

# 다발성 골전이를 동반한 진행된 원발성 반지세포 폐암종(Primary Signet Ring Cell Carcinoma of Lung) 1예

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실, <sup>1</sup>병리학교실

신도현, 김형일, 임선교, 이승원, 정연무, 최영인, 신승수, 박주현, 오윤정, 박광주, 황성철, 박래웅<sup>1</sup>, 심 철<sup>1</sup>

## A Case of Primary Signet Ring Cell Carcinoma of Lung with Multiple Bone Metastasis

Do Hyun Shin, M.D., Hyoung Il Kim, M.D., Seon-Kyo Lim, M.D., Seung Won Lee, M.D., Youn Mu Jung, M.D., Young In Choi, M.D., Seung Soo Sheen, M.D., Joo Hun Park, M.D., Yoon Jung Oh, M.D., Kwang Joo Park, M.D., Sung Chul Hwang, M.D., Rae Woong Park, M.D.<sup>1</sup>, Shim Chul, M.D.<sup>1</sup>

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, <sup>1</sup>Department of Pathology Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Signet ring cell carcinoma of lung is a unique variant of mucin producing adenocarcinoma which is characterized by abundant intracellular mucin accumulation. Only a few cases of primary signet ring cell carcinoma of lung have been reported in the world wide literature. And we have, recently experienced one case of primary signet ring cell carcinoma of lung. A 55 years old man was evaluated for paralysis of lower extremities and was found to have lung cancer in the left upper and lower lobe with pleural, multiple spinal, bone and liver metastases. Signet ring tumor cells were revealed by cytologic examination of pleural fluids. And there were no evidence of signet ring cell carcinoma of other organs. Primary signet ring cell carcinoma of lung seems to have an aggressive behavior and therapeutic modalities could be different from those for signet ring cell carcinomas from other organs. Therefore it is important to separate primary signet ring cell adenocarcinoma of lung from metastatic tumors. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:594-598)

**Key words** : Signet ring cell carcinoma, Lung cancer.

### 서 론

폐암은 임상적으로 소세포암종과 비소세포암종으로 흔히 분류한다<sup>1</sup>. 비소세포암종에는 편평세포암종(squamous cell carcinoma), 선암종(adenocarcinoma), 대세포암종(large cell anaplastic carcinoma) 등이 다수를 차지하나, 이 외에도 미분화암종(undifferentiated carcinoma), 유암종(carcinoid tumor), 기관지점액선종양(bronchial gland tumor) 등도 소수 포함된다. 분류학상 선암종의 일종인 원발성 반지세포 폐암종(primary signet ring cell carcinoma of lung)은 매우 드물게 발생 하며 발생 빈도는 대략 0.14-1.9% 정도인 것으로 알려져 있다<sup>2,3</sup>. 반지세포암종(signet ring

cell carcinoma)은 조직학적인 측면에서 세포내에 점액(mucin)을 함유하고 있는 것이 특징이며 주된 원발 병소는 위, 대장, 유방, 방광, 전립선, 구강, 담낭 등이다. 타 선암에 비해서 악성도가 높고 예후가 불량한 편이다<sup>4-7</sup>. 반지세포암종에 대해서는 여러 문헌 보고가 있었지만, 아직까지 폐의 원발성 반지세포암종에 대한 증례 보고는 드문 실정이다. 이에 본 저자들은 최근 다발성 골전이를 동반한 진행된 원발성 반지세포 폐암 1 예를 발견하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

환 자 : 남자, 55세.

주 소 : 하지마비.

현병력 : 내원 3일전부터 하지의 근력저하가 갑자기 발생하였고 내원 당일 오전에 발생한 하지마비를 주소로 내원하였다. 내원 당시 기침 및 호흡곤란, 체중감소, 배뇨곤란 등이 있었으며 단순 흉부사진에 흉수 및 폐실질에 종양 의심 병변 그리고 경추, 흉추 자기공명

Address for correspondence : **Seung Soo Sheen, M.D.**  
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine,  
Ajou University School of Medicine, Wonchon-dong,  
San 5, Youngtong-gu, Suwon 443-721, Korea  
Phone : 82-31-219-5122 Fax : 82-31-219-5124  
E-mail : sssheen@ajou.ac.kr  
Received : Aug. 30. 2004.  
Accepted : Sep. 21. 2004.

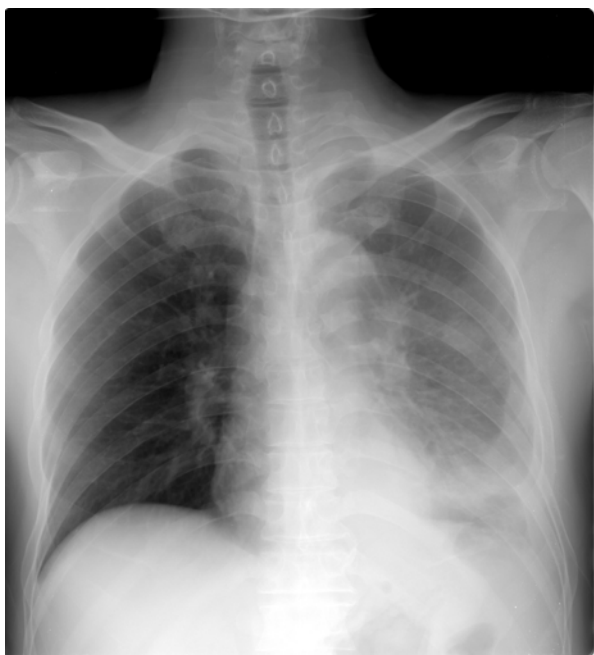


Figure 1. Chest PA shows the left lung mass lesion with large amount of pleural effusion.



Figure 2. Chest CT shows large opacified left lobe parenchymal mass lesion with malignant pleural effusion.

영상에서 다발성 골절이에 의한 척수 압박 의심 소견이 관찰되어 입원 후 검사를 진행하였다.

가족력 : 특이 사항 없음.

과거력 : 2 년전에 고혈압 진단받고 혈압약 복용 중임.

사회력 : 5갑년의 흡연력이 있으나 약 30년 전 중단하였고 직업은 승려임.

진찰 소견 : 입원 당시 환자는 급성 병색을 보였으며

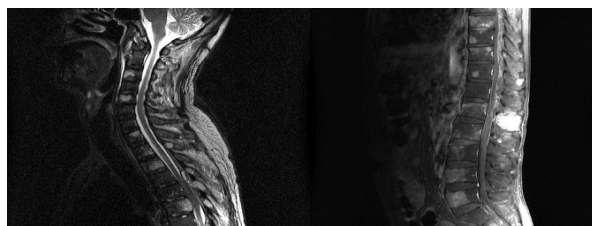


Figure 3. Cervical and thoracic spine MRI(left) shows multiple metastatic lesions in the 3, 5, 6, 7th cervical and entire thoracic vertebral bodies. Thoracic and lumbar spine MRI(right) shows epidural metastases and cord compression of the 5, 9th thoracic and 2nd lumbar vertebrae.

이학적 검사에서 혈압은 130/80 mmHg, 맥박 88회/분, 체온 37°C, 호흡수 18회/분이었다. 흉부 청진상 심잡음은 들리지 않았으며 좌하폐야에서 호흡음이 감소되어 있었다. 전신에 임파선은 촉지되지 않았으며 하지 부종은 없었다. 신경학적 검사에서 양측 하지근력은 중력에 대하여 전혀 움직일 수가 없었으며(Grade 0), 감각은 10번 흉추 이하 부위 양측에서 감소되어 있었으며 1번 요추 이하 부위에서는 전혀 감각이 없었다. 영상검사 소견 : 내원 당시 시행한 단순흉부촬영에서 좌하폐야에 다량의 흉수 및 폐종양 의심 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 전산화단층촬영에서 좌하엽과 좌상엽에 폐암 추정 병변이 관찰되었고, 동측 폐문부에 임파선 종대 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 경추, 흉추, 요추 자기공명영상에서 제 3, 5, 6, 7 경추, 전체 흉추 및 요추를 침범한 전이성 종양 추정 병변이 관찰되었고, 제 5, 9 흉추 및 요추에서는 경막의 종양 돌출로 인한 척수압박 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 전신 골주사에서 늑골, 견갑골, 척추골 등에 다발성 골전이 추정 소견이 관찰되었다(Fig. 4).

혈액 및 흉수검사 소견 : 말초 혈액검사에서 백혈구 10,300/mm<sup>3</sup>, 혈색소 7.9 g/dl, 헤마토크리트 21.4%, 혈소판 122,000/mm<sup>3</sup>이었다. 혈청 생화학검사에서 혈액 요소질소 21 mg/dl, 크레아티닌 1.3 mg/dl, 총단백 6.5 g/dl, 알부민 3.9 g/dl, 혈청칼슘 10.4 mg/dl, 인 3.6 mg/dl, 이온화 칼슘 5.1 mg/dl, 나트륨 138 mMol/L, 칼륨 3.3 mMol/L, 클로라이드 97 mMol/L이었다. 종양표지자 검사에서 Carcinoembryonic antigen(CEA) 1,025 ng/ml, Prostate-specific antigen(PSA) 37.9

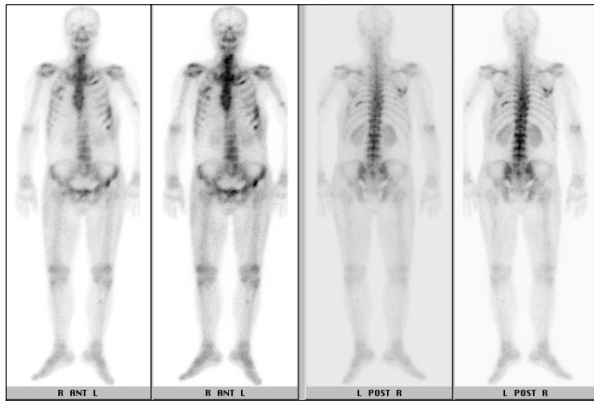


Figure 4. Bone scintigraphy shows probable multiple skeletal metastatic lesions in ribs, scapula, acetabulum, and vertebrae.

ng/ml, Alpha fetoprotein(AFP) 3.2 ng/ml, CA 19-9 16.1 U/ml로 PSA와 CEA가 상승되어 있었다. 흉수 검사에서 흉수는 맑은 황색이었으며 pH 7.311, 단백질 4,000 mg/dl, 당 173 mg/dl, lactate dehydrogenase (LDH) 326 U/L, adenosine deaminase(ADA) 12 U/L, 알부민 2,700 mg/dl, 흉수 CEA 3,151 ng/ml 이었다. 흉수의 세포검사(pleural cytology)에서 반지세포(signet ring cell)가 관찰되었다(Fig. 5).

**진단 및 임상 경과 :** 흉수 세포검사에서 반지세포암종이 관찰되어 소화관 악성 종양의 폐 및 흉막 전이 가능성을 고려하여 시행한 상부위장관내시경에서 역류성 식도염 외에 특이소견 없었고, 대장내시경에서도 하행결장의 양성 용종 외에 악성 종양을 의심할 만한 소견은 관찰되지 않았다. 복부 전산화단층촬영에서도 원발병소를 의심할 만한 특이소견 없었다. 전립선에 대한 경직장 초음파(trans-rectal ultrasonography) 및 조직검사 시행하였으나 전립선 비대증 소견 외 특이소견 없었다. 이상의 검사결과를 바탕으로 원발성 반지세포 폐암으로 진단하고 치료를 진행하였다. 내원 직후부터 경추 및 흉추의 병변을 대상으로 방사선 치료를 시작하였고 덱사메타손(dexamethasone) 20mg을 함께 정주 투여하였으나 하지마비의 임상적인 호전은 없었다. 진단적 흉막천자술 후 다량의 흉막내 출혈이 발생하여 흉관삽입술 시행하였다. 보존적인 치료 중 내원 15일째 대장균에 의한 요로감염 및 패혈증이 발생하였고 내원 37일째 패혈증 및 폐

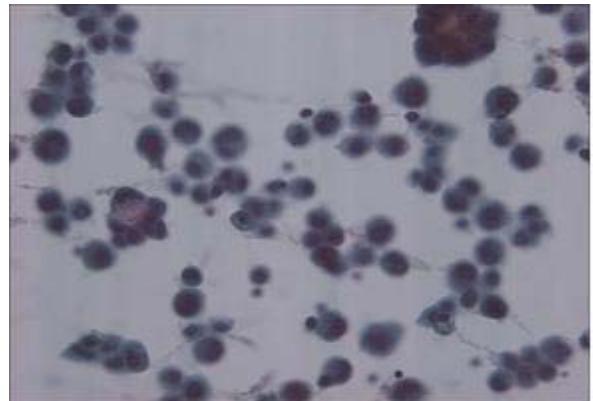


Figure 5. Pleural fluid cytologic examination shows tumor cells with Signet ring cell feature (Papanicolaou stain, Wright stain, ×400).

렴의 악화로 인한 급성 호흡부전증후군이 발생하여 내원 40일째 사망하였다.

## 고 찰

반지세포암은 주로 위, 대장, 유방, 방광, 전립선 등에서 발생하며 다른 악성 종양에 비해 예후가 불량한 것으로 알려져 있다<sup>6,7</sup>. 반지세포의 세포학적 특징은 악성림프종에서도 관찰되며<sup>8</sup>, 위막성 장염과 같은 양성 염증과정과도 연관되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>9</sup>.

원발성 반지세포 폐암종은 Kish 등<sup>3</sup>이 처음 보고한 이래 드물게 산발적으로 증례가 보고 되고 있으며 증례의 대부분이 조직학적 특징 및 원발성 폐암과 위, 대장, 유방 등의 원발 부위에서 전이된 폐암과의 구별을 위한 조직면역학적 방법에 관한 문헌이었다. Castro 등<sup>10</sup>은 원발성 반지세포 폐암종으로 진단된 15예의 환자를 종합하여 임상적, 병리적 특징을 분석하였는데 15예 중 12예가 남자였으며 평균 나이는 53세, 종양의 직경은 18-80mm, 종양의 75% 이상이 반지세포로 이루어져 있음을 보고하였다. Hayashi 등<sup>2</sup>은 폐의 원발성 반지세포 암종과 위장관의 원발성 반지세포 암종 사이의 면역화학적 차이를 분석한 바 있다. 이에 따르면 반지세포 폐암종은 조직학적으로 기관지 점액선세포 양상의 선암(bronchial gland cell-type adenocarcinoma)과 비슷하였고, K-ras 유전자 돌연변이가 관찰되었다. 점액에 대한 면역화학적 검사에

서 반지세포 폐암종의 경우 대장의 점액과 유사하였으나 위의 점액과는 차이가 있었다. 또한 폐암종의 경우 MUC-1 양성, MUC-2 음성이었으나 대장암종의 경우 MUC-1 음성, MUC-2 양성이었다. 따라서 점액에 대한 면역화학적 검사와 MUC-1, MUC-2에 대한 검사로 임상적인 자료의 도움 없이 원발성 반지세포 폐암종과 전이성 반지세포 암종을 구별할 수 있는 근거를 제시하였다. Shakil H 등<sup>11</sup>의 조직면역학 연구보고에 따르면 원발성 반지세포 폐암종의 경우 사이토 케라틴(cytokeratin)의 특성상 CK7+, CK20-이나, 원발성 반지세포 대장암종의 경우 CK7-, CK20+이 나타났고, Thyroid transcription factor-1이 원발성 반지세포 폐암종에서 많이 발견되어 다른 부위의 반지세포암종과 구별하는데 유용하다고 언급하고 있다. Hiraki 등<sup>12</sup>은 증례에서 비소세포암종의 표지자인 Surfactant protein A가 양성으로 반지세포 폐암을 전이성 암과 감별할 수 있었음을 보고하였다. 따라서 임상적인 자료로 원발병소를 구별하기 어려운 경우에 치료방침을 결정하기 위해 이런 조직면역학적 검사가 감별에 유용할 것이라 판단된다.

본 증례의 경우 내원시 흉수 세포검사에서 반지세포가 관찰되어 전이성 폐암의 가능성을 염두에 두고 여러 가지 검사를 시행하였다. 상부위장관내시경, 대장내시경, 복부 전산화단층촬영 및 전립선 조직검사 등을 시행하였으나 폐 이외의 장기에서 원발성 종양의 증후를 발견할 수 없었다. 폐실질 내의 폐암 병변의 조직검사를 병행하여 조직면역학적 분석을 병행하였으면 전이성 암과 더욱 감별이 용이하였겠지만 임상적인 검사를 통해 폐 외 원발병소의 존재가능성이 배제된 상태였고, 진단적 흉수천자 후에 다량의 출혈이 발생하는데 내원 이후 환자의 임상경과가 급속도로 악화되어 이를 위한 추가 조직검사를 시행하기는 못하였다.

우리나라에서는 과거 최 등<sup>13</sup>이 원발성 기관지 반지세포암을 처음 문헌 보고한 바 있다. 57세 남자로 우 폐중엽에 종괴, 무기폐, 중격동 림프절종대 등이 있었으며 기관지 내시경상 기관분기부로 침습된 종양으로 조직검사상 반지세포암으로 확진되었고 cisplatin과 etoposide의 복합항암요법과 국소방사선조사를 시행

하였으나 진단 176일째 급성호흡부전으로 사망하였다.

본 증례와 유사하게 다발성 전이를 동반한 원발성 반지세포 폐암종의 예가 있다<sup>14</sup>. 60세 여자환자로 우측 하지통증을 주소로 내원한 후 다발성 골전이가 발견되어 시행하여 검사한 흉부 전산화단층촬영에서 우상엽에 1cm 크기의 결절이 있었고 골수 검사에서 반지세포암종이 확인되었다. 골수 전이에 의한 범발성 혈액내 응고장애의 합병증으로 사망한 후 시행한 부검에서 폐결절은 반지세포암종임이 확인되었고, 조직면역학적으로 CK7+, CK20-으로 원발성 반지세포암 폐암종임을 진단할 수 있었다.

본 저자들이 문헌고찰과 함께 경험을 보고한 원발성 반지세포 폐암종은 다른 원발성 폐암에 비해 매우 드물게 발생하지만 임상적으로 다발성 전이를 잘 동반하는 특징이 있고 예후가 불량하다. 따라서 치료적 접근과 정확한 예후 판정을 위해 폐의 전이성 반지세포암종과 감별이 필요하며, 향후 보다 정확하고 간편한 임상적, 분자생물학적 감별검사기법의 개발이 필요하리라 판단된다.

## 요 약

원발성 반지세포 폐암종은 점액을 분비하는 독특한 선암의 일종으로 매우 드물게 발생한다. 예후가 불량하므로 타 원발성 및 전이성 폐암종과 감별이 필요하고 임상적인 검사로 원발병소를 찾기가 어려울 경우 조직면역학적 방법이 감별에 도움이 된다. 본 저자들은 다발성 골전이를 동반한 진행된 원발성 반지세포 폐암종의 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994;14:429-46.
2. Hayashi H, Kitamura H, Nakatani Y, Inayama Y, Ito T. Primary signet ring cell carcinoma of the lung: histochemical and immunohistochemical characterization. *Hum Pathol* 1999;30:378-83.

3. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Hum Pathol* 1989;20: 1097-102.
  4. Kondo A, Ogisu B, Mitsuya H. Signet-ring cell carcinoma involved the urinary bladder: report of a case and review of 21 cases. *Urol Int* 1981;36:373-9.
  5. Tung SY, Wu CS, Chen PC, Kuo YC, Chang KY, Wu SS, et al. Primary signet ring cell carcinoma of colorectum: an age- and sex-matched controlled study. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 2195-9.
  6. Frost AR, Terahata S, Yeh T, Siegel RS, Overmoyer B, Silverberg SG. The significance of signet ring cells in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab med.* 1995;119:64-8.
  7. Yamashina M. A variant of early gastric carcinoma: histologic and histochemical studies of early signet ring cell carcinoma discovered beneath preserved surface epithelium. *Cancer* 1986;58:1333-9
  8. Kim H, Dorfman RF, Rappaport H. Signet ring cell lymphoma: A rare morphologic and functional expression of nodular (follicular) lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1978;2:119-32.
  9. Sarma DP, Hoffmann EO. Primary signet ring cell carcinoma of the lung. *Hum Pathol.* 1990;21:459-60.
  10. Castro CY, Moran CA, Flieder DG, Suster S. Primary signet ring cell adenocarcinomas of the lung: a clinicopathologic study of 15 cases. *Histopathology.* 2001;39:397-401.
  11. Merchant SH, Amin MB, Tamboli P, Ro J, Ordonez NG, Ayala AG, et al. Primary signet ring cell carcinoma of lung: Immunohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet ring cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1515-9.
  12. Hiraki A, Ueoka H, Yoshino T, Tabata M, Kiura K, Tanimoto Y, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the lung with histochemical characterization. *Anticancer Res* 2002;22:1079-81.
  13. Choi WI, Sohn JH, Kwon OY, Hur JS, Hwang JS, Han SB, et al. A case of primary signet ring cell carcinoma of the lung. *Tuberc Respir Dis* 1994;41: 562-67.
  14. Ise Y, Yanagawa H, Hirose T, Tani K, Yano S, Suzuki Y, et al. An autopsy case of cytokeratin 7-positive minute adenocarcinoma of the lung with systemic metastasis. *Intern Med* 1998;37:766-9.
-