

Characteristics of Peripheral versus Central Lung Cancer Since 2000

So Young Ock, Tae Won Jang, You Jin Han, Go Eun Yeo, Eun Jung Kim, Won Hyoun Lee, Nam Kyu Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan

2000년도 이후에 진단된 중심성 폐암과 말초성 폐암의 임상적 차이

옥소영·장태원·한유진·여고은·김은정·이원형·김남규

고신대학교 의과대학 내과학교실

Objectives: The aim of this study was to explore the changes of bronchoscopic features according to epidemiologic change of lung cancer.

Methods: We performed a retrospective review of the clinical characteristics of 1,139 lung cancer patient who underwent bronchoscopy at Kosin University Hospital from January 2000 to December 2010.

Results: The age of patients increased significantly during the last decade ($P < 0.001$). The most common histological type was adenocarcinoma (38.1%), followed by squamous carcinoma (35.7%) and small cell carcinoma (15.3%). There was an increasing incidence of adenocarcinoma over the time ($P < 0.001$). Bronchoscopic feature were divided into two classes; central type, peripheral type. The peripheral type was predominant (62.3%). The proportion of peripheral type has been increased in process of time (49.7% vs. 63.7% vs. 73.7%; $P < 0.01$). Among the major histopathologic type of lung cancer, adenocarcinoma (81.3%) and unclassifiable non-small-cell lung cancer (73.4%), small cell carcinoma (56.9%) were associated with preferential occurrence of peripheral type. Squamous cell carcinoma of the lung more often arised in central type (59%). However, the proportion of peripheral squamous cell carcinoma has been increased. On the subgroup analysis, the median survival time of peripheral type with adenocarcinoma and small cell carcinoma were longer than central type ($P < 0.05$).

Conclusions: The age of the lung cancer patients at diagnosis was getting older. The most frequent histopathologic type was adenocarcinoma. The proportion of peripheral type lung cancer gradually increased over the time. The survival time of peripheral type lung cancer was longer than central type.

Key Words: Bronchoscopy, Lung cancer

폐암은 전 세계적으로 발생률 및 사망률이 매우 높은 암으로 알려져 있다. 통계청의 보고에 의하면 국내에서는 폐암의 발생률이 2003년도 이후부터는 위암에 이어 2위를 차지하였고, 2006년도에 폐암으로 사망한 환자는 14,097명이며 전체 암 사망률의 21.4%로 1위를 차지하였다.¹ 최근 들어 금연과 건강에 대한 관심이 높아지면서

흡연율이 감소하고 있지만 미국에서의 폐암 사망률 변화 추세를 따른다면 10만 명당 50명까지도 사망률이 높아질 수 있을 것으로 예상된다. 과거에는 폐암의 조직형 중 편평상피세포 폐암이 가장 흔한 조직형이었으나 북미와 일본에서는 이미 선암이 가장 흔한 조직형이 되었으며,² 국내에서도 선암이 꾸준히 증가하여 2005년도에 가장

Corresponding Author: So Young Ock, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, 34 Amnamdong, Seo-gu, Busan, 602-702, Korea
TEL: +82-51-990-6460 FAX: +82-51-990-3049 E-mail: oaksoyoung@naver.com

Received: July 30, 2013
Revised: February 8, 2014
Accepted: February 12, 2014

흔한 조직형으로 보고되었다.^{3,4}

따라서 최근에 진단되는 폐암은 과거와 비교하여 기관지 내시경에 따른 병변의 위치, 병기, 생존기간 등 임상양상의 차이가 있을 것으로 생각한다. 저자들은 단일 기관지에서 2000년부터 2010년까지 진단된 폐암환자들을 기관지 내시경과 단순 흉부 X-선 촬영으로 중심형과 말초형으로 나누어, 이에 따른 폐암의 임상양상의 변화를 알아보고자 한다.

연구 대상 및 방법

2000년 1월부터 2010년 12월까지 본원에서 조직학적으로 원발성 폐암으로 확진 받은 환자 중 기관지 내시경을 시행하였던 1,139례의 환자를 대상으로 조사하였다. 임상양상은 의무기록을 중심으로 후향적으로 분석하였고 시간에 따른 변화를 보고자 2000년에서 2003년, 2004에서 2007년, 2008년에서 2010년으로 나누어서 연령, 성별, 신체 활동도(Eastern Cooperative oncology Group Performance status)에 대해서 조사하였다. 흉부 X-선 촬영 및 기관지 내시경 소견을 통해서 중심형과 말초형으로 구분하였는데 단순 흉부 X-선 촬영에서 종양이 폐문 주위에 있거나,⁵ 기관지 내시경상에서 기관지 내 종양(Endobronchial mass), 점막침윤(mucosal infiltration), 점막 결절(mucosal nodule)의 소견을 보이는 경우 및 폐문 주위에 종양이 보이면서 병변이 점막하(mass in sub-mucosa)에 있는 경우를 중심형으로 정의하였고,⁶ 단순 흉부 X-선 촬영에서 종양이 보이지 않거나 폐실질(parenchyma) 내에 있는 경우와 단순흉부 X-선 촬영에서 종양이 보이지 않으면서 기관지 내시경 상에서 병변이 점막하(mass in submucosa)에 있던지 기관지 내시경상에서 보이지 않는 경우(no endobronchial mass)를 말초형 병변으로 정의하였다. 조직학적 검사 결과에 따라 선암종(Adenocarcinoma), 편평상피암종(Squamous carcinoma), 소세포암종(small cell carcinoma), 기타 분류되지 않는 비소세포암종(Non-small cell carcinoma, un-specific)으로 분류하였다.

임상적 병기는 비소세포암에서는 Mountain CF의 TNM 분류법을 사용하였고,⁷ 소세포암에서는 Veterans Administration Lung cancer study Group에서 제시한 2단계 분류법을 사용하였다.⁸ 치료는 수술, 항암화학요법, 항암 방사선 동시요법, 보존적 치료법으로 나누어 분석하였다. 생존 기간은 의무기록에서 사망이 확인된 경우 사망 일까지의 기간을 생존기간으로 하였으며, 이외의 경우는 의무기록에 기재된 환자의 주소와 전화번호를 이용해서 개별적으로 사망여부를 확인하여, 만 11년간의 관찰기간 동안 조직형, 기관지 내시경에 의한 병변의 위치의 변화와 그에 따른 생존 기간의 차이를 분석하였다.

통계분석은 SPSS 통계처리 프로그램(SPSS Version 17.0, SPSS Inc., Chigago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 빈도 분석을 시행하여 각 항목의 빈도와 백분율을 구하였고, 조직학적 차이, 기관지 내시경에 따른 종양의 위치와 병기의 변화는 Chi-square test를 사용하였고 시간에 따른 연령의 변화는 ANOVA test를 사용하였다. 생존 기간은 Kaplan-Meier method를 이용하였고 *P*-value는 log-rank 검사법으로 확인 하였다. *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

본원에서 폐암으로 진단받은 1,139명의 중앙 연령은 64세(22-89세)였고, 성별 분포는 남성이 79.9%(910명)였으며, 여성이 20.1%(229명)로 남성의 비율이 절대적으로 높았다. 전체 흡연자는 흡연력을 확인할 수 있었던 705명 중 흡연자는 72%인 508명이었고, 남성은 85.6%가 여성은 26%가 흡연자였다.

진단 당시 활동도는 Eastern Cooperative oncology Group Performance status (ECOG) 기준 활동도에 의한 것으로 구분하였고 0-1의 환자가 739명(65.3%)이었고, 활동력이 떨어지는 2-4는 393(34.7%)명이었다. 최초 치료는 수술을 받은 경우가 169명(15%) 방사선 또는 항암 방사선 병합요법이 191명(17%), 항암치료가 501명(44%), 보존적 치료를 한 경우는 276명(24%)이었다(Table 1).

조직형은 전체 환자 1,139명중 선암이 38%로 가장 많았으며, 편평상피세포암이 36%, 조직형이 불분명한 비소세포암이 11%, 소세포암이 15%였다. 선암의 빈도는 각 구간 별로 보았을 때 32.1%, 37.3%, 42.4%로 증가하는 추세를 보였고 통계적으로 의미가 있었다($P = 0.014$) (Table 2). 성별에 따른 분포에서는 남성에서 선암이 30.8%였으며

여성에서는 62.4%였다.

기관지 내시경에 따른 병변의 위치에서는 말초형이 62.3%로 중심형 37.7%보다 많았다. 2000-2003년도에는 중심형 병변이 50.3%로 말초형 병변보다는 많이 발견되었으나 2004년도 이후로 결절형 병변(nodular lesion)이 감소하고 기관지내 병변이 없는 경우가 49.7%에서 73.7%로 증가하면서 말초형 병변이 중심형 병변보다 증가하였다($P < 0.05$) (Table 2). 조직형과 병변의 위치와의 관계를 보았을 때 선암과 조직형이 불분명한 비소세포암, 소세포암에서는 말초형이 81.3%, 73.4%, 56.9%로 중심형에 비해 우세하였고, 편평상피세포암은 중심형이 59.0%로 우세하게 나타났으나 말초형 병변이 증가하는 추세를 보였다($P < 0.01$).

비소세포 폐암 환자에서 임상적 병기는 2000년부터 2003년, 2004년부터 2007년까지와 2008년부터 2010년까지 세 단위 기간으로 나누어 보았을 때 I-II군은 9.0%, 15.6%, 15.2%로 증가하였고, III는 51.2%, 41.4%, 37.1%로 감소하였으며, IV는 39.8%, 42.9%, 47.6%로 증가하여 I-II, IV은 증가하고 III은 감소하는 양극화 현상을 보였다($P = 0.002$). 소세포 폐암은 제한성 병기는 43%, 확장성 병기 56%로 확장형 병기가 많았으나 세 단위 기간 동안

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	No. of patients (%)
Age (years)	64 ± 9.9
Gender	
Male	910 (79.9)
Female	229 (20.1)
Smoking status	
Current smoker or ever smoker	508 (72.1)
Never smoker	197 (27.9)
ECOG	
0-1	739 (65.3)
2-4	393 (34.7)
Treatment	
Operation	169 (15)
Chemotherapy	501 (44)
Rradiation or Concurrent chemoradiotherapy	191 (17)
Best supportive care	276 (24)

No: Number, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2. Annual trends of clinical characteristics of lung cancer in Kosin University

	2000-2003	2004-2004	2008-2010	P-value
No of patients (%)	380 (33.4)	386 (33.9)	373 (32.7)	
Age, yr (mean ± SD)	62.0 ± 10.753	64.1 ± 9.374	65.2 ± 9.450	<0.001
ADC/Non-ADC	32.1/67.9	37.3/62.7	42.4/57.6	0.014
Smoker/non-smoker	69.9/30.1	72.4/27.6	72.9/27.1	0.783
Stage (%)				
I-II/III/IV	9.0/51.2/39.8	15.6/41.4/42.9	15.2/37.1/47.6	0.002
L/E	40.4/59.6	47.4/52.6	41.4/58.6	0.761
Treatment				0.001
Surgery	10.3	17.9	16.4	
Radiation & Chemoradiotherapy	16.8	23.3	10	
Chemotherapy	41.3	39.6	51.5	
BSC	31.6	19.2	22.1	
Central/peripheral type	50.3/49.7	36.3/63.7	26.3/73.7	<0.0001
Polyphoid lesion	12.9	10.9	9.4	
Nodular lesion	25	19.9	10.5	
Subepithelial lesion	12.4	5.4	6.4	
No endobronchial lesion	49.7	63.7	73.7	

ADC: adenocarcinoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology, Group, L: limited, E: extensive, BSC: best supportive care.

Table 3. Comparison clinical characteristics central type lung cancer with periphera lung cancer

	Central type	Peripheral type	P-value
No of patients (%)	429 (37.7)	710 (62.3)	
Age, yr (mean \pm 10.753)	64 \pm 10.46	64 \pm 9.70	0.214
ADC/Non-ADC	18.2/81.8	48.7/51.3	0.001
Smoker/non-smoker	83.1/16.9	66.2/33.8	0.001
Smoking, pack-yrs	41.5	39.8	0.373
ECOG 0-1/2-4	65.1/34.9	65.4/34.6	0.484
Stage (%)			
I-II/III/IV	12.7/49.7/37.6	13.6/39.6/46.8	0.007
L/E	50.0/50.0	50.4/49.6	0.534
Survival time (month)	14.5	16.7	0.001
Adenocarcioma	14.5 \pm 0.294	17.4 \pm 0.443	0.001
Squamus cell	12.8 \pm 2.917	12.8 \pm 1.082	0.961
NSCLC	14.9 \pm 1.628	15.5 \pm 1.230	0.218
Small cell	14.2 \pm 0.805	15.7 \pm 0.995	0.038

ADC: adenocarcinoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology, Group, L: limited, E: extensive.

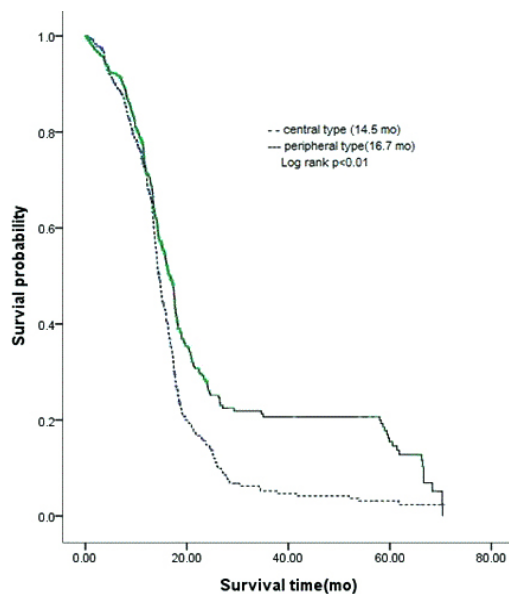


Fig. 1. Keplan-meier curves of the over all survival of patients according to tumor location.

병기의 의미 있는 변화는 없었다($P = 0.761$).

1. 중심형 병변과 말초형 병변의 임상적 차이

중심형 병변과 말초형 병변의 선암의 비율에서는 각각 18.2%와 48.7%로 의미 있는 차이를 보였다($P < 0.01$). 흡연력에서는 중심형 병변에서는 83.1%로 말초형 병변의 66.2%의 흡연력보다 의미 있는 차이를 나타냈고, 흡연량에서도 41.5 pack/yrs로 말초형의 39.8 pack/yrs보다 많

은 흡연량을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($P = 0.373$).

병변의 위치에 따른 생존율 분석에서는 말초형이 16.7개월(95%신뢰구간 15.8-17.5개월)로 중심형 14.5개월(95%신뢰구간 13.9-15개월)보다 생존기간이 길었고 통계적으로 유의했다($P < 0.001$) (Fig. 1). 조직형과 병변의 위치와의 관계를 분석하였을 때, 선암이면서 병변의 위치가 말초형일 때 중앙 생존기간은 17.4개월, 중심형이었을 때는 14.5개월이었고, 소세포암은 말초형일 때 중앙생존기간이 15.7개월, 중심형일 때 14.2개월로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 하지만 편평 상피세포암과 기타 분류되지 않는 비소세포암종의 경우는 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보이지 않았다(Table 3).

고찰

2000년도에 들어와서 폐암은 우리나라 암 사망 원인 질환 중 1위가 되었고 앞으로도 폐암에 의한 사망률은 지속적으로 증가할 것으로 생각된다. 본 연구는 최근 11년간 진단된 폐암 환자들을 후향적으로 분석하였고 기관지 내시경과 단순 흉부 X-선 촬영으로 중심형과 말초형으로 나누어, 시간에 따른 국내 폐암의 임상 양상의 변화를 보고자 하였다.

환자의 중앙 연령은 64세였고 22세부터 89세까지 분포하였고, 2000년부터 2003년, 2004년부터 2007년까지와 2008년부터 2010년까지 세 단위 기간으로 나누어 보았을 때의 중앙연령은 62세, 64세, 65세로 폐암 진단 연령이 고령화 되고 있음을 확인하였다(Table 2). 이러한 고령화는 평균 수명의 연장으로 인한 고령에서의 발생 및 진단율의 증가와 경제생활 향상 등과 관련된 것으로 판단된다. 1983년부터 미국 등 선진국에서는 흡연력의 감소와 담배의 변화에 의해서 선암이 제일 흔한 암종으로 변화였다.²⁹ 2005년부터는 국내에서 처음으로 선암이 가장 많다고 보고되었는데, 본 조사에도 2000년도 이후부터 선암이 꾸준히 증가하는 것을 볼 수 있었고, 38.1%로 가장 흔한 암종임을 확인하였다. 성별에 따른 선암은 분명하게 차이가 있었는데 남성에서 선암이 30.8%였으며 여성에서는 62.4%였다. 이러한 변화는 2007년에 발표된 역학 자료에서와 같이 필터 담배의 사용¹⁰이 대표적인 증가 원인으로 알려져 있으며, 간접흡연, 환경, 음식, 직업적 발암 물질 숙주 요인, 에스트로젠을 포함한 여성호르몬과 그 수용체가 강력한 연관이 있음이 알려져 있다.¹¹

기관지내시경과 흉부 X-ray에 의한 병변의 위치에서는 말초형이 증가하고 있는 것으로 나타났다. 이 결과는 조직형과 관련성이 있게 나타났는데 선암, 조직형이 불분명한 비소세포암 및 소세포암에서는 말초형이 각각 81.3%, 73.4%, 56.9%로 우세하였고 편평상피세포암만 중심형이 58.9%로 우세하게 나타났으며 이는 Mayo 클리닉의 보고와 유사하였다.¹² 이번 연구에서는 중심형 병변으로 알려진 편평상피세포암에서 세 단위 시간별로 비교하였을 때 중심형이 각각 67.3%, 57.0%, 49.5%로 감소하는 소견을 보였고 다른 모든 조직형에서는 말초형 병변이 증가하고 있음을 확인하였다. 모든 조직형에서의 말초형 병변의 증가는 저타르 필터 담배의 보급을 원인으로 생각할 수 있는데 흡연자들은 더욱 깊이 흡입을 하였고,¹³ 이러한 흡연 습관으로 상대적으로 섬모상피세포와 점액 분비세포가 적어 방어 능력이 약한 말초병변에 강력한 발암 물질로 알려진 N-nitrosamines 등의 축적으로 말초형 폐암이 증가할 수 있다.^{5,14,15} 또한 비교적 말초형 병변에

발생하는 것으로 알려진 선암의 발생률의 증가와 여성 폐암 환자의 증가 역시 원인으로 생각 할 수 있다.^{16,17}

폐암의 이러한 조직형의 변화와 종양의 위치의 변화로 인한 생존 기간의 차이를 분석하기 위해서, 생존율 분석을 시행하였다. 말초형의 경우는 평균 생존율이 16.7개월로 중심형의 14.5개월에 비해서 길었다. 조직형별로 보면, 선암이면서 말초형일 때 중앙 생존 기간이 17.4개월로 중심형의 14.5개월에 비해서 길었고, 소세포암의 경우도 말초형이 15.7개월로 중심형의 14.2개월에 비해 유의하게 생존기간이 길었으나 편평상피암과 기타 분류되지 않는 비소세포암종의 경우 통계적 유의성을 가지지 않아 선암과 소세포암의 경우 말초형일 때 예후가 좋음을 확인할 수 있었다.¹⁸

말초형은 중심형에 비해 생존율이 길었고, 선암과 소세포암의 경우 같은 조직형에서도 중심형보다 말초형에서 생존율이 긴 것으로 나타났는데 이는 중심형보다 말초형에서 발견 당시 림프절 침범의 빈도가 낮고 병기가 낮기 때문으로 생각되나,¹⁹ 병변의 위치 자체를 예후인자로 볼 수 있을지에 대해서는 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각된다. 병기에서는 소세포암에서는 과거와 뚜렷한 차이가 없었으나 비소세포암은 진단 시 초기 수술가능한 병기인 I-II에 진단되는 환자들과 항암치료나 보존적 치료가 근간이 되는 IV에 진단되는 환자의 병기가 과거에 비해서 증가 한 것을 볼 수가 있었다. 이와 같은 현상은 2005년의 폐암 조사와도 일치하는데 IV의 병기 가 증가하는 것은 최근의 병기 진단 기술, 장비의 발전에 의한 것으로 해석이 되며, I-II기 환자들이 증가하는 경향은 최근 활발한 건강 검진의 효과와 지역적 차이로 여겨진다. 병기에 따라 생존율이 의미 있게 차이가 있으므로 폐암의 조기 진단을 위해 적극적인 노력과 관심이 필요할 것으로 생각 된다.

치료방법의 시간적인 변화를 보았을 때 진행성 폐암의 경우 대부분 통증완화 등의 보존적 치료를 시행하여 31.6%에 이르렀지만 2008년도 이후부터는 22.1%까지 감소하였고 항암 및 수술적 치료를 받는 군은 더욱 증가하였다. 이는 국민의 생활수준의 향상과 더불어 의료보험

확대와 암환자에 대한 진료비 혜택 등의 요인으로 치료 받는 군이 증가하였다고 볼 수 있겠다.

본 연구에서 한계점은 후향적 조사로 생길 수 있는 여러 오류의 보정이 어렵고, 부산 지역의 한 대학 병원에서의 조사 결과여서 한국의 폐암의 특성을 대표하기는 어렵다. 2000년부터 2010년까지의 관찰 대상자의 구성에 따라 국내 전체 자료와는 어느 정도 차이가 있을 수 있다.

결론적으로 본 연구에서는 폐암의 조직형의 변화와 그에 따른 임상적 특성의 변화에 대해서 알고자 하였다. 폐암의 진단 연령이 증가하고 있으며 선암이 가장 흔한 조직형이 되었다. 모든 폐암의 조직형에서 말초형 병변이 중심형 병변에 비해 증가하고 있음을 확인하였고, 선암과 소세포암의 경우 말초형 병변에서 중심형보다 평균생존 기간이 증가하고 있음을 알 수 있었다.

참고문헌

1. Korean National Statistical Office, Annual Report on the Cause of Death Statistics. Korea National Statistical Office, 2006
2. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995;75:191-202.
3. Kim YC, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Kim SY, Ryu JS, et al. National survey of lung cancer in Korea, 2005. *J Lung Cancer* 2007;6:67-73.
4. Lim JH, Ban HJ, Oh IJ, Kim SO, Son JG, Jeong JP, et al. Clinical characteristics of lung cancer diagnosed in Chonnam National University Hospital (CNUH) since 2000. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:427-32.
5. Brooks DR, Austin JH, Heelan RT, Ginsberg MS, Shin V, Olson SH, et al. Influence of Type of Cigarette on Peripheral versus Central Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:576-81.
6. Ugur G, Ibrahim A, Tanseli E. Classification of fiberoptic bronchoscopic findings: analysis of 2,698 cases. *Comp Clin Path* 2004;13:1-3.
7. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
8. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005;366:1385-96.
9. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-6.
10. Strauss GM, Jemal A, McKenna MB, Strauss JA, Cummings KM. The epidemic of smoking-related adenocarcinoma of the lung: The role of the tobacco industry and filtered and low-tar cigarettes: PRS-01. *J Thorac Oncol* 2007;2:S305.
11. Yu IT, Chiu YL, Au JS, Wong TW, Tang JL. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women. *Cancer Res* 2006;66:4961-7.
12. Bryd RB, Carr DT, Miller WE, Payne WS, Woolner LB. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell type. *Thorax* 1969;24:573-5.
13. Lubin JH, Blot WJ, Berrino F, Flamant K, Gillis CR, Kunze M, et al. Patterns of lung cancer risk according to type of cigarette smoked. *Int J Cancer* 1984;33:569-76.
14. Yang CP, Gallagher RP, Weiss NS, Band PR, Thomas DB, Russell DA. Differences in incidence rates of cancers of the respiratory tract by anatomic subsite and histologic type: an etiologic implication. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1828-31.
15. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995;103:143-8.
16. Huhti E, Saloheimo M, Sutinen S, Reinilä A. Does the location of lung cancer affect its prognosis? *Eur J Respir Dis* 1983;64:460-5.
17. Jang TW, Kim YC, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Kim SY, et al. Female lung cancer: Re-analysis of national survey of lung cancer in Korea, 2005. *J lung cancer* 2010;9:57-63.
18. Tomaszewski JF Jr, Connors AF Jr, Rosenthal ES, Hsiue IL. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:468-74.
19. Ketchedjian A1, Daly BD, Fernando HC, Florin L, Hunter CJ, Morelli DM, et al. Location as an important predictor of lymph node involvement for pulmonary adenocarcinoma. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2006;132:544-8.