

종양질환

원자력병원 병리과

이 승 숙

최근 20년간 분자병리의 발달로 이제 병리진단이 조직소견 자체에만 의존하던 시대로부터 분자병리 기법의 접목과 임상소견을 통합하는 새로운 패러다임을 맞이하였다. 특히 종양질환에 있어서는 면역조직화학염색이 이제 진단의 필수요건이 되었다. 그러나 면역염색 항목의 의미와 필요성에 대한 충분한 교감이 이루어지지 않아 많은 불편과 오해를 일으킨다.

이 강좌에서는 종양 명칭의 기본 원칙 및 의미를 복습하고, 그 명칭이 혼동스러운 neuroendocrine tumor의 분류 등에 대하여 간략히 소개하고자 한다. 면역염색이 종양질환의 진단 및 감별진단에 어느 정도로 적용되고 있는지를 이해하고자 한다. 또한 병리진단의 한계와 오류를 범하기 쉬운 임상적으로 병리학적으로 감별진단을 요하는 경우를 예시를 통해 논의하고자 한다.

종양명칭의 기본 원칙 및 의미, 혼동스런 명칭

의외로 암종, 육종, 림프종의 차이에 대해 혼동하는 경우를 본다. 종양(tumor)란 양성과 악성 종양을 통칭하는 말이고, cancer (암)란 carcinoma (암종)의 일반명칭이지만 사실상 악성종양(malignancy)에 준용하여 사용하는 경우가 많다. 그러나 의사라면 이를 구분하여 쓰는 것이 바람직하다. Carcinoma (암종)는 상피세포 기원의 종양에만 붙인다. 이는 악성세포의 행동 양상이 림프절 전이를 우선적으로 하는 특성을 지닌다. 반면에 sarcoma (육종)는 간엽세포 기원으로 혈관을 타고 전이하는 특성이 있는 것은 잘 안다. 따라서 림프절에서 악성종양을 만났을 때는 당연히 carcinoma 또는 lymphoma의 감별을 생각해야 할 것이다. 단, 예외가 있다면 흑색종(melanoma)인데, 흑색종은 그 모양이 매우 다양하게 나타날 수 있고 색소가 없는 형태로 오는 경우가 많기 때문

에 림프절 전이의 경우 carcinoma로 오진될 수 있다. 더구나 흑색종은 원발부를 찾지 못하고 전이의 형태로만 오는 경우가 흔하기 때문에 더욱 진단에 어려움이 있다. 이 경우, 면역염색을 통해 진단이 가능하다.

명칭의 혼동을 가져오는 것 중 sarcomatoid carcinoma라는 것이 있다. 뒤에 붙는 것이 중요한 용어이다. 따라서 sarcoma처럼 생긴 모양의 carcinoma라는 뜻이다. 이는 어느 장기에서나 발생할 수 있지만, 폐의 sarcomatoid carcinoma가 유명한데, 기본적으로 carcinoma의 한 형태임을 인지하여야 한다. 한편 adenosquamous carcinoma는 adenocarcinoma와 squamous cell carcinoma가 공존하는 종양을 말한다. 이런 종양의 경우, 전이했을 때 adenocarcinoma 성분만 관찰되는 경우도 흔히 있다. 이런 경우 원발부 종양의 진단과 전이부 종양의 진단이 다르다고 혼동할 필요는 없다.

종양 중 명칭은 양성이지만 행동양상은 악성인 경우들이 있다. 흉선종(thymoma)은 WHO 분류에서 type A와 type AB는 양성종양으로, type B2, B3는 low malignant potential의 종양임에도 불구하고 코드로는 양성을 의미하는 코드 "1"을 사용한다. Thymoma type B3는 2000년 이전에는 well differentiated thymic carcinoma라는 명칭을 사용하였으나 현재는 carcinoma로 분류되지 않으므로 혼동이 없어야 한다. 현재 분명한 악성종양에 대하여 thymic carcinoma라는 명칭을 사용하며 조직형태에 따라 추가적인 조직형 진단을 쓰는데, 불과 몇 년 전 까지만 해도 thymoma, type C로 불리었다. 아직도 thymoma type C라는 진단을 접하게 되더라도 이는 thymic carcinoma를 의미하며 코드 "3"인 악성종양임을 인지해야 한다.

병리 의사들에게서도 괴로운 분야가 neuroendocrine tumor이다. 명칭 그대로 neuroendocrine 특성을 나타내는 종양이다. 면역염색에서 neuroendocrine marker인 CD56 (NCAM), synap-

tophysin, chromogranin 중 어느 하나 또는 모두를 표현함을 확인함으로써 진단 붙일 수 있다. 이 neuroendocrine tumor는 종양의 발생부위에 따라 각기 다른 분류를 사용하기 때문에 혼동스럽고, 명칭이 tumor라고 표현되기 때문에 악성인지 양성인지를 묻는 경우가 흔히 있다. 등급이 다양하기는 하지만 모두 악성 종양이다. 폐(lung)의 neuroendocrine tumor는 typical carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma로 구분되어, 현재 이 분류로 진단된다. 위장관(GI tract)의 neuroendocrine tumor는 neuroendocrine tumor와 neuroendocrine carcinoma로 구분하는 진단을 사용하는데, neuroendocrine tumor grade 1은 carcinoid, neuroendocrine tumor grade 2은 atypical carcinoid에 해당된다. 한편 neuroendocrine carcinoma에는 large cell neuroendocrine carcinoma와 small cell neuroendocrine carcinoma가 포함되며 grade 3에 해당되는 악성 종양을 말하는데, 명칭은 위와 같이 쓴다. 위장관에서는 small cell carcinoma는 따로 쓰며 small cell neuroendocrine carcinoma와는 다른 의미이다. 중요한 것은 명칭이 neuroendocrine tumor이며 등급이 1,2로 낮더라도 악성 종양임을 명심해야 한다. 과거에 사용하던 well differentiated neuroendocrine carcinoma 등의 용어는 지양해야 한다.

면역조직화학염색의 적용, 유용성 및 한계

면역조직화학염색(이하 면역염색이라 지칭)이란 면역학적 기법과 조직학적 기법을 융합시킨 방법이다. 기존의 형태 위주의 분류에 조직에서의 항원 검출을 접목하여 정확한 조직기원을 확인함으로써 진단을 정확하고 용이하게 하는 방법으로 진단분야에 자리 잡고 있다. 일반적으로 내과 의사들이 떠올리는 병리진단이란, H&E 슬라이드를 현미경으로 보면서 형태를 보고 진단하며, 슬라이드를 보는 순간 답이 나오는 것으로 오해한다. 물론 80-90% 정도의 사례들은 기존의 형태학적 소견만으로 정확한 진단이 가능하다. 그러나 분화가 매우 좋지 않아 암종(carcinoma)인지 림프종인지 조차 구별이 되지 않는 경우라든가, carcinoma 라고는 인지되나 선암종(adenocarcinoma) 인지, 편평세포암종(squamous cell carcinoma) 인지, 미분화암종(undifferentiated carcinoma) 인지의 구분이 불가능한 경우 등을 종종 만난다. 이러한 경우, 그 종양세포의 항원 특징을 면역염색을 통해 확인하면 진단이 쉽고 정확해진다. 요즈음에는 병리의사에게 있어 면역염색

은 필수요건이 되어 있다. 심지어 면역염색으로 확인할 수 있는 경우를 확인하지 않아 진단이 모호해진 경우, 이 책임을 병리의사에게 묻고 있는 것이 현실이다. 임상 의사들이 진단지에서 마주하는 면역염색의 항목에 대해 익숙치 않은 경우가 많아, 병리에서 임상으로의 의미 전달이 충분히 이루어지지 못하는 안타까움이 있다. 이를 해소하는 기회가 되기를 바라는 의미에서 아래에 흔히 접하게 되는 면역염색 항목의 의미와 유용성 및 한계에 대해 간단히 제시하고자 한다.

1. 분화가 좋지 않은 종양의 정확한 진단에 기여한다.

예를 들어, 경부 림프절이 커져 있어 조직검사를 했다. 악성종양임을 H&E 염색으로 알 수 있으나 조직형을 알기가 어려운 경우를 생각해 보자. 아직 다른 부분에 대한 임상적 조사는 이루어지지 않았고 조직 검사한 경부 림프절의 진단에 따라 추가적인 검사가 이루어지면 좋겠는 상황이다. 이때, carcinoma인지 lymphoma 인지 혹은 악성흑색종의 전이인지 등의 구분을 위해 일차적인 면역염색을 할 수 있다. cytokeratin (+), LCA (leukocyte common antigen) (-), S100 (-)의 결과라면 carcinoma로 진단할 수 있다. 그 중에서도 타임을 명확히 하기 위해서는 CK7, CK20, CK5&6, p63 등을 염색한다. adenocarcinoma라면 CK7 and/or CK20에 양성인 경우가 대부분이고, squamous cell carcinoma라면 대체로 CK5&6 and/or, p63에 양성을 보인다.

2. 원발부위의 추정에 용이하다.

전이암의 조직검사서 adenocarcinoma가 나왔다. Adenocarcinoma는 조직모양으로 진단을 붙이는 것이기 때문에 매우 특별한 몇몇 경우를 제외하고는 adenocarcinoma의 조직모양 만으로는 폐에서 온 것인지, 대장 혹은 췌장에서 온 것인지 아니면 전립선에서 온 것인지 알 수 없는 경우가 대부분이다. 이때, 원발 부위를 추정할 수 있는 방법이 바로 면역염색이다. 몇 가지의 주요한 면역염색 항목을 조합하여 원발부진단에 근접할 수 있다. TTF-1 (thyroid transcription factor-1)은 thyroid cancer와 폐 선암종에서 양성을 보이는 것으로 유명하다. 따라서 전이성 선암종에 TTF-1 (+), CK7 (+), CK20 (-), PSA (prostate-specific antigen) (-)의 결과를 얻는다면, 폐 선암종의 전이로 거의 확신할 수 있다. 한편, CK20 (+), CK7 (-), CDX2 (+)의 결과를 얻는다면 colorectal adenocarcinoma의 가능성을 높이 시사한다. 물론 각 항원의 표현 여부가 각 장

기에 딱 들어맞는 것은 아니고 예외적인 발현 또한 무시할 수 없다. 그러나 기본적으로 몇 가지 중요한 항목을 패널로 이용하는 경우, 예외적인 오류를 막을 수 있다. 또한 CK7 (+)/CK20 (+)의 경우 urothelial carcinoma, ovarian mucinous carcinoma, pancreatic carcinoma 등이 감별대상으로 떠오른다. CK7 (-)/CK20 (-)인 경우에는 prostate adenocarcinoma, renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma 등의 감별진단이 필요하며 조직소견과 추가적인 항체의 사용 등으로 감별이 가능해진다.

3. 표적 치료제 선택에 결정적 역할을 한다.

면역염색은 진단에 도움이 되어 적절한 치료방침을 결정하는 것은 물론이고, 유방암에서와 같이 호르몬 수용체 발현 여부, c-erbB2 발현 여부를 판단함으로써 표적치료의 대상을 결정하는 데에도 매우 중요한 역할을 한다. GIST (gastrointestinal stromal tumor)의 경우, C-kit의 발현이 진단에 필수적이며 동시에 치료제 선택의 근거가 된다. 또한 기타 면역염색 항목들이 예후 인자로서의 가치도 갖는다.

4. 림프종 진단에 있어서는 필수항목이다.

WHO 림프종 분류는 임상양상과 면역표지를 기본으로 이루어져 있다. 따라서 30 종류가 넘는 림프종의 정확한 진단에는 몇 개의 면역표지가 조합되어야 정확한 림프종 진단이 가능하다. 림프종은 각기 다른 종양의 집합체로서 정확한 아

형의 진단이 치료 및 예후에 결정적인 역할을 한다. 또한 CD20에 대한 표적치료는 이미 일반화되어 있다. 따라서 세침흡인세포 검사 등으로 림프종이 진단될 수 있는 경우라 하더라도 이것은 결코 최종진단이 아님을 꼭 기억하기 바란다. 세포검사에서 림프종 진단은 가능성 제시에 불과하며 반드시 조직을 얻어 패턴을 확인하고 면역염색을 통해서 진단이 이루어져야 한다.

기타

병리진단은 결코 슬라이드로만 이루어질 수 없다. 임상소견을 정확히 인지했을 때 정확한 진단이 이루어질 수 있기 때문에 임상과의 병리의의 원활한 의사소통이 필수 요건이다. 또한, 경우에 따라 조직슬라이드만으로 진단이 어려울 수 있다. 만일 병리 진단이 임상적 소견이나 의증과 큰 차이를 보인다면 반드시 병리의사와 의논하여 다른 가능성을 짚어 보아야 한다. 또한 세포검사에 대한 환상을 껴 수 있기를 바란다. 특히 세침흡인세포검사는 바늘 몇 번으로 병산의 일각을 보는 것에 지나지 않는다. 따라서 세포검사의 결과를 임상에서 받아들이는데 있어서 암에 대한 양성소견이 나온 경우라면 암의 존재를 확인하는 의미이고 음성이 나왔을 때의 오류 가능성을 항상 염두에 두어야 한다. 이 강의에서는 몇 가지 사례를 제시하여 병리진단의 실재를 이해하는 시간이 되기를 바란다.