

## 폐의 원발성 미분화 대세포암종의 면역조직화학적 연구

서울대학교 의과대학 병리학교실

한 혜 승 · 서 정 욱 · 함 의 근

### Immunohistochemical Study of Primary Large Cell Undifferentiated Carcinoma of the Lung

Hye Seung Han, M.D., Jeong-Wook Seo, M.D. and Eui Keun Ham, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

We performed a histopathologic and immunohistochemical study of 23 cases of surgically resected large cell undifferentiated carcinoma(LCUC) of the lung. The relative incidence of LCUC was 7.6% among the total resected cases of primary lung cancer over 7 years(1987-1993). The mean age of the patients was 56 years and 21 cases were male. The mean size of the mass was 5 cm and 11 cases were located peripherally. According to the histologic features, LCUC could be divided into three groups: squamous cell carcinoma-like(6 cases), adenocarcinoma-like(13 cases), and small cell carcinoma-like(4 cases) groups. The histologic differences were related to the variations of the immunohistochemical properties, but there were no differences in prognosis among these groups. Immunoreactivity to cytokeratin(CAM 5.2) was demonstrated in 22/23(96%). Carcinoembryonic antigen was positive in 13/23(57%). Neuron specific enolase and chromogranin were positive in 11/23(48%) and 5/23(22%), respectively. Vimentin was seen in 11/23(48%). From these observations, we could subclassify them by their immunologic phenotypes; exocrine features in 6/23(26%), neuroendocrine(NE) features in 4/23(17%), both exocrine and NE phenotypes in 7/23(30%), and 6 cases(26%) showed neither phenotype. The group with NE features showed a worse prognosis( $P<0.05$ ) and immunoreactivity for vimentin was also related to a worse prognosis( $P<0.05$ ). These findings imply that the immunohistochemical properties of LCUC are closely related to the histopathologic features. The groups, subdivided by histology and immunoreactivity, showed no prognostic difference except for the NE differentiation and reaction for vimentin. (**Korean J Pathol 1996; 30: 417~426**)

**Key Words:** Lung cancer, large cell undifferentiated carcinoma, immunohistochemical staining, vimentin, neuroendocrine carcinoma

접 수 : 1995년 7월 25일, 게재승인 : 1996년 1월 24일

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-799

서울대학교 의과대학 병리학교실, 서정욱

\*본 연구에 소요된 경비의 일부는 서울대학교 병원 지정연구비(94-213)에 의함.

## 서 론

폐암종의 4가지 대표적인 현미경적 유형 중 하나인 미분화 대세포암종의 진단은 광학현미경적으로 "큰 세포, 뚜렷한 핵소체, 풍부한 세포질을 보이며 대개 세포 경계가 잘 지워지는 악성 상피성 종양으로 편평세포암종, 소세포암종, 선암종의 특징을 보이지 않는 경우"로 정의하고 있다<sup>1</sup>. 하지만 분화가 나쁜 편평세포암종, 선암종, 또는 소세포암종 등과의 감별이 어려워 이들 중 분화가 나쁜 암종의 집합체로 생각되기도 하는 등, 진단기준이 애매하고 병리의사간에 견해차이를 보인다. 외국의 경우 그 상대적 발생빈도가 적게는 6%, 많게는 31%로 보고자 간의 차이가 크고<sup>2,3</sup> 한국에서도 외과적으로 절제된 예중 차지하는 빈도는 1.5%에서 16% 정도로 다양하게 보고되고 있다<sup>4-6</sup>. 광학현미경적 진단기준에 의해 미분화 대세포암종으로 분류된 예들은 면역조직화학적 검사와 전자현미경적 검사상 선암종성, 편평세포암종성, 또는 소세포암종성 분화를 보이기도 하며 이렇게 각 방향으로 분화를 보이는 군들을 비교해 보면 세분화된 군간에는 그 행동 양식이나 치료에 대한 반응도 차이가 있고 예후도 다르다는 주장이 있어 진정한 의미의 미분화성 대세포암종의 진단에 혼선을 보이고 있다<sup>7-10</sup>.

연구자는 1987년부터 1993년 12월까지 7년동안 서울대학교 병원에서 외과적으로 절제된 후 미분화 대세포암종으로 진단된 23예를 대상으로 광학 현미경적 관찰을 통해 그 진단기준을 정립하고 면역조직화학적 염색을 통하여 그 기원세포상의 분류를 시도하고 예후와 관련된 인자를 찾아보고자 하였다.

### 연구 재료 및 방법

1987년 1월부터 1993년 12월까지 7년동안 서울대학교병원에서 외과적으로 절제된 폐암종은 382예였다(Table 1). 미분화 대세포암종으로 진단된 29예 중 개흉생검만을 시행한 2예, 파라핀 블록이 보존되지 않은 1예와 의무기록열람이 불가능하였던 3예는 제외하고 나머지 23예를 대상으로 하였다. 편평세포암종과 선암종, 소세포암종 각 5예를 무작위적으로 선택하여 대조군으로 하였다. 외과적으로 절제된 폐조직은 통상적인 외과병리학적 방법으로 조직을 채취한 후 조직 표본 제작방법에 따라 hematoxyline-eosin 염색을 시행하였다. 종양에서 채취된 평균 블록 수는 5개였다. 면역조직화학적 염색은 파라핀 포매된 조

**Table 1.** Frequency of surgically resected primary lung cancers by histologic types during 7 year period(1987-1993)

Histologic type	No. of cases
Squamous cell carcinoma	209
Small cell carcinoma	7
Adenocarcinoma	105
Bronchioloalveolar	(17)
Large cell carcinoma	29
Adenosquamous carcinoma	20
Carcinoid	5
Bronchial gland carcinoma	4
Adenoid cystic carcinoma	(3)
Mucoepidermoid tumor	(1)
Others	3
<b>Total</b>	<b>382</b>

직을 4  $\mu$ m 두께로 박절한 후 poly-L-lysine을 덮은 slide에 얹은 후 통상의 방법대로 시행하였다. 1차 항체는 CAM 5.2(1:1, Becton-dickinson), CEA(1:100, Bio Genex Lab.), NSE(1:200, Bio Genex Lab.), chromogranin(1:50, Bio Genex Lab.), vimentin(1:100, Dako)을 이용하였다. CAM 5.2, vimentin에 대해서는 1차 항체를 반응시키기 전에 trypsin으로 처리하였다. 1차 항체와 이후의 과정은 Vector사의 Vectastain ABC kit를 사용하였다. 연구대상 환자들의 성별, 연령, 병기 등에 대한 정도는 의무기록을 열람하여 확인하였다. 환자는 남자가 21예, 여자가 2예로 남녀 성비가 10.5:1로 남자가 압도적으로 많았고 연령 분포는 43세에서 71세로 평균 56.7세 였으며 50대가 48%를 차지하였다(Table 2). 1994년 9월 현재 생사 여부를 확인하여 이들의 통계적 생존율을 산출하였다.

## 결 과

### 1. 병리학적 소견

종괴는 폐변연부에 위치한 예가 11예, 중앙부에 위치한 예가 12예로 비슷하였고 단면상 회백색 또는 황갈색이었으며 크기는 1 cm에서 10 cm까지(평균 5.0 cm) 다양하였다. 괴사나 출혈이 흔히 관찰되었다. HE 염색 소견을 바탕으로 다음과 같은 세가지 아형으로 나누었다(Table 3). 편평세포암종유사군

Table 2. Clinicopathologic features of 23 cases of large cell undifferentiated carcinoma

Case	Age/sex	Clinical stage	Operation	Follow up
1	66/M	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L:CT	DOD:12 months
2	52/M	T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> (IIIa)	L:RT	DOD: 3months
3	56/M	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> (IIIa)	L	Loss
4	66/M	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (IIIa)	L	DOD: 6 months
5	58/M	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L:RT	DOD:15 months
6	58/M	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> (I)	L:RT	DOD:12 months
7	62/M	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L	A-NED:53 months
8	46/M	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> (II)	P:RT	Loss
9	49/M	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> (IIIa)	L:RT	DOD: 8 months
10	64/M	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> (IIIa)	P:RT	DOD: 5 months
11	1/F	T <sup>2</sup> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	P	Loss
12	47/M	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L	A-NED:34 months
13	52/M	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	P:RT	A-NED:32 months
14	52/M	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	P	A-NED:28 months
15	64/F	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L	A-NED:28 months
16	56/M	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L	A-NED:24 months
17	71/M	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L	DOD:15 months
18	58/M	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L	A-NED:20 months
19	43/M	T <sub>4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> (IIIb)	P:CT	A-NED:17 months
20	53/M	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L	A-NED:14 months
21	65/M	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> (II)	W	A-NED:13 months
22	63/M	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I)	L:CT	A-NED:12 months
23	54/M	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (IIIa)	L:RT	A-NED:11 months

L=lobectomy; P=pneumonectomy; W=wedge resection; CT=chemotherapy; RT=radiotherapy; DOD=died of neoplastic disease; A-NED=alive with no evidence of disease

은 가장자리가 책상배열을 하는 두꺼운 줄 또는 작은 군집을 이루면서 거칠게 뭉친 염색질을 보이고 핵소체가 뚜렷하고 세포질이 중등도 이상으로 풍부한 경우로 하였으며 6예에서 이러한 소견을 보였다 (Fig. 1). 선암종유사군은 두꺼운 줄 또는 작은 군집을 이루거나 고형성이면서 주위로 침윤하는 듯한 성장 양식을 보이고 핵, 핵소체, 세포질과 다형성의 정도는 편평세포암종유사군과 비슷한 경우로 하였으며 13예에서 관찰되었다(Fig. 2). 소세포암종유사군은 가장자리가 책상배열을 하는 두꺼운 줄 또는 작은 군집을 이루고 로제트 유사 구조가 관찰되면서 미세하게 뭉친 염색질을 보이고 핵소체는 뚜렷하지 않거나 작은 핵소체를 보이면서 세포질 양이 적고 다형성이 심하지 않은 소견을 보였으며 4예가 이에 해당되었다(Fig. 3). 그러나 이들 증례 모두에서 편평세포암종, 선암종, 또는 소세포암종으로 진

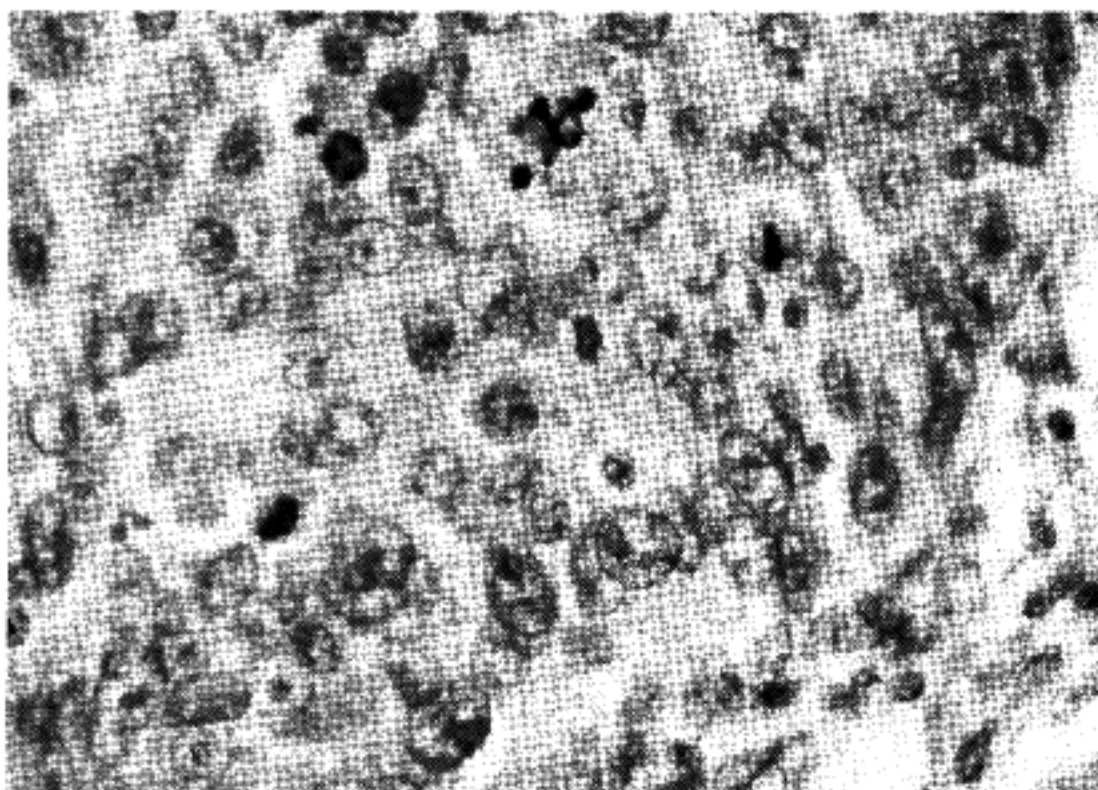
단할 만한 소견이 관찰되지 않았다. 초점성 괴사는 미분화 대세포암종 중에는 7예(30%)에서 관찰되었는데, 주로 선암종유사군에 가장 많았다. 광범위한 괴사는 편평세포암종유사군과 소세포암종유사군에서 주로 관찰되었다. 편평세포암종유사군은 주로 중앙부에, 선암종유사군은 주로 폐변연부에, 소세포암종유사군은 폐변연부나 중앙부에 동수로 위치하였다.

## 2. 면역조직화학적 소견(Table 4)

종양세포는 CAM 5.2에 양성으로 반응하였다. 편평세포암종유사군은 정상 기관지 점막하선 상피보다 약하게 염색되는 경향이었으나 선암종유사군에서는 정상 선상피와 비슷한 정도로 염색되었고(Fig. 4B) 소세포암종유사군에서는 정상 선상피와 비슷한 정도로 또는 약하게 염색되었다(Table 4). CEA에 대한 염색은 선암종유사군에서 강하게 염색되었고 편

**Table 3.** Histopathologic features of the three groups of undifferentiated large cell carcinoma. Features in control groups of squamous cell carcinoma(SqCC), adenocarcinoma(Adeno) and small cell carcinoma(SmCC) are described in parenthesis

Features \ Type	SqCC-like(SqCC)	Adeno-like(Adeno)	SmCC-like(SmCC)
<b>Growth pattern</b>			
cluster with palisading	6/6(2/5)	-(1/5)	-( - )
cluster without palisading	(1/5)	8/13(3/5)	-(1/5)
rosettoïd with palisading	-(1/5)	-( - )	4/4(4/5)
solid	(1/5)	5/13(1/5)	-( - )
rosette	( )	-( - )	-(5/5)
<b>Nuclear morphology</b>			
<b>chromatin clumping</b>			
coarse	6/6(4/5)	13/13(5/5)	-( - )
fine	(1/5)	( )	4/4(5/5)
<b>nuclear pleomorphism</b>			
mild	2/6(1/5)	-( - )	4/4(5/5)
moderate	3/6(3/5)	7/13(4/5)	-( - )
severe	1/6(1/5)	6/13(1/5)	( )
<b>nucleoli</b>			
prominent	4/6(2/5)	13/13(5/5)	-( - )
present	2/6(3/5)	( )	2/4( )
inconspicuous	-( - )	-( - )	2/4(5/5)
<b>Cytoplasmic amount</b>			
scanty	-(2/5)	( )	2/4(5/5)
moderate	3/6(3/5)	7/13(4/5)	-( - )
plump	1/6(1/5)	8/13(1/5)	-( - )
<b>Necrosis pattern</b>			
micronecrosis	2/6(1/5)	5/13(2/5)	(1/5)
confluent necrosis	6/6(4/5)	7/13(3/5)	4/4(2/5)
no necrosis	-( - )	2/13( - )	(2/5)

**Fig. 1.** Histology of a case mimicking squamous cell carcinoma; Palisading at the periphery of nodules of tumor is present. The nuclei have coarsely clumping chromatin and nucleoli are present.

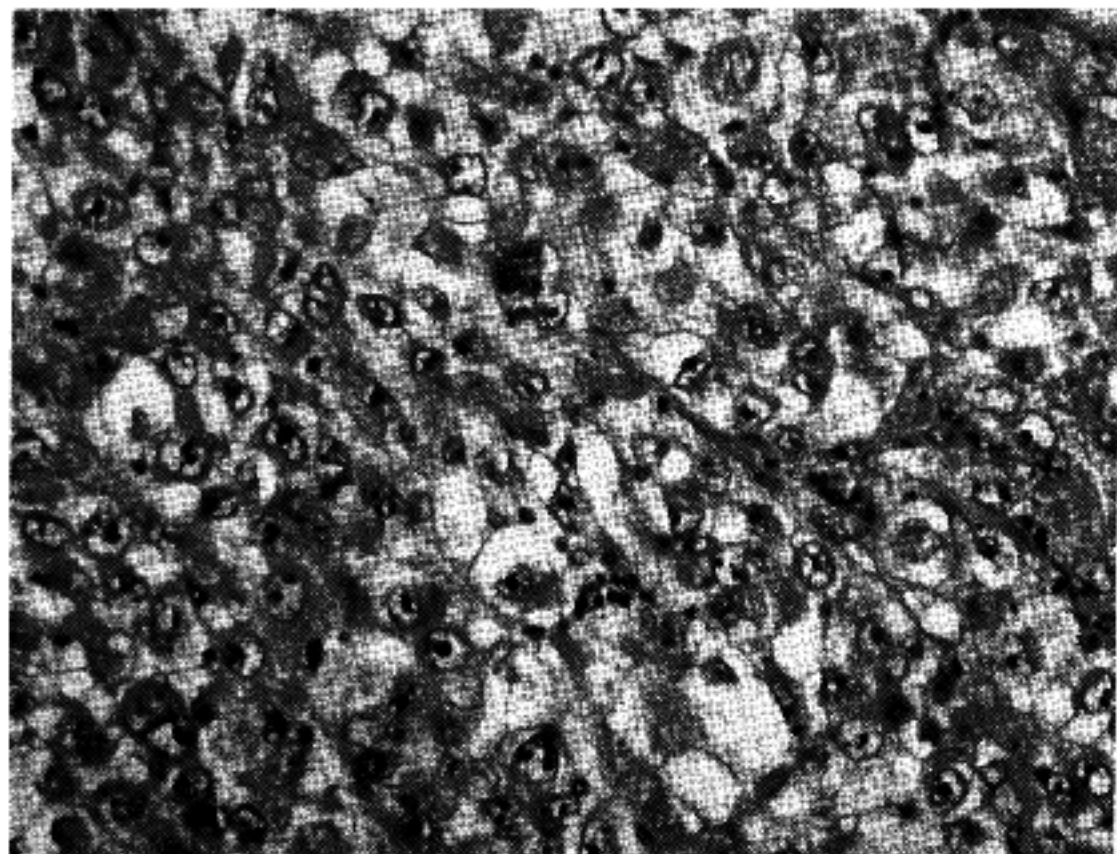


Fig. 2. Histology of a case mimicking adenocarcinoma: Sheet and trabeculae of large cells are present. The cytoplasm is plump and partly vacuolated. Nucleoli is prominent. A mucin stain was negative.

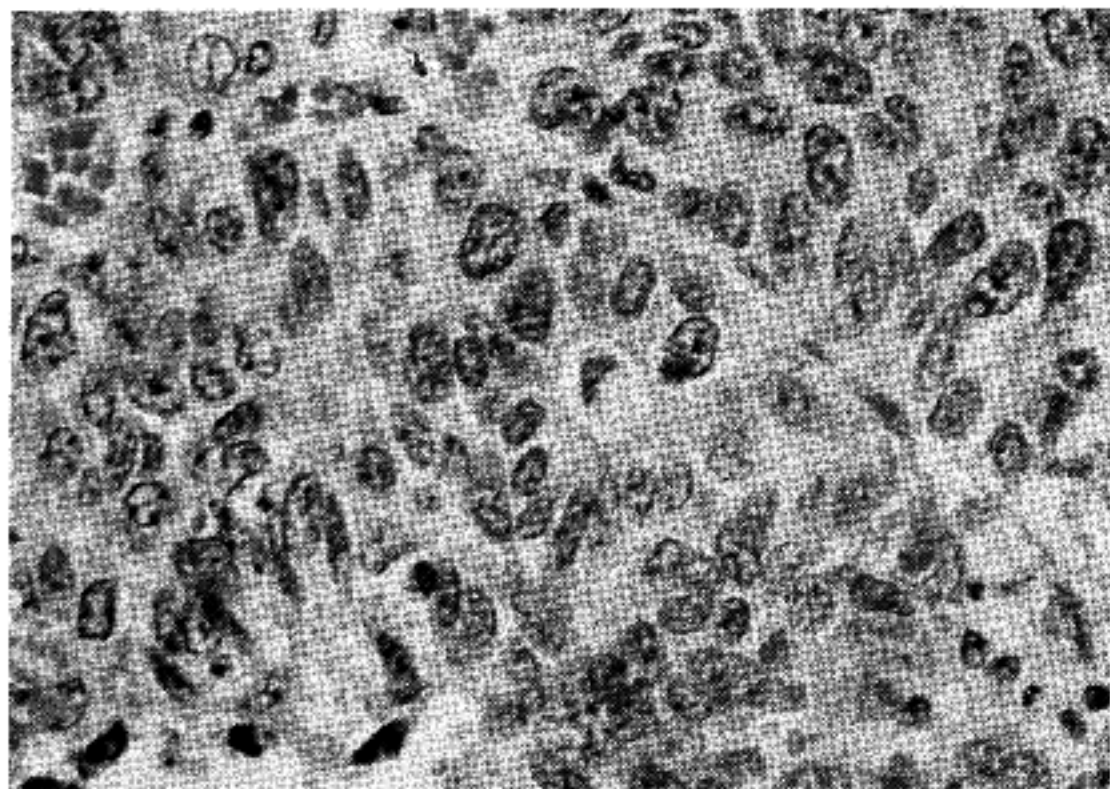


Fig. 3. Small cell carcinoma-like features: Palisading at the periphery of nodules of tumor cells and rosettoid appearance are visible. Nuclei have finely clumped chromatin and small inconspicuous nucleoli. Little cytoplasm is seen.

평세포암종유사군 및 소세포암종유사군에서는 일부만 염색되었다(Table 4). NSE는 편평세포암종유사군 중 1예, 선암종유사군 중 7예, 소세포암종유사군 중 3예에서 양성이었다. 모든 예에서 부분적으로 약하게 염색되는 양상이었다(Fig. 5A). Chromogranin은 선암종유사군 중 3예, 소세포암종유사군 중 2예에서만 양성이었다. 모든 예에서 몇 개의 세포의 세포

실에서만 염색되는 양상이었다(Fig. 5B). 선암종유사군 중 3예와 소세포암종유사군 중 2예에서 NSE와 chromogranin 둘 다 양성인 소견을 보였다. 소세포암종으로 진단된 대포군에서는 NSE에 비만성으로, chromogranin에 대해서도 부분적으로 양성인 소견을 보였다. Vimentin은 대개 핵의 다형성이 심한 세포의 세포질 내에서 염색되었는데 CAM 5.2와는 달리

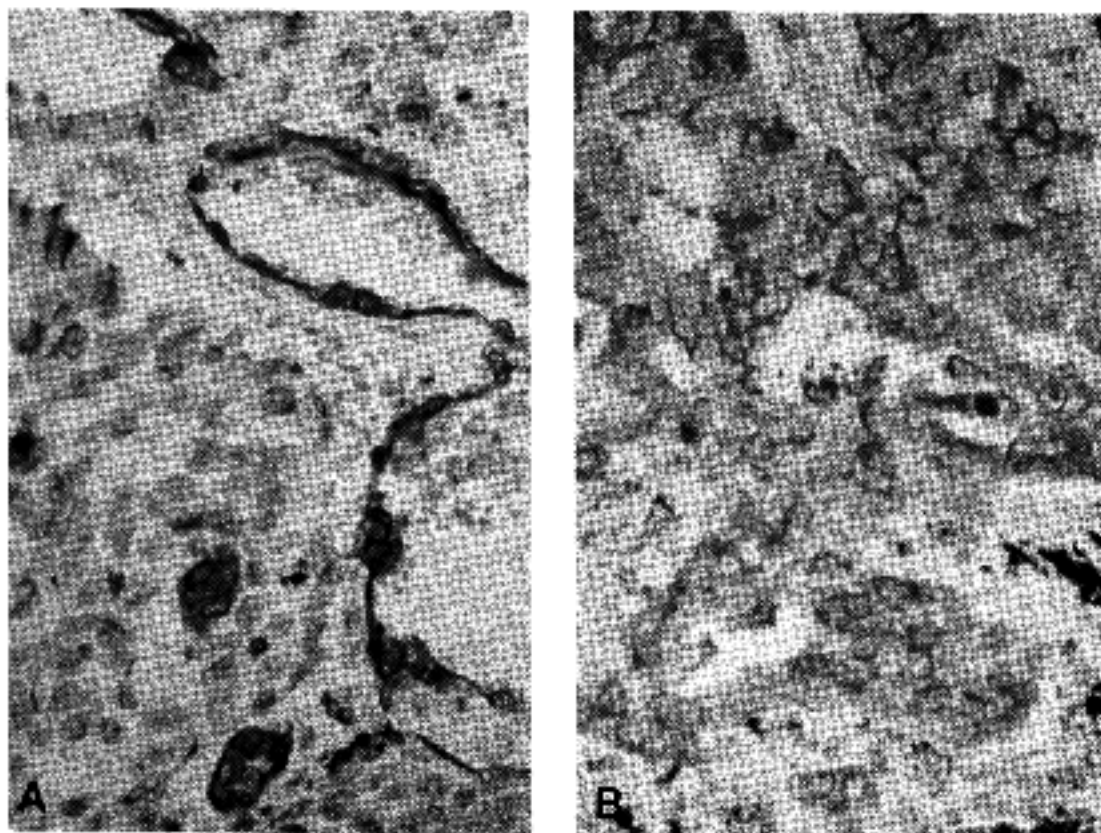
**Table 4.** Results of immunohistochemical staining as subclassified into three groups

Result	Type		
	SqCC-like	Adeno-like	SmCC-like
<b>CAM 5.2</b>			
positive	2/6	9/13	2/4
weakly positive	4/6	3/13	2/4
negative	—	1/13	—
<b>CEA</b>			
diffuse positive	1/6	3/13	1/4
focal positive	1/6	6/13	1/4
negative	4/6	4/13	2/4
<b>NSE</b>			
positive	1/6	7/13	3/4
negative	5/6	6/13	1/4
<b>Chromogranin</b>			
positive	—	3/13	2/4
negative	6/6	10/13	2/4
<b>Vimentin</b>			
positive	1/6	10/13	—
negative	5/6	3/13	4/4

(Abbreviations: refer to table 3)

핵 주변에만 염색되는 양상이었다(Fig. 6A & 6B). 이러한 양상은 편평세포암종유사군 1예, 선암종유사군 10예에서 관찰되었고 소세포암종유사군과 같이 핵의 다형성이 심하지 않은 예들에서는 관찰되지 않았다. 특히하게도 거대 세포암종으로 진단되었던 3예는 모두 양성이었다. 그 중 두 예는 CAM 5.2에 양성이었다고 나머지 한 예는 CAM 5.2에 음성이었다.

CAM 5.2에 대해 정상직 선보다 약하게 염색되는 예들은 조직학적으로 가장 자리에 책상 배열을 보이는 예가 6예있고 없는 예가 1예, 고형성 성장 양식을 보인 예가 2예였다. 2예를 제외하고는 모두 기질에 분천 염색질을 보였으며 1예만 핵소체가 뚜렷하지 않았다. 세포질은 1예가 소량, 1예가 풍부한 편이었고 나머지 7예는 중등도의 세포질을 보였다. 핵의 다형성의 정도는 5예가 중등도, 2예가 저등도였고 나머지 2예는 심한 편이었다. CEA에 양성인 예는 13예였는데, 9예에서 가장자리 책상배열이 관찰되지 않았고 그 중 한 예는 고형성 성장 양식을 보였다. 2예 외에는 모두 거칠게 분천 염색질을 보였고 한 예만 핵소체가 분명치 않았다. 세포질은 모두 중등도 이상이었고 다형성의 정도는 2예만 저등도였고 나머지 예들은 중등도 이상이였다. Vimentin에 양성인 예들은 1예에서만 가장자리 책상배열이 관찰되었고 나머지는 선암종과 유사한 조직 소견을 보이는데 공통적으로 세포질이 풍부하고 심한 다형



**Fig. 4.** (A) Immunostaining with CAM 5.2 reveals weak staining at the cytoplasm of squamous cell carcinoma-like area compared to those of nonneoplastic glands (× 20). (B) Immunostaining with CAM 5.2 shows homogeneous intensity in the tumor cells of adenocarcinoma-like case (× 200).

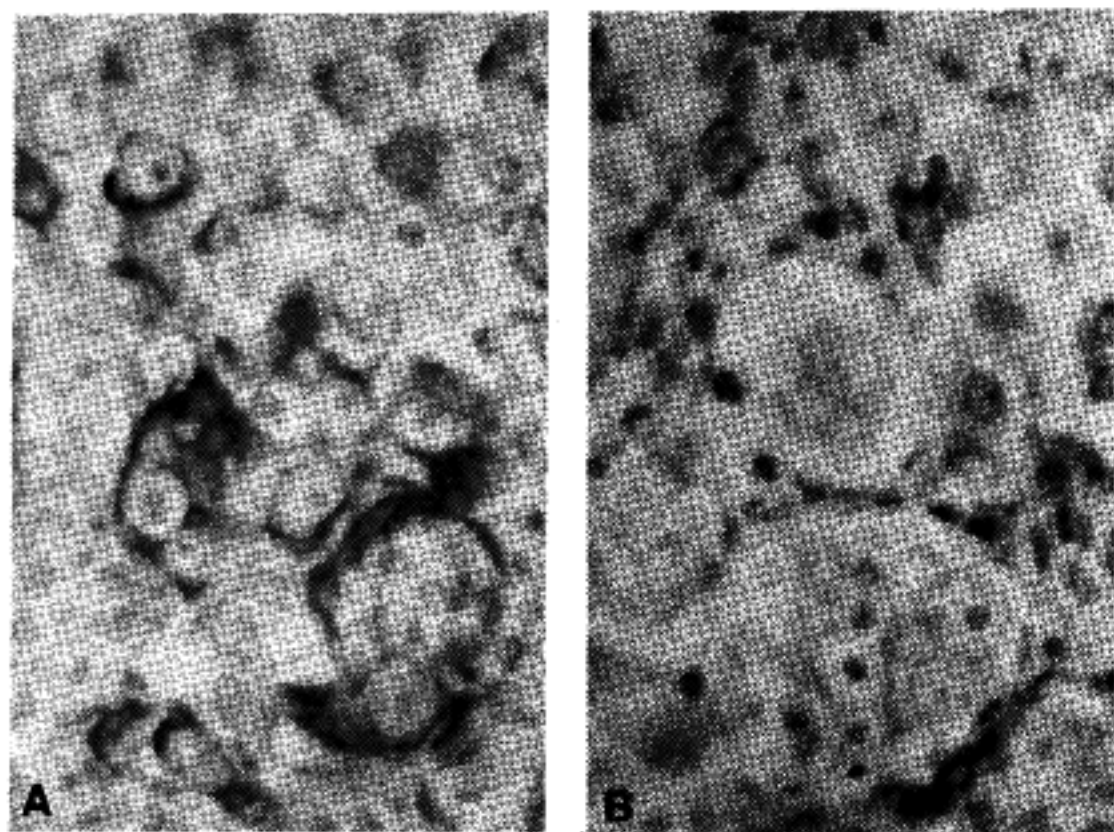


Fig. 5. (A) Reactivity for CAM 5.2 is confined to the peripheral cytoplasm in the giant cell carcinoma ( $\times 400$ ). (B) Reactivity for vimentin is located in the paranuclear area in the giant cell carcinoma ( $\times 400$ ).

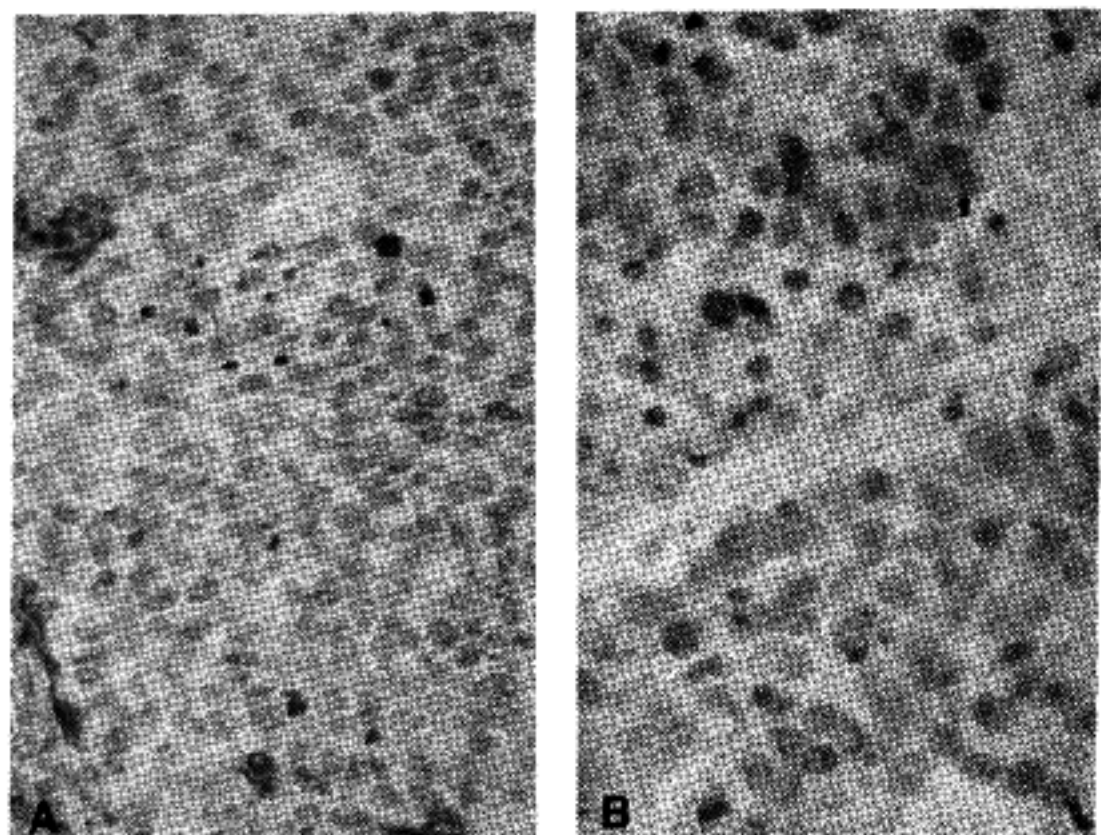


Fig. 6. (A) Immunostaining with NSE is weakly stained in the cytoplasm ( $\times 200$ ). (B) Immunostaining with chromogranin is visible in a few tumor cells only ( $\times 200$ ).

성을 보였다.

이러한 면역 반응으로 분배 외분비성 분화를 보이는 경우가 6예(26%), 신경내분비성 분화를 보이는 경우가 4예(17%), 두가지 분화 모두를 보이는 예가 7예(30%), 어떠한 분화도 보이지 않았던 예가 6예(26%)였다.

### 3. 생존율과 예후 관련 인자

Kaplan-Meier법을 이용하여 산출된 2년 생존율은 59%였다. 23예 중에는 제 1 병기가 14예, 제 2 병기가 2예 및 제 3 병기가 7예가 포함되어 있었는데 각 병기가 생존율과 뚜렷한 연관성을 보여서 환자의 25%가 사망하는데 걸리는 시간은 제 1 병기 15

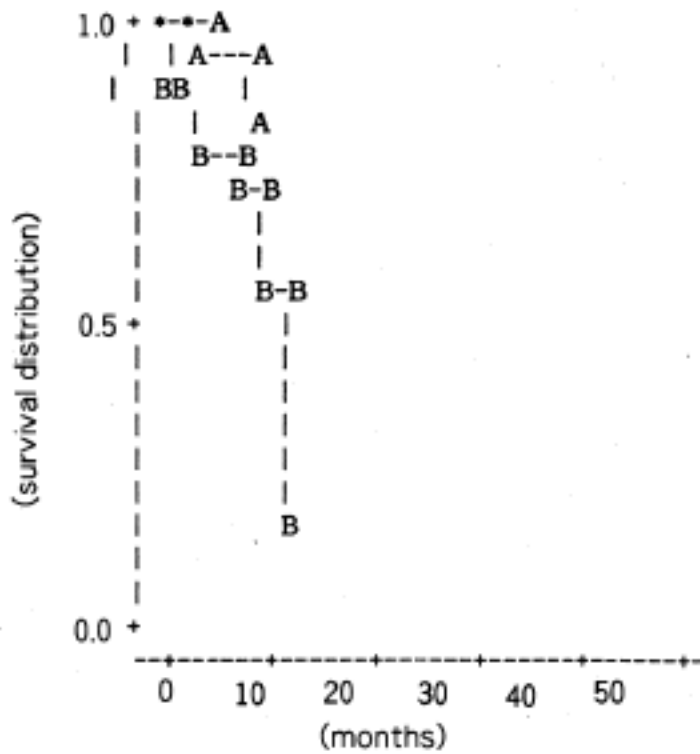


Fig. 7. Survival curves of the NSE positive(B) and the NSE negative(A) cases; NSE positive cases have shorter survival than NSE negative cases.

개월, 제 2 병기 12개월, 제 3 병기 5개월이었다. 병기를 교란변수로 상정하여 Weibel 모델을 적용하여 다변량 분석을 시행한 결과 유사군으로 나뉘어진 각 그룹간에 생존율의 차이는 없었다. 그러나 NSE 양성인 군과 음성인 군으로 나누어 병기를 보정한 후 비교해 보았더니 신경 내분비성 분화를 보이는 그룹이 분명히 나쁜 예후를 보이는 것을 확인할 수 있었고( $P < 0.05$ )(Fig. 7), vimentin 양성인 그룹과 음성인 그룹간에도 생존율의 차이를 확인할 수 있었다 ( $P < 0.05$ ).

고 찰

원발성 폐암종의 조직학적 분류는 1967년에 제정되고<sup>11</sup> 1982년에 수정된 WHO 분류법<sup>1</sup>과 폐종양치료 모임(working party for therapy of lung cancer: WPL, Mathews 1973)의 분류<sup>12</sup> 및 소세포암종에 대한 Gazdar 등<sup>13</sup>의 수정안이 쓰인다. WHO의 1982년 분류는 편평상피암종, 선암종, 소세포암종, 대세포암종, 편평상피선암종, 유암종, 기관지선 암종 및 기타로 구분하고 있으며 WPL의 분류도 큰 차이가 없다. 이들 분류법상에서 대세포암종은 다른 종양과의 감별이 쉽지 않고 따라서 각 유형별 상대빈도나 치료결과에서 서로 다르게 보고되고 있다. 특히 1967년 WHO와 WPL(1973)의 분류가 세포내 점액을 함유한

미분화 종양을 대세포암종으로 분류한데 반하여 1982년 WHO의 분류는 선암종으로 분류하는 등 분류방법도 바뀌었으며, 이에 따른 병리학적 이해가 필요한 실정이다. 즉 분화가 나쁜 편평상피암종과 선암종 및 대세포암종의 조직학적 형태와 조직면역학적 특성을 구분하여 그 차이를 밝히는 것이 이들 질환의 치료와 예후와 관련짓는데 중요하다<sup>14</sup>.

폐암의 조직학적 유형을 결정하기 위해서는 종양 내 다양성과 분화의 다양성을 고려하여야 한다. 종양의 조직학적 다양성은 한 환자에서 절제된 종양에서 여러가지 형태를 보이는 경우와, 시일이 경과하면서, 치료후 또는 전이성 병변에서 다양한 형태를 보이는 것이다<sup>15</sup>. 실제로 기관지내시경검사와 세포학적 검사로 얻은 조직학적 진단이 절제된 종양 또는 치료후의 조직학적 진단과 달리 보고되는 것은 이러한 조직학적 다양성에 그 원인이 있다<sup>14</sup>. 선암종이 대부분인 위장관의 암종이나, 편평상피암종이 대부분인 상기도 암종과는 달리, 폐암의 경우 편평상피성 분화와 선암종성 분화가 비슷한 빈도로 나타나고, 이들 분화를 보이지 않은 대세포암종과 소세포암종이 전체의 30% 이상을 차지한다<sup>3</sup>. 현재 통용되는 미분화 대세포암종의 분류는 1982년 WHO에서 정한 진단기준을 따르고 있는데, 광학 현미경 소견상 편평상피, 선상피 및 신경내분비세포로의 분화가 관찰되지 않는다. 그러나 이들 중 일부는 편평세포암종, 선암종, 소세포암종과 유사한 소견을 일부 나타내기도 한다. 본 연구에서도 편평세포암종 유사군은 편평세포암종과 닮아 보이기 는 하지만 편평세포암종으로의 분화라 할 수 있는 케라틴 형성이나 세포간교가 관찰되지 않았다. 또한 선암종 유사군으로 분류된 대부분의 종양은 풍부한 세포질과 세포내 공포 형성, 뚜렷한 핵소체를 가져 선암종과 닮아보이기 는 하지만 점액에 대한 염색을 했을때 점액을 만드는 부분이 어디에도 관찰되지 않아 선암종으로 분류할 수는 없었다. 소세포암종 유사군은 기관양 구조 및 드물게 로제트 유사 구조를 보이면서 비교적 세포질이 적은 편이고 다형성이 심하지 않다는 점에서 소세포암종과 유사하지만 핵의 크기가 크고 염색질이 미세하게 뭉쳐 있으며 핵소체를 보인다는 점에서 구분되었다. 소세포암종인 경우 그 행동 양식이 비소세포성 병변으로 구분되는 것들과는 확연히 다르므로 진단에 좀더 신중해야 하며 사실 소세포암종과 대세포암종을 구분하기 위해 실지 핵과 세포 크기를 측정 한 결과 그 크기가 하나의 연속선상으로 나타난다는 보고<sup>16</sup>도 있어 크기만으로 그 진단 기준을 삼아서는 안된다. 실제로 소세포암



종의 진단에 있어 가장 중요한 현미경적 진단의 조건은 핵의 특징이며 Mathews<sup>17</sup>는 미세하거나 거친 형태의 염색질이 핵전체에 걸쳐 미만성으로 분포하며 핵소체가 작고 분명치 않은 경우를 그 진단기준으로 하고 있다. 대세포암종과 소세포암종의 소견이 섞인 경우를 "mixed small and large cell carcinoma"<sup>13</sup> 또는 "신경내분비성 대세포암종(large cell neuroendocrine carcinoma)"<sup>18</sup>으로 부른다. 본 연구에서 소세포암종 유사군으로 분류되어진 4예는 신경내분비성 대세포암종에 해당되는 예들로 생각된다.

면역조직화학적 염색 결과는 대체로 조직학적 소견과 일치하는 경향이다. 편평세포암종 유사군은 CAM 5.2에 대해 정상 선세포보다 약하게, 선암종 유사군에서는 비슷한 정도로 염색되는 소견을 보였다. 약양성인 예들은 염색질이 거칠게 뭉쳐 있으면서 핵소체가 뚜렷하고 세포질은 중등도로 관찰되고 다형성이 심하지 않은 조직 소견을 보였고 모두 폐의 중앙부에 위치하는 양상이었다. CEA에 대해서는 선암종과 편평세포암종 모두 양성의 소견을 보일 수 있음은 잘 알려져 있다. 그러나 본 연구에서 미분화 대세포암종 중 CEA에 양성인 종양세포는 주로 세포질이 풍부하고 다형성이 심한 편이고 거친 염색질과 뚜렷한 핵소체를 보였으며 주로 폐변연부에 위치하였다. NSE와 chromogranin에 모두 양성인 예중 2예는 소세포암종과 유사한 조직학적 소견을 보였다. Vimentin 필라멘트는 주로 육종이나 흑색종에 존재하지만, cytokeratin단백이나 다른 종류의 중간 필라멘트가 같이 발현되는 예들이 보고되어 있다<sup>19</sup>. Upton<sup>19</sup>은 285예의 폐암종 중에서 51예의 편평세포암종과 35예의 소세포암종은 vimentin 염색이 음성인데 반해, 129예의 선암종 중 11예(8.5%), 미분화 대세포암종 61예 중 15예(24.6%), 거대세포암종 8예 중 4예(50%)에서 vimentin 양성이었으며 vimentin에 대한 양성 반응은 선암종 중에서도 중등도의 또는 저등도의 분화를 보이는 예에서만 관찰되었다고 하였다. 본 연구에서는 거대 세포암종 3예를 포함하여 선암종과 유사한 예들 중에서 심한 다형성을 보이는 경우 양성 소견을 관찰할 수 있었다. Vimentin은 주로 핵 주변 부위에서 관찰되었는데 이들을 전자현미경으로 관찰하면 중간 필라멘트가 모인 부위와 일치한다고 한다<sup>20</sup>. 대세포암종의 한 유형인 거대 세포암종은 국소 림프절과 다른 장기로의 전이가 일찍 나타나는데, 이를 EMA와 vimentin에 대한 염색을 해 보면 EMA에 대해서는 반응성이 떨어지면서 vimentin에 대해서는 강하게 염색되어 이러한 것들이 역분화 과정을 설명하는 것으로 생각된다<sup>20</sup>. 저

자들이 경험한 3예는 모두 vimentin염색에 양성이었는데 두 예는 CAM 5.2에 염색이 되었고 나머지 한 예는 모두 vimentin 염색에 양성이었는데 두 예는 CAM 5.2에 염색이 되었고 나머지 한 예는 CAM 5.2에 음성이면서 CEA에 극히 일부에서만 양성이었다. 세번째 예는 다른 두 예에 비해 거대세포가 더 많았는데, vimentin이 핵 주변부 넓은 부위에 걸쳐 관찰되었고 거대세포 중 일부에서는 세포질 전체에 염색되는 양상을 보였다. 3예 모두 조직학적으로는 선암종 유사군에 포함되었다. Piehl<sup>21</sup>은 미분화 대세포암종 52예에 조직 면역화학적 검사를 시행하였는데 54%에서 외분비성 분화를 보이고 12%는 신경내분비성 분화를 보이며 두가지 분화가 동시에 나타난 경우가 23%, 12%에서는 어떠한 분화도 볼 수 없었음을 보고하였다. 저자들의 연구에서 이들 네가지 분화를 비슷한 분포를 보였고 Piehl<sup>21</sup>의 결과와 마찬가지로 각 군간에 예후차는 없었다.

대세포암종은 예후에 관한 연구결과가 일정하지 않다. 또한 대세포암종중 일부는 신경내분비성 분화를 보이는 경우가 있어 이러한 종양의 치료나 예후에 대한 견해가 엇갈리고 있다<sup>9,21,22</sup>. 이번 연구 결과 NSE나 chromogranin에 대해 양성소견을 보이는 경우가 음성인 경우에 비해 예후가 나쁨을 밝힐 수 있었다. 최근에는 중간 필라멘트 유전자 이식에 의해 만들어진 세포주에서 vimentin과 cytokeratin에 모두 양성일 경우 침습성과 전이성이 관련을 보인다는 보고<sup>23,24</sup>가 있고 위암에서는 vimentin 발현이 예후 인자가 될 수 있음<sup>25</sup>이 알려져 있는데, 이번 연구에서도 vimentin 발현되는 군이 예후가 나빴다.

## 참 고 문 헌

1. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumours. 2nd ed. Am J Clin Pathol 1982; 77: 123-36.
2. Kirsh MM, Rotman H, Argenta L, et al. Cancer of the lung: Results of treatment over ten years. Ann Thorac Surg 1976; 21: 371-7.
3. Dail DH, Hammar SP. Pulmonary pathology. Springer-Verlag, New York, 1994; 1123-278.
4. 김창진, 박찬일, 노재윤, 최인준, 이유복. 원발성 폐암의 임상 및 병리학적 고찰. 대한병리학회지 1979; 13: 451-61.
5. 함의근, 강신광, 이운성. 원발성 폐암의 병리조직학적 검색. 대한암학회지 1980; 12: 107-15.
6. 함시영, 성숙환, 김주현. 원발성 폐암수술의 장기성적. 대한흉부외과학회지 1987; 20: 730-44.

7. Churg A. The fine structure of large cell undifferentiated carcinoma of the lung. *Hum Pathol* 1978; 9: 143-56.
8. Horie A, Ohta M. Ultrastructural features of large cell carcinoma of the lung with reference to the prognosis of patients. *Hum Pathol* 1981; 12: 423-32.
9. Delmont VC, Alberti O, Saldiva PH. Large cell carcinoma of the lung: Ultrastructural and immunohistochemical features. *Chest* 1986; 90: 524-7.
10. Auerbach O, Frasca JM, Parks VR, Carter HW. A comparison of World Health Organization(WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy. *Cancer* 1982; 50: 2079-88.
11. Kreyberg L, Liebow AA, Uehlinger EA. Histological typing of lung tumors, Geneva: World Health Organization, 1967. Cited by Churg 1988
12. Mathews MJ. Morphologic classification of bronchogenic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4: 299. Cited by Churg 1988
13. Gazdar AF, Linnoila RI. The pathology of lung cancer-changing and newer diagnostic techniques. *Seminars in Oncology* 1988; 15: 215-25.
14. Churg A. Tumor of the lung. In Thurbeck WM. *Pathology of the lung*. Thieme Med Publ, New York, 1988; 311-424.
15. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Yesner R. Lung cancer heterogeneity; a blind and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 569-79
16. Vollmer RT. The effect of cell size on the pathologic diagnosis of small and large cell carcinomas of the lung. *Cancer* 1982; 50: 1380-3.
17. Matthews MJ. Pathology of small cell lung cancer. *Clinics in Oncology* 1985; 4: 11-29.
18. Travis WD, Linnila 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: 529-53.
19. Upton MP, Hirohashi S, Tome Y, Miyazawa N, Suemasu K, Shimosato Y. Expression of vimentin in surgically resected adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 560-7.
20. Addis BJ, Dewar A, Thurlow NP. Giant cell carcinoma of the lung; Immunohistochemical and ultrastructural evidence of dedifferentiation. *J Pathol* 1988; 155: 231-40.
21. Piehl MR, Gohld VE, Warren WH, et al. Immunohistochemical identification of exocrine and neuroendocrine subsets of large cell lung carcinoma. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 675-82.
22. 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* 1992; 97: 796-805.
23. Hendrix MJC, Seftor EA, Chu YW, et al. Coexpression of vimentin and keratins by human melanoma tumor cell: Correlation with invasive and metastatic potential. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 165-74.
24. Chu YW, Runyan RB, Oshima RG, Hendrix MJC. Expression of complete keratin filaments in mouse L cells augments cell migration and invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4261-5.
25. Takemura K, Hirayama R, Hirokawa K, et al. Expression of vimentin in gastric cancer: A possible indicator for prognosis. *Pathobiology* 1994; 62: 149-54.