

원발성 반지세포 폐암종 1예

인제대학교 서울백병원 내과학교실, 병리학교실¹, 울산대학교 의과대학 아산병원 병리학교실²
조주연, 이현경, 이성순, 이영민, 진재용, 이혁표, 김주인, 최수전, 강윤경¹, 노재윤², 염호기

Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Lung: A Case Report

Joo Yeon Cho, M.D., Hyun-Kyung Lee, M.D., Sung Soon Lee, M.D., Young Min Lee, M.D., Jae Yong Jin, M.D.,
Hyuk Pyo Lee, M.D., Joo In Kim, M.D., Soo Jeon Choi, M.D., Yun Kyung Kang, M.D.¹, Jae Yoon Ro, M.D.²,
Ho-Kee Yum, M.D.

Departments of Internal Medicine and Pathology,¹ Inje University, College of Medicine, and Department of Pathology,
University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center,² Seoul, Korea

Signet ring cell carcinoma (SRCC) of the lung is a rare variant of pulmonary adenocarcinoma. Because the majority of SRCCs in the lung are metastatic tumors from stomach, colon, or breast. The differential diagnosis of primary SRCC from metastatic SRCC is important but may be problematic. Recently, immunohistochemical studies are known to be valuable in determining primary sites of SRCC. Herein, we present a case of primary signet ring cell carcinoma of the lung in a 67-year-old man. Even though radiographic findings of our case were more suggestive of metastatic origin of SRCC in the lung, we could finally conclude that lung was the primary site of SRCC with the help of immunohistochemical studies (positive TTF-1 and CK7, and negative CK 20) and other diagnostic work up. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:461-464)

Key words : Signet ring cell carcinoma, Lung, TTF-1

서 론

반지세포암종은 풍부한 세포 내 점액축적을 특징으로 하는 선암의 아형이다. 위, 대장, 직장, 담낭, 췌장 등의 소화기 장기에서 주로 발생하고 유방, 전립선, 방광, 폐 등에서도 드물게 원발성으로 발생한다^{1,2}. 1989년 Kish³이 폐에 발생한 원발성 반지세포암종을 처음 보고하였고 폐 종양에 대한 최근 WHO분류에서 선암의 한 변형으로 분류되었다⁴. 빈도로 볼 때 폐에서 발견되는 대부분의 반지세포암종은 위, 대장이나 유방에서 전이된 암이다. 전이암과 원발암을 감별하는 것은 환자 치료계획 수립 및 예후 예측에 매우 중요하다. 병리학적 소견으로 원발성 및 전이성 선암을 구별하는 것은 어려우며, 원발성 반지세포 폐암종은 빈도가 매우 낮으므로 진단에 주의를 요한다.

최근 이의 감별진단에 갑상선전사인자-1(thyroid

transcription factor-1: TTF-1)에 대한 면역조직염색이 큰 도움이 된다는 보고가 있었다⁵.

저자들은 폐에 광범위한 림프성 전이 및 우측 쇄골상부 림프절 종대 소견을 보여 임상적으로 전이성 반지세포암종이 의심되었으나 다른 장기의 원발성 병변이 없었고 면역조직염색 결과 원발성 반지세포 폐암종으로 진단된 1예를 경험하였다.

증 례

환 자 : 67세 남자

주 소 : 한 달 전부터 발생한 기침과 호흡곤란

현병력 : 67세 남자가 한 달 전부터 밤에 누우면 더 심해지는 기침 및 호흡곤란이 있어 입원하였다.

과거력 : 특이사항 없었다.

사회력 및 가족력 : 흡연력 및 특이사항 없었다.

이학적 소견 : 환자는 급성 병색이었다. 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.6°C였다. 쇄골상부 림프절이 좌우 각각 3×3cm, 1×1cm크기로 통증없이 단단하게 만져졌다. 양 폐에 전반적으로 수포음을 동반한 거친 호흡음이 청진되었다.

Address for correspondence : **Ho-Kee Yum, M.D.**
Department of Internal Medicine, Seoul paik Hospital, Inje University, 85, 2-ka, Jeo-Dong, Jung-Ku, Seoul, Korea 100-032
Phone : 822-2270 Fax : 822-2285-2286
E-mail : pulho@korea.com
Received : Apr. 8. 2004.
Accepted : Aug. 24. 2004.

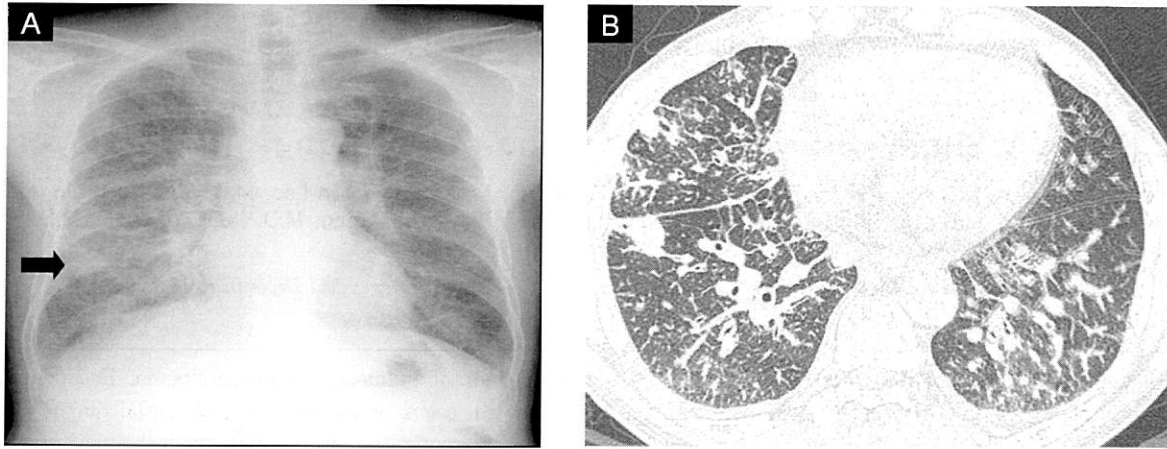


Figure 1. A. Chest PA. Extensive lymphangitic metastasis deposits combined with bilateral hilar and right paratracheal lymphadenopathy are seen in the both lung fields. There is a small, poorly-defined mass-like opacity at the right lower lung region (arrow). B. Computed tomography of chest. In addition to the findings of the chest PA, several irregular subpleural nodules at the right middle lobe and anterior segment of the right lower lobe. A small amount of pleural effusion is noted in the left lung.

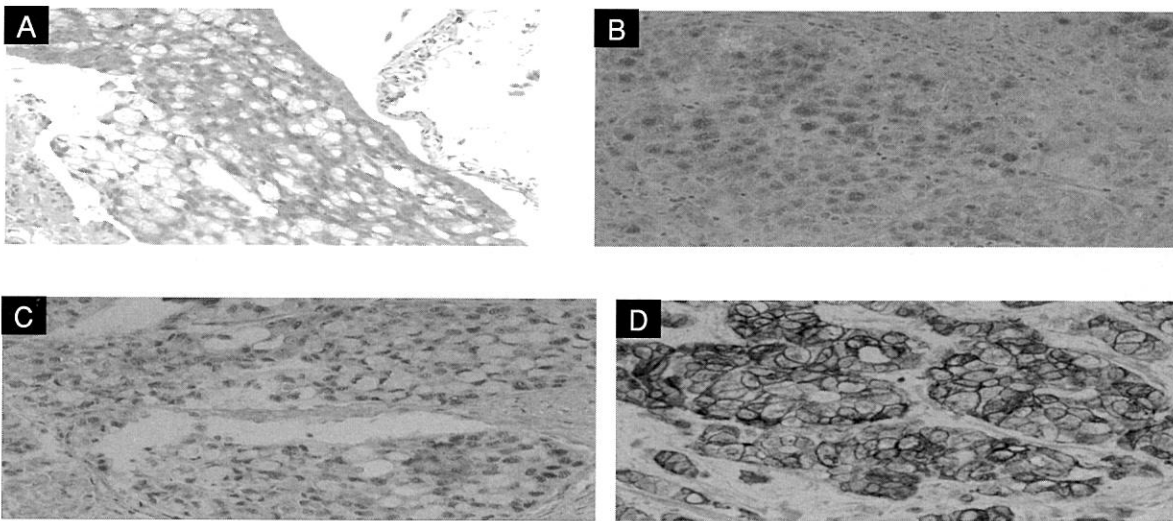


Figure 2. A. Bronchoscopic biopsy specimen demonstrates tumor cells with abundant intracytoplasmic mucin and peripherally displaced nuclei (hematoxylin and eosin). B. PAS staining shows strong positivity in intracytoplasmic mucin. C. TTF1 immunohistochemical staining discloses positivity in the nuclei of signet ring cells. D. Tumor cells show strong cytoplasmic expression of cytokeratin 7 (All fields are magnified $\times 400$. C and D were counterstained with hematoxylin).

검사실 소견 : 동맥혈 가스검사는 대기에서 pH 7.39, PCO_2 39.6mmHg, PO_2 71.6mmHg, HCO_3 23.5mmol/L, 산소포화도 94.4%였다. 말초혈액 혈색소 13.0 g/dL, 백혈구 $4800/mm^3$, 혈소판 $299,000/mm^3$ 이었다. 간기능, 신기능 및 혈청 전해질검사는 정상이었다. 혈액 CEA (17.2ng/mL)가 증가되었고 CA19-9은 정상이었다. 객담 및 혈액배양에서 균은 배양되지 않았고, 객담 항산균 도말검사도 음성이었다.

방사선 소견 : 흉부 X선(Fig. 1A)에서 양측 폐문림프절 비후소견과 양 폐에 광범위한 림프 전이성 침윤소견을 보였다. 흉부 전산화 단층촬영(Fig. 1B)에서 양측 폐 전체에 말초간질조직의 현저한 결절모양의 비후성 변화와 우 하엽 전분절 흉막하부에는 1~2cm 정도의 불규칙한 형태의 결절들이 관찰되었다. 위 및 대장 내시경, 복부 및 골반 컴퓨터 단층 촬영에서 원발 병소는 발견되지 않았다. 전신 골 주사스캔은 정상

이었다.

기관지경 검사 : 만성 기관지염증 소견 외에 기관지 내 병변은 없었다. 기관지 세척 및 경기관지 조직검사를 시행하였다. 기관지 세척 세포진 검사는 선암의 가능성이 높았다.

위장관 내시경 소견 : 위, 대장에 원발성 암을 의심할 만한 소견은 없었다.

병리조직학적 소견 : 쇄골상부 림프절과 폐의 우상엽에서 각각 생검을 시행하였다. 조직학적 소견은 동일하였다. 통상의 hematoxylin & eosin 염색 및 점액다당류에 대한 특수 염색인 periodic acid-Schiff염색 (Fig. 2A, 2B)에서 중앙 세포의 세포질 내에 다량의 점액과립이 함유되어 세포질이 확장되고 이로 인해 핵이 주변부로 밀리는 형태학적 특성을 갖는 반지세포들이 소군집을 이루고 있었다. 면역조직화학염색에서 중앙세포의 핵은 TTF-1 양성이었다(Fig. 2C), 세포질은 cytokeratin (CK) 7 양성(Fig. 2D), CK20 음성으로 폐에 발생한 원발성 반지세포암종과 쇄골상부 림프절의 전이성 반지세포암종으로 진단되었다.

치료 및 경과 : 병합 항암화학요법을 시행하였으나 호전소견 없어 추적관찰 중이다.

고 찰

원발성 반지세포 폐암종은 1989년 첫 보고이후 다수의 증례들이 보고되었고 최근 WHO분류에서 선암의 한 아형으로 분류되어 있다⁴. 빈도는 약 0.14~1.9% 정도로 위장관계에서 폐에 전이된 반지세포암종에 비해 매우 낮다³⁶.

최근 보고들에서 일반적인 형태학적 구분으로 원발성 반지세포 폐암종과 전이암을 구분하기 어렵고 면역조직염색법의 도움을 받아야 한다고 기술하고 있다^{5,7}. TTF-1은 거의 예외 없이 정상 갑상선과 폐에서만 발현되므로, 이들 장기로부터 원발한 암종에서 양성을 보여 TTF-1에 음성인 다른 장기의 암종과의 감별 진단에 매우 유용하다⁸⁻¹². Merchant등³의 최근 보고에서 원발성 반지세포 폐암종의 82.4%에서 TTF-1이 발현되었고 전이성 암에서 발현된 경우는 한 건도 없었다. CK7과 CK20에 대한 염색을 했을 때 원발성 반

지세포 폐암종은 CK7+/CK20-의 조합이 94.1%로 가장 많았으며, CK7-/CK20+의 조합은 없었다. 실제로 대장의 반지세포암종은 CK7/CK20 조합에서 폐의 반지세포암종과 반대의 결과를 보여 감별진단에 도움이 된다. 그러나 위 및 유방의 반지세포암종의 경우 CK7/CK20의 발현에서 반지세포 폐암종과 유사한 조합을 보일 수 있으므로 전이성 반지세포암종의 원발장기를 추적할 때 도움이 되지만 원발성 반지세포 폐암종과의 구별에 결정적인 역할을 하지는 못한다⁵. 결론적으로 TTF-1 양성 소견이 원발성 반지세포 폐암종의 진단에 매우 중요하며, 본 증례를 원발성 반지세포 폐암종으로 진단하는데 결정적인 역할을 하였다.

국내 보고된 증례^{13,14}는 위에서 언급한 면역조직화학염색은 시행하지 않았으며 단순히 형태학적으로 반지세포형태였고, 원발병소를 발견할 수 없었을 때 원발성이라고 결론 내렸다. 또한 본 증례에서 보였던 전 폐야에 걸친 림프 전이성 침윤소견은 전이성 반지세포암종의 가능성이 높은 소견이었으나 이 후 검사에서 원발병소는 발견되지 않았다. 폐암이 반지세포형태를 보일 때는 반드시 위에 시행한 면역조직염색검사를 실시하여 원발병소에 대한 감별이 필요할 것으로 생각된다.

Castro등⁷이 보고한 15예의 원발성 반지세포 폐암종은 모두 폐의 일부부위에 국한되어 있었고 이 중 9예에서 완전절제가 이루어졌다. 국내에서 김 및 최 등이 보고한 3예에서도^{13,14} 고립성 폐결절로 나타나 폐 절제술을 시행 하였다. Kish등³이 보고한 5예 중 4예에서도 중앙은 폐구역 일부에 국한 되어 있었고 한 예에서만 광범위하게 퍼져있었다. 본 증례에서는 우하엽에 위치한 1-2cm정도의 2-3개 결절 외에는 전 폐야에 걸쳐 광범위한 림프 전이성 침윤소견을 보여 기존 증례들과는 차이가 있었다. 따라서 본 증례는 우 하엽의 병소가 원발 부위로 생각되며, 원발 부위로부터 폐 내로 림프성 전이를 보이는 예로 간주된다.

5년 생존율에 대한 자료는 없으나 위장관계 선암 및 폐에 전이된 위장관계 반지세포암종에 비해 나쁜 것으로 알려져 왔다. Castro의 15예⁷ 중 추적된 11예에서 폐 절제 후 2년 이상 생존한 2명 외에는 7개월이하에 사망하였거나 추적기간이 3개월 이하였다. 본 증례는

6개월째 추적 중이며 항암화학요법에 의한 뚜렷한 호전의 증거는 없으나 전신상태 및 활동도가 진단 당시에 비해 크게 악화되지 않았고 다른 장기의 전이를 의심할 만한 소견은 없는 상태이다. 앞으로 더 관찰이 필요하겠다.

폐의 반지세포암종은 선암의 일종으로 분류되고 있으나 빈도가 워낙 낮기 때문에 표준 항암화학요법이 없는 상태이다. 따라서 앞으로 원발성 반지세포 폐암종에 대한 표준 항암화학요법 및 기타 치료방법이 확립되어야 한다.

요 약

폐의 원발성 반지세포암종은 전이성 반지세포암종보다는 매우 드문 질환이다. 저자들은 면역조직염색법의 도움을 받아 원발성 반지세포 폐암종으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다. 본 증례를 통하여 반지세포암종이 폐에서 관찰되었을 때 폐 외에 원발부위가 없다면 원발성 반지세포 폐암종일 가능성을 의심하고 TTF-1 과 CK7 및 CK20 면역염색을 시행하면 진단에 도움을 받을 수 있다.

참 고 문 헌

1. Tung SY, Wu CS, Chen PC. Primary signet ring cell carcinoma of colorectum: an age- and sex-matched controlled study. *Am J Gastroenterol* 1997;91:2195-9.
2. Kondo A, Ogisu B, Mitsuya H. Signet-ring cell carcinoma involving the urinary bladder : report of a case and review of 21 cases. *Urol Int* 1981;36:373-9.
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. Travis WD, Colby TV, Corrin B. Histological typing of tumors of lung and pleura. *World Health Organization international histological classification of tumors*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag;1999.
5. Merchant SH, Amin MB, Tamboli P, Ro J, Ordonez NG, Ayala AG, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of lung immanohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001;2:1515-9.
6. Hayashi H, Kitamura H, Nakatani Y, Inayama Y, Ito T, Kitaman H. Primary signetring cell carcinoma of the lung: histochemical and immunohistochemical characterization. *Hum Pathol* 1999;30:378-83.
7. Castro CY, Moran CA, Flieder DG, Suster S. Primary signet ring cell adenocarcinomas of the lung: a clinicopathological study of 15 cases. *Histopathology* 2001;39:397-401.
8. Ghaffari M, Zeng X, Whitsett JA, Yan C. Nuclear localization domain of thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. *Biochem J* 1997;328:757-61.
9. Fabbro D, Di Loreto C, Stamerra O, Beltrami Ca, Lonigro R, Damante G. TTF-1 gene expression in human lung tumors. *Eur J Cancer* 1996;32A: 512-7.
10. Bejarano PA, Baughman RP, Biddinger PW, Miller MA, Fenoglio-Preiser C, al-Kafaji B, et al. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. *Mod Pathol* 1996; 9:445-52.
11. Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, Koss MN, Travis WD. A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies: TTF-1 is expressed in both round and surface cells, suggesting an origin from primitive respiratory epithelium. *Am J Surg Pathol* 2000;24:906-16.
12. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dail DH, Zarbo RJ, et al. Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 1999;12:5-8.
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: 562-7.
14. Kim DJ, Lee SH, Sohn YK. Primary signet ring cell carcinoma of the lung-report of two cases. *Kor J Cytopathol* 1997;8:83-6.