

## 간으로 전이된 소세포암의 면역조직화학적 및 전자현미경 관찰\*

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 이화의학연구소, 해부병리과학교실\*\*  
노선희 · 정규원 · 박재정 · 배서은 · 문일환 · 유 권 · 조민선\*\*

= Abstract =

### The Immunohistochemical and Electron Microscopic Observation of Metastatic Small Cell Lung Cancer of Liver\*

Sun Hee Roh · Kyu Won Chung · Jae Jung Park · Suh Eun Bae  
Il Hwan Moon · Kwon Yoo · Min Sun Cho\*\*

Department of Internal Medicine, Ewha Medical Research Institute, \*\*Pathology, Ewha Womans University  
School of Medicine

Small cell lung cancer accounts for about 20% of all lung cancers. At the time of diagnosis, the majority of patients already have metastasis. The liver is one of the most common sites of distant metastasis of lung cancer. Small cell lung cancer arises from neuroendocrine cells which produce hormone, hormone producing granules can be seen under electron microscope. A 65-year-old male was admitted to hospital because of jaundice and right upper quadrant pain. The chest roentgenogram and chest computed tomography (CT) scan showed a 3 cm mass in right upper lobe with bilateral mediastinal lymphadenopathy and right pleural effusion. The abdomen CT scan revealed multiple masses in the liver with heterogenous pattern suggesting metastatic origin. Though the immunohistochemistry and electron microscopy, he was diagnosed as metastatic small cell lung cancer of liver. We report a case of the Immunohistochemical and Electron Microscopic Observation of Metastatic Small Cell Lung Cancer of Liver.

**KEY WORDS** : Lung cancer · Liver metastasis · The immunohistochemical and electron microscopic observation.

## 서 론

소세포암은 전체 폐암의 20%를 차지하며 빠른 임상

교신저자 : 노선희, 158-710 서울 양천구 목동 911-1

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

전화 : (02) 2677-5211 · 전송 : (02) 2632-0722

E-mail : kwchung@ewha.ac.kr

\*본 증례는 2008년 대한간학회 춘계 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

진행을 보여 진단시 대부분의 환자에서 다발성 전이를 보이는 경우가 많다<sup>1)</sup>. 소세포암의 예후는 performance status, 성별, 병기, 진단 당시 중추 신경계와 간 전이 여부에 따라 결정된다<sup>2)</sup>. 소세포암의 예후는 나빠서, 전체 5년 생존률은 5%로<sup>1)</sup>, extensive-stage의 경우 5년 생존률은 1% 미만이고, limited stage의 경우 평균 생존률은 20개월, 5년 생존률이 20%이다<sup>3)</sup>. 소세포암의 진단은 흉부단순 촬영에서 종괴, 임파선 증대에 의한 종격동

확대, 무기폐, 폐렴, 흉수 등의 소견이 보이며, 흉부 단순 촬영상 특별한 소견 없어도 폐암이 의심될 시 기관지 내시경, 흉부 전산화 단층 촬영을 통해 진단할 수 있다. 또한 폐 조직 검사를 통해 폐암 유형을 알 수 있다<sup>1)</sup>. 소세포암은 호르몬을 분비하는 신경내분비 세포로 구성되어 있어, 전자 현미경으로 관찰시 호르몬을 분비하는 과립들을 확인할 수 있다. 최근 저자들은 간으로 전이된 소세포암을 전자 현미경으로 관찰하여 보고하는 바이다.

## 증 례

환자: 현○림, 65세 남자.

주소: 우상복부통증 및 황달, 구역, 구토.

현병력: 파킨슨 병으로 치료 중이던 자로 내원 일주일 전부터 시작된 우상복부 통증과 황달을 주소로 내원하였다. 수개월전부터 전신 쇠약감이 있었으며 구역, 구토가 있었고, 체중감소는 없었다.

과거력: 당뇨, 고혈압, 결핵, 간염 등의 병력은 없었다.

사회력: 30갑년의 흡연력을 가지고 있으며 음주력은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 혈압 120/70mmHg, 맥박수 100회/분, 체온 36.4°C이었다. 두경부 소견에서 눈 공막에 황달이 있었으며, 목 주위에 만져지는 림프절은 없었다. 청진상 호흡음은 정상이었다. 복부 촉진상 간종대가 있었으며, 비장종대는 없었다. 우상복부 압통이 있었으나 반발통은 없었으며, 장음은 정상이었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 5,600/mm<sup>3</sup>, 혈색소 16.1 g/dL, 헤마토크리트 46.4 %, 혈소판 289,000/

mm<sup>3</sup>였다. 혈액응고 검사 PT 12.1 sec, aPTT 27.3sec 이었으며 혈침속도 35mm/hr, CRP 8.0mg/dL이었다. 혈청 생화학검사에서 BUN 21mg/dL, Creatinine 1.0 mg/dL, 총 단백 7.0g/dL, 알부민 4.1g/dL, AST 210 IU/L, ALT180 IU/L, 총 빌리루빈 1.5mg/dL, 간접 빌리루빈 0.9mg/dl, ALP 942 IU/L, GGT 490 IU/L이었다. AFP 3.9ng/mL로 정상이었으며, NSE 370ng/mL 이상, CEA 50.5ng/dL로 증가된 소견 보였다. HBsAg 음성, anti-HBs 음성이었고, C형 간염 항체도 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 단순 촬영에서 우측 폐문 주위에 국소적인 무기폐와 감별되지 않는 단괴가 관찰되었다(그림 1). 흉부 전산화 단층 촬영에서 우상엽에 3cm의 종괴, 양측성 종격동 임파선 증대 및 우측 흉막 삼출이 관찰되었다(그림 2A). 복부 전산화 단층 촬영에서 간종대와 더불어 간실질에 광범위한 침윤을 보이는 다발성 전이성 병변들이 관찰되었다(그림 2B).

병리 소견: 간 조직검사를 시행하였으며 광학현미경 검사에서 종양세포는 전반적으로 큰세포들로 이루어져 있었고 다형성이 심하고 분화가 나쁜 세포들로 이루어져 있으며 유사분열을 보였다(그림 3). 면역조직화학염색에서 CEA, cytokeratin(CK)7, neuron specific enolase (NSE)s에 강한 양성 반응을 보였고, CK20, TTF-1에는 음성으로 나와 폐에서 기인하는 신경내분비성 소세포암의 형태를 보였다(그림 3B, 3C). 전자현미경에서는 뚜렷하고 큰 핵소체와 함께 큰 타원형 또는 불규칙한 모양의 핵 및 상대적으로 적은 세포질의 세포들이 관찰되었고, 그 세포질 내에 전자 고밀도성의 불규칙한 모양의 과립 및 미토콘드리아들이 관찰되었다. 괴사된 암세포내에

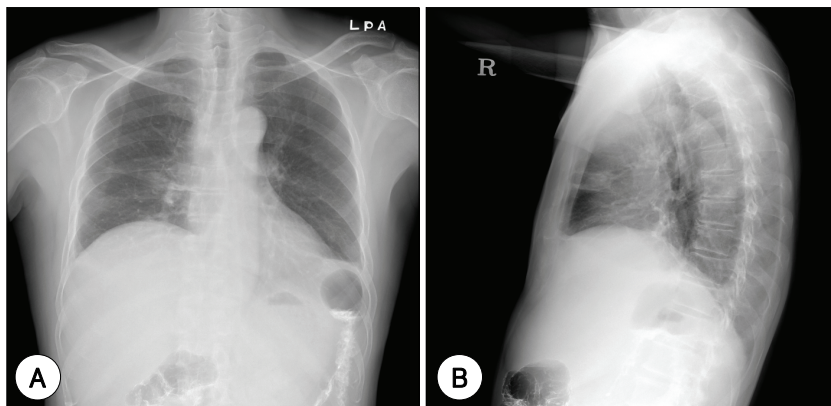


Fig. 1. 흉부 단순 촬영. 흉부 단순 촬영상 우측 폐문 주위에 국소적인 무기폐와 감별되지 않는 단괴가 관찰되었다.

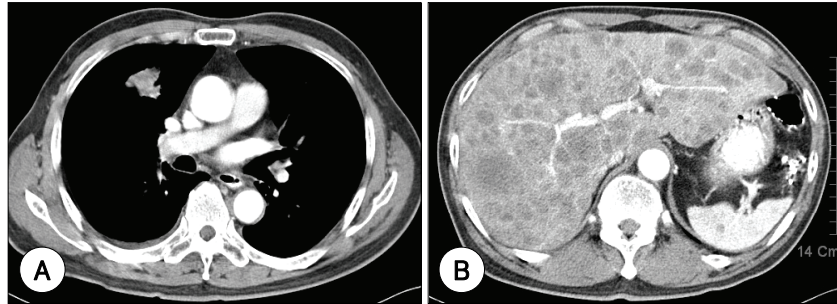


Fig. 2. 흉부 전산화 단층 및 복부 전산화 단층 촬영. 흉부 전산화 단층 촬영에서 우상엽에 3cm의 종괴, 양측성 종격동 임파선 증대 및 우측 흉막 삼출이 관찰되었다(A). 복부 전산화 단층 촬영에서 간종대와 더불어 간실질에 광범위한 침윤을 보이는 다발성 전이성 병변들이 관찰되었다(B).

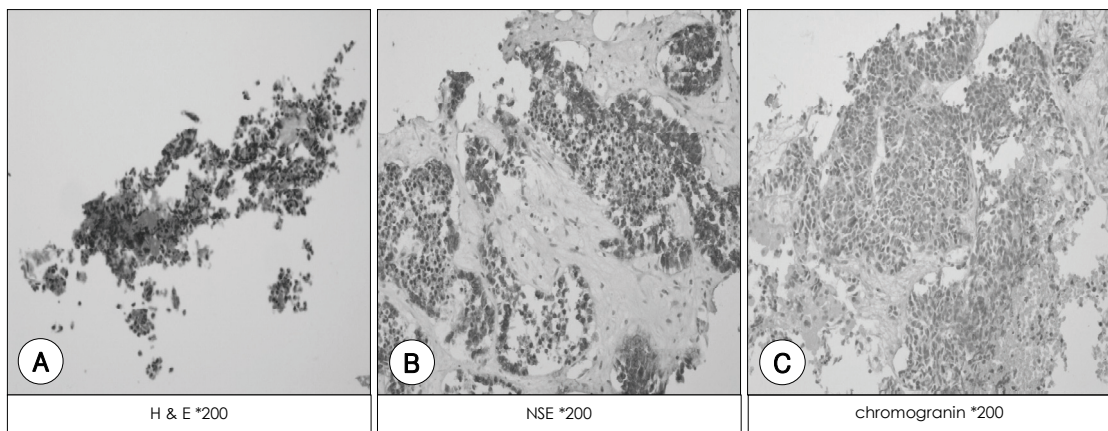


Fig. 3. 조직 병리 검사. 간조직검사 및 광학현미경 검사에서 전반적으로 큰세포들로 이루어져 있고, 다형성이 심하고 분화가 나쁜 세포들이 관찰되었으며(A), 면역조직화학염색으로 신경내분비성 소세포포암(NSE+, chromogranin+)이 확인되었다(B, C).

서 picnotic 세포들과 함께 지방질 과립들을 볼 수 있었으며, 길고 얇아진 암세포 혈관 및 세포질과 함께 타원형의 핵들이 관찰되었다(그림 4).

치료 및 경과 : 간으로 전이된 소세포포암을 진단하였으며, 치료 계획 중 연고지 관계로 전원되었다.

### 고 찰

소세포포암은 전체 폐암의 20%를 차지하며, 빠른 임상 진행을 보여 진단시 대부분의 환자에서 다발성 전이상태를 보이는 경우가 많아 진단 당시 70%에서 진행성 병기로 예후도 좋지 않다<sup>1)</sup>. 간은 폐암에서 전이가 될 수 있는 흔한 장기지만 이로 인하여 증상이 나타나는 경우는 드물다. 간으로 전이 여부가 예후결정의 중요 인자가 된다<sup>4)5)</sup>.

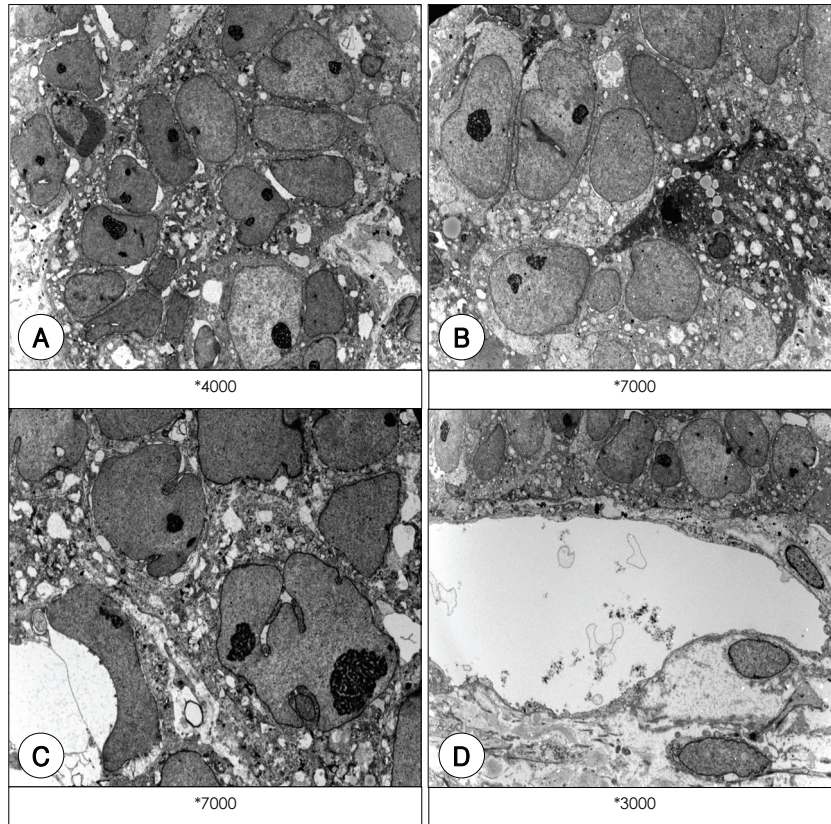
간 전이가 있는 경우 우상 복부 통증, 오심, 구토, 소화 불량, 황달 등의 증상이 나타나고, 이학 검사상 간종대 및

우상복부 압통이 나타날 수 있다. 혈액 검사상 alkaline phosphatase와 transaminases의 상승, 간스캔, 복부 초음파나 복부 단층 촬영상 간내 전이 소견이 보인다<sup>6)</sup>.

폐암은 췌장 혹은 간실질, 간문 림프절을 따라 전이가 되어 담도 폐색을 유발하게 된다<sup>4)7)8)</sup>. 이 확산된 간 전이로 간 외 협착으로 인한 황달이 나타날 수 있다. 황달이 동반된 경우 광범위한 간전이가 있는 경우가 많아 예후가 나쁜 것으로 되어 있으며, 전신 항암 주사 치료로 폐색이 호전되어 증상 완화에 도움이 되는 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>.

광학 현미경에서 소세포포암은 타원형의 길게 주행하는 오트밀 모양의 핵과 적당량의 단형 염색질이 관찰된다. 또한 내분비 세포암 혹은 기관 모양의 암에서 보이는 얇은 혈관을 포함한 섬세한 기질이 동반된 sheets, nests, trabeculae 소견을 보인다<sup>9)</sup>. 흔하지 않은 말초 암일수록 섬유화된 기질과 염증세포를 포함한 nests들이 많이





**Fig. 4.** 전자현미경 검사. 전자현미경 검사에서 크고 타원형의 모양을 지닌 핵들로 이루어져 있으며 상대적으로 적은 세포질 및 미토콘드리아와 과립들을 지니고 있는 암세포들이 관찰되었다(A). 암세포내에 picnotic nucleus와 지방과립들이 관찰되었으며(B), 고배율에서 불규칙한 모양을 보이는 핵 및 세포질에서 다양한 과립들이 관찰되었다(C). 가늘고 긴 벽을지닌 혈관이 세포질을 관통해서 암세포 아래쪽을 둘러싸고 있으며, 타원형의 핵들이 세포질에서 관찰되었다(D).

보인다<sup>10)</sup>. 세포들은 세포 주기에 따라 크기가 매우 다양하며, 노화가 진행된 세포일수록 수축되고, 핵이 응축되어 있다. 응집된 핵, 고르고 섬세한 과립 모양의 염색질, 빈약한 세포질로 구성된 중간 크기의 암세포들이 결합조직 사이에 불규칙하게 분포되어 있다. 유사 분열이 많이 관찰되고, 핵이 불명료하게 관찰되며, salt and pepper라 불리는 섬세한 과립핵이 보이는 것이 특징이다. 대개는 세포직경은 21  $\mu\text{m}$  이하이다. 때때로 luminal PAS-D 양성 물질이 포함되어 있는 Rosettes라 불리는 미세한 선들이 나타나기도 한다. Rosettes는 기관 모양의 암에서 소세포암에 이르는 모든 종류의 신경 내분비 암에서 보이는 것으로, 신경내분비 분화도를 알려주는 표지자가 된다<sup>11)</sup>. 소세포암 세포에서는 유사분열이 많이 관찰되고, 단세포 괴사는 물론 넓은 범위의 괴사도 관찰된다. 괴사된 부위는 푸른색의 DNA 과편으로 인해 혈관벽이 염색되기도 하는데 이를 Azzopardi phenomenon

이라고 한다.

면역 조직 화학 염색시 소세포암은 신경내분비 표지자에 양성 반응을 보이는 경우가 많다. 대표적으로 단일 클론 항체를 이용한 파라핀 절편 면역 조직 화학 검사상 neuroendocrine surface를 나타내는 CD56(neural cell adhesion molecule, NCAM)이 양성 반응을 보인다. 또한 Neuroendocrin granule을 나타내는 Chromogranin, Epithelial을 나타내는 Keratin, CEA, epithelial membrane antigen(EMA), Proliferation을 나타내는 Ki-67, proliferating cell nuclear antigen(PCNA), CD 57 (Leu 7), NSE(neuron specific enolase)에 양성을 나타낸다. 때때로 vimentin, Somatostatin, bombesin에 양성 반응을 보인다. 반면에, epidermal growth factor receptor(EGFR). Leukocyte common antigen에 음성을 보인다<sup>12)13)</sup>.

비소세포암의 3분의 1에서도 한 개 이상의 신경내

분비 표지자에서 양성 소견이 나타나며, 항암 치료를 받은 비소세포폐암 3기 혹은 4기 환자들에서 신경내분비 표지자에 양성 소견을 보인 군에서 생존률이 더 높다고 보고된 연구도 있다<sup>16)</sup>. 따라서 소세포암 진단에 있어 면역조직화학 표지자는 특수도와 민감도가 낮고, 소세포암에서도 신경분비 과립들이 없는 경우가 있어 통상적으로 조직학 및 세포학 검사가 필요한 것을 알 수 있다.

전자 현미경상 핵은 전형적인 염색질 패턴 없이 다양한 크기의 염색질이 밀집되어 있다. 세포의 경계는 명확하지 않으며, 세포끼리 근접해 있어 부착반에 의한 세포 간극 부착은 없다. 미토콘드리아, 소포체, 세포질은 소량인데 반해 많은 양의 유리 리보솜이 있다<sup>17-19)</sup>. 직경 120 nm가량되는 신경분비 과립들이 세포막에 붙어 과립과 세포막 사이에 halo가 보인다. 소수의 암에서는 신경 분비 과립들이 보이지 않기도 한다<sup>10)20)</sup>.

본 증례 환자의 경우 황달과 우상복부 통증을 주소로 내원하여 시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서 우상엽에 종괴가 관찰되고, 복부 전산화 단층 촬영에서 간종대와 더불어 간실질에 광범위한 침윤을 보이는 다발성 전이성 병변들이 관찰 되어 간 조직 검사를 시행하였다. 간 조직 검사상 광학현미경 검사에서 종양세포는 전반적으로 큰 세포들로 이루어져 있었고 다형성이 심하고 분화가 나쁜 세포들로 이루어져 있으며 유사분열을 보였다. 면역조직화학염색에서 CEA, cytokeratin(CK)7, neuron specific enolase(NSE)에 강한 양성 반응을 보였고, CK20, TTF-1에는 음성으로 나와 폐에서 기인하는 신경내분비성 소세포암의 형태를 보였다. 전자현미경에서는 뚜렷하고 큰 핵소체와 함께 큰 타원형 또는 불규칙한 모양의 핵 및 상대적으로 적은 세포질의 세포들이 관찰되었고, 그 세포질 내에 전자 고밀도성의 불규칙한 모양의 과립 및 미토콘드리아들이 관찰되었다.

## 요 약

소세포암은 전체 폐암의 20%를 차지하며, 빠른 임상 진행을 보여 진단시 대부분의 환자에서 다발성 전이상태를 보이는 경우가 많다. 간은 폐암에서 전이가 될 수 있는 흔한 장기다. 소세포암의 경우 호르몬을 분비하는 신경내분비 세포에서 기원하기 때문에 특징적인 면역 조직학적 소견과 호르몬을 분비하는 과립이 보이는 전자 현미경 소견으로 진단할 수 있다. 저자들은 황달과 복부 통

증을 주소로 내원하여 간으로 전이한 소세포암을 진단 받은 환자의 전자 현미경 소견을 경험하였기 때문에 증례 보고 하는 바이다.

**중심 단어 :** 전이성 소세포 폐암 · 전자 현미경.

## References

- 1) Minna JD : *Neoplasms of the lung. Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol. 17<sup>th</sup> ed. New York : McGraw-Hill 2008 ; 1 : 551-562*
- 2) *Estimated new cases and deaths from lung cancer (non-small cell and small cell combined) in the United States in 2008 American Cancer Society : Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, Ga : American Cancer Society.*
- 3) Waun Ki Hong, Anne S. Tsao : *Lung Carcinoma : Tumors of the Lungs. Merck Manual Professional Edition, Online edition 2008.3*
- 4) Mulshine JL, Makuch RW, Johnston-Early A, Matthews MJ, Carney DN, Ihde DC, et al : *Diagnosis and significance of liver metastasis in small cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 1984 ; 2 : 733-741*
- 5) Shinkail T, Sakurail M, Eguchil K, Sasakil Y, Tamural T, Fujiwara Y, et al : *Prognostic factors in small cell lung cancer : multivariate analysis in th National Cancer Center Hospital (Japan). Jpn J Clin. Oncol 1989 ; 19 : 135-141*
- 6) Myszor MF, Record CO : *Primary and secondary malignant disease of the liver and hepatic failure. J Clin Gastroenterol 1991 ; 12 : 441-446*
- 7) Howe HR, Hansen FJ, Alberston DA : *Metastatic oat cell carcinoma of the lung producing extrahepatic bile duct obstruction. South Med J 1985 ; 78 : 1398-1399*
- 8) Johnson DH, Hainsworth JD, Greco FA : *Extrahepatic biliary obstruction caused by small-cell lung cancer. Ann Intern Med 1985 ; 102 : 487-490*
- 9) Colby T, Koss M, Travis W : *Atlas of tumor pathology. Tumors of the Lower respiratory tract. Third Series, Fascicle 13, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology 1995 ; 235-257*
- 10) Nomori H, Shimosato Y, Kodama T, Morinaga S, Nakajima T, Watanabe S : *Subtypes of small cell carcinoma of lung : Morphometric, ultrastructural and immunohistochemical analyses. Hum pathol 1986 ; 17 : 604-613*
- 11) Jiang SX, Kameya T, Shoji M, Dobashi Y, Shinada J, Yoshimura H : *Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. A histologic and immunohistochemical study*

- of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 526-537
- 12) Wilbur AF : *Diagnosis of Lung cancer : Pathology of Invasive and Preinvasive Neoplasia*. CHEST 2000 ; 117 : 80-89
  - 13) Sarker AB, Hoshida Y, Akagi S, Hayashi K, Murakami I, Jeon HJ, et al : *An immunohistochemical and ultrastructural study of case of small-cell neuroendocrine carcinoma in the ampullary region of the duodenum*. *Acta Pathol Jpn* 1992 ; 42 : 529-535
  - 14) Bolen JW, Thorning D : *Histogenetic classification of lung carcinomas. small cell carcinomas studied by light and electron microscopy*. *J Submicrosc Cytol* 1982 ; Jul 14 (3) : 499-514
  - 15) Auerbach O, Frasca JM, Parks VR, Carter HW : *A comparison of World Health Organization (WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy*. *J Cancer* 1982 ; 10 : 2079-2088
  - 16) Schleusener J, Tazelaar H, Jung S, Cha S, Cera P, Myers J, Creagan E, et al : *Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy treated nonsmall cell lung carcinoma*. *Cancer* 1996 ; 77 : 1284-1291
  - 17) Obiditsch-Mayer I, Breitfellner G : *Electron microscopy in cancer of the lung*. *J Cancer* 1968 ; 21 : 945-951
  - 18) Huge E, Hansen M, Hirsch FR : *Electron microscopic sub-classification of small cell carcinoma of the lung*. *Acta Pathol Jpn* 1983 ; Jul 33 (4) : 671-681
  - 19) Mooi WJ, Dingemans KP, Van Zandwijk N : *Prevalence of neuroendocrine granules in small cell lung carcinoma. Usefulness of electron microscopy in lung cancer classification*. *J Path* 1986 ; May 149 (1) : 41-47
  - 20) Mackay B, Ordonez N, Bennington J, Dugan C : *Ultrastructural and morphometric features of poorly differentiated and undifferentiated lung tumors*. *Ultrastruct Pathol* 1989 ; 13 : 561-571