

Clinical Features of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma

Moo Suk Park, M.D.¹, Kil Dong Kim, M.D.^{2,4}, Jae Ho Chung, M.D.¹, Dong Hwan Shin, M.D.^{3,4}, Kyung Young Chung, M.D.^{2,4}, Joo Hang Kim, M.D.^{1,4}, Chang Yul Lee, M.D.¹, Young Sam Kim, M.D.^{1,4}, Hyung Joong Kim, M.D.^{1,4}, Se Kyu Kim, M.D.^{1,4,5}, Chul Min Ahn, M.D.^{1,4}, Sung Kyu Kim, M.D.^{1,4} and Joon Chang, M.D.^{1,4}

Departments of ¹Internal Medicine, ²Cardiovascular and Thoracic Surgery, ³Pathology and ⁴The Institute of Chest Diseases, ⁵Brain Korea 21 Project for Medical Sciences, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study was performed to investigate the clinical features of large cell neuroendocrine carcinomas (LCNEC).

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the histopathology and clinical information of 37 patients with LCNEC, diagnosed between June 1992 and May 2002 at the Severance Hospital, and performed immunohistochemical (IHC) staining.

Results: The prevalence of LCNEC among primary lung cancers was 0.3%, 37 out of 13,012 cases over a 10 year period. The mean age was 61±12 years old, with 34 (92%) males and 3 (8%) females. 30 patients smoked, with an average of 42 packs per year. A cough was the most frequent symptom. The tumor was located at the periphery of the lung in 24 cases (65%). Among the 30 cases that underwent surgery, 4 were diagnosed pathological stage IA, 11 IB, 1 IIB, 13 IIIA and 1 IIIB. The 7 clinically non-operable cases were IIIB in 3, and IV in 4. The positive rates of CD56, thyroid transcription factor-1 (TTF-1),

chromogranin A, synaptophysin and 34βE12 for tumor cells were 88.9, 55.6, 42.1, 31.6 and 21.1%, respectively, from the IHC staining. The median survival time and 5 year-survival rate were 24 months and 27%, respectively. The group that underwent surgery had a better prognosis than those that did not.

Conclusion: The positive rates for the tumor markers varied, but those of the CD56 and TTF-1 were the highest. The possibility of LCNEC needs to be evaluated for the following situations: small cell carcinomas located at the periphery and not responding chemotherapy, small cell carcinomas diagnosed by percutaneous needle aspiration, poorly differentiated non-small cell carcinomas, with uncertain histologic type, and unclassified neuroendocrine tumor, etc. (*Cancer Research and Treatment 2003; 35:245-253*)

Key Words: Lung neoplasm, Large cell, Carcinoma, Neuroendocrine tumor

서 론

형태학적으로 신경내분비 분화를 보이는 폐 신경내분비 종양은 예후가 매우 불량한 소세포암종에서부터 예후가 비교적 좋은 유암종에 이르기까지 광범위하게 존재하며, 이들의 분류는 아직까지도 많은 문제점이 있어서 혼란을 일으켜 왔다. 폐의 신경내분비암종은 1970년대 이전에는 오랫동안 유암종과 소세포암종으로 분류되어 오다가 1972년에 유암종보다 악성의 경과를 밟는 비정형유암종(atypical

calcinoid)의 존재에 대한 병리학적 진단 기준이 처음으로 제시되었다(1). 그 이후 비정형유암종과 소세포암종 사이에도 형태학적으로 구분이 가능한 또 다른 유형이 있다는 연구보고(2,3)가 뒤따랐으며 이와 같은 새로운 조직학적 유형에 대한 인식이 확산되어 1991년 이를 신경내분비성 대세포암종(large cell neuroendocrine carcinoma)으로 명명하여 현재 널리 쓰이고 있다(4). 새로이 WHO/IASLC에서 1999년에 발표한 폐암 분류에서는 대세포암종의 한 유형으로 신경내분비성 대세포암종을 규정하고 있으며, 소세포암종과 함께 높은 악성도의 신경내분비암종에 속하며 예후도 좋지 않다고 하였다(5).

폐 신경내분비성 대세포암종에 대해 국외에서도 여러 연구가 진행되었으나, 그 발생률이 매우 낮아 많은 환자를 대상으로 한 보고는 드물며, 정확한 임상 양상과 생존율에 대한 연구가 부족한 실정이다. 본 연구에서는 최근 10년 동안

Correspondence: Joon Chang, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, CPO Box 8044, Seoul, Korea. (Tel) 02-361-5436, (Fax) 02-393-6884, (E-mail) chang@yumc.yonsei.ac.kr

Received March 15, 2003, Accepted May 7, 2003

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 경험한 원발성 폐암 중 병리조직학적 재검색을 하여 WHO/IASLC 분류(5)에 따라 신경내분비성 대세포암종으로 진단된 37예를 대상으로 임상 양상과 생존율에 대하여 조사하였다.

대상 및 방법

1992년 6월부터 2002년 5월까지 10년 동안 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 진단된 원발성 폐암은 13,012예이었으며, 외과적으로 절제된 원발성 폐암은 1,119예이었다 (Table 1). 이들 중 병리학적 분류가 어렵고, 신경내분비성 대세포암종으로 의심이 가는 증례들에 대해서 병리 전문의에 의해 조직학적 재검색 후 WHO/IASLC 분류(5)에 근거하여 신경내분비성 대세포암종으로 확진된 37예를 대상으로 하였다. 병리조직학적 재검색을 위하여 기존 표본을 면밀히 재검색하고 조직절편을 10% 중성 포르말린에 고정 후 포매된 파라핀 블록을 5µm의 두께로 박절하여 일률적으로 HE 염색을 시행하였으며, 필요에 따라서는 분화가 나쁜 선암과의 구별을 위하여 Periodic acid-Schiff (PAS), mucicarmine 염색을 시행하였고, 특히 서로 감별을 요하는 거저세포암종과 신경내분비성 대세포암종은 chromogranin A (1 : 10; Boehringer Mannheim, IN), synaptophysin (1 : 10; DAKO, Santa Barbara, CA), CD56 (1 : 50; DAKO), 34βE12 (1 : 50; DAKO), thyroid transcription factor-1 (1 : 50; Microm, France) 등의 면역조직화학염색을 시행하여 감별하

였다. 그 해석은 양성으로 염색된 악성 세포의 비율로 5% 이내면 음성, 5~20%이면 약(weak, 1+), 20~50%이면 중(moderate, 2+), 50% 이상이면 강(strong, 3+) 양성으로 분류하였다(9).

신경내분비성 대세포암종 환자 37예에 대한 의무기록, 진화 추적을 통하여 임상적, 방사선학적, 병리학적 소견 및 생존 여부를 조사하였다. 통계 분석은 SAS for Windows 8e 프로그램을 이용하여 Kaplan-Meier 분석으로 생존율을 구하였다.

결 과

1) 임상적, 방사선학적 소견

10년 간 진단된 원발성 폐암 13,012예 중 편평상피세포암종이 4,677예(35.9%)로 가장 많았으며, 신경내분비성 대세포암종은 37예(0.3%)에 불과하였다. 외과적으로 절제된 원발성 폐암은 1,119예로 이 중 신경내분비성 대세포암종은 30예(2.7%)이었다(Table 1).

신경내분비성 대세포암종 환자 37명의 평균 연령은 61±12세(27~82세)로 남자 34예, 여자 3예이었다. 흡연자는 30예(81.1%)이었으며, 흡연자의 평균 흡연량은 42±26갑년이였다. 폐암 진단 당시의 증상은 기침이 19예(51.4%)로 가장 많았으며, 증상이 전혀 없었던 경우는 6예(16.2%)이었다. 외과적 절제 전 흉부전산화단층촬영 결과 종괴의 크기는 평균 4.1×3.4 cm이었고, 변연은 소엽성(lobulated)이 31예

Table 1. Frequency of primary lung cancers and surgically resected primary lung cancers by histologic types by 1999 WHO/IASLC classification

Histologic types	All primary lung ca No. (%)	Surgically resected primary lung ca No. (%)
Squamous cell carcinoma	4,677 (35.9%)	508 (45.4%)
Small cell carcinoma	2,565 (19.7%)	14 (1.3%)
Adenocarcinoma	4,328 (33.3%)	377 (33.7%)
Bronchioloalveolar cell carcinoma	400 (3.0%)	86 (7.7%)
Large cell carcinoma	156 (1.2%)	30 (2.7%)
Large cell neuroendocrine carcinoma	37 (0.3%)	30 (2.7%)
Basaloid carcinoma	23 (0.2%)	10 (0.9%)
Adenosquamous cell carcinoma	86 (0.7%)	15 (1.3%)
Carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements	36 (0.3%)	11 (1.0%)
Carcinoid	37 (0.3%)	8 (0.7%)
Carcinomas of salivary-gland type		
Mucoepidermoid carcinoma	15 (0.1%)	6 (0.5%)
Adenoid cystic carcinoma	16 (0.1%)	9 (0.8%)
Unclassified carcinoma	636 (4.9%)	15 (1.3%)
Total	13,012 (100.0%)	1,119 (100.0%)

Table 2. Clinical and radiological characteristics

Clinical findings	No. (%)	Radiological findings	No. (%)
Smoking history		Mean mass size	4.1×3.4 cm
Smoker	30 (81.1)	Mass margin	
Non-smoker	3 (8.1)	Lobulated	31 (83.8)
Unknown	4 (10.8)	Spiculated	3 (8.1)
Initial symptoms		Smooth	3 (8.1)
Cough	19 (51.4)	Mass location	
Sputum	13 (35.1)	Central	13 (35.0)
Dyspnea	10 (27.0)	Peripheral	24 (65.0)
Chest pain	8 (21.6)	RUL	13 (35.2)
Hemoptysis	5 (13.5)	RML	1 (2.7)
Pneumonia	3 (8.1)	RLL	7 (18.9)
Weight loss	3 (8.1)	LUL	11 (29.7)
Asymptomatic	6 (16.2)	LLL	5 (13.5)
		Internal low density	26 (70.3)

Table 3. Malignancy diagnosis of preoperative diagnostic methods

Methods	No.	Malignancy Dx* No. (%)	Other Dx* method (No.)	LCNEC [†] Dx* No.
FOB [‡]	29	15 (51.7)	-	3
Visible mass	11	10 (90.9) [§]	Op [†] (1)	3
No visible mass	10	0 (0.0)	FNAB** (9), Op [†] (1)	0
TBLB ^{‡†}	8	5 (62.5) ^{‡*}	FNAB** (3)	0
FNAB**	21	20 (95.2)	Op [†] (1)	2
Pleural biopsy	1	1 (100.0)	-	1
Bronchial washing cytology	29	7 (24.1)	-	0

: Diagnosis, [†]: Large cell neuroendocrine carcinoma, [‡]: Fiberoptic bronchoscopy, ^{§,‡}: One case was diagnosed by both FNAB** and FOB[‡], [†]: Operation, **: Fine needle aspiration biopsy, ^{‡†}: Transbronchial lung biopsy

(83.8%)로 가장 많았다. 종괴의 위치는 중심성 13예(35%), 말초성 24예(65%)이었고, 우상엽이 13예(35.2%)로 가장 많았다. 내부에 음영이 낮은 부위가 있어 피사가 의심되었던 경우는 26예(70.3%)이었다(Table 2).

폐암의 진단 방법은 37예 중 경피세침흡인생검이 20예(54.1%)로 가장 많았으며, 굴곡성 기관지내시경 검사를 통한 조직생검은 10예, 경기관지폐생검은 5예이었고, 흉막 생검이 1예, 수술로 진단한 경우 1예이었다. 기관지 세척액 세포진검사상 악성이 확인된 경우는 29예 중 7예(24.1%)이었다(Table 3).

2) 병리학적 소견

37예 중 수술 전 신경내분비성 대세포암종으로 진단된 경우는 6예(진단율 10%)에 불과하였고, 수술 후에도 최초의 병리 진단상 25예(진단율 68%)이었다(Table 4). 면역조직화학염색 양성률은 CD56에 대하여 88.9%, TTF-1에 대하여 55.6%, chromogranin A에 대하여 42.1%, synaptophysin에 대하여 31.6%, 34βE12에 대하여 21.1% 등의 순서이었다(Ta-

Table 4. Pathologic findings of LCNEC* confirmed by retrospective review

Histologic cell types	Diagnosis No.	
	Initial pre-Op [†]	Original post-Op [†]
Op [†] cases		
Squamous cell carcinoma	9	2
SCLC [‡]	8	6
Adenocarcinoma	1	0
Large cell carcinoma	0	1
LCNEC*	0	18
Basaloid carcinoma	0	2
Atypical carcinoid	0	1
NSCLC [§]	10	0
Not-confirmed	2	0
Non-Op cases		
LCNEC	6	6
SCLC [‡]	1	1
Total	37	37

*: Large cell neuroendocrine carcinoma, [†]: Operation, [‡]: Small cell lung cancer, [§]: Non-small cell lung cancer

Table 5. Results of immunohistochemical stains

Results of IHC* stains	CD56 No. (%)	TTF-1 No. (%)	Chromogranin A No. (%)	Synaptophysin No. (%)	34βE12 No. (%)
Positive 3+	10 (55.6)	3 (16.7)	4 (21.1)	0 (0.0)	1 (5.3)
2+	4 (22.2)	3 (16.7)	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)
1+	2 (11.1)	4 (22.2)	2 (10.5)	4 (21.1)	1 (5.3)
Total	16 (88.9)	10 (55.6)	8 (42.1)	6 (31.6)	4 (21.1)
Negative	2 (11.1)	8 (44.4)	11 (57.9)	13 (68.4)	15 (78.9)
Total No. (%)	18 (100)	18 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)

*: Immunohistochemical, negative: <5%, 1+, mild: <20%, 2+, moderate: 20~50%, 3+, strong reaction: >50% of tumor cells positive

Table 6. Treatment modalities

Treatment modality	No. (%) n = 37
Op*+CTx [†] +RTx [‡]	10 (27.0)
Op*+CTx [†]	10 (27.0)
Op*+RTx [‡]	2 (5.4)
Op* only	8 (21.6)
CTx [†] only	2 (5.4)
CTx [†] +RTx [‡]	2 (5.4)
No-treatment	3 (8.2)

*: Operation, [†]: Chemotherapy, [‡]: Radiotherapy

ble 5).

3) 치료 결과

수술을 시행한 경우는 30예이었고, 수술 전후 병기 일치율은 63%이었다. 수술을 시행하지 않은 7예를 포함한 37예의 최종 병기는 IA 4예, IB 11예, IIB 1예, IIIA 13예, IIIB 4예, IV 4예이었다.

수술의 범위는엽절제가 19예(63.3%)로 가장 많았고, 전폐절제 10예 (33.4%), 분절절제 1예 (3.3%)이었다. 이 중 1예는엽절제 후 재발하여 전폐절제를 시행하였다. 수술 후 항암화학요법을 시행한 경우와 수술 후 항암화학요법과 방사선 치료를 모두 시행한 경우는 각각 10예로 가장 많았으며, 전신 상태가 불량하거나 치료에 동의하지 않아 치료가 시행되지 않았던 경우가 3예이었다(Table 6).

37예 중 2002년 8월까지 생존한 경우가 14예, 폐암으로 사망한 경우가 22예, 교통사고 후 폐렴으로 사망한 경우가 1예이었다. 37예의 중앙 생존기간(median survival)은 24개월이었으며, 5년 생존율은 27%이었다(Fig. 1). 재발한 병소는 폐와 영역 림프절이 8예로 가장 많았고, 뇌 6예, 간 4예, 뼈 3예, 부신 3예 등이었다. 치료 방법에 따른 생존율은 수

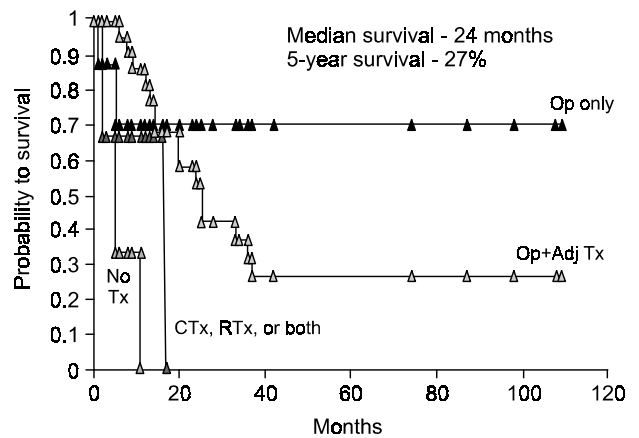


Fig. 1. Five-year survival and treatment modalities of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas. The median survival time and overall 5 year-survival time were 24 months and 27%, respectively. The survivals in the operable groups were superior to those in the inoperable groups (by Kaplan-Meier method).

술 단독 군과 수술 후 보조적 치료를 시행한 군이 치료를 하지 않은 군과 항암화학요법과 방사선 치료만 시행한 군에 비해 더 높았다(Fig. 1)

병기에 따른 생존율은 병기를 IA, IB, IIA, IIB의 초기 병기군과 IIIA, IIIB, IV의 진행 병기군으로 나누어 비교한 결과 초기 병기군의 생존율이 더 높아 보이나, 통계적 의미가 없었다(p=0.2636, Fig. 2).

고 찰

폐의 신경내분비종양은 병리조직학적으로 1970년대 이전에는 오랫동안 유암종과 소세포암종으로 분류되어 오다가 1972년에 유암종에 비하여 다른 병리학적 특성을 가지면서 임상적으로 악성의 경과를 나타내는 비정형유암종에 대한 병리조직학적 진단기준이 처음으로 제시되었다(1). 그

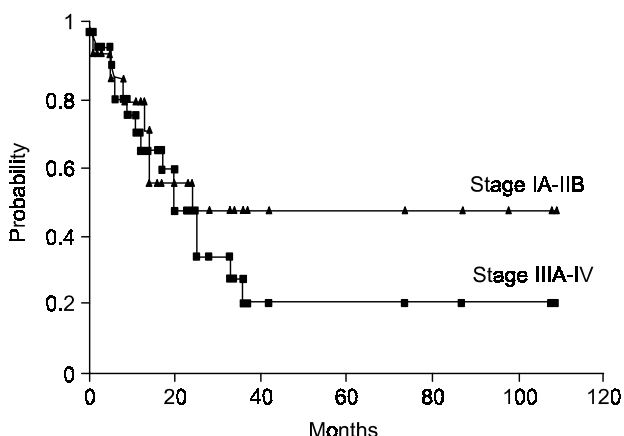


Fig. 2. Five-year survival and stages of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas. The 5-year survivals in relation to the two stage groups seemed to be different from the other groups, but this was not statistically significant due to too many censored points and a small sample size.

리나 비정형유암종과 소세포암종 어디에도 속하지 않는 신경내분비암종에 대한 인식이 높아지면서 대세포-소세포 암종(7), 소세포 역형성암종-중간 세포형(8), 중간 세포형 신경내분비암종(9) 등 여러 가지의 다른 이름으로 분류되어 오다가 1991년 신경내분비성 대세포암종이라고 명명되었다(4). 또한 1998년 200예의 폐 신경내분비암종을 대상으로 예후와 연관된 유일한 독립 변수는 유사 분열의 개수라고 보고하고, 이전의 Arrigoni 등(1)이 제시한 비정형유암종의 진단 기준인 유사분열의 개수 5~10개를 2~10개로 수정하고, 신경내분비성 대세포암종은 11개 이상으로 정의하였으며(10), 이러한 진단 기준의 변화는 1999년 WHO/IASLC의 폐암 분류(5)에서도 받아들여져 신경내분비성 대세포암종의 진단 기준은 1) 신경내분비암종의 형태, 2) 많은 유사분열(400배 시야 10개 당 11개 이상), 3) 괴사(종종 광범위), 4) 비소세포폐암종의 세포병리 소견, 5) 1개 이상의 신경내분비 표지자 면역조직화학적 염색에 양성 소견을 보이는 것 등으로 규정되었다. 또한 대세포암종의 한 유형으로 규정되었으며, 소세포암종과 함께 높은 악성도의 신경내분비암종에 포함되어 예후도 불량한 것으로 보고되었는데 이는 수정된 WHO/IASLC 분류법에서 신경내분비성 대세포폐암종이 다른 조직학적 유형의 폐암과 임상 양상, 치료적 의미, 역학적 형태가 서로 다른 것임을 받아들였기 때문이다(11).

폐 신경내분비성 대세포암종의 발병률은 진단의 혼란과 빈도가 낮아 잘 알려져 있지 않으며, 국내 문헌에서도 보고가 없는 실정이다. 1999년 WHO/IASLC 분류(5)에 근거한 본원의 10년 조사에서는 원발성 폐암 중 0.3%로 매우 낮은

빈도를 보였는데, 새로운 진단의 관점에 따른 후향적인 연구이지만 발병률에 대한 국내 최초의 조사로 생각된다. 최근 덴마크에서의 보고에 의하면 10년 동안의 원발성 폐암 중 신경내분비성 대세포암종의 발병률은 0.1%이었다(12). 본 연구에서 외과적으로 절제한 경우는 원발성 폐암 1,119예 중 30예로 2.7%의 발병률을 보였는데, 같은 경우의 환자들을 대상으로 한 다른 연구 결과와 유사하거나(13), 조금 높은 결과(14)를 보였다. 외과적으로 절제한 조직에서 진단 비율이 상대적으로 높은 이유는 다른 방법으로는 진단이 어렵고, 이들에서는 대다수의 소세포암종이 배제되어 상대적 비율이 높아졌기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 대상 환자들의 평균 연령은 61세(27~82세)이었고, 남자가 34예(92%)로 호발하였다. 일부 문헌(4,13~16)에서는 남자에서 호발하고, 일부 문헌(17,18)에서는 남녀 차이가 없으나 모두 대상 증례가 50예 이하이고, 후향적 연구가 많아 이에 대해서는 앞으로 추시할 필요가 있다(Table 7). 흡연자는 30예(80.1%)로 흡연자에서 호발하였고, 흡연량은 평균 42갑년으로 다른 문헌과 비슷하였다(13~17).

종괴의 위치는 폐 말초 부위에서 호발하였는데(24/37예), 다른 연구 보고(14,16)와 유사하나, 대상 증례가 적고 후향적 연구이어서 앞으로 추시할 필요가 있으며 수술로 확진된 예에 의한 표본 선정 효과일 가능성이 있다. 종괴의 크기는 평균 4.1×3.4 cm으로 다른 연구 보고(13,16)와 유사하였고, 방사선학적으로 괴사가 의심되는 경우가 많았다(Table 2).

굴곡성 기관지내시경 검사만으로 신경내분비성 대세포암종을 진단한 예는 3예로 진단율이 매우 낮았다. 병변이 육안적으로 보이는 데도 불구하고 진단율이 낮은 이유는 면역조직화학염색을 위한 충분한 검체 확보의 어려움과 더불어 괴사나 출혈로 인하여 정확한 진단이 어려웠을 가능성이 있다. 본 연구에서 초기 진단시 굴곡성 기관지내시경을 통한 조직생검과 경기관지폐생검을 시행한 증례 중 면역조직화학염색을 시행한 경우는 3예이었으나 앞으로 신경내분비성 대세포암종의 진단에 대한 관심이 증가하고, 면역조직화학 염색을 미리 시행하는 예가 늘어난다면 초기에 진단하는 비율이 다소 증가할 것으로 예상된다.

경피세침흡인생검에 의한 폐암의 진단율은 21예 중 20예(95.2%)로 높았으나, 신경내분비성 대세포암종으로 진단된 경우는 2예에 불과하여 진단율이 매우 낮았다(Table 3). 이는 조직 검체의 부족과 검체 제작과정의 인공물(crush artifact)과 연관이 있는 것으로 생각된다. 경피세침흡인생검상 신경내분비암종의 분화를 보이는 20예를 대상으로 한 연구(19)에서 신경내분비성 대세포암종을 형태상 소세포암 유형, 비소세포암 유형, 복합 유형의 세 가지로 나누어서, 소세포암 유형의 경우 소세포암종과 구별이 어려워 수술

Table 7. Comparisons of clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma in literatures

Author	Durations (year)	No.	M : F	Mean age (Min~Max)	Smoker No. (%)	IHC* stains (Positivity %)
Skuladottir et al (15)	1978~1997	50	29 : 21	64	NR [†]	NR [†]
Iyoda et al (16)	1969~1999	50	42 : 8	64 (38~82)	NR [†]	NR [†]
Mazieres et al (17)	1996~2000	18	18 : 0	63 (49~78)	17 (94.4)	ChA [‡] (100), Syp [§] (83), NCAM [¶] (73)
Jiang et al (18)	1982~1995	22	19 : 3	63 (51~77)	NR [†]	ChA [‡] (54), NCAM [¶] (73)
Garcia-Yuste et al (19)	1980~1997	22	17 : 5	67 (47~70)	NR [†]	ChA [‡] & Syn [§] (NR [†])
Rusch et al (20)	1984~1994	42	20 : 22	66 (36~76)	37 (88.1)	NR [†]
Dresler et al (21)	1986~1995	40	22 : 18	66 (29~83)	NR [†]	NR [†]
Present study	1992~2002	37	34 : 3	61 (27~82)	30 (80.1)	ChA [‡] (42), Syp [§] (32), CD56 (89), TTF-1** (56)

*: Immunohistochemical stain, † : Not reported, ‡ : Chromogranin A, §: Synaptophysin, ¶: Neuronal cell adhesion molecule, **: Thyroid transcription factor-1

이전에는 소세포암종으로 진단되기 쉽기 때문에 그 구별은 핵의 크기가 적혈구 또는 작은 림프구의 2.5배 이상이면서 분명한 핵소체가 보이는 것을 세포병리 진단 기준으로 제시하였다. 본 연구에서도 수술 전에 소세포암종으로 진단된 경우는 9례로 이들 중 초기 진단이 명확하지 않거나, 항암화학요법에 반응이 없어서 수술을 진행하여 신경내분비성 대세포암종으로 진단된 경우가 4례, 수술 후에도 소세포암종으로 진단되었으나 병리학적 재검색 이후에 신경내분비성 대세포암종으로 진단된 경우가 4례이었다(Table 4). 이러한 결과는 신경내분비성 대세포암종의 진단 기준의 혼선 뿐 아니라 외과적 절제 이외의 다른 방법으로는 진단이 어려울 가능성이 많음을 의미하는 것으로, 이로 인해 외과적 절제를 시행하지 않은 경우는 다른 조직학적 유형으로 분류될 가능성이 높아 발병률이 낮게 조사되고, 중심성보다는 말초성 병변의 비율이 높게 과장되었을 가능성이 있다.

본 연구에서 수술하지 않았던 7례 중 6례는 최초 조직검사서 신경내분비성 대세포암종으로 진단되었고, 1례는 소세포암종으로 진단되어 항암약물요법을 시행하던 중 종양의 크기가 증가하여 다시 조직검사를 시행해 신경내분비성 대세포암종으로 진단이 수정된 경우이었다. 수술을 시행한 30례의 수술 전 진단은 편평상피세포암종 9례, 소세포암종 8례, 구별하기 어려운 비소세포암종 10례 등이었고, 수술 후에도 18례만이 바로 신경내분비성 대세포암종으로 진단되었고, 나머지 12례는 다른 조직학적 유형의 폐암으로 진단되었다가 병리학적인 재검색 이후 신경내분비성 대세포암종으로 진단이 수정되었다(Table 4). 6례의 소세포암종은 세포의 크기와 분명한 핵소체로 구별하였고, 1례의 비정형유암종은 유사분열의 개수와 핵의 크기 및 모양의 차이로 구분하였다. 또한 광학현미경상 신경내분비암종의 일

부 특성을 보이거나, 면역조직화학염색에서 신경내분비암종의 특성을 보이지 않는 대세포폐암종 1례와 미분화 편평상피세포암종 2례는 광학현미경상 신경내분비암종의 특성을 보이는 부분의 비율과 면역조직화학염색으로 구별하였다. 본 연구에서 기저세포암종은 특히 형태학적으로 신경내분비성 대세포암종과 구별되지 않아서, 면역조직화학염색에서 CD56 또는 TTF-1, chromogranin A, synaptophysin에 음성 이면서, 기저 세포 표지자인 34 β E12에 양성인 경우로 구별하였다.

본 연구의 대상 환자 37례 중 면역조직화학염색 5가지를 모두 시행한 경우는 18례이었다. CD56에 대하여 양성률이 88.9%로 가장 높았으며 TTF-1, chromogranin A, synaptophysin 순이었고, 34 β E12에 대해서는 4례(21.1%)만 양성을 보였다(Table 5). Neuronal cell adhesion molecule의 다른 표지자인 NCC-Lu-243를 이용한 연구(15)에서는 양성률이 72.2%, chromogranin A에 54.4% 양성으로 본 연구와 유사한 결과를 보였으나, synaptophysin에 40%, chromogranin A에 80%이거나(4), synaptophysin과 chromogranin A에 양성률이 각각 100%이었던 연구(20)도 있어 상당한 차이를 보였다. 이러한 차이는 파라핀블록을 처리하는 과정이나, 오래된 조직 검체로 인해 보관상의 문제, 진단에 이르는 표본 추출 방법 등의 차이에서 기인했을 가능성이 있다. TTF-1은 선암종과 소세포암종에서 양성률이 높으나, 편평상피세포암종과 기저세포암종에서는 매우 낮다. 신경내분비성 대세포암종에 대한 TTF-1의 양성률은 잘 알려져 있지는 않으나, Sturm 등(21,22)의 보고에 의하면 40~50%, Folpe 등(23)의 보고에서는 75%로 높게 나왔으며 본 연구에서는 55%이었다. 또한 34 β E12는 기저세포 표지자로 기저세포암종에서 양성률이 높으나, 신경내분비성 대세포암종에서는 낮아

10~20% 정도로 보고되어, 감별 진단에 TTF-1과 34βE12 면역조직화학염색이 도움이 된다고 한다(21). 본 연구에서도 34βE12 양성률은 21.1%로 낮았다.

폐 신경내분비성 대세포암종의 치료는 아직 잘 알려져 있지 않으나, 일반적으로 비소세포암종에 준하여 외과적 절제를 우선적으로 고려하며, 수술 후 병기에 따라 방사선 치료 및 항암화학요법을 시행한다(24). 본 연구에서도 비소세포암종의 치료처럼 수술 후 보조적 약물치료 또는 방사선 치료를 시행하는 방법이 주를 이루었다.

폐 신경내분비성 대세포암종의 예후는 소세포암종처럼 매우 불량한 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서는 5년 생존율은 27%이었다. 본 연구와 비슷한 병기와 치료를 시행하였던 다른 연구에서도 유사한 결과가 보고되었으나(17), 소세포-대세포가 혼합된 신경내분비성 대세포암종이 18예 포함된 차이가 있다. 5년 생존율이 15%로 더 낮게 보고한 연구도 있었는데(12), 이는 수술을 시행했던 경우가 50예 중 16예에 불과하고 진단 당시 이미 원격 전이가 있었던 경우가 40%나 되었기 때문으로 생각된다. 또한 Dresler 등(18)은 초기 병기일지라도 5년 생존율이 18%, 전체 5년 생존율은 13%라고 보고하면서 보조적 치료(adjuvant therapy)는 효

과가 없다고 주장하였다. Garcia-Yuste 등(16)도 5년 생존율을 20%로 보고하였고, 최근 Mazieres 등(14)도 1년 생존율을 27%로 보고하면서 예후가 매우 불량하다고 보고하였다. 그러나 신경내분비성 대세포폐암의 생존율에 대한 연구에서 비정형유암종의 진단 기준을 유사 분열 5~10개로 설정한 보고도 있고(18), 편평상피세포암종과 선암종에 해당하는 부분이 종양 내에 나타난 4예가 포함되어 5년 생존율이 44.8%로 높게 보고된 연구(15)도 있어 해석에 주의를 요한다. 한편 외과적으로 절제하여 대세포암종으로 진단된 119예를 전형적 대세포암종(classic large cell carcinoma, CLCC) 47예, 신경내분비성 대세포암종(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC) 50예, 신경내분비성 분화를 동반한 대세포암종(large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation, LCCND) 9예, 신경내분비성 형태를 동반한 대세포암종(large cell carcinoma with neuroendocrine morphology, LCCNM) 13예로 구분하여 신경내분비성 대세포암종의 5년 생존율을 조사한 결과 35.3%로 보고한 연구(13)는 대상 환자의 병기와 치료 방법의 차이에 의해 본 연구의 결과보다 생존율이 다소 높게 나타난 것으로 생각된다(Table 8).
본 연구에서는 수술 및 수술 후 보조적 치료를 시행했던

Table 8. Comparisons of treatment outcome of large cell neuroendocrine carcinoma

Author	Stage	Treatment modality	5-year survival
Travis et al (13)	NR*	NR*	27.0%
Skuladottir et al (15)	Local 20%, Regional 26%, Distant 40%, NR* 14%	NR*	15.0%
Iyoda et al (16)	IA 11, IB 12, IIA 1, IIB 3, IIIA 15, IIIB 8	Op [†] +CTx [‡] 22/50, Op [†] +RTx [§] 7/50	35.3%
Mazieres et al (17)	IB 8, IIB 8, IIIA 2	Op [†] +CTx [‡] 13/18, Op [†] +RTx [§] 4/18	poor
Jiang et al (18)	I 10, II 2, IIIA 9, IIIB 1	Op [†] only 11/22, Op [†] +CTx [‡] 3/22, Op [†] +RTx [§] 8/22	44.8%
Garcia-Yuste et al (19)	N0 13, N1 5, N2 4	Op [†] only 10/22, Op [†] +CTx [‡] or RTx [§] or both 12/22	20.8%
Rusch et al (21)	I 11, II 6, IIIA 20, IIIB 2, IV 1	Op [†] only 27/42, Op [†] +CTx [‡] 8/42, Op [†] +RTx [§] 8/42	28%
Dresler et al (21)	I 25, IIA 2, IIB 5, IIIA 5, IV 3	Op [†] only 19/40, Op [†] +CTx [‡] 12/40, Op [†] +RTx [§] 3/40, Op [†] +CTx [‡] +RTx [§] 5/40, CTx [‡] only 1/40	13.0%
Present study	IA 4, IB 11, IIB 1, IIIA 13, IIIB 4, IV 4	Op [†] only 8/37, Op [†] +CTx [‡] 10, Op [†] +RTx [§] 2/37, Op [†] +CTx [‡] +RTx [§] 10/37, CTx [‡] only 2/37, CTx [‡] +RTx [§] 2/37, No Tx [¶] 3/37	27.0%

*: Not reported, [†]: Operation, [‡]: Chemotherapy, [§]: Radiotherapy, [¶]: Treatment

군에 비해 치료를 하지 않거나 수술을 하지 않고 치료했던 군이 예후가 더 나쁜 결과를 보여서(Fig. 1), 최초 진단 당시의 병기와 전신 상태가 수술 가능성 여부 판정과 예후에 영향을 미쳤을 것으로 판단하였다.

국내 문헌(25)에 의하면 신경내분비성 폐암의 초기 병기에 수술이 도움이 될 수 있다는 보고가 있으나 전체 증례가 21예로 적고, 특히 폐 신경내분비성 대세포암종은 7예에 불과하여 그 치료와 예후에 대한 결과가 아직 명확하지 않다.

병기에 따른 생존율은 초기 병기(IA-IIB)와 진행 병기(IIIA-IV)로 나누어 비교한 결과 censor 처리된 증례수가 많고, 증례수의 부족으로 통계적 의미는 없었다(Fig. 2). 비소세포폐암과의 간접적인 비교를 위하여 수술을 시행했던 군(30명)을 대상으로 생존율을 구해본 결과 5년 생존율 31.5%, 중간생존율 25개월로 일반적인 비소세포폐암 수술 군에 비해 생존율이 조금 낮은 경향을 보였으나 증례수가 적어 통계적인 의미를 부여하기 어려웠다.

결 론

폐 신경내분비성 대세포암종은 발병률이 전체 원발성 폐암 중 0.3%이었고 남자, 흡연자에서 호발하며, 종괴가 폐의 말초 부위에 위치하는 특성이 있었다. 면역조직화학적염색 결과는 다양하였고 CD56과 TTF-1에서 양성률이 높았으며, 예후는 불량하였다. 폐 말초부위에 있으면서 악물에 반응하지 않거나 경피세침흡인생검으로 진단된 소세포암종, 미분화된 비소세포암종으로 조직학적 분류가 명확하지 않은 경우, 분류가 명확하지 않은 신경내분비성 암종 등의 경우에서 신경내분비성 대세포암종의 가능성을 염두해 두어야 하며, 진단에 세심한 주의와 더불어서 면역조직화학 염색 등을 통한 보완이 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

1. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:413-421.
2. Mark EJ, Ramirez JF. Peripheral small-cell carcinoma of the lung resembling carcinoid tumor. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:263-269.
3. Warren WH, Memoli VA, Gould VE. Well differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas of the lung. Two related but distinct clinicopathologic entities. *Virchows Arch [B]* 1988;55:299-310.
4. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr., Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. 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.

5. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, and Collaborators from 14 countries. *Histological typing of lung and pleural tumors*. Berlin: Spinger Verlag, 1999.
6. Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, Funa K, Matthews MJ, Cotelingam JD, Gazdar AF. Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1988;90:641-652.
7. Radice PA, Matthews MJ, Ihde DC, Gazdar AF, Carney DN, Bunn PA, Cohen MH, Fossieck BE, Makuch RW, Minna JD. The clinical behavior of "mixed" small cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to "pure" small cell subtypes. *Cancer* 1982;50:2894-2902.
8. Yesner R. Small cell tumors of the lung. *Am J Surg Pathol* 1983;7:775-785.
9. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasia, dysplasia and neoplasms. *Lab Invest* 1983;49:519-537.
10. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934-944.
11. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-1068.
12. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002;37:127-135.
13. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001;91:1992-2000.
14. Mazieres J, Daste G, Molinier L, Berjaud J, Dahan M, Delsol M, Carles P, Didier A, Bachaud JM. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer* 2002;37:287-292.
15. Jiang SX, Kameya T, Shoji M, Dobashi Y, Shinada J, Yoshimura H. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:526-537.
16. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, Ramos G. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Ann Thorac Surg* 2000;70:258-263.
17. Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES. Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *Ann Thorac Surg* 1996;62:798-810.
18. Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, Ross E, Bailey MS, Wick MR. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997;63:180-185.
19. Yang YJ, Steele CT, Ou XL, Snyder KP, Kohman LJ. Diagnosis of high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma by fine-needle aspiration biopsy: non-small-cell or small-cell type? *Diagn Cytopathol* 2001;25:292-300.
20. Carretta A, Ceresoli GL, Arrigoni G, Canneto B, Reni M, Cigala C, Zannini P. Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors; a clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* 2000;29:217-225.
21. Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34βE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol*

- 2001;32:918-925.
22. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, Bricton PY, Brambilla C, Brambilla E. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol* 2002;33:175-182.
 23. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dail DH, Zarbo RJ, Schmidt RA. Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 1999;12:5-8.
 24. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology, and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. *Lung cancer: Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:466-467.
 25. Kim EY, Jang GD, Suh CW, Kim SW, Lee SD, Kim WS, Lee JS, Lee HJ, Lee IC. Clinical features of neuroendocrine lung cancer. *Cancer Res Treat* 2001;33:474-477.
-