

기관지내시경상 이상병변을 보이는 환자에게 있어 Thinprep검사법과 기존세포검사법의 효율성 및 유용성에 대한 비교

건양대학교 의과대학 내과학교실, 진단병리학교실¹

이정호, 양정경, 정인범, 이정익¹, 설혜정¹, 김윤미¹, 김범경¹, 최유진, 나문준, 손지웅

Comparison of Thinprep (Liquid-Based Cytology) and Conventional Cytology : Abnormal Lesion on Bronchoscopy

Jung Ho Lee, M.D., Jung Kyung Yang, M.D., In Bum Jung, M.D., Jung Hea Lee, M.D.¹, Hae Jung Sul, M.D.¹, Yoon Mi Kim, M.D.¹, Bum Kyeng Kim, M.D.¹, Yue Jin Choi, M.D., Moon Joon Na, M.D., Ji Woong Son, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

¹Department of Pathology, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

Background: Liquid-based cytology is currently known as an effective method, and cervical cytology has been shown to be especially effective from of malignancy detection. In our study, the cytological detection rates of the Thinprep (Liquid-based cytology) and conventional cytology (bronchial washing & brushing) for endobronchial lesions were compared.

Methods: Between July 2005 and September 2005, the data from 30 patients with respiration symptom, who had shown abnormal lesion on bronchoscopy, were collected.

Results: The bronchoscopic biopsy group was consisted of 30 cytodiagnosis specimens, 24 of which were confirmed to be malignant. The others were tuberculosis (4), bronchiectasis and bronchopulmonary fistula (1 each). Of the 24 malignant case, cancer or atypical cells were detected in 19, 17 and 12 of the Thinprep, brushing cytology and washing cytology cases, respectively. None one of the methods detected cancer cells in the non-malignant specimens. Washing cytology has shown sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of 50, 100, 100 and 33.3% respectively. Brushing cytology has shown sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of 70.8, 100, 100 and 46.2%, respectively. Thinprep has shown sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of 79.2, 100, 100 and 54%, respectively.

Conclusions: Thinprep (liquid-based cytology) showed better sensitivity and negative predictive values for the evaluation of lung cancer than conventional cytology. However a large-scale study will be needed in the future.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 61: 547-553)

Keywords: Thinprep, Conventional cytology, Bronchoscopy, Respiration cytology.

서론

기관지 내시경 검사는 1895년 처음 소개되었으며 이를 통해 기도의 병변을 눈으로 직접 확인할 수 있게 되었고 내시경 검사의 발달에 따라 세분절기관지까지 육안적인 관찰이 가능하게 되었다¹. 뿐만 아니라 관찰과 동시에 조직학적인 진단을 위한 검체를 얻을 수 있

으므로 폐암과 같은 호흡기적 질환에 있어서 필수적인 검사라고 할 수 있으며 검체를 채취하기 위한 시술로 생검, 기관지 세척술(세척세포진검사), 기관지찰과술(술진세포진검사) 등을 사용하고 있는 실정이다.

이렇게 얻어진 검체에 대한 세포표본제작(cytopreparation)은 호흡기적 영역에서는 도말 표본을 통해 진단을 해야 할 경우에는 진단율의 정확성과 향상을 위해 매우 중요한 과정임에도 불구하고 적지 않게 채취과정중의 오류, 도말두께의 불균일함, 형태학적으로 손상을 받은 세포들과 같은 결과로 발생되어지는 세포표본제작기술의 불합리성으로 효율성이 떨어지는 경우가 있다². 일반적으로, 기존의 점액상의 표본을 통한 세포검사법은 점액용해과정(mucolysis) 거침에도 불구하고 세포검사자에게, 특히 한 슬라이드

Address for correspondence: **Ji Woong Son, M.D.**
Address: Department of Internal Medicine College of Medicine, Konyang University, Hospital
Gasooon-Dong, Seo-Gu, Deajeon, 302-718, Korea
Phone number: (042) 600-8817
E-mail: sk1609@hanmail.net
Received: Oct. 26, 2006
Accepted: Dec. 7, 2006

당 적당한 양의 검체를 배분하는데 기술적 어려움을 주며, 또한 표본의 농축이 적당하지 않을 때는 슬라이드상의 표본이 너무 모자라거나 너무 밀집되어있는 관찰소견을 보여줄 수 있다.

최근에 들어, 이러한 기존의 세포검사법의 한계를 극복하기 위해 Thinprep 검사법(Cytec, Marlborough, MA)과 같은 얇은 층의 세포검사법이 개발되어 표본의 수집과 세포표본제작을 개량시켰다. Thinprep processor의 이용체계는 알맞은 양의 세포의 수를 모으는 수집과정동안 여과막을 통해 유동속도를 지속적으로 모니터링함으로써 세포의 농도를 조절하고², 이 규격을 맞춘 세포표본제작과정의 결과로 세포의 겹침이나 배경의 잔해나 부스러기를 현저히 감소시킬 수 있게 된다.

이 검사방법은 초기에 질 및 자궁경부의 선별검사를 위한 표본에 많이 사용되었으나 최근에 들어 비부인과적으로 승인되었으며 유용한 것으로 알려져 있어 현재는 많은 세포검사실에서 적용되고 있고 비부인과적인 세포학적 검사물은 Thinprep Processor를 이용한 검사가 여러 논문이나 보고서에서 보여지고 있다³⁻⁷.

본 연구의 목적은 기관지내시경상 이상병변을 보이는 환자에서 세척세포진, 솔질세포진을 통해 얻은 검체를 기존의 세포검사법과 액상 세포학 검사법인 Thinprep검사법을 시행하여 슬라이드의 질의 평가를 위해 1)세포질의 적정성, 2)세포보존 및 3)배경의 평가 및 그에 따르는 4)진단의 정확성-민감도 및 특이도, 양성 및 음성예측도 등의 효용성을 비교하여 보았다.

대상 및 방법

2005년 6월부터 9월까지 호흡기적 증상을 호소하여 내원한 환자들 중 기관지 내시경상 이상소견이 발견되어진 환자를 대상으로 총 30명에서 각각 세척세포진, 솔질세포진을 통해 검체를 획득하여 호흡기적 세포검체를 얻었으며, 이것을 각각 서로 다른 세포표본 과정을 통해 구분하였다. 주로 병변은 협착형, 종괴형, 궤양형, 결정형으로 악성소견이 의심되는 환자를 대

상으로 하였고 기관지 탄분 섬유화형이나 섬유성 협착은 배제하였다.

기존세포검사법을 이용한 경우, 세척세포진, 솔질세포진의 검체는 2000rpm의 속도로 약 5분간 원심분리를 시행하였다, 보통 약 200 μ l의 침전물을 얻어 2-4개의 슬라이드에 도말 후 95% alcohol에 고정하였다.

Thinprep검사법을 이용한 경우, 솔질세포진으로 얻어진 검체는 혈전 및 점액용해에 사용되는 30ml의 CytoLyt에 적어도 20분간의 공정과정을 거친다. 고정 전 과정은 없었고 검체는 10분간 격렬히 혼합된 후 원심분리를 시행하였다. 이렇게 얻어진 침전물은 20ml의 PreservCyt의 보존용액을 첨가하였다. 슬라이드는 ThinPrep Processor를 거친 이러한 부유물로 표본제작을 시행하였다.

이렇게 제작된 슬라이드는 각기 다른 2명의 병리전문의를에게 보여 진단을 시행하였으며, 환자들의 확정적 진단은 생검을 통한 조직학적 결과와 함께 다른 진단적 방법-흉부전산화 촬영, 결핵도말검사 등-을 통해 확진하였고 비교하였다.

각각의 증례는 진단의 정확성을 알아보기 위해 우선적으로 다음에 따르는 체계로 분리하였다.; (1)양성 소견: 어떠한 악성세포도 관찰되지 않음. (2)악성소견: 소세포, 비소세포 등의 악성세포가 관찰됨.

또한, 슬라이드의 질의 평가를 위해 추가적으로 각각의 증례는 세포질-빈약한(scanty), 중등도의(moderate), 풍부한(abundant)-, 세포보존형태-열악한(poor), 중등도의(moderate), 훌륭한(excellent)-, 점액 및 배경의 잔해정도-지저분한(marked), 중등도의(moderate), 깨끗한(abscent)-를 평가하였다.

표본 슬라이드는 2명의 병리학 전문의가 각각 판독하였고 판정은 명백히 악성세포가 확인되는 경우에 한해서 악성종양으로 진단하였으며, 의심스럽거나, 악성세포가 관찰되지 않는 경우는 음성으로 하였다.

결 과

기관지내시경상 이상병변을 보였던 30명의 환자중 조직검사와 흉부 전산화 촬영 등의 여러 다른 진단적 방법을 통해 암을 진단받은 환자는 24명이었으며 4명

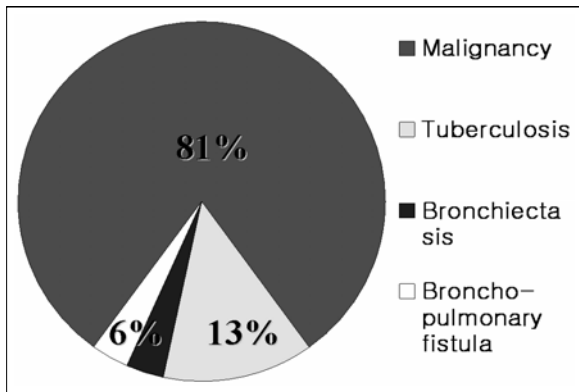


Figure 1. Final diagnosis of the patient.

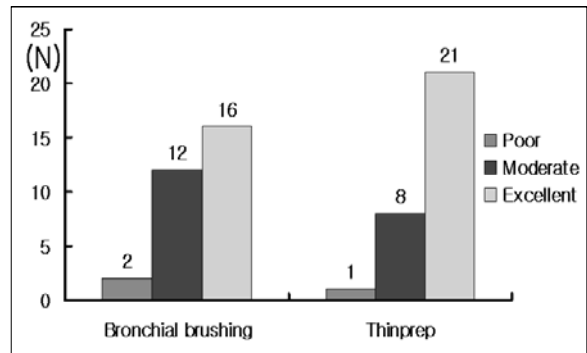


Figure 3. Preservation.

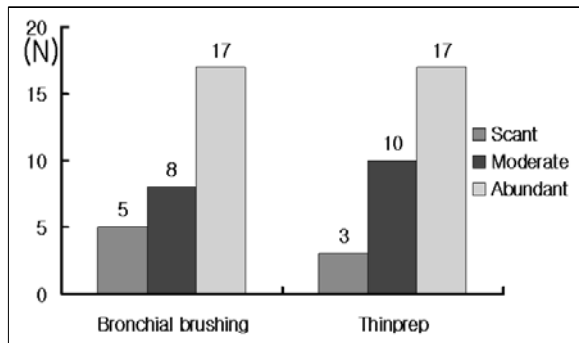


Figure 2. Cellularity.

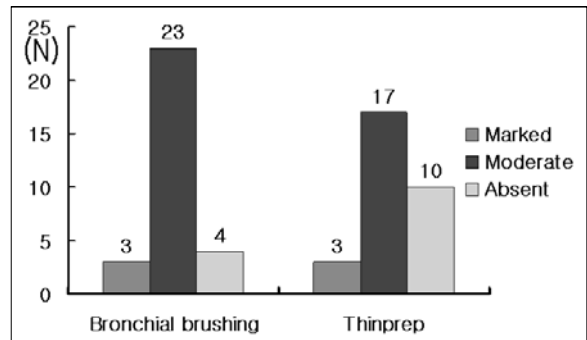


Figure 4. Background.

은 결핵, 각각 1명씩은 기관지확장증, 기관지-폐누공을 진단받았다.(Fig 1.) 폐암으로 진단된 24예의 조직형은 편평상피암이 10예(41.6%)로 가장 많았고, 선암이 8예(33.3%), 소세포암이 5예(20.8%), 악성육종(malignant fibrous histiocytoma) 1예였다.

악성종양을 확진받은 24개의 증례 중 진단적 관계를 비교하여 보았을 때, Thinprep검사법에서 암을 진단받은 24명의 환자 중 19명(79.2%)이, 기존세포검사서 기관지술질검사(brushing)을 통해 얻은 결과가 17명(70.8%), 세척술(washing)을 통한 검체에서는 12명(50%)에서 암세포나 비정형세포가 보였다. 두 방법 모두 암이 아닌 환자에서는 비정형세포는 보이지 않았다.

기존세포검사와 비교했을 때, Thinprep검사법은 통계학적으로 유의하지는 않았으나 우수한 세포질 및 세포보존형태, 형태학적으로 구별이 확실한 세포모양을 보여주었다. 세포질의 비교경우, 기존의 세포검사

법에서는 풍부하거나 중등도는(abundant-moderate) 25예(83%)에 비해 Thinprep검사법의 경우 27예(90%)에서 평가되었다.(Fig 2.) 세포보존의 형태를 비교해 보았을 때, 기존 검사법의 경우 16예(53%)에서 우수한(excellent) 보존평가를 받은 반면, Thinprep검사법에서는 21예(70%)에서 우수한 보존평가를 받았고(Fig 3.) 배경의 잔해 및 이물질의 정도를 비교했을 경우, 기존세포검사는 4예(13%)에서 깨끗한 배경평가를 받은 반면, Thinprep검사법에서는 10예(33%)에서 깨끗한 배경평가를 받았다.(Fig 4.)

각각의 증례에서 진단의 정확성을 알아보기 위해 기존세포검사방법과 Thinprep검사법의 민감도 및 특이도, 음성 및 양성예측도를 비교하여 보았을 때 세척세포진검사는 민감도 50%, 특이도 100%, 양성예측도 100%, 음성예측도 33.3%, 술질세포진검사는 민감도 70.8%, 특이도 100%, 양성예측도 100%, 음성예측도 46.2%, Thinprep검사법에서는 민감도 79.2%, 특이도 100%, 양성예측도 100%, 음성예측도 54%를 보여 마

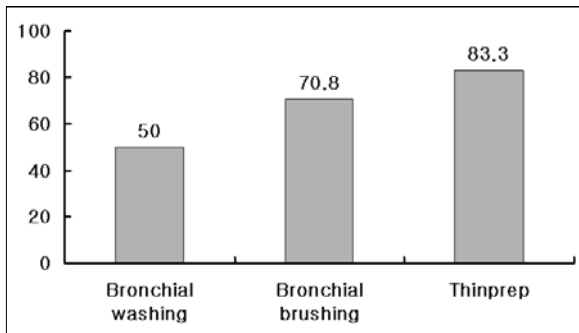


Figure 5. Sensitivity.

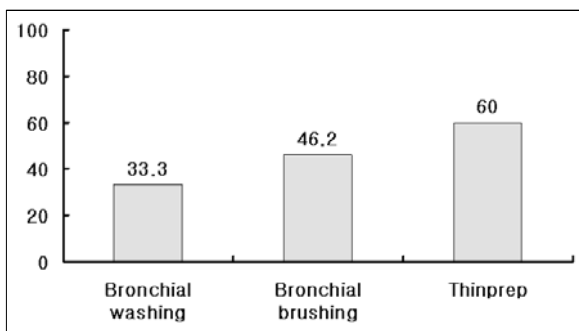


Figure 6. Negative predictability.

참가지로 Thinprep검사법에서 민감도와 음성예측도 면에서 더 나은 결과를 보였다.(Fig 5, Fig 6)

고 찰

1935년 Dudgeon등이 기관지 분비물을 이용한 세포진 검사의 임상적 중요성을 발표하였으며⁸ 1946년

Herbut등은 생리식염수를 기관지에 주입 후 흡인하는 현재의 세척술을 통한 세포진 검사에 대해 폐암의 진단을 보여주었다⁹. 이후 기관지 내시경의 발달과 함께 세척술 뿐 아니라 찰과술과 같은 시술이 발달하였고, 생검과 병행하여 폐암을 진단할 수 있는 이러한 시술의 연구가 시행되어졌으며 생검과 찰과술을 병행하는 것은 폐암의 진단율을 높인다는 것은 알려져 있는 사실이다¹⁰⁻¹². 하지만, 폐암을 진단하는데 있어서 이러한 시술의 진단율은 병변의 위치, 시술자의 기술과 병리학자의 판독능력과 같이¹³ 세포표본과정과 제작되어진 슬라이드의 상태에 따라 좌우된다.

기관지 술질검사를 통한 표본은 전통적으로 술질을 통해 얻어진 검체로 표본준비를 하며 즉시 고정을 하여 파파니콜로 염색을 시행하여 슬라이드제작을 하는 반면, 최근 들어서 이용되고 있는 Thinprep processor는 액상 세포학 검사법 장치를 이용하여 분리(Dispersion), 수집(Cell collection), 도말(Cell transfer)이라는 세포학적 물질의 처리과정을 통해 세포표본제작을 시행하고 있으며 아직까지는 기관지 내시경을 통한 분비물의 검사에 있어서 기존의 세포검사방법과 비교하여 장점과 단점은 전반적으로 연구되지 않은 상태이다.

저자들이 시행한 연구에서의 결과는 Thinprep검사법을 이용한 경우, 현미경관찰시 세포의 겹침, 배경의 잔해 및 이물질과 같은 문제들과 너무 두껍거나, 또는 너무 얇거나 너무 빈약한정도의 세포표본의 문제를 보완하여 기존세포검사방법보다 이런 것들이 눈에 띄

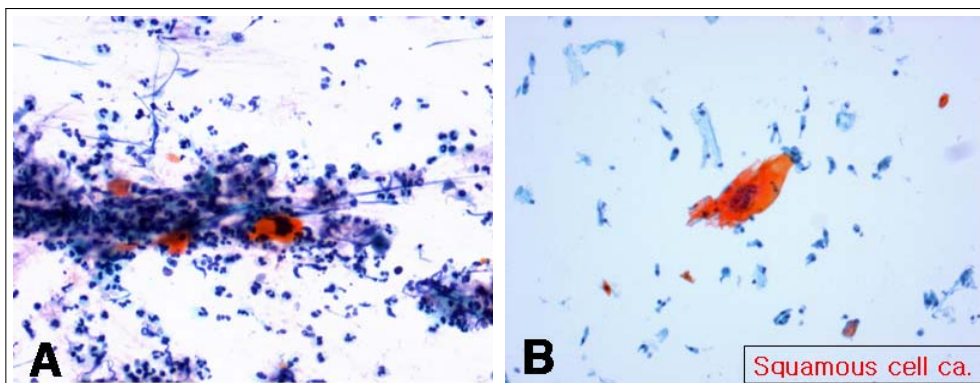


Figure 7. Squamous cell carcinoma (a) Conventional preparation (b) Thinprep.(Papanicolaou stain, ×200)

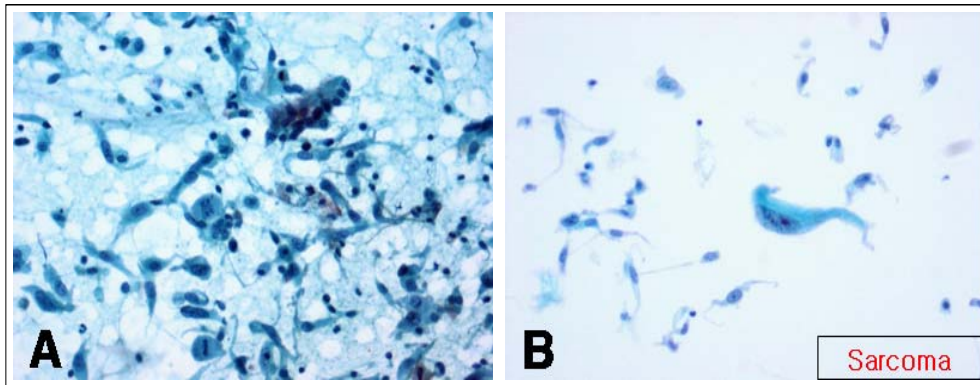


Figure 8. Sarcoma (a) Conventional preparation (b) ThinPrep (Papanicolaou stain, $\times 200$)

게 줄어들었고 세포보존형태 역시 기존세포검사방법과 비교하였을 때 슬라이드상 구별이 뚜렷할 정도의 차이를 보였다.(Fig 7, 8) 다시 말하면, Thinprep검사법을 이용한 슬라이드가 호흡기적, 특히 기관지 내시경상 이상병변을 보이는 진단적 세포검사의 전반적인 세포질, 슬라이드의 질, 진단적 세포의 양적인 면에서 기존의 도말검사보다 우월함과 동시에 세포보존상태의 평가에 있어서도 기존의 도말검사와 비교하여 훌륭하게 유지됨에 따라 폐암과 같은 악성종양을 확진하고 검사하는데 있어서 매우 유용함을 보여주고 있다.

이러한 결과는 Thinprep검사법의 기술학적 변화가 기존의 세포표본방법과 관련하여 오류의 확산 및 열악한 고정상태와 같은 문제를 해결해주게 되어 혈액, 점액, 염증세포와 같은 잔해나 이물질이 없이 고르게 퍼져있는 얇은 세포층을 제공하였기 때문이다^{14,15}.

지금까지 부인과적 영역은 물론이고 호흡기적, 또는 갑상선과 같은 비부인과적 영역에서도 Thinprep 검사법과 기존세포검사방법과의 비교연구가 많이 보고되고 있는 상태이며^{1,16}, 대부분의 다른 비부인과적 영역에서의 연구 역시 Thinprep검사법의 경우에서 우수한 결과를 본 연구에서처럼 보여주고 있는 반면^{10,17,18}, 호흡기적 영역에서의 Thinprep Precursor를 이용한 검사법과 기존검사방법과의 광범위한 대상에서 시행되었던 비교는 최근에 들어서야 단지 2개의 연구만 보고되어 있을 뿐이다^{19,20}.

본 연구에서는 총 30개중 24개의 기관지내시경상의

이상병변으로부터 악성종양을 진단받은 증례를 대상으로 하였을 때 편평상피세포암 및 선암이 대부분의 증례를 차지하였고 역시 마찬가지로 정확한 진단에 있어서 기존세포검사방법보다 우수한 민감도, 음성예측도를 가졌으며 슬라이드에서의 악성세포의 형태 역시 잘 보존되어 관찰할 수 있었다. 또한 최근의 연구에서 발표되어진 보고에서처럼 검체중 소세포 신경내분비 악성종양에서의 정확한 진단은 다른 조직학적인 형태의 폐암과는 다르게 기존의 세포검사방법과는 달리 Thinprep검사법의 경우, 세포핵 성형(nuclear moulding)이 저명하지 않고, 핵의 선조를 확인하기 어려우므로 면역세포화학검사와 외과적 조직생검의 확인이 필요하다고 한 최근의 보고와 비교해 보았을 때, 본 연구에서 Thinprep검사법의 진단율이 전체 79.1%임에 비해 소세포암의 진단율이 단지 40%(5예중 2예에서만 진단)로 떨어져 있는 것을 비교, 관찰할 수 있었다^{21,22}.

Thinprep검사법은 진단과정에서의 검사시간과 그것을 시행하는 검사자의 활용도 면에서 경제적임에는 틀림이 없으며 또한, 증상이 발생하여 호흡기적 검사가 필요한 환자에게 있어서도 진단의 정확성면에서나 추가적인 검사비용의 절감으로 인해 기존의 검사방법에서 소요되는 비용을 줄일 수 있다. 결론적으로 검사의 불만족도와 위음성율을 줄임으로 인해 Thinprep 검사법은 기관지 내시경이나 반복적인 세포진 검사 등의 값비싼 검사의 반복을 미연에 방지함으로써 전반적인 병원비용을 절감시킬 수 있다.

기관지 내시경검사의 진단적 시술과 진단율은 또한 세포진 검사를 통한 진단과정 및 진단은 위에서도 언급했듯이 기도내 병변의 유, 무 및 병변의 형태, 그 외 여러상태에 따라 차이가 있기 때문에 대상 환자수가 작은 본 연구의 결과만으로는 결론을 내는데는 한계가 있을지 모르나, 본 연구를 통해 이전에 우리가 사용했었던 기존세포검사방법과 Thinprep검방법을 기관지내시경상의 검체를 통하여 비교하여 보았고, 여러가지 면에서 Thinprep검방법이 우수한 것을 알아볼 수 있었다. 다만 본 연구의 증례를 이어 광범위한 대단위의 연구가 추가적으로 필요할 것으로 사료될 뿐만 아니라, 최근들어 호흡기적 영역에서는 단순히 기관지 내시경의 검체뿐 아니라 흉수나 가래 등의 검체를 통한 세포검사에서의 연구 및 보고의 필요성이 요구된다.

요 약

배 경: 액상 세포학 검사법(Liquid-based cytology)은 최근들어 각광을 받고있는 검사방법으로 여러 연구, 특히 산부인과적 영역에서 암진단에 높은 효율성을 보여주고 있다. 본 저자들은 기관지내시경상 이상 병변을 보이는 환자에서 세척세포진, 술질세포진, 액상 세포학 검사법인 Thinprep을 시행하여 진단율 및 효용성을 비교하여 보았다.

방법 및 대상: 본원에서 2005년 6월부터 9월까지 호흡기적 증상을 보여 내원한 환자 중 기관지내시경을 시행하여 병변이 발견된 30명의 환자에서 Thinprep과 기존세포검사를 시행하였다.

결 과: 이상병변을 보였던 30명의 환자 중 조직검사를 통해 암을 진단받은 환자는 24명이었으며 4명은 결핵, 각각 1명씩은 기관지확장증, 기관지-폐누공을 진단받았다. Thinprep에서 암인 24명의 환자 중 19명이, 기존세포검사에서 기관지술질검사(brushing)을 통해 얻은 결과가 17명, 세척액(washing)은 12명에서 암세포나 비전형세포가 보였다. 두 방법 모두 암이 아닌 환자에서는 비전형세포는 보이지 않았다. 세척세포진검사는 민감도 50%, 특이도 100%, 양성예측도 100%, 음성예측도 33.3%, 술질세포진검사는 민감도

70.8%, 특이도 100%, 양성예측도 100%, 음성예측도 46.2%, Thinprep에서는 민감도 79.2%, 특이도 100%, 양성예측도 100%, 음성예측도 54%를 보였다.

결 론: 액상 세포학 검사법인 Thinprep은 기존의 검사법보다 민감도, 음성예측도가 큰 검사로 폐암의 진단율을 높이는 데 도움을 줄 수 있으며 앞으로 대단위의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

* 2005 결핵 및 호흡기 학회 추계학술대회 구연발표함.

참 고 문 헌

1. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:87-98.
2. Linder J. Recent advances in thin-layer cytology. *Diagn Cytopathol* 1998;18:24-32.
3. Compton J, Boyle E, Barck M, Jicha D, Reale FR. Sputum cytology: a comparison of two methods, the conventional saccamanno preparation and the Thin-Prep Processor [Abstract]. *Acta Cytol* 1993;37:797.
4. Miller FS, Pizzo CJ. Cytospin vs. thin-layer technology: nongynecologic evaluation [Abstract]. *Acta Cytol* 1993;37:798.
5. Burroughs FN, Erozan YS. Comparison of ThinPrep and conventional preparation in alimentary tract cytopathology [Abstract]. *Acta Cytol* 1993;37:801.
6. Kish JK, Vallera DU, Ruby SG. Comparative study of nongynecologic processing by ThinPrep vs. conventional methodology: rationale for the use of ThinPrep [Abstract]. *Acta Cytol* 1993;37:801.
7. Papillo JL, Lee KR, Manna EA. Clinical evaluation of the ThinPrep method for the preparation of nongynecologic material. *Acta Cytol* 1992;36:651-2.
8. Dudgeon LS, Wrigley CH. On the demonstration of particles of malignant growth in the sputum by means of wet-film metho. *J Laryngol Otol* 1935; 50:752.
9. Herbut PA, Clerf LH. Bronchogenic carcinoma: diagnosis by cytologic study of bronchoscopically removed secretions. *JAMA* 1946;130:1006.
10. Kvale PA, Bode FR, Kini S. Diagnostic accuracy in lung cancer: comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1976;69:752-7.
11. Funahashi A, Browne TK, Houser WC, Hranicka LJ. Diagnostic value of bronchial aspirate and postbron-

- choscopic sputum in fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1979;76:514-7.
12. Mak VH, Johnston ID, Hetzel MR, Grubb C. Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 1990;45:373-6.
 13. Struve-Christensen E, Michaelsen M, Mossing N. The diagnostic value of bronchial washing in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;68:313-7.
 14. Kurtycz DF, Hoerl HD. Thin-layer technology: tempered enthusiasm. *Diagn Cytopathol* 2000;23:1-5.
 15. Cytoc Corporation. Operator's manual: ThinPrep Processor. Marlborough, MA: Cytoc Corporation; 1993.
 16. Fischler DF, Toddy SM. Nongynecologic cytology utilizing the ThinPrep Processor. *Acta Cytol Au* 1996;40:669-75.
 17. Leung CS, Chiu B, Bell V. Comparison of ThinPrep and conventional preparations. *Diagn Cytopathol* 1997;16:368-71.
 18. Papillo JL, Lapen D. Cell yield: ThinPrep vs. cytocentrifuge. *Acta Cytol* 1994;38:33-6.
 19. Hees K, Lebeau PB. Comparison of conventional and ThinPrep preparations of mucoid cytology samples. *Diagn Cytopathol* 1995;12:181-5.
 20. Rana DN, O'Donnell M, Malkin A, Griffin M. A comparative study: conventional preparation and ThinPrep 2000 in respiratory cytology. *Cytopathology* 2001;12:390-8.
 21. Hoerl HD, Schink J, Hartenbach E, Wagner JL, Kurtycz DF. Exfoliative cytology of primary poorly differentiated (small-cell) neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in ThinPrep material: a case report. *Diagn Cytopathol* 2000;23:14-8.
 22. Michael CW, Hunter B. Interpretation of fine-needle aspirates processed by the ThinPrep technique: cytologic artifacts diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2000;23:6-13.
-