

Immunohistochemical Application to the Pathologic Diagnosis of Lung Cancer

Lung cancer is the most common cause of death from neoplasms in Korea. Since the pathologic diagnosis is very important to determine the optimal treatment protocol of the patients, not only pathologists, but also oncologists, have an interest in the diagnosis of cancer. At the present time, immunohistochemical studies do more than play a supplementary role on the biopsied or excised specimens from cancer patients. Thus, I have reviewed the general principles and applications of immunohistochemistry on the histologic diagnosis of lung cancer. (**J Lung Cancer 2008;7(1):19-21**)

Key Words: Lung cancer, Pathologic diagnosis, Immunohistochemistry

Choong-Sik Lee, M.D.

Department of Pathology, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Received: May 20, 2008

Accepted: May 30, 2008

Address for correspondence

Choong-Sik Lee, M.D.
Department of Pathology, Chungnam National University College of Medicine, 6, Munhwa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-747, Korea
Tel: 82-42-580-8235
Fax: 82-42-581-5233
E-mail: cslee@cnu.ac.kr

서 론

최근 들어 우리나라 사람들의 제일 많은 사망원인을 차지하고 있는 암 사망 중에서도 폐암은 가장 높은 사망률을 보이는 질환이다. 폐암은 진단이나 치료기술이 과거에 비해 현저히 발전한 것은 사실이나, 그에 비하여 사망률의 감소는 그다지 뚜렷하지 않아서 이들 질병을 치료하는 의사의 입장에서는 반감지 않은 질병이기도 하다.

폐암이 의심스러운 환자가 왔을 때 의사는 CT 또는 PET-CT 촬영을 한 후 기관지경이나 경피술을 통하여 병리과에 조직 검사를 의뢰하게 된다. 다른 종양의 조직 진단 결과와 달리 폐암 환자를 치료하는 의사의 입장에서는 폐암의 병리 조직학적 진단에 많은 관심을 갖게 되는데 그 이유는 조직학적 진단에 따라 치료 방법이 근본적으로 달라질 수 있기 때문이다. 즉 소 세포암(small cell carcinoma)으로 진단 될 경우는 그 환자의 병기에 관계없이 화학요법 치료로 방향을 설정해야 하며 비소 세포암(non-small cell carcinoma) 일 경우에는 병기에 따라 수술적 치료의 가능성도 생각을 해야 한다. 따라서 폐암의 병리 조직학적 진단은 병리과 의사의 분업이나 내과의사의 입장에서도 관심이 많을 수밖에 없다.

현재 폐암의 병리조직학적 진단에는 면역조직화학검사가

가 중요한 역할을 하고 있기 때문에 저자는 병리과 의사로서 이에 대한 개략적인 설명을 하여 폐암 환자를 치료하는 분들에게 조금이나마 도움이 되고자 하는 목적으로 이 글을 쓰게 되었다. 저자는 WHO의 폐암 분류(1)에 의한 암 중에서 우리나라에서 빈도가 많은 6가지의 암을 대상으로 면역조직화학검사적 응용에 대해 기술하였다.

소 세포암(small cell carcinoma)

소 세포암의 진단 여부는 폐암 환자를 치료하는 의사나 병리 의사의 첫 번째 관심사이다. 일반적인 Hematoxylin and Eosin (H&E) 염색상으로 진단이 가능한 경우도 많지만 종양의 특성이기도 하지만 조직 검사시의 artifact가 심하거나, 극히 소수의 암 세포만 관찰되는 경우가 많기 때문에 대부분은 면역조직화학검사가 추가로 요구된다.

소 세포암은 신경내분비세포(neuroendocrine cell)에서 기원하기 때문에 여기에 관련된 물질, 즉 chromogranin, synaptophysin, neuron specific anolase (NSE), CD 56 등의 물질에 대부분 양성으로 반응한다(2). 그러나 약 10%의 소 세포암에서는 이들 신경내분비세포 표지자에 음성으로 나타날 수 있기 때문에 주의를 요한다(3). 또 이들 종양의 약 90%에서 thyroid transforming factor-1 (TTF-1)이 양성 반응을 보인다

(4). 소 세포암의 진단에 유용한 검사로써 ki-67이 있다. 이것은 신경내분비세포와는 관련이 없으나, 세포 증식 정도를 쉽게 알 수 있는 검사로서, 대부분의 소 세포암에서 50% 이상의 높은 세포 증식 지수를 보이기 때문에 유용하게 사용된다.

소 세포암을 진단하기 전에 감별 해야될 병변으로 입과 구의 침윤과 다른 신경내분비세포 기원 종양이 있는데 입과 구와의 감별은 leukocyte common antigen (LCA)를 사용하면 쉽게 감별이 되며, 다른 신경내분비세포 기원 종양 (carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma) 등과는 면역조직화학검사로서는 오히려 어렵고, H&E 염색상에서 구별을 하여야 한다.

선암(adenocarcinoma)

선암은 발생 빈도가 꾸준히 증가하여 현재는 폐암 중 가장 많은 형태이다. 이 종양은 분화에 따라 상당히 다른 형태를 보이는 경우가 많기 때문에 진단이 쉽지 않다. 대부분은 epithelial membrane antigen (EMA)이나 cytokeratin (CK)같은 상피세포의 표식자에서 강한 양성을 나타낸다. 그러나 예외적으로 CK 20에서는 반응을 잘 하지 않는다.

선암의 면역조직화학 검사에 중요한 항목으로는 TTF-1가 있다. TTF-1은 폐의 선암에서 약 75% 정도 양성을 보인다고 알려져 있으며(5), 분화가 좋을수록 그 비율이 높아진다(6). 그러나 전이성 갑상선 암이 의심될 경우에는 반드시 thyroglobulin에 대한 면역조직화학검사를 시행하여 감별해야 한다. 선암 중에서도 예외적으로 점액을 많이 분비하는 경우와 bronchiolo-alveolar carcinoma (BAC)에는 TTF-1과 CK7 음성, CK 20 양성으로 나타나기 때문에 주의해야 한다(7,8).

선암과 감별해야 될 종양으로는 소화기에서 전이하는 선암이 가장 많다. 최근에 들면서 우리나라도 사회 경제적 환경의 변화로 수명이 늘어가기 때문에 전이성 폐암을 가진 환자들을 많이 경험하게 된다. 이 경우에는 TTF-1, CK 7, CK 20의 세가지가 유용하게 사용되는데 즉, 전이성 소화기 암인 경우에는 TTF-1 음성, CK7 음성, CK 20 양성을 나타내기 때문에 대체적으로 잘 대비된다.

다음으로 감별에 유의해야 될 종양은 중피종이다. 조직학적으로 중피종은 선암과 유사한 구조상을 보이는 경우가 많아서, 비록 발생 빈도는 낮지만 특히 늑막의 비후를 동반한 경우에는 H&E 염색만으로는 감별이 불가능한 경우가 많다. 이 경우는 중피종에서 대부분 양성을 보이는 calretinin, CK 5/6, thromobomodulin, vimentin, WT-1과 선암에서

양성을 보이는 TTF-1과 CEA의 면역조직화학검사를 같이 시행하여 감별한다(9).

편평상피암(squamous cell carcinoma)

과거에 폐 암중에서 가장 많은 분류였으나 최근에 들어 오면서 선암에 이어 두번째로 많이 발생한다. 면역조직화학적으로 low- and high-molecular-weight keratin과 involucrin에 양성으로 반응하며(10), 또한 vimentin, EMA, S-100 protein, Leu-M1, CEA에도 양성을 보인다. 편평상피암은 p53 변이가 흔하기 때문에 p-53-homologous nuclear protein에 반응하는데 소 세포암에서는 이 물질에 반응하지 않기 때문에 두 종양을 감별할 경우에 도움이 될 수 있다(11).

대 세포암(large cell carcinoma)

이 종양은 미분화 비 소 세포암으로서 특별한 구조를 보이지 않는 암이다. 대부분 상피세포의 표식자(CK, EMA)들에서 양성을 보인다. 이 중에서 large cell neuroendocrine carcinoma는 세포가 크고 세포 분열이 심하며, 소 세포암에서와 같이 신경내분비세포 기원이기 때문에 반드시 chromogranin, synaptophysin, NSE, CD 56 등과 같은 표식자를 이용한 면역조직화학 검사를 시행하여야 한다.

육종성 암(sarcomatoid carcinoma)

육종성 암은 미분화 비 소 세포암 중에서 육종성 분화를 보이는 종양으로서 편평상피암, 선암, 대 세포암의 부분이 관찰되는 경우에는 면역조직화학검사가 필요 없으나 이들 성분이 잘 나타나지 않으면 상피세포에 대한 표식자(CK, EMA) 등을 사용하여 면역조직화학검사를 시행하여 그 기원을 확인해야 한다.

Carcinoid

신경내분비세포에서 기원하는 종양으로서 WHO 분류상 typical carcinoid, atypical carcinoid로 구분된다. 두 종양은 H&E상에서 구분할 수 있으며 면역조직화학검사는 대부분 공통적으로 양성을 나타내 두 종양의 감별에는 큰 도움을 주지 않기 때문에 논외로하고 여기서는 typical carcinoid에 대해서만 언급하고자 한다.

면역조직화학적으로 대부분의 carcinoid는 CK, serotonin, NSE, chromogranin, secretoneurin, synaptophysin, Leu 7, neuro-

filament 등에 양성 반응을 나타낸다(12,13). 이외에도 폐에서 기원한 carcinoid는 TTF-1에 일관되게 양성을 나타내기 때문에 이차적으로 전이된 carcinoid와의 감별에 중요한 검사 항목이 되며 이때 CK 7양성/CK 20음성의 동시 검사가 역시 도움을 준다(14). Carcinoid의 예후는 일반적으로 좋은 것으로 알려져 있는데 면역조직화학적으로 carcinoembryonic antigen (CEA)에 양성을 보이는 경우는 임파절의 전이를 잘 할 수 있는 것으로 알려져 있다(15).

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. In: World Health Organization. Tumors of the lung. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004: 9-67.
2. 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;26:1184-1197.
3. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102:406-414.
4. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, et al. Thyroid transforming factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 1999;12:5-8.
5. Zamecnik J, Kodet R. Value of thyroid transforming factor-1 and surfactant apoprotein A in the differential diagnosis of pulmonary carcinomas: a study of 109 cases. *Virchows Arch* 2002;440:353-361.
6. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in

- pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:767-773.
7. Lau SK, Desrochers MJ, Luthringer DJ. Expression of thyroid transcription factor-1, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in bronchioloalveolar carcinomas: an immunohistochemical evaluation of 67 cases. *Mod Pathol* 2002;15:538-542.
8. Shah RN, Badve S, Papreddy K, Schindler S, Laskin WB, Yeldandi AV. Expression of cytokeratin 20 in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Hum Pathol* 2002;33:915-920.
9. Carella R, Deleonardi G, D'Errico A, et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:43-50.
10. Nelson WG, Sun TT. The 50- and 58-kdalton keratin classes as molecular markers for stratified squamous epithelia: cell culture studies. *J Cell Biol* 1983;97:244-251.
11. Wang BY, Gil J, Kaufman D, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. P63 in pulmonary squamous neoplasms, and other pulmonary tumors. *Hum Pathol* 2002;33:921-996.
12. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-553.
13. Bostwick DG, Null WE, Holmes D, Weber E, Barchas JD, Bensch KG. Expression of opioid peptides in tumors. *N Engl J Med* 1987;317:1439-1443.
14. Cai YC, Banner B, Glickman J, Odze RD. Cytokeratin 7 and 20 and thyroid transcription factor 1 can help distinguish pulmonary from gastrointestinal carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2001;32:1087-1093.
15. Bishopric GA Jr, Ordonez NG. Carcinoembryonic antigen in primary carcinoid tumors of the lung. *Cancer* 1986;58:1316-1320.