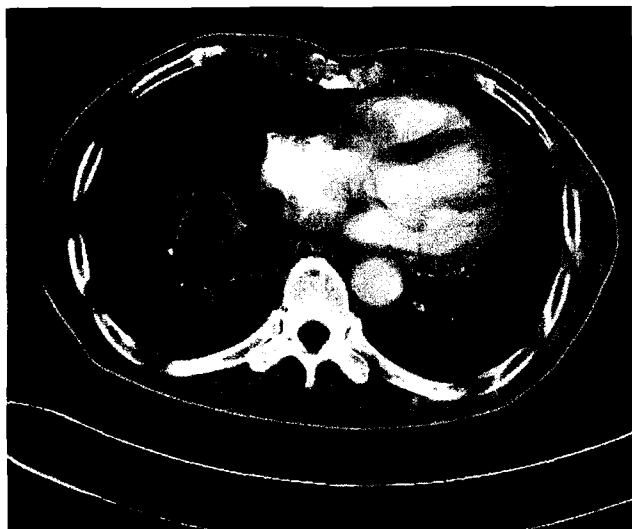


Fig. 2. Chest CT scan shows a lobulating contour mass in right lower lobe.

FEV1(forced expiratory volume in 1 second) 2.76L, MVV(maximal voluntary ventilation) 102%였다. 환자는 임상적으로 T2N0M0 병기 Ib로 수술치료를 시행하였다.

수술은 기관 삽관 후 좌측 측와위를 취한 후, 우측 후측방 개흉술로 제5번 늑간사이를 통해 개흉하였다. 수술 소견은 우하엽의 벽측 늑막 유착이 심하였고 우하엽에 4×5×7cm의 종괴가 있었다. 벽측 늑막에 회색의 결절이 있어 동결절편검사(frozen biopsy)를 시행하였으며 암세포는 없었다. 우하엽 절제 및 종격동 림프절 광청술을 시행하였고 수술을 마쳤다.

기관의 절단면에서 암세포는 없었다.

절제된 종양의 절단면은 황갈색이며 괴사가 동반되었으며, 종양의 크기는 7.3×5×4cm였다(Fig. 3). 혈관이나 림프관에 암색전은 없었고, 장측 늑막을 침범하지 않았다. 절제된 림프절에서도 암전이 소견은 없었다. 광학현미경 검사에서 종양은 상피성 또는 선암성 분화를 보이지 않고, 광범위한 중심성 괴사와 함께 다형성이 심한 거대한 종양세포들의 책상 배열을 특징으로 하는 전형적인 대세포 신경내분비 암종의 조직학적 양상을 보였다(Fig. 4A). 대부분의 종양 세포들은 풍부한 호산성의 세포질과 뚜렷한 한 개 또는 여러 개의 핵인을 보였으며, 빈번한 세포자멸사와 함께 높은 세포분열능을 보여, 고배율 시야 열 개(10 high-power fields:HPF)에서 20 개 이상의 세포분열이 관찰되었다(Fig. 4B). 면역조직화학 검사에서 최고 80%의 종양 세포들이 Ki-67(MIB1)과 cyclin A에 양성 반응을 보여 매우 높은 증식능을 가졌음을 확인할 수 있었으며, 신경내분비 분화의 표지자인 synaptophysin과 CD56에 미만성, 산재성으로 양성 반응을 보였다(Fig. 4C). 원발성 폐암에서 조직학적 아형과 무관하게 높은 비율로 TTF(Thyroid transcription factor)에 대한 양성 반응을 보인다는 점을 고려하여, 최근에는 TTF가 폐의 원발성 종양과 전이성 종양을 감별하는 데 유용하게 응용되고 있다. 본 증례 역시 TTF에 미만성으로 강한 양성 반응을 보여 폐의 원발성 신경내분비 암증을 확인할 수 있었다(Fig. 4D). 또한 위장관간질종양 외에 폐의 소세포암종도 c-kit(CD117)에 양성 반응을 보인다고 알려져 있는 바, 본 증례에서도 c-kit(CD117)

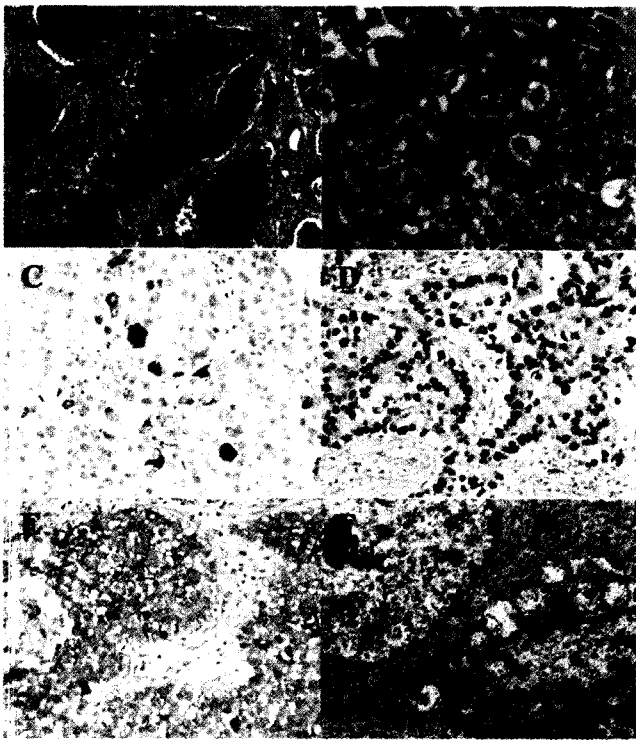


Fig. 4. Large cell neuroendocrine carcinoma showing (A) organoid, palisading pattern with extensive necrosis (H&E, $\times 100$) and (B) marked cellular pleomorphism, prominent nucleoli, abundant cytoplasm and frequent mitoses (arrow) (H&E, $\times 400$). Positive immunohistochemical stains for (C) synaptophysin ($\times 200$), (D) TTF ($\times 200$), and (E) c-kit (CD117) ($\times 200$) are shown. Electron microscopy (F) reveals a few membrane-bound neurosecretory granules in most pleomorphic tumor cells (arrow) (original magnification, $\times 5,000$).

에 대한 미만성의 강한 양성 반응을 확인할 수 있었다(Fig. 4E). 전자현미경 검사에서도 종양 세포들의 세포질내에 산재한 과립막에 둘러싸인 소수의 신경내분비 과립들이 관찰되었다(Fig. 4F).

이상 대세포 신경내분비암 pT₂N₀M₀로 병기는 Ib로 진단되었다. 환자는 추가적인 치료는 시행하지 않았으며, 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

대세포 신경내분비암은 최근에 분류된 암종으로 폐의 신경내분비암에 속한다. 폐의 신경내분비암은 기관지 점막에 정상적으로 존재하는 쿨치츠키 세포(Kulchitsky's cells)에서 기원한다. 신경내분비암은 동일한 성상이 아니며, 정형 카르시노이드(typical carcinoid), 비정형 카르시노이드(atypical carcinoid), 소세포암(small cell carcinoma)의 세가지 범주로 나

누어진다. 그러나 형태학적으로 생물학적으로 세 범주로 분류되지 않는 신경내분비암이 발견되었다. 새로운 신경내분비암은 형태적으로 비정형 카르시노이드와 소세포암의 중간에 해당되는 특징을 가지고 있다. 여러 연구자들이 다양한 용어로 이 암을 명명하였고, 때로는 분화가 나쁜 비소세포암으로 오인하기도 하였다. 1991년 Travis 등¹⁾이 이 암종을 폐에서 발생한 신경내분비암의 4번째 분류로, 대세포 신경내분비암이라고 명명할 것을 제안하였다. 대세포 신경내분비암은 (a) 광학현미경 하에서 신경내분비암의 특징을 보이고, (b) 세포가 크며, 다각형 형태(polygonal shape)이고, 낮은 핵액질간 비율(low nuclear-cytoplasmic ratio)을 갖고, 결이 거친 핵 안의 염색질(chromatin)이 있으며, 인(nucleolus)을 빈번히 갖고 있고, (c) 유사분열 빈도가 높고($>10/10$ high-power fields:HPF), 괴사를 빈번히 동반하고, (d)면역화학 염색 또는 전자현미경 검사에서 신경내분비암의 특징을 보인다고 하였다¹⁾.

WHO(the world health organization)에서는 폐의 대세포 신경내분비암을 대세포암의 변종 중의 하나로 분류하였다. 따라서 대세포 신경내분비암은 신경내분비암이면서 대세포암의 범주에 속한다.

신경내분비암은 낮은 등급(low grade)인 정형 카르시노이드, 중간 등급(intermediate grade)인 비정형 카르시노이드, 높은 등급(high grade)인 대세포 신경내분비암과 소세포암의 4가지로 분류된다. 정형 카르시노이드는 유사분열이 $<2/2\text{mm}^2$ 이고, 괴사가 없다. 괴사가 있거나, 유사분열 수가 $2\sim10/2\text{mm}^2$ 이면 비정형 카르시노이드로 분류하였다. 유사분열 수가 $>10/2\text{mm}^2$ 이면 높은 등급(high grade)이다²⁾. 신경내분비암의 정의를 새롭게 함으로써, 분류를 보다 명확히 하였으며 재현성을 높였고, 분류되지 않는 신경내분비암을 줄였다²⁾. 이 정의를 적용할 경우, 정형 카르시노이드와 비정형 카르시노이드 간($p<0.001$), 그리고 비정형 카르시노이드와 대세포 신경내분비암 간($p<0.001$)에 통계적으로 의미있는 생존율의 차이를 얻을 수 있었다. 그러나 대세포 신경내분비암과 소세포암 사이에는 통계적으로 의미있는 생존율의 차이는 없었다²⁾.

대세포 신경내분비암의 빈도는 몇몇 논문에서 보고 되었다. 수술로 절제된 폐암의 2.4%(50/2070)³⁾~2.9%(22/766)⁴⁾를 차지하는 것으로 보고 되었다. 근치적 수술을 받은 비소세포암에서 1.6%(11/680)³⁾, 폐에서 발생한 신경내분비암의 18.5%(37/200)²⁾, 대세포암의 42%(50/119)³⁾의 빈도를 차지하는 것으로 보고되었다. 이 암은 흡연력과 관련된 것으로 알려졌다. Travis 등¹⁾에 의하면 다섯 명의 모든 환자가 심한 흡연자였다. 진단시 평균 연령은 63~70세^{4,5,6)}였다. 남녀의 발생 빈도는 남자가 많은 것으로 보고 되었다^{4,5,6)}. 종양은 폐중심 부위(28%)와 폐주변 부위(72%) 모두에서 발생되며, 비소세포암에

서의 발생위치와 유사한 양상을 나타내고 있다³⁾. 진단 당시 림프절 전이는 27~41%에서 동반되었다. Jung 등⁵⁾은 11례의 대세포 신경내분비암의 방사선 소견을 분석하였는데, 모두에서 중앙내 석회화는 없었다. 컴퓨터 단층 촬영에서 괴사가 73%(8/11)에서 관찰되었으나, 조직검사에서는 전례에서 괴사가 동반되었다.

대세포 신경내분비암은 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다. Jiang 등⁴⁾은 수술 절제를 시행한 22례의 대세포 신경내분비암을 분석하였다. 17례에서 추적관찰이 되었으며 I기가 8명, IIIa기가 9명이었다. 추적관찰이 가능했던 17례와 동일 기간에 수술절제를 받은 비소세포암 161례(편평상피암 57례와 선암 104례; I기가 74례이고 IIIa기가 87례)의 5년생존율을 비교하였다. 각각 44.8%와 54.4%로 대세포 신경내분비암이 통계적으로 생존율이 나쁘다고 하였다($p=0.046$).

Dresler 등⁶⁾은 대세포 신경내분비암 환자로 수술을 시행한 40명을 대상으로 분석하였다. 병기 I,II,III기와 IV기 사이에서 통계적으로 유의한 생존율의 차이가 있었으나, 병기 I, II기와 III기 간에는 통계적인 유의한 차이가 없었다. 40명의 환자 중 26명이 비소세포암의 I기에 해당하였으며, 수술 후 보조적 항암제치료를 시행한 9명과 시행하지 않은 17명의 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. I기 환자의 5년 생존율은 18%로, 동일기간 비소세포암 I기로 수술 치료를 받은 136명의 5년 생존율 57%보다 나쁘다고 하였다. 그러나 이 논문은 대세포 신경내분비암을 세포분열이 10 HPF에서 5보다 크거나 같은 것을 기준으로 하였는데, 이는 Travis에 의해 제안된 진단에 의하면, 비정형 카르시노이드(2-10 mitoses per 10 HPF)의 일부를 포함하는 것이다. 또한 WHO와 The International Association for the Study of Lung Cancer의 정의에 의하면, 한 증례의 소세포암을 포함하였다²⁾. 따라서 대세포 신경내분비암의 연구라기 보다는 비정형 카르시노이드, 대세포 신경내분비암과 소세포암의 혼합된 암에서 연구한 것이 된다.

Iyoda 등⁷⁾은 대세포암 중에서 73명의 신경내분비암의 특징을 가진 대세포암(large cell carcinoma with neuroendocrine feature: LCCNF)을 분석하였다. 여기에는 대세포 신경내분비암(large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC), 신경내분비 분화를 가진 대세포암(large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation: LCCND), 신경내분비 형태를 가진 대세포암(large cell carcinoma with neuroendocrine morphology: LCCNM)의 세 가지 암종을 포함하며, 각각의 세포형은 50, 9, 14례였다. 신경내분비암의 특징을 가진 대세포암(LCCNF)의 병기별 5년, 10년 생존율은 I기에서 61.9%와 56.8%, II기에서 각각 17.9%, III기에서 각각 16.7%였다. 한명의 환자가 IV기였으며, 술후 4개월에 사망하였다. I기가 II, III기 보다 5년, 10년 생

존율이 통계적으로 유의하게 높았다. I기에서 술 전 혹은 술 후 항암제 치료를 시행한 군과 수술만 시행한 군의 생존율을 비교하였더니, 항암제 치료를 동반한 군의 생존율이 통계적으로 의미있게 높았다. 그러나 II, III, IV기는 생존율에서 의미있는 차이가 없었다. 따라서 진행된 병기의 암에서 조기 암에 비하여 예후가 나쁘고, 보조적인 항암제치료(cisplatin, carboplatin, or cyclophosphamide)는 조기에서는 생존을 증가시키지만, 진행된 병기에서는 생존을 의미있게 증가시키지 않는다고 하였다.

Iyoda 등⁸⁾은 WHO 분류에 따라 진단된 신경내분비암의 특징을 가진 대세포암(LCCNF), 카르시노이드 및 소세포암의 임상적, 생물학적 양상을 분석하였다. 전체 133례였으며, 77례가 신경내분비 특징을 가진 대세포암(LCCNF)이었다. 이중 52례는 대세포 신경내분비암(LCNEC), 9례는 신경내분비 분화를 가진 대세포암(LCCND), 16례의 신경내분비 형태를 가진 대세포암(LCCNM), 정형 카르시노이드가 11례, 비정형 카르시노이드가 14례, 소세포암이 31례였다. 신경내분비 특징을 가진 대세포암(LCCNF)의 5년과 10년 생존율은 각각 32.4%와 29.9%였고, 5년과 10년 무병생존율은 25.6%와 18.6%였다. 이는 비정형 카르시노이드와 비교하여 유의하게 예후가 불량하였으나, 소세포암과는 통계적으로 의미있는 차이가 없었다. 폐의 신경내분비암에서 전체 생존율과 무병생존율에 영향을 주는 요인을 다변수 검증(multivariate analysis)을 시행하여 분석하였다. 신경내분비 특징을 가진 대세포암(LCCNF) 혹은 소세포암, 림프절 전이, 연령이 전체 생존율과 무병 생존율(disease-free survival)에 영향을 준다고 하였다.

Iyoda 등³⁾은 119례의 대세포암을 분석하여 보고하였다. 대세포 신경내분비암(LCNEC)이 50예(42%), 신경내분비 분화를 가진 대세포암(LCCND)이 9례(7.6%), 신경내분비 형태를 가진 대세포암(LCCNM)이 13례(10.9%), 그리고 기존의 대세포암(classic large cell carcinoma(CLCC))이 47례(39.5%)였다. 신경내분비 특징을 가진 대세포암(LCCNF)의 환자가 전형적인 대세포암(CLCC)보다 통계적으로는 유의하지 않지만 림프절 전이가 더 많다고 하였고, 무병생존율은 통계적으로 유의하게 나쁘며, 유사분열의 정도가 통계적으로 유의하게 많다고 하였다.

대세포 신경내분비암은 폐의 신경내분비암의 하나로, 기존의 비소세포암에 비하여 예후가 나쁘다. 또한 신경내분비암 중에서도 임상적, 방사선학적, 형태적 특징이 비정형 카르시노이드와 소세포암의 사이에 놓이며, 예후가 나쁜 등급(high grade)으로 분류된다. 대세포암 중에서도 기존의 정형적 대세포암에 비하여, 신경내분비 특징을 가진 경우 예후가 더 불량한 것으로 보고되고 있다. 그러나 아직 임상적으로 수술 치료결과 및 보조적 항암제, 방사선 치료에 대한 예후는 정

확히 알지 못한 상태이다. 앞으로 추가적인 연구가 필요한
암이라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Travis WD, Linnoila RI, Tskos MG, et al. *Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma*. Am J Surg Pathol 1991;15(6):529-53.
2. Travis WD, Rush W, Flieder B, 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(8):932-44.
3. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. *Clinical characterization of pulmonary Large cell Neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with Neuroendocrine Morphology*. Cancer 2001;91:1992-2000.
4. Jiang SX, Kameya T, Shoji M, et al. *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases*. Am J Surg Pathol 1998;22(5):526-37.
5. Jung KJ, Lee KS, Han J, et al. *Large cell Neuroendocrine carcinoma of the lung: clinical CT, and pathologic findings in 11 patients*. J Thorac Imaging 2001;16:156-62.
6. Dresler DM, Ritter JH, Patterson GA, et al. *Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung*. Ann Thorac Surg 1997;63:180-5.
7. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. *Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features*. Cancer 2001;92:1108-12.
8. Iyoda A, Hiroshima K, Baba M, et al. *Pulmonary large cell carcinoma with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors*. Ann Thorac Surg 2002;73:1049-54.

=국문초록=

대세포 신경내분비암은 드문 질환으로, 최근에 폐의 신경내분비암의 하나로 진단 기준이 확립되었다. 심한 흡연자로 증상이 없는 74세의 남자가 우하엽의 종양을 주소로 내원하였다. 세침 생검을 통해 대세포 신경내분비암으로 진단되었다. 우하엽 절제술과 종격동 림프절 광청술을 시행 받았다. 저자들은 대세포 신경내분비암의 한 예를 치험하였고 문헌고찰과 함께 보고한다.

중심 단어 : 1. 폐 종양
2. 신경내분비암
3. 대세포암