

골수에 침윤된 원발불명의 소세포암종 1예

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 ¹진단검사의학교실, ²내과학교실, ³병리학교실

조선영¹ · 강소영¹ · 이재진² · 임성직³ · 이우인¹

A Case of Small Cell Carcinoma of Unknown Primary

Sun Yong Cho, M.D.¹, So Young Kang, M.D.¹, Jae Jin Lee, M.D.²,
Sung Jig Lim, M.D.³ and Woo In Lee, M.D.¹

Departments of ¹Laboratory Medicine, ²Internal Medicine and ³Pathology, East-West Neo Medical Center,
Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Small cell carcinoma with unknown primary (SCUP) is an uncommon cancer. Histologically, SCUP has been included with extrapulmonary small cell carcinoma (EPSCC) that is defined as a biopsy proven small cell carcinoma in a nonpulmonary primary site. SCUP is usually diagnosed in the lymph nodes, liver, brain, or bone. This tumor is a distinct clinicopathologic entity from small cell carcinoma of the lung. Generally, the clinical course is aggressive and often recurrent, and it has poor prognosis. The identification and differential diagnosis of this tumor can be made with the morphology of neuroendocrine features, immunohistochemistry with chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin and CD56, and cytogenetic findings. We treated a case of aggressive SCUP diagnosed by bone marrow biopsy in a 68-year-old man. There was no evidence of tumor in the lung. The patient died one month after without receiving any therapy. (*Korean J Hematol* 2007;42:404-408.)

Key Words: Small cell carcinoma of unknown primary (SCUP), Extrapulmonary small cell carcinoma (EPSCC), CD56

서론

원발불명의 소세포암종(small cell carcinoma of unknown primary, SCUP)은 매우 드문 암종으로 폐에는 병소가 없이 다른 기관에서 원발성으로 진단되는 폐외 소세포암종(extrapulmonary small cell carcinoma, EPSCC)의 한 종류이다.¹⁻³⁾ SCUP은 주로 림프절, 골수, 뇌, 간 등에서 발견되며 정확한 발생빈도는 알려져 있지 않다.¹⁾ 폐외소세포암종으로 정의하려면 흉부단순촬영 및 흉부컴퓨터단층촬영 등에서 소세포암종이 발견되

지 않을 뿐 아니라 객담 및 기관지경 검사에서도 소세포암종의 증거가 없어야 한다.⁴⁾ 폐외소세포암은 전체 소세포암종의 약 2.5%의 빈도를 차지하며 임상적 특징은 폐에서 발생하는 소세포암종과는 임상경과나 예후 등에서 차이를 나타내는 것으로 알려져 있다.^{2,5)} 즉 종양이 발견되는 부위와 크기에 따라 예후도 매우 다양하게 나타나지만 일반적으로는 나쁜 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.^{1,3)} 폐외소세포암종의 진단은 형태학적으로는 분화도가 좋지 않은 신경내분비암종의 조직학적 특성을 보이거나 다양한 면역조직화학염색법, 유전학적 검사조건 등을 이용하여 일차성, 전이성 혹은 다

접수 : 2007년 8월 3일, 수정 : 2007년 9월 10일

승인 : 2007년 9월 16일

교신저자 : 이우인, 서울시 강동구 상일동 149

☎ 134-727, 경희대학교 의과대학 동서신의학병원
진단검사의학과

Tel: 02-440-7190, Fax: 02-440-7195

E-mail: wileemd@khu.ac.kr

Correspondence to : Woo In Lee, M.D., Ph.D.

Department of Laboratory Medicine, East-West Neo Medical
Center, Kyung Hee University College of Medicine

149, Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea

Tel: +82-2-440-7190, Fax: +82-2-440-7195

E-mail: wileemd@khu.ac.kr

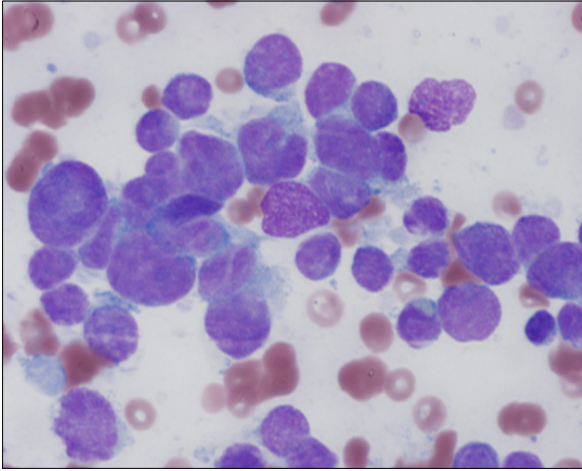


Fig. 1. Bone marrow aspiration smears show small to medium sized malignant cells which were clustering, with high N/C ratio and scanty cytoplasm (Wright stain, x1,000).

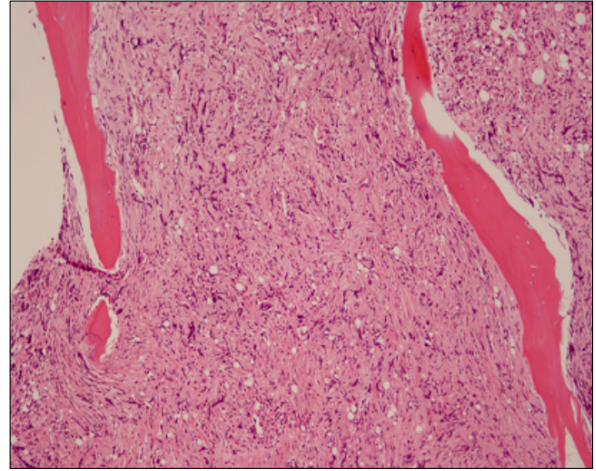


Fig. 2. Bone marrow entire spaces are replaced into malignant cells which were squeezed and desmoplastic reaction (HE stain, x100).

른 신경내분비암종들과의 감별이 필요하다.^{2-4,6)}

저자들은 최근 소세포암종이 원발병소 없이 골수에 만 침윤된 SCUP 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 이○○, 68세, 남자

주 소: 허리 및 둔부 통증

현병력: 내원 2주 전부터 시작된 허리 및 둔부의 통증으로 다른 병원을 방문하여 시행한 요추 엑스선촬영 및 자기공명영상 검사에서 1번 요추의 골절과 다수의 종양세포 골전이 소견을 보여 본원으로 전원 되었다.

과거력 및 가족력: 3년 전 담낭절제술을 받았고 협심증 약을 복용 중이었다.

신체검사소견: 내원 시 활력징후는 정상이었고 의식은 명료하였으며 특이소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 일반혈액 검사에서 백혈구 $7,100/\mu\text{L}$, 혈색소 12.5g/dL , 혈소판 $3,000/\mu\text{L}$ 이었으며 말초혈액바른표본에서 중등도 크기의 종양세포와 백적혈구모세포반응 소견이 관찰되었다. 혈액생화학적 검사상 알칼리인산분해효소 584IU/L , 칼슘 11.1IU/L , C 반응성 단백 11.8mg/dL , LDH 1163IU/L 이었다. 객담검사 및 기관지 내시경 검사에서는 특이소견이 관찰되지 않았다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영에서 양쪽 폐하부의 무기폐 소견이 있었고 흉부 컴퓨터단층촬영에서 종격동 림프절병증 소견이 관찰되었으며 흉추 및 요추 자기공

명영상 검사에서 1번 요추의 골절과 종양의 골전이 소견이 관찰되었다. 뼈스캔과 전신 양전자단층촬영에서도 종양의 파종성 골전이 소견과 혈액암 의심소견이 관찰되었다. 소화기계 및 비뇨생식계통의 종양 유무를 평가하기 위한 내시경 검사 및 초음파 검사에서는 모두 음성소견이었다.

골수 흡인 및 생검 소견: 골수 흡인 검사에서 작거나 중등도 크기의 종양세포가 집락화한 소견으로 관찰되었으며 분포는 전체 골수세포의 85%로 관찰되었다 (Fig. 1). 골수 생검 소견에서는 골수 전체가 종양세포로 대체되었으며 부분적인 섬유화 현상과 세포의 찢겨짐 및 결합조직형성 소견이 관찰되었다 (Fig. 2). 골수 흡인 세포를 이용한 유세포분석에서 CD45, HLA-DR, CD3, CD5, CD7, CD20, CD13 등에 비특이적으로 양성 소견을 보였으며 CD56에 57.4%의 강양성 소견을 나타내어 반응성 T, B 림프구 증가와 CD56 양성인 전이성 종양에 의한 소견으로 판단했다. 골수 생검 조직에 면역조직화학염색을 한 결과 neuron specific enolase (NSE), chromogranin A, CD56에 양성 소견을 나타냈으며 cytokeratin, melanosome, CD45, vimentin에는 음성 소견을, synaptophysin과 epithelial membrane antigen (EMA)에는 부분적으로 양성 소견을 나타냈다 (Fig. 3). 종양세포의 세포유전학적 검사에서는 $44,X,-Y,t(3;6)(q27;q23),-5,del(10)(q22),-16,del(17)(p11.2),+20[4]/46,XY[15]$ 의 복합 이상소견을 나타냈다 (Fig. 4).

치료 및 경과: 이상의 소견 등으로 소세포암의 전이를 의심하고 원발병소를 찾았으나 폐를 포함한 다른

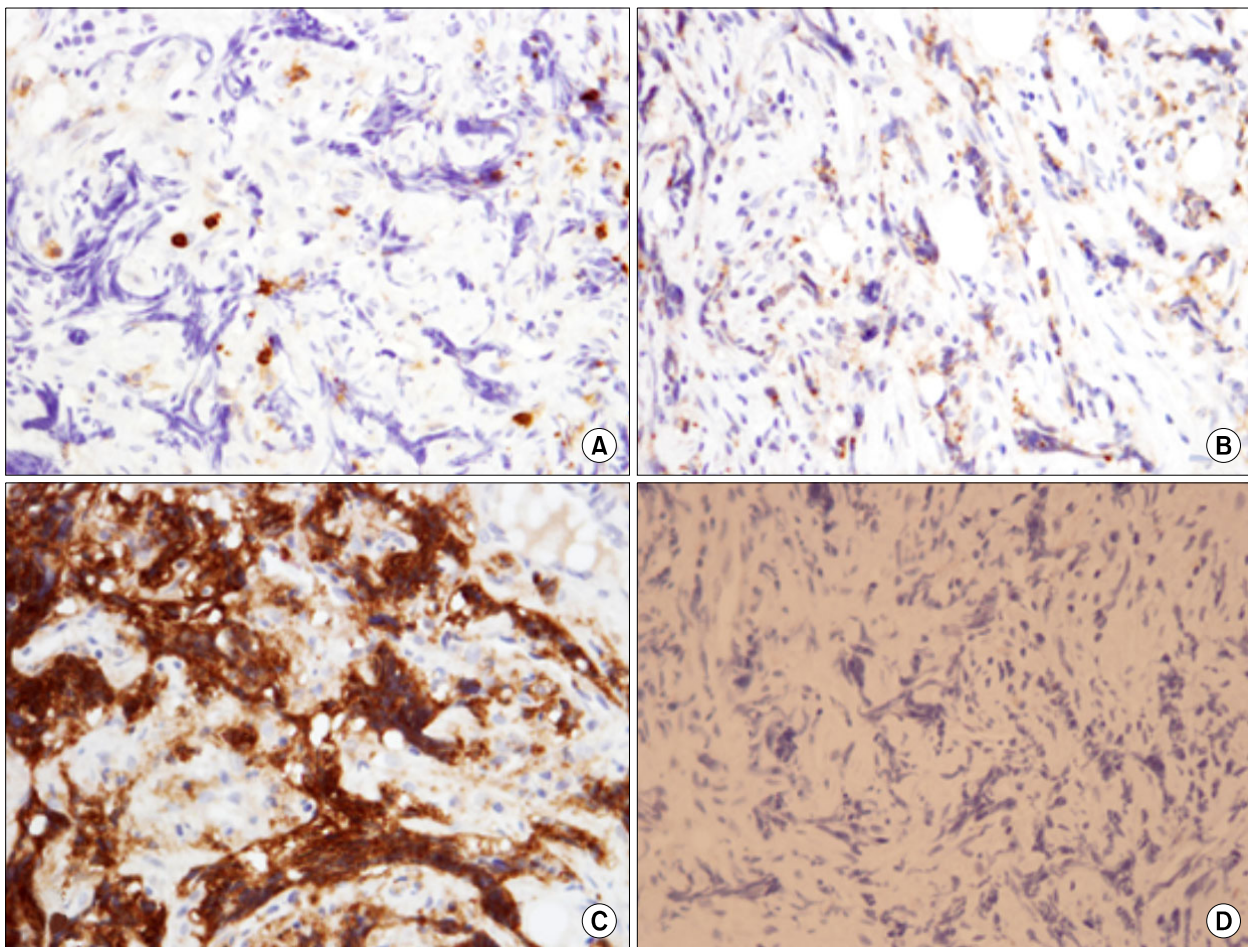


Fig. 3. Immunohistochemical findings on the BM biopsy section. Negative reaction for CD45 (A) & cytokeratin (D), and positive reaction for chromogranin A (B) & CD56 (C).

부위에서는 병소 부위를 발견하지 못하여 최종적으로 SCUP으로 진단되었다. 그러나 환자는 더 이상의 치료를 받지 않았으며 진단 후 한 달 뒤 사망하였다.

고 찰

소세포암종은 폐에서 가장 흔하게 발견되는 암종으로 임상 경과가 나쁜 종양이다.^{5,7)} 그러나 폐에는 병소 없이 다른 기관에서 소세포암종이 발견되기도 하는데 이를 폐외소세포암종이라 하며 1930년 Duguid와 Kennedy에 의해 처음으로 보고되었다.⁸⁾ 폐에서 생기는 소세포암종과는 달리 폐외소세포암종은 아직까지도 종양의 자연경과가 명확히 밝혀지지 않아 적절한 치료지침을 결정하기 어려울 뿐 아니라 환자의 예후도 폐소세포암종과 차이를 보여 폐소세포암종과는 다른 임상 질환으로 구분한다.^{2,5)} 폐외소세포암은 임상경과가 매우 나쁘고 종종 재발하는 특성이 있으며 가장 흔히 발

견되는 장기는 소화기계통과 비뇨기계통의 장기이다.³⁾ 이외에도 골조직, 림프절, 간, 뇌 등에서 진단되는 경우도 있으나 종양이 발생한 원발병소를 찾을 수 없는 경우가 있는데 이를 SCUP이라 한다.¹⁾ SCUP의 병리기전에 대해서는 두 가지 가설이 있는데 원발병소가 자연퇴행되어 소세포암을 발견하지 못하는 경우와 원발병소의 종양세포가 초기 전이를 일으키는 특성을 갖고 있어 원발병소의 종양세포가 발견되기 전에 전이된 곳에서 증식을 보여 전이된 장기에서 먼저 진단되는 경우가 있을 수 있다고 한다.⁹⁾ 매년 보고되고 있는 폐외소세포암종 중에서 원발병소를 찾지 못하는 경우는 정확한 빈도를 측정하기 어려우나 폐외소세포암 중 0~50%까지 보고되고 있다.^{4,10,11)}

소세포암종의 진단은 종양세포의 형태학적 특징에 기초하여 진단되며 이에 면역조직화학염색 결과를 추가하여 감별 및 확진하고 있다.^{12,13)} 특히 기관지경 등으로 얻은 검체의 경우 소세포암세포의 형태를 감별하

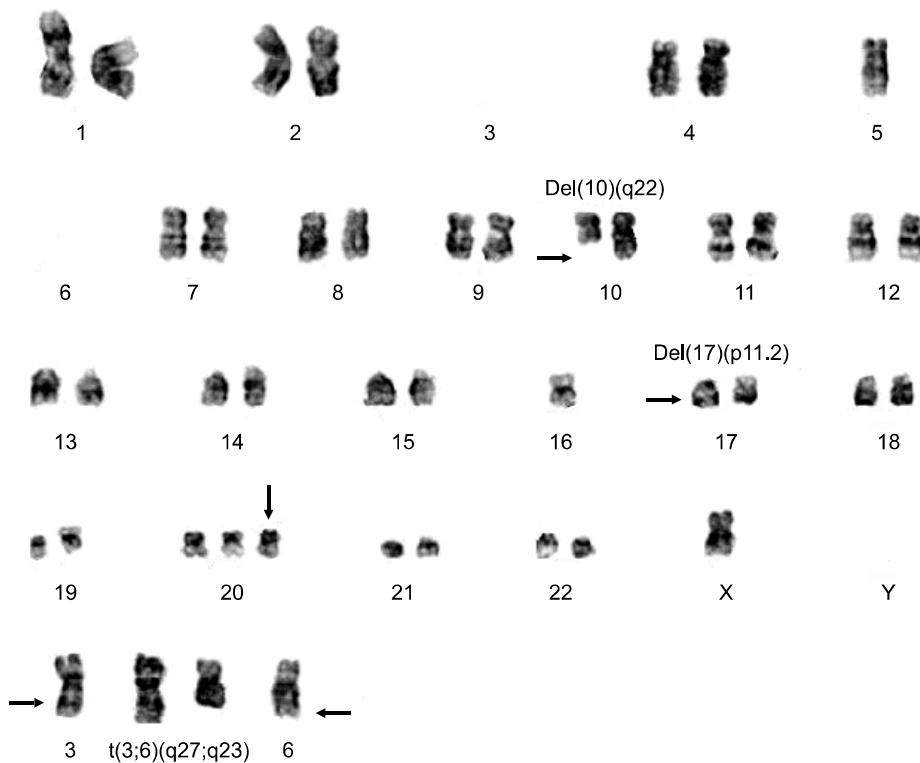


Fig. 4. Cytogenetic analysis result of bone marrow. The karyotyping shows complex abnormalities: 44,X,-Y,t(3;6)(q27;q23),-5,del(10)(q22),-16,del(17)(p11.2),+20[4]/46,XY[15].

기 어려울 정도로 세포의 형태가 찌그러져 있는 경우가 많아 진단 및 감별에 어려움을 겪는 경우도 종종 있다.¹³⁾ 그러므로 진단적 예민도를 높이기 위해 다양한 항체를 이용한 면역조직화학염색이 동원되는데 일반적으로 이용되는 항체로는 cytokeratins, chromogranin A, CD57 (Leu-7), synaptophysin, neuron specific enolase 등이 있다.^{12,14)} 최근에는 소세포암종의 진단 시 종양세포가 찌그러진 경우라 할지라도 양성을 나타내는 CD56의 유용성에 대한 보고가 있다.¹²⁾ CD56 표지자는 다른 표지자와 더불어 소세포암의 진단 시 도움이 될 것으로 생각한다. 본 증례의 경우도 골수흡인 도말 표본에서 집락을 형성하고 있는 작거나 중등도 크기의 종양 세포가 관찰되었으며 유세포분석기로 CD56 측정을 시행한 결과 57.4%에서 강양성 소견을 나타냈고 CD56을 이용한 면역조직화학염색에서도 다른 염색과는 달리 확연히 대별되는 소견을 보여주었다. 종양 세포의 유전학적 검사소견에 있어서는 폐에 생기는 소세포암종과 폐외소세포암종에서 나타나는 유전학적 변이에는 다소 차이가 있는데 3번 단암 혹은 10번 장암의 소실, 13번 염색체의 일부 결실 등은 폐소세포암에서는 비교적 흔하나 폐외소세포암에서는 드물게 나타나는 소견이며 5번 장암을 포함한 염색체 변이나 17번 염색체의 변화, 그리고 1번과 3번 장암의 획득 등은

두 군 모두에서 흔히 나타나는 소견이다.^{1,9)} 본 증례에서도 5번 장암의 일부가 결실되고 17번 단암의 일부가 결실된 소견을 보였다. 이와 같이 소세포암종에서 나타나는 염색체 변이는 일정한 방식을 갖고 반복적으로 나타나는 변이임을 알 수 있다.¹⁵⁾ 그러므로 폐외소세포암종의 진단에는 형태학적 진단 및 다양한 면역조직화학염색법, 유전학적 검사소견 등이 고려되어야 할 것이다.

요 약

원발불명의 소세포암종은 폐외소세포암종의 일종으로 폐에서 발견되는 소세포암종과는 임상적으로 구분되는 암종이다. 이에 대한 임상적 경과나 예후, 치료방침 등에 대해서는 아직까지도 많은 연구가 진행되고 있는 상태이다. 진단에는 형태학적인 진단 이외에도 다양한 기법을 동원하여 진단 및 확진에 이용할 수 있다. 저자들은 최근에 둔부의 통증으로 내원한 68세 남자에서 원발병소 없이 전이된 소견만을 보인 폐외소세포암종 1예를 경험하여 형태학적 특징과 다양한 면역조직화학염색 및 조직이 찌그러진 부분에서도 양성으로 나타나 진단에 도움을 주는 CD56항체 염색과 염색체 검사를 시행하여 진단하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lobins R, Floyd J. Small cell carcinoma of unknown primary. *Semin Oncol* 2007;34:39-42.
- 2) Haider K, Shahid RK, Finch D, et al. Extrapulmonary small cell cancer: a Canadian province's experience. *Cancer* 2006;107:2262-9.
- 3) Kim KO, Lee HY, Chun SH, et al. Clinical overview of extrapulmonary small cell carcinoma. *J Korean Med Sci* 2006;21:833-7.
- 4) Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:1729-36.
- 5) Remick SC, Hafez GR, Carbone PP. Extrapulmonary small-cell carcinoma. A review of the literature with emphasis on therapy and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:457-71.
- 6) Richardson RL, Weiland LH. Undifferentiated small cell carcinomas in extrapulmonary sites. *Semin Oncol* 1982;9:484-96.
- 7) Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:89-99.
- 8) Duguid JB, Kennedy AM. Oat-cell tumors of mediastinal glands. *J Pathol Bacteriol* 1930;33:93-9.
- 9) Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P. The biology of unknown primary tumors. *Semin Oncol* 1993;20:238-43.
- 10) Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988;109:364-71.
- 11) Kim JH, Lee SH, Park J, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma: a single-institution experience. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:250-4.
- 12) Kontogianni K, Nicholson AG, Butcher D, Sheppard MN. CD56: a useful tool for the diagnosis of small cell lung carcinomas on biopsies with extensive crush artefact. *J Clin Pathol* 2005;58:978-80.
- 13) Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-97.
- 14) Said JW, Vimadala S, Nash G, et al. Immunoreactive neuron-specific enolase, bombesin, and chromogranin as markers for neuroendocrine lung tumors. *Hum Pathol* 1985;16:236-40.
- 15) Michelland S, Gazzeri S, Brambilla E, Robert-Nicoud M. Comparison of chromosomal imbalances in neuroendocrine and non-small-cell lung carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;114:22-30.