

## 외과적 절제로 확진된 폐 대세포암종의 임상 양상

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*, 흉부외과학교실\*,  
폐질환연구소†, BK21 의과학사업단‡, 암전이연구센터§

박무석 · 신동환\* · 정경영\* · 정재희 · 정재호  
김도훈 · 김세규\* · 장 준\* · 김주형\* · 김성규\* · 김영삼\*

=Abstract=

### Clinical features of bronchogenic large cell carcinoma confirmed by surgical resection

Moo Suk Park, M.D., Dong Hwan Shin, M.D.\*†, Kyung Young Chung, M.D.\* †, Jae Hee Cheong, M.D., Jae Ho Chung, M.D., Do Hoon Kim, M.D., Se Kyu Kim, M.D.\* ‡ § ‖, Joon Chang, M.D.\* †, Joo Hang Kim, M.D.\* †, Sung Kyu Kim, M.D.\* † and Young Sam Kim, M.D.\* †

*Departments of Internal Medicine, Pathology\*, Cardiovascular and Thoracic Surgery†, The Institute of Chest Diseases‡ and Brain Korea 21 Project for Medical Sciences§ and Cancer Metastasis Research Center‖ Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background** : To define the final outcome of large cell carcinoma (LCC) after surgical treatment, we reviewed the histopathology, clinical features and follow-up results of 28 cases.

**Methods** : We retrospectively reviewed 28 patients with LCC who underwent surgical resection during the last 15 years from 1986 to 2001 in Severance Hospital. We evaluated clinical data, radiologic findings, pathologic findings, treatment modalities, and survival.

**Results** : The prevalence of LCC was 2.9% (29 cases) among the surgically resected cases in primary lung cancer (1003 cases) during 15 years. The mean age was 59 years old and twenty five cases were male. There were 23 smokers and the average pack year was 33. The cough was the most frequent symptom. Fifteen cases were located in the peripheral part of the lung. Twenty cases consisted of lobulated mass. In chest CT scan, twenty six cases had necrotic portions which appeared to be lower density. Postoperative stage was IA in 1 case (3.6%), IB in 11 cases (39.3%), IIB in 8 cases (28.5%), IIIA in 7 cases (25%), and IV in 1 case (3.6%). Preoperative and postoperative stage concordance rate was 43%. Median survival time was 54.5 months and 5 year-survival rate was 45%.

**Conclusion** : Our results suggest that LCC in the lung is predominant in male and is equally located in the central and peripheral parts of the surgically resected cases. To define the treatment outcome and risk factors of LCC of the lung, further multicenter studies are needed. (Korean J Med 63:496-506, 2002)

**Key Words** : Carcinoma, Large cell, Diagnosis, Treatment outcome

• 접수 : 2002년 6월 3일

• 통과 : 2002년 8월 30일

• 교신저자 : 김영삼, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)

E-mail : ysamkim@yumc.yonsei.ac.kr

\* 본 연구는 연세대학교 암전이 연구센터를 통한 한국과학재단의 우수연구센터 지원금에 의한 것입니다

## 서 론

대세포암종은 대표적인 원발성 폐암의 조직학적 유형 중 하나이지만 발생빈도가 10% 이내로 다른 유형에 비해 상대적으로 낮다<sup>1)</sup>. 또한 대세포암종은 광학현미경적으로 세포 크기가 크고, 뚜렷한 핵소체, 풍부한 세포질이 관찰되며, 대개 세포 경계가 잘 구분되는 악성 상피성 종양으로 편평세포암종, 소세포암종, 샘암종의 특징을 보이지 않는 경우로 정의되고 있으나<sup>2)</sup>, 외과적으로 절제하기 전에는 분화가 나쁜 다른 조직학적 유형의 폐암과 감별이 어렵기 때문에 발생빈도가 외국의 경우 6~31%로 보고자에 따라 차이가 많고 정확한 임상 양상과 생존율에 대한 연구가 부족한 실정이다<sup>3, 4)</sup>.

최근에는 대세포암종 중 전자현미경과 면역조직화학 염색법을 이용하여 신경내분비성 특성을 지닌 부류를 따로 분리하여 신경내분비성 대세포암종으로 명명하는데, 이러한 경우 대세포암종에 비해 예후가 더 나쁜 것으로 보고 되어, 대세포암종의 진단에 많은 혼선과 논란이 있다<sup>5, 6)</sup>.

저자 등은 1986년 5월부터 2001년 6월까지 15년 동안 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 외과적 절제로

확진된 폐 대세포암종 환자를 대상으로 수술 전후의 조직학적 유형의 일치성 및 임상 양상과 생존율에 대하여 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

1986년 5월부터 2001년 6월까지 15년 동안 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 진단된 원발성 폐암은 5,069예이었으며, 외과적으로 절제된 원발성 폐암은 1,003예이었다(표 1). 이들 중 대세포암종으로 확진된 31예를 대상으로 하여 병리의사에 의해 조직학적 재검토를 한 결과 샘암종과 편평세포암종으로 재진단된 2예와 개흉 생검만 시행하였던 1예를 제외한 28예를 대상으로 하였다. 병리조직학적 재검을 위하여 조직절편을 10% 중성 포르말린에 고정하고, 파라핀에 포매한 후 5 µm의 두께로 박절하여 일률적으로 Hematoxylin-Eosin 염색을 시행하였으며, 필요에 따라서는 분화가 나쁜 샘암종과의 구별을 위하여 Periodic acid-Schiff (PAS), mucicarmine 염색을 시행하여 음성일 경우 대세포암종으로 분류하였고, 특히 감별을 요하는 기저세포암종과 신경내분비성 대세포암종은 neuron-specific enolase (1:100; DAKO, Santa Barbara, CA, USA), chromogranin A

**Table 1. Frequency of primary lung cancers and surgically resected primary lung cancers by histologic types at Severance hospital during 15 years periods (1986-2001)**

Histologic type	All primary lung ca	Surgically resected primary lung ca
Adenocarcinoma	1,456 (28.7%)	268 (27.0%)
Bronchioloalveolar cell carcinoma	129 (2.5%)	67 (6.7%)
Squamous cell carcinoma	2,230 (44.0%)	523 (52.0%)
Small cell carcinoma	770 (15.2%)	14 (1.4%)
Large cell carcinoma	85 (1.7%)	29 (2.9%)
Giant cell carcinoma	11 (0.2%)	3 (0.3%)
Large cell neuroendocrine carcinoma	18 (0.4%)	7 (0.7%)
Carcinoid	13 (0.3%)	9 (0.9%)
Mucoepidermoid carcinoma	10 (0.2%)	6 (0.6%)
Adenoid cystic carcinoma	8 (0.2%)	4 (0.4%)
Adenosquamous cell carcinoma	49 (1.0%)	27 (2.7%)
Others and unspecified carcinoma	279 (5.5%)	40 (4.0%)
Sarcoma	6 (0.1%)	1 (0.1%)
Mesothelioma	1 (0.0%)	1 (0.1%)
Miscellaneous	4 (0.1%)	4 (0.4%)
Total	5,069 (100.0%)	1,003 (100.0%)

**Table 2. Clinical features of large cell carcinoma, 28 cases**

Case	Sex	Age	Smoking (PY)	FOB/TBLB		FNAB	Preop-pathol	Preop- staging	Postop- staging	Op name	CTx	RTx	Follow up
				Bx	Cyto								
1	M	45	20	N	N	N	N	T1N2M0(IIIa)	T1N2M0(IIIa)	MR	adj	adj	Alive ( 74 mon)
2	M	41	0	T-	-	-	-	T2N2M0(IIIa)	T2N2M0(IIIa)	P	adj	adj	Alive ( 45 mon)
3	M	67	60	F+	+	N	Squam	T2N1M0(IIb)	T2N0M0(IIb)	P	N	N	Alive ( 86 mon)
4	M	57	40	F-	+	+	Squam	T2N2M0(IIIa)	T2N0M0(IIb)	P	N	N	Alive (101 mon)
5	M	61	30	F+	+	-	NSCLC	T3N1M0(IIIa)	T2N1M0(IIb)	P	adj	adj	Alive (939 mon)
6	M	44	30	T-	-	N	-	T2N0M0(IIb)	T2N0M0(IIb)	L	adj	adj	Alive ( 42 mon)
7	M	52	45	F+	-	N	Adeno	T2N2M0(IIIa)	T2N0M0(IIb)	BL	adj	N	Alive (114 mon)
8	M	57	40	F-	-	+	NSCLC	T1N0M0(IA)	T1N0M0(IA)	P	N	N	Alive ( 61 mon)
9	M	64	45	T-	-	+	Squam	T2N1M0(IIb)	T2N0M0(IIb)	L	N	N	Alive ( 3 mon)
10	M	68	0	T+	+	N	Adeno	T2N0M0(IIb)	T2N1M0(IIb)	L	adj	adj	Died* (66 mon)
11	M	64	0	F+	+	N	Squam	T4N2M0(IIIb)	T3N0M0(IIb)	P	N	adj	Died* (55 mon)
12	M	72	50	F-	-	+	Adeno	T3N2M0(IIIa)	T2N2M0(IIIa)	L	adj	adj	Died* (55 mon)
13	M	59	50	F-	-	+	Squam	T4N2M0(IIIb)	T3N1M0(IIIa)	P	adj	a+p	Died* (20 mon)
14	M	75	30	T+	-	+	Squam	T3N0M0(IIb)	T3N0M0(IIb)	L	N	N	Died* ( 7 mon)
15	M	72	50	N	N	+	Squam	T3N0M0(IIb)	T3N0M0(IIb)	L	N	adj	Died* ( 7 mon)
16	M	70	25	F-	-	+	Adeno	T2N0M0(IIb)	T2N0M0(IIb)	L	N	N	Died* ( 1 mon)
17	F	61	7	T-	+	+	NSCLC	T2N2M0(IIIa)	T2N2M0(IIIa)	P	N	N	Died* (29 mon)
18	F	42	0	T+	+	N	Adeno	T2N2M0(IIIa)	T2N0M0(IIb)	BL	N	N	Alive ( 35 mon)
19	M	62	60	F-	-	N	-	T4N3M0(IIIb)	T3N0M0(IIb)	P	N	adj	Alive ( 41 mon)
20	M	43	NR	F-	-	+	NSCLC	T4N2M0(IIIb)	T2N0M0(IIb)	L	N	pall	Died* (20 mon)
21	M	56	40	F-	-	+	Squam	T4N2M0(IIIb)	T4N2M1(IV)	P	adj	N	Alive ( 49 mon)
22	M	58	40	F-	-	+	NSCLC	T3N2M0(IIIa)	T3N1M0(IIIa)	P	adj	N	Died* ( 7 mon)
23	M	64	40	F-	-	+	Squam	T4N0M0(IIIb)	T3N1M0(IIIa)	P	N	adj	Died* (34 mon)
24	M	65	45	T+	+	N	NSCLC	T2N2M0(IIIa)	T2N0M0(IIb)	P	N	N	F/U loss
25	F	63	NR	F+	-	N	Adeno	T3N2M0(IIIa)	T3N0M0(IIb)	BL	N	N	F/U loss
26	M	56	40	F-	-	+	NSCLC	T2N0M0(IIb)	T2N0M0(IIb)	L	N	N	F/U loss
27	M	63	30	F-	-	N	-	T4N2M0(IIIb)	T3N0M0(IIb)	L	N	N	F/U loss
28	M	60	40	T+	+	N	Lcca	T2N0M0(IIb)	T2N0M0(IIb)	P	N	N	Alive (143 mon)

Abbreviations: Adeno, adenocarcinoma; adj, adjuvant; a+p, adjuvant + palliative; BL, bilobectomy; Bx, biopsy; CTx, chemotherapy; Cyto, washing cytology; FNAB, fine needle aspiration biopsy; FOB (F), fiberoptic bronchoscopy; L, lobectomy; Lcca, large cell carcinoma; mon, months; MR, mass resection; N, not performed; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; Op, operation; P, pneumonectomy; pall, palliative; PY, pack year; RTx, radiation therapy; Squam, squamous cell carcinoma; TBLB, transbronchial lung biopsy; -, negative; +, positive; \*, died of neoplastic disease

(1:10; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN), synaptophysin (1:10; DAKO, Santa Barbara, CA, USA), CD56 (1:50; DAKO, Santa Barbara, CA, USA)과 같은 면역조직화학염색을 시행하여 감별하였다.

대세포암종 환자 28예에 대한 의무기록 열람을 통하여 연령, 성별, 과거력, 흡연력, 증상, 수술 전 진단법, 최초 흉부 전산화단층촬영 소견, 수술 전후 병기, 수술 소견, 병리학적 소견, 수술 후 치료방법, 재발 유무, 추적 관찰 여부 및 생존 여부를 조사하였다.

## 결 과

### 1. 임상 소견

15년간 진단된 원발성 폐암 5,069예 중 편평세포암종이 2,230예(44%)로 가장 많았으며, 대세포암종은 85예(1.7%)에 불과하였다. 외과적으로 절제된 원발성 폐암은 1,003예로 이 중 대세포암종으로 확진된 예는 29예(2.9%)이었으나, 개흉 생검만 시행한 1예는 본 연구에서 제외하였다(표 1).

대세포암종 환자 28명의 평균 연령은 59세(41~75세)로 남자 25예(평균 연령 59세), 여자 3예(평균 연령 55세)이었다. 흡연력을 알 수 없었던 경우는 2예, 비흡연자는 4예(15%), 흡연자는 22예(85%)이었으며, 흡연자의 평균 흡연량은 33갑년이었다(표 2). 결핵의 과거력이 있는 예는 10예(36%)이었다. 다른 종류의 암으로 치료 받

은 과거력이 있는 경우는 3예로 간암으로 분절 절제, 진행성 위암으로 전위절제, 후두암으로 수술 및 약물치료 받은 예가 각각 1예씩 있었고, 대세포암종 진단 시 완전 관해 상태로 폐암 치료 및 예후에 영향은 없었다. 폐암 진단 당시의 증상은 기침이 19예(68%)로 가장 많았다(표 3).

**Table 3. Clinical symptoms**

Symptoms	No. of patients (N = 28)
Cough	19 (68.0%)
Sputum	15 (54.0%)
Chest pain	11 (39.0%)
Hemoptysis	11 (39.0%)
Dyspnea	5 (18.0%)
Weight loss	5 (18.0%)
Asymptomatic	2 ( 7.0%)
Chest wall mass	1 ( 3.5%)

**2. 방사선 및 병리학적 소견**

외과적 절제 전 폐암 진단 방법은 경피세침흡인생검이 14예(50%)로 가장 많았으며, 기관지경 검사를 통한 생검이 10예(36%)이었고, 기관지 세척 검사에서 악성이 확인된 경우는 26예 중 9예(35%)이었다(표 4). 수술 전 폐암으로 진단된 경우는 23예이었고, 조직학적 유형은 샘암종 6예, 편평세포암종 9예, 분류가 어려운 비소세포성 폐암 7예, 대세포암종 1예이었다(표 5).

외과적 절제 전 흉부전산화단층촬영상 종괴는 중심성 13예(46%), 말초성 15예(54%)이었다. 종괴의 위치는 우

**Table 4. Malignancy rate of preoperative diagnostic methods**

Methods	No. of patients	Malignancy diagnosis rate
Fine needle aspiration biopsy	16	14 (88%)*
Fiberoptic bronchoscopy	26	10 (38%)
- Visible mass	10	5 (50%)
- No visible mass	7	0 (0%)
- TBLB	9	5 (55%)*
Bronchial washing	26	9 (35%)
Non-diagnostic	5	0 (0%)

\* One case was diagnosed by both TBLB and FNAB.  
Abbreviations: TBLB, transbronchial lung biopsy

**Table 5. Preoperative diagnostic methods and cell types**

Cell type \ Dx methods	FOB	FNAB	Total
Adenocarcinoma	4 (40%)	2 (14%)	6 (25%)
Squamous cell carcinoma	3 (30%)*	7 (50%)*	10 (42%)*
NSCLC unknown type	2 (20%)	5 (36%)	7 (29%)
Large cell carcinoma	1 (10%)	0 (0%)	1 ( 4%)
Total	10 (100%)*	14 (100%)*	24 (100%)*

\*One case was diagnosed by both TBLB and FNAB and then real cases of preoperative diagnosis of lung cancer patients were 23.

Abbreviations: FNAB, fine needle aspiration biopsy; FOB, fiberoptic bronchoscopy; NSCLC, non-small cell lung carcinoma

**Table 6. Chest CT scan and pathologic findings of 28 cases of large cell carcinoma**

Case		CT finding				Pathologic finding		
No.	Centrality	Mass location	Mass size (cm)	Mass margin	Internal low density	Lymph-adenopathy	Necrosis	Lymph-adenopathy
1	central	RUL	8 * 8	lobulated	Yes	PT	Yes	PT
2	peripheral	RLL	6 * 5	smooth	Yes	SC, PT	Yes	SC, PT
3	peripheral	RLL	3.5 * 3.5	smooth	Yes	H	Yes	NO
4	central	LLL	6 * 6	lobulated	Yes	PA	Yes	NO
5	central	LLL	7 * 7	lobulated	Yes	H	Yes	IP
6	peripheral	LUL	4 * 3	lobulated	Yes	No	Yes	NO
7	central	RLL	4 * 4	lobulated	Yes	SC, PT	Yes	NO
8	peripheral	RML	1.5 * 2	smooth	No	No	Yes	NO
9	peripheral	RLL	5 * 5.5	lobulated	Yes	H	Yes	NO
10	peripheral	RUL	3 * 3	lobulated	Yes	No	Yes	IP
11	central	RLL	6.5 * 4	lobulated	Yes	PT, SC	Yes	NO
12	peripheral	RML	4.5 * 5	lobulated	Yes	SC, PT	Yes	PT
13	central	LUL	4 * 3.5	lobulated	Yes	PA	Yes	H
14	peripheral	RUL	4 * 4	spiculated	Yes	No	Yes	NO
15	central	RUL	5 * 5	spiculated	Yes	No	Yes	NO
16	peripheral	LLL	4 * 4	lobulated	Yes	No	Yes	NO
17	peripheral	LLL	5.5 * 3.5	lobulated	Yes	PA,PT	Yes	PA
18	central	RLL	6.5 * 6	spiculated	Yes	H, SC	Yes	NO
19	central	RUL	8 * 6	lobulated	Yes	PT, SCLN	Yes	NO
20	central	RUL	9 * 5	lobulated	Yes	PA, SC	Yes	NO
21	peripheral	RLL	6 * 5	lobulated	Yes	PT	Yes	PT
22	central	LUL	15 * 11	lobulated	Yes	PA	Yes	H
23	peripheral	LLL	12 * 10	lobulated	Yes	No	Yes	IP
24	peripheral	LLL	3 * 3	lobulated	Yes	PA	Yes	NO
25	central	RLL	3 * 2	lobulated	No	SC	No	NO
26	peripheral	RUL	7 * 6	lobulated	Yes	No	Yes	NO
27	central	LUL	5 * 4	spiculated	Yes	PA	Yes	NO
28	peripheral	RLL	4 * 3	spiculated	Yes	No	Yes	NO

Abbreviations: H, hilar; PA, preaortic; PT, paratracheal; SC, subcarinal; SCLN, supraclavicular lymph node

하엽이 9예(32.2%)로 가장 많았고, 종괴의 변연은 소엽성(lobulated)이 20예(71%)로 가장 많았다. 내부에 음영이 낮은 부위가 있어 괴사가 의심되었던 경우는 26예(93%)로 대부분 내부 괴사가 의심되었다. 외과적 절제 후 병리학적 조직검사에서 내부 괴사가 있었던 경우는 27예(96%)로 단 1예에서만 내부 괴사가 없었다(표 6). 림프절 침윤 여부를 장경 1 cm 이상의 림프절로 정할 때 종격동 림프절 침윤 소견의 민감도 100%, 특이도 52%, 정확도 61%이었다(표 7).

### 3. 치료 결과

외과적 수술 전후 병기 일치율은 IA 1예, IB 4예, IIB 2예, IIIA 5예 등 총 12예로 43%이었다(표 8). 외과적 절제시 2예(7%)에서 절제 경계 양성으로 완전 절제율은 26예(93%)이었으며, 이들은 각각 수술 7개월 후 절제 경계 부위에서 재발하여 수술 후 55개월, 7개월에 사망하였다. 절제의 범위는 전폐절제가 14예(48%)로 가장 많았다.

외과적 절제 후 항암 약물치료를 받았던 경우는 총

**Table 7. Comparison between preoperative chest CT scan and postoperative pathology for hilar and mediastinal lymph node infiltration**

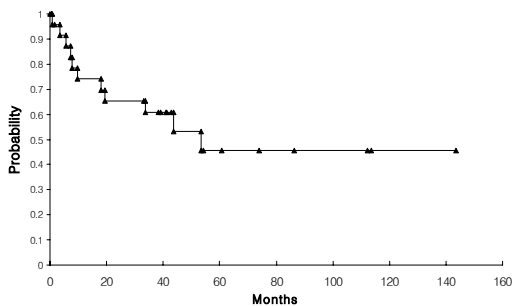
Pathology	Chest CT findings			
	N1 nodes		N2 nodes	
	(+)	(-)	(+)	(-)
(+)	1	4	5	0
(-)	3	20	11	12

N1 nodes - sensitivity 20%, specificity 87%, accuracy 75%, N2 nodes - sensitivity 100%, specificity 52%, accuracy 61%, N1 & N2 nodes - sensitivity 60%, specificity 70%, accuracy 68%

**Table 8. Comparison of preoperative and postoperative stages**

Preop. stage	Postoperative stage							Total
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
IA	1	0	0	0	0	0	0	1
IB	0	4	0	1	0	0	0	5
IIA	0	0	0	0	0	0	0	0
IIB	0	2	0	2	0	0	0	4
IIIA	0	4	0	2	5	0	0	11
IIIB	0	1	0	3	2	0	1	7
Total	1	11	0	8	7	0	1	28

Stage concordance -12/28 (43%)  
Up staged-2 cases, down staged-14 cases



**Figure 1.** Survival of surgically resected large cell carcinoma, 28 cases

10예이었고, 모두 다 수술 후 보조적 요법으로 시행되었으며, 재발된 경우에는 전신 상태가 불량하거나 약물치료를 거절하여 항암 약물치료가 시행되지 않았다.

외과적 절제 후 방사선 치료를 받았던 경우는 총 13예이었고, 이 중 11예는 수술 후 보조적으로 시행되었고 나머지 2예는 뇌, 뼈 전이로 고식적 목적으로 시행되었다.

2001년 8월까지 추적 관찰 상 생존한 경우는 13예로 이들의 특성을 보면 수술 후 병기는 IA 1예, IB 7예, IIB 2예, IIIA 2예, IV 1예로 IA에서 IIB가 10예로 많았으며, 수술은 모두 완전 절제 되었고 재발은 없었다. 전체 28예 환자의 추적 관찰 기간의 중간값은 41.5개월이었다(최소 3개월, 최대 143개월). 폐 이외의 부위에서 재발한 경우는 6예로 재발 부위는 림프절 재발이 4예로 가장 많았고, 그 다음이 뼈(3예), 간(2예), 뇌(1예), 상악동(1예), 심막(1예) 등의 순서이었다. 28예의 중앙 생존기간(median survival)은 54.5개월이었으며, 5년 생존율은 45%이었다(그림 1). 대상 증례의 부족으로 인해 예후와 관련된 인자에 대한 분석은 이루어지지 못하였다.

### 고 찰

대세포암종은 1967년에 제정되고 1982년에 수정된 WHO 분류법에 의하면, 세포의 크기가 크고, 뚜렷한 핵소체, 풍부한 세포질이 관찰되며 대개 세포 경계가 잘 구분되는 악성 상피성 종양으로 편평세포암종 또는 샘암종의 분화를 보이지 않으면서, 소세포암종 양상을 띠

**Table 9. Comparison of clinical features and surgical treatment outcome of large cell carcinoma**

Author (published year)	Mitchel et al <sup>20)</sup> (1980)	Downey et al <sup>21)</sup> (1989)	Downey <sup>22)</sup> (1999)	This study
Study durations (year)	1968 - 1978	1973 - 1983	1982 - 1986	1986 - 2001
Subjects	All LCC	All LCC	Surgically resected LCC	Surgically resected LCC
Total No. of LCC (% of all lung cancer)	208 (9.0)	96 (6.7)	NR	85 (1.7)
Surgically resected cases (% of all LCC)	59 (28.4)	13 (13.3)	61 (NR)	28 (32.9)
Centrality of mass (%)	Peripheral (43)	NR	NR	Peripheral (54)
Smoker (%)	95	96	98	85
Most common Symptom (%)	Cough (61.5)	Cough (22.0)	Cough (38.0)	Cough (68.0)
FOB biopsy Dx rate (%)	87/208 (42)	35/96 (37)	23/42 (55)	10/28 (36)
Sputum cytology Dx rate (%)	29/208 (14)	NR	4/31 (13)	1/25 (4)
Postoperative stage (%)	I, II 46 (78.0) III 13 (22.0)	I 6 (46.1) III 5 (38.5) IV 2 (15.4)	I, II 37 (61.0) III 22 (36.0) IV 2 (3.0)	I, II 20 (71.4) III 7 (25.0) IV 1 (3.6)
Surgery and other treatment modality (%)	Sur 55 (93.2) Sur+RTx 4 (6.8)	Sur 9 (69.2) Sur+RTx 4 (30.8)	NR	Sur 13 (46.4) Sur+RTx 5 (17.9) Sur+CTx 3 (10.7) Sur+CTx+RTx 7 (25.0)
Median survival of surgically resected patients (months)	13.0	Overall 15.9	NR	54.5
5-year survival of surgically resected patients (%)	21.2	Unable	NR	45.0

Abbreviations: CTx, chemotherapy; Dx, diagnosis; FOB, fiberoptic bronchoscopy; LCC, large cell carcinoma; NR, not reported; RTx, radiotherapy; Sur, surgery

지 않는 조직형으로 정의하고 있으며, 이전에 세포 내 접액을 생성하는 미분화 종양의 경우 대세포암종으로 분류되어 있던 것이 샘암종으로 재분류되었다<sup>2)</sup>. 통상적인 조직염색 뿐만 아니라 면역조직화학염색법이나 전자현미경 검사를 통하여 분화의 양상(편평세포성, 샘암성, 신경내분비성)을 진단할 수도 있으나, 대세포암종의 진단은 기본적으로 통상적인 조직학적 염색에 바탕을 두고 있다<sup>2)</sup>. 그러나 이러한 진단 기준에도 불구하고 여전히 분화가 나쁜 대세포암종은 분화가 나쁜 편평세포암종이나 샘암종과의 감별이 쉽지 않다.

최근 Travis 등<sup>5)</sup>은 신경내분비 분화를 보이는 비소세포폐암 중에서 예후가 나쁜 경우들에 대한 보고를 근거

로 광학현미경소견상 신경내분비암종의 형태를 보이면서, 면역조직화학염색 또는 전자현미경 검사상 신경내분비 분화가 증명된 종양 중 기왕의 신경내분비 종양의 범주인 유암종, 비전형성 유암종 및 소세포암종의 진단기준으로 분류되지 않는 폐의 신경내분비 종양을 신경내분비성 대세포암종(large cell neuroendocrine carcinoma)으로 제시하였다.

1999년 WHO/IASLC의 폐암 분류에서는 대세포암종의 한 변이로서 신경내분비성 대세포암종을 규정하고 있으며, 그 외에 전암 병변들을 구체적으로 규정하였다<sup>7)</sup>.

대세포암종의 상대적 발생 빈도는 Travis 등<sup>1)</sup>에 의하면 10% 이내로 보고 되고 있으며, 본원의 경우 15년간

진단된 원발성 폐암 5,069예 중 대세포암종은 85예 (1.7%)에 불과하여 외국 문헌 보고에 비하여 낮았다<sup>1,3,4)</sup>. 국내 문헌 중 김 등<sup>8)</sup>이 보고한 6.3%보다 낮은 빈도이다. 외과적으로 절제된 원발성 폐암은 1,003예로 이 중 대세포암종으로 확진된 예는 29예(2.9%)로 국내 문헌 보고 중에서 함 등<sup>9)</sup>의 3.5%, 한 등<sup>10)</sup>의 7.6%보다 낮은 빈도이다. 이전의 보고보다 빈도가 상대적으로 낮은 이유는 1982년 이후에 대세포암종의 일부가 점액성 샘암(mucinous adenocarcinoma)로 재분류되었고, 또한 외과적으로 절제하기 전에는 내부 괴사나 출혈 등의 이유로 진단이 어려운 경우가 많아 다른 조직학적 유형으로 분류되었을 가능성이 있다. 김 등<sup>8)</sup>의 보고는 1957년부터 1977년까지 원발성 폐암에 관한 것이며, 샘암의 발병율이 11.9%이었으나, 본 연구는 1986년부터 2001년까지의 폐암에 관한 것으로 샘암이 27%로 1980년대 중반 이후부터 샘암이 절대적으로 증가 추세에 있고, 면역조직화학염색법의 광범위한 적용으로 미분화암종에 속하는 대세포암종의 수는 점차 감소하기 때문으로 생각한다.

표 2는 28예 대상 환자의 임상 양상을 요약한 것으로 남자가 25예로 남녀 비는 8.3:1로 남자에서 호발하였는데, 국내 문헌 보고 중 대세포암종을 대상으로 하였던 한 등<sup>10)</sup>의 남녀비 10.5:1과는 유사하였으나, 전체 폐암을 대상으로 하였던 김 등<sup>8)</sup>의 3.9:1과는 차이가 있었다. 외국 문헌 중 Travis 등<sup>5)</sup>에 의하면 2.2:1로 이에 비해 높았다.

흡연자는 22예(85%)로 평균 33갑년이었다. 남자의 경우 25명 중 1명의 흡연력은 알 수 없었고, 3명은 흡연력이 없었으며, 21명에서 흡연력이 있어 흡연율은 88%이었다. Barbone 등<sup>11)</sup>에 의하면 대세포암종을 가진 남자 환자의 흡연율은 95%로 이에 비해 조금 낮은 빈도이었다. 흡연과의 연관성에 의해 남자에게 호발하는 것인지 다른 인자가 관여하는 것인지에 대한 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에 의하면 객담 세포진 검사를 시행한 25예 중 1예에서만 악성세포가 관찰되어 진단율은 4%에 불과하였다. Gledhill 등<sup>12)</sup>에 의하면 객담 세포진 검사만으로 진단율이 낮은 이유는 객담의 양이 부족하고, 객담 검사 횟수가 적기 때문으로 이를 극복하기 위해 이른 아침에 깊은 호흡과 기침으로 유발된 객담을 충분히 채취하고, 4회 이상의 반복 검사를 시행해야 함을 역설하였다. 본 연구에서 중심성 종괴가 13예(46%), 객혈 11예(39%)임에도 불구하고 진단율이 낮은 것은 단 1회의 검사만 시

행했던 경우가 많았고, 객담 채취 방법이 정확하지 않았기 때문으로 생각되며, 객담 세포진 검사의 반복적이고 정확한 시행이 필요함을 알 수 있었다.

기관지 내시경 검사로 폐암이 진단된 경우는 26예 중 10예로 진단율이 38%에 불과하였다. 이렇게 진단율이 낮은 이유는 병변이 육안적으로 보이지 않았던 경우 7예는 모두 생검에서 음성이었고, 병변이 육안적으로 보였던 경우에서도 10예 중 5예에서만 생검에서 폐암이 진단되었고, 경기관지폐생검에서 9예 중 5예에서 폐암이 진단되었기 때문이다. 병변이 육안적으로 보였던 경우에서도 진단율이 낮은 이유는 심한 괴사와 출혈로 인하여 진단이 어려웠기 때문이다. 기관지 세척 세포진 검사에서만 양성이 나온 경우는 2예로 이를 포함하면 진단율은 26예 중 12예로 46.2%이었다. 국내 문헌 중 함 등<sup>9)</sup>에 의하면 기관지 내시경 검사를 시행한 189예 중 진단율이 71.4%로 보고하였으며, 외국 문헌의 경우 Kamholz<sup>13)</sup>에 의하면 73%로 보고하고 있다. 또한, Mak 등<sup>14)</sup>에 의하면 기관지 내시경으로 종양이 보이는 125예의 경우 조직검사 양성율 76%, 기관지 세척 검사 49.6%, 기관지 솔질 검사 52%이었으며, 종양이 보이지 않는 63예에서는 조직 검사 양성율 36.5%, 기관지 세척 검사 38.1%, 기관지 솔질 검사 28.6%를 보고하면서 기관지 내시경 검사시 조직 검사와 더불어 세척 검사 및 솔질 검사를 함께 시행할 것을 권유하였다. 기관지 세척 검사의 경우 악성 진단율은 26예 중 9예로 36%이었으며, Mak 등<sup>14)</sup>의 보고에 비해 조금 낮았다. 기관지 내시경을 통한 조직 생검은 종괴가 보이더라도 종괴내 암세포가 없거나 너무 작고, 또 손상을 받아서 판독이 어려운 경우 진단이 되지 않을 수도 있으며, 특히 대세포암종의 경우 내부 괴사나 출혈, 협착성 폐렴으로 인하여 기관지 내시경 검사를 통한 진단이 더 낮게 되었을 가능성도 있다.

경피세침흡인생검에 의한 진단율은 16예 중 14예로 88%이었다. Allison 등<sup>15)</sup>에 의하면 진단율은 90%이며, 위양성은 거의 없고, 위음성은 5~10% 정도로 보고하고 있어 본 연구 결과와 거의 일치하였다.

28예 중 외과적 절제로 대세포암종을 확진하기 전에 대세포암종으로 진단된 예는 1예에 불과하다. 이는 대세포암종의 진단 기준의 혼선 뿐만이 아니라 외과적 절제 이외의 방법으로는 내부 괴사, 출혈, 폐쇄성 폐렴 등 때문에 진단의 어려움이 있는 것으로 생각된다. 이로 인해 외과적 절제를 시행하지 않은 경우는 다른 조직학적 유



형으로 분류될 가능성이 높아 발병율이 낮게 조사되고 있는 것으로 여겨진다. 따라서 이를 정확히 확인하기 위하여 수술 전 대세포암종으로 진단된 경우 수술 후에도 동일한 세포형으로 확진되는 비율이 얼마나 되는지에 대한 검토가 필요하며, 이러한 연구는 문헌 조사에서도 확인되지 않아서 이에 대한 연구가 추가적으로 필요하다.

종괴의 위치는 말초성이 15예(54%)로 중심성과 비슷하였다. 이는 수술한 환자를 대상으로 하였기 때문에 말초성이 전체 대세포암종을 대상으로 한 경우보다 높게 측정되었을 가능성이 있다. 종괴의 위치는 우측폐가 18예(68%)로 좌측폐보다 2배 가량 많았다. 김 등<sup>8)</sup>의 보고에서도 우측폐에서 2배 가량 많았는데 그 이유는 아직 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서 외과적 절제로 확진된 대세포암종은 중심성 또는 말초성으로 균등하게 나타나며, 변연이 매끄럽기보다는 소엽성이고, 내부 괴사가 있는 것이 방사선학적 특징이라고 할 수 있다.

원발성 종양의 정도와 주위 조직과의 관계 그리고 종격동내 림프절 비대를 진단하는데 가장 유용한 흉부전산화단층촬영은 수술 전 종양의 절제 여부 예측에 큰 도움을 주지만, 종격동내 림프절 전이 여부를 단지 림프절 비대의 크기로 판단하는 경우 종양과 염증 등에 의한 반응성 비대를 구별하지 못한다<sup>16)</sup>. 비대된 림프절이 모두 종양으로 침윤된 것이 아니기 때문에 Heidenberg 등<sup>16)</sup>은 병발한 림프절의 87%가 1.4 cm 이상이라고 보고한 점에 근거하여 1.5 cm을 기준으로 할 때 Modini 등<sup>17)</sup>은 민감도 55%, 특이도 91%, 정확도 75%를 얻었으며, 함 등<sup>9)</sup>의 국내 문헌에 의하면 민감도 78.9%, 특이도 72.7%, 정확도 75%이었다. 1 cm 이상을 기준으로 한 Webb 등<sup>18)</sup>에 의하면 민감도 52%, 특이도 69%이었으며, 대규모 다중 분석을 시행한 Dales 등<sup>19)</sup>에 의하면 민감도 79%, 특이도 78%, 정확도 79%이었다.

본 연구에서는 종격동 림프절 비대를 장경 1 cm을 기준으로 정한 경우에서 민감도는 높으나 특이도가 낮았으며, 폐내 및 폐문부 림프절 비대의 경우에서 민감도는 낮으나 특이도, 정확도는 높아서 다른 문헌과 비교하면 정확도가 낮았다. 이는 결핵의 유병율이 높은 한국의 특성 뿐만 아니라 폐쇄성 폐렴 및 내부 괴사를 동반하는 대세포암종의 특성에 의해 반응성 림프절 비대가 많은 것도 한 원인이라고 생각된다. 수술 전후 병기 일치율은 43%로 낮았는데 그 이유는 주로 림프절비대에 대한 병리와 중요 장기 침범 여부에 대한 병리소견이 흉부전산화

단층촬영과 차이를 보이기 때문이다.

일반적으로 대세포암종은 비소세포암에 포함되어 외과적 절제를 우선적으로 고려하며, 이후 병기에 따라 방사선 치료 및 항암 약물 치료를 시행한다. Mitchell 등<sup>20)</sup>은 208명의 대세포암종 환자를 대상으로 하여 치료에 따른 예후를 조사하였는데, 외과적 절제를 한 경우는 55명(27.2%)으로 중앙 생존기간 13개월, 5년 생존율 21.2%, 수술 후 방사선 치료를 받은 경우는 4명으로 중앙 생존기간 6.2개월을 보고하였으며, 예후가 매우 좋지 않다고 하였다. Downey 등<sup>21)</sup>에 의하면 철저한 외과적 병기 결정과 명확한 진단 기준을 적용한 대세포암종의 예후는 치료의 종류에 관계없이 예후가 나쁜 것으로 보고하고 있으며, 대부분(90%)은 진단시 이미 진행된 병기(III기, IV기)이며, I기는 10%이내로 9개월 이내에 대부분 사망하고, I기도 평균 생존기간이 15.9개월로 예후가 매우 좋지 않다고 보고하였다.

Downey 등<sup>22)</sup>에 의하면 외과적으로 절제된 대세포암종 환자 61명의 5년 생존율은 37%로 보고하여 적극적 외과적 절제 후 향상된 결과를 보고하였다. 본 연구 대상 환자 28명의 중앙 생존기간은 54.5개월이었고, 5년 생존율은 45%로 외국의 보고보다 높았는데 Mitchell 등<sup>20)</sup>의 보고와 비교하면 병기는 비슷하나 수술 후 항암 약물치료 및 방사선 치료에 차이가 있으며, Downey 등<sup>21)</sup>과 Downey 등<sup>22)</sup>의 보고와는 병기가 낮은 I기 II기가 더 많았던 것이 원인으로 생각된다(표 9). 국내 보고에 의하면 이 등<sup>23)</sup>은 1987년 외과적으로 절제된 원발성 폐암 환자 147명 중 8명의 3년 생존율은 44.45%로 보고하였고, 한 등<sup>10)</sup>은 1996년 382명 중 29명의 2년 생존율은 59%로 보고하였다. 대세포암종 단독의 수술 이후 방사선 치료 및 항암 약물치료의 효과에 대해서는 그 빈도가 적어 아직 정확한 연구는 없는 실정이며, 많은 환자를 대상으로 한 다기관 임상연구가 필요하다.

## 요 약

**서론 :** 폐 대세포암종은 발생빈도도 다른 조직형의 폐암보다 낮을 뿐만 아니라 진단 또한 혼선을 빚고 있어 그 임상 양상과 생존율에 대해 잘 알려져 있지 않다. 대세포암종의 임상 양상과 수술 후 생존율을 알아보고 다른 문헌과 비교하고자 하였다.

**대상 및 방법 :** 본 연구는 15년 동안 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 외과적 절제로 확진된 폐 대

세포암종 28예를 대상으로 수술 전후의 조직학적 유형  
의 일치성 및 임상 양상과 생존율을 조사하였다.

**결과 :** 1) 대세포암종의 상대적 발생 빈도는 2.9%로  
아주 낮았고, 수술 전 미리 그 조직형이 진단된 경우는  
1예로 수술 전 조직형 진단이 매우 어려웠다.

2) 평균 나이는 59세이었고, 남자가 25명으로 남자에  
서 발생율이 높았으며, 흡연자는 22명(85%)이었고, 평균  
흡연량은 33갑년이였다.

3) 진단 당시 증상은 기침이 19예(68%)로 가장 많았  
으며, 방사선학적 소견상 종괴는 말초 부위에 15예(54%)  
로 중심성과 비슷하였고, 위치는 우하엽에 9예(32.2%)로  
가장 많았다. 종괴의 변연 부위는 소엽상 모양이 20예  
(71%)로 가장 많았으며, 대부분 내부에 괴사를 시사하는  
내부 저음영이 관찰되었다.

4) 흉부전산화단층촬영상 종격동 림프절 침윤에 대한  
민감도는 100%, 특이도 52%, 정확도 61%이었고, 모든  
림프절을 대상으로 하였을 경우 민감도는 60%, 특이도  
70%, 정확도 68%이었다.

5) 외과적 절제 후 병기는 IA 1예, IB 11예, IIB 8예,  
IIIA 7예, IV 1예이였으며, 수술 전후 병기 일치율은  
43%(12/28예)이었다.

6) 중앙 생존기간은 54.5개월이었고, 5년 생존율은  
45%이었다.

**결론 :** 본 연구는 전체 대세포암종을 대상으로 한 것  
이 아니라, 외과적으로 절제된 예를 대상으로 한 한계가  
있으나, 남성에서 발생율이 높고, 종괴가 말초나 중심 부  
위에 균등하게 위치하고 내부 괴사의 방사선학적 소견  
을 보였다. 대세포암종 단독의 수술 후 방사선 치료 및  
항암 약물치료의 효과에 대해서는 그 빈도가 적어 아직  
정확한 연구는 없으나, 세브란스병원 15년간의 경험에  
비추어 볼 때 조기 발견과 수술 그리고 보조적 항암 약  
물치료 및 방사선 치료가 생존율 향상에 도움이 될 것으  
로 예상되며 이를 위해 많은 환자를 대상으로 한 다기관  
임상연구가 필요할 것이다.

## REFERENCES

- 1) Travis WD, Travis LB, Devesa SS. *Lung cancer. Cancer* 75:191-202, 1995
- 2) World Health Organization. *The World Health Organization histological typing of lung tumors: second edition. Am J Clin Pathol* 77:123-136, 1982
- 3) Kirsh MM, Rotman H, Argenta L, Bove E, Cimmino

- V, Tashian J, Ferguson P, Sloan H. *Carcinoma of the lung: results of treatment over ten years. Ann Thorac Surg* 21:371-377, 1976
- 4) Delmonte VC, Alberti O, Saldiva PH. *Large cell carcinoma of the lung: ultrastructural and immuno-histochemical features. Chest* 90:524-527, 1986
- 5) Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB, 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* 15:529-553, 1991
- 6) Wick MR, Berg LC, Hertz MI. *Large cell carcinoma of the lung with neuroendocrine differentiation: a comparison with large cell undifferentiated pulmonary tumors. Am J Clin Pathol* 97:796-805, 1992
- 7) Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumors. Berlin, Spinger Verlag, 1999*
- 8) 김창진, 박찬일, 노재윤, 최인준, 이유훈. 원발성 폐암의 임상 및 병리조직학적 고찰. *대한병리학회지* 13:451-461, 1979
- 9) 함시영, 성숙환, 김주현. 원발성 폐암수술의 장기성적. *대한흉부외과학회지* 20:730-744, 1987
- 10) 한혜승, 서정옥, 함의근. 폐의 원발성 미분화 대세포암 종의 면역조직화학적 연구. *대한병리학회지* 30:417-426, 1996
- 11) Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. *Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. Chest* 112:1474-1479, 1997
- 12) Gledhill A, Bates C, Henderson D, DaCosta P, Thomas G. *Sputum cytology: a limited role. J Clin Pathol* 50:566-568, 1997
- 13) Kamholz SL. *Fiberoptic bronchoscopy: enhancing the diagnostic yield. Chest* 109:593-594, 1996
- 14) Mak VH, Johnston ID, Hetzel MR, Grubb C. *Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. Thorax* 45:373-376, 1990
- 15) Allison DJ, Hemingway AP. *Percutaneous needle biopsy of the lung. Br Med J* 282:875-878, 1981
- 16) Rea HH, Shevlend JE, House AJ. *Accuracy of computed tomographic scanning in assessment of the mediastinum in bronchial carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg* 81:825-829, 1981
- 17) Modini C, Passariello R, Iacone C, Cicconetti F, Simonetti G, Zerilli M, Tirindelli-Danesi D, Stipa S. *TNM staging in lung cancer: role of computed tomography. J Thorac Cardiovasc Surg* 84:569-574, 1982
- 18) Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT,

- Glazer GM, Francis IR, McNeil BJ. *CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma. Radiology 178:705-713, 1991*
- 19) Dales RE, Stark RM, Raman S. *Computed tomography to stage lung cancer: approaching a controversy using meta-analysis. Am Rev Respir Dis 141:1096-1101, 1990*
- 20) Mitchell DM, Morgan PG, Ball JB. *Prognostic features of large cell anaplastic carcinoma of the bronchus. Thorax 35:118-122, 1980*
- 21) Downey RS, Sewell CW, Mansour KA. *Large cell carcinoma of the lung: a highly aggressive tumor with dismal prognosis. Ann Thorac Surg 47:806-808, 1989*
- 22) Downey RJ, Asakura S, Deschamps C, Colby TV. *Large cell carcinoma of the lung: results of resection for a cure. J Thorac Cardiovasc Surg 117(3):599-604, 1999*
- 23) 이두연, 김해균, 조범구, 홍승록, 김성국, 김주황. 원발성 폐암의 장기 성적. 대한흉부외과학회지 20:328-341, 1987
-