

2013년 8월

2013년 8월  
석사학위논문

석사학위논문

# 구강암의 액상 세포 검사의 효율성

구강암의  
액상  
세포  
검사의  
효율성

조선대학교 대학원

치의학과

김 지 형

김  
지  
형

# 구강암의 액상 세포 검사의 효용성

Efficacy of liquid-based cytology for oral cancer

2013년 8월 23일

조선대학교 대학원

치의학과

김 지 형

# 구강암의 액상 세포 검사의 효용성

지도교수 문성용

이 논문을 치의학 석사학위신청 논문으로 제출함.

2013년 4월

조선대학교 대학원

치 의 학 과

김 지 형

# 김지형의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 김 병 옥 (인)

위 원 조선대학교 교수 김 수 관 (인)

위 원 조선대학교 조교수 문 성 용 (인)

2013년 5 월

조선대학교 대학원

# Contents

ABSTRACT .....	iv
I. 서론 .....	1
II. 연구대상 및 방법 .....	2
III. 결과 .....	3
IV. 고찰 .....	9
V. 결론 .....	11
VI. 참고문헌 .....	12

## List of Table

Table I. Characteristics of the lesion of subject .....	4
Table II. Cytological results of malignant lesion .....	4
Table III. Relation of biopsy result and LBC .....	5
Table IV. Results of liquid based cytology .....	5

## List of Figures

- Figure 1. Clinical photograph for oral squamous cell carcinoma with result of malignancy positive in liquid based cytology ..... 6
- Figure 2. Clinical photograph for oral squamous cell carcinoma with result of borderline lesion in liquid based cytology ..... 7
- Figure 3. Clinical photograph for squamous hyperplasia with parakeratosis (R/O verrucous leukoplakia) which has result of borderline lesion in liquid based cytology ..... 7
- Figure 4. These LBC smear images show severe level of dysplasia on oral mucosa ..... 8
- Figure 5. This LBC smear shows malignancy negative result ..... 8

# ABSTRACT

## Efficacy of liquid-based cytology for oral cancer

By Ji-hyung Kim

Advisor : Prof. Seong-Yong Moon D.D.S. M.D.S

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,

Graduate School of Chosun University

### **I. Purpose**

Liquid based cytology is valuable and economic method which detects oral epithelial dysplasia and carcinoma with simple and rapid process. And it enables remained cells to be used for additional tests and also provides repeatable results to standardize easily. LBC is widely used for diagnosis of dyplasia and malignant lesion in uterine cervix, urethra and lung area while it has not been widely used in oral lesion yet. Thus the aim of this study is to evaluate efficacy of liquid based cytology in oral field by comparing the results between liquid based cytology and scalpel histological biopsy.

### **II. Material and methods**

Liquid based cytology was performed to 61 patients who had visited department of oral and maxillofacial surgery in Chosun dental hospital with chief complaint of oral mucosal lesion from February 2012 to April 2013. Among them, 9 patients were excluded who had not performed scalpel biopsy. Based on the results from liquid based cytology and scalpel biopsy, sensitivity and specificity were analyzed



then efficacy of liquid based cytology was evaluated.

### **III. Results**

Based on the histological and cytological assessment, following result was attained. Either liquid based cytology and scalpel biopsy was performed for diagnosis of oral dysplasia and carcinoma to 24 female and 28 male patients, and their mean age was 63.1 years old. 18 subjects was histologically diagnosed as oral squamous cell carcinoma and among them only 13 subjects got cytological malignancy positive. According to cytological analysis, 7 of 13 subjects had malignancy positive, 3 of them had high dysplasia and 2 of them had borderline lesion which require further

biopsy. Sensitivity was 72.2%, specificity was 100%, positive predictive value was 100% and negative predictive value was 87.2%.

### **IV. Conclusion**

As a result of comparison between histological and cytological results, it was revealed that liquid based cytology has 100% of high specificity while it also has relatively low sensitivity as 72%. According to above, liquid based cytology is considered to be adequate for routine oral examination or diagnostic tool for oral dysplasia and carcinoma when accompanied with scalpel biopsy than its usage alone.

# I. 서 론

구강내 편평상피세포암은 가장 흔한 악성종양중의 하나로, 구강은 임상적 관찰 또는 조직검사에 용이한 접근성을 가졌음에도 불구하고 진단전까지 이 형성을 동반한 전암병소를 오랜 시간동안 방치하는 경우가 많다.(1) 또한 구강암의 진단은 언제나 쉽지만은 않으며 종종 늦게 이루어지기도 하여 이로 인해 평균적으로 5년생존률은 약 38% 정도인 것으로 알려져 있다.(2) 이러한 구강상피이형성과 구강상피암의 진단을 위하여 fine needle aspiration 이나 brush 등을 이용한 cytology 보다는 현재까지 절제 혹은 절개생검을 통한 조직검사가 이루어지고 있다. 침습적 방법인 절제 혹은 절개생검을 대신하여 구강을 포함한 다른 신체부위, 예를 들어 요도, 폐 혹은 자궁 경부등의 부위에서는 Cytology 방법 중 하나인 세포도말검사가 일상적인 방법 중 하나로 쓰이고 있다. 특히 액상세포검사는 자궁경부검사에 있어 초기 악성병소의 변화를 예상하는데 있어 specificity 와 sensitivity 모두에서 믿을만한 결과를 입증하고 있다.(3) 더불어 세포도말검사의 경우 검체의 절편의 질이 향상됨에 따라 반복가능하고, 믿을 수 있는 검사결과를 제공해주며, 남은 검체를 이용하여 추가적인 검사에 이용할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 구강에서의 전암병소와 구강암병소의 진단을 위한 세포도말검사는 자궁경부암검사에서의와 같은 성공률을 아직 얻지 못하고 있다. 특히 이 방법은 구강암진단에 있어 낮은 sensitivity 와 high false-negative rate 을 보이고 있다. 이러한 결과에 대한 원인으로서는 검체의 부적절한 채취를 포함하여 과정상의 오류의 위험, 주관적인 해석 등을 들 수 있다.(4) 그러나 절편제작 기술이 발달함에 따라 기존의 전형적 세포도말검사와 비교하였을 때 액상세포도말검사는 여러 가지 장점을 갖고 있는데, 더 일정한 슬라이드를 검체를 얻을 수 있다는 것, 슬라이드 제작시 점액이나 염증 물질, 혈액 등의 양을 감소시킬 수 있다는 것, 그리고 상피세포들을 덜 군집시킬 수 있다는 것 등의 장점이 있다.(5) 따라서 본 연구에서는 조선대학교치과병원을 구강점막의 질환을 주소로 내원한 환자를 대상으로 액상세포도말검사 및 해당부위의 조직검사를 시행하여 결과를 비교함으로써 액상세포도말검사의 효용성을 평가하고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

이 연구는 2012년 2월부터 2013년 4월까지 조선대학교치과병원 구강외과를 내원한 환자 중에서, 구강점막의 질환을 주소로 내원한 환자 중 액상세포도말검사에 대한 임상시험연구에 동의한 61명의 환자를 대상으로 시행하였다. 본 임상연구는 조선대학교 임상심의위원회의 허가를 받아 시행되었다. (CDMDIRB-1215-70) 대상환자는 만 18세 이상의 성인으로써 성별에 관계 없이 시행하였다. 이 중 남성은 28명, 여성은 24명이었으며 평균연령은 만 63.1세였다. 액상세포도말검사를 시행한 환자들 중 조직검사를 시행하지 않은 환자는 제외하였다. 술 전 전반적인 구강검사가 시행되었으며, 구강내 사진 촬영 후 대상부위에 특별한 국소마취 없이 전용 brush 를 이용한 액상세포도말검사(liquid based cytology)를 시행하였다. Brush 를 이용하여 대상부위의 상피를 채취한 후 곧바로 brush를 알코올성분으로 이루어진 전용고정액으로 옮겨 담아 실험실로 옮겨 슬라이드를 제작하여 병리과 전문의사에게 판독을 의뢰하였다. 이후 대상부위에는 국소마취하 일반적인 방법으로 절제 또는 절개 조직검사를 시행하였다. 위와 같은 방식을 통하여, 총 52명의 환자에 대한 액상세포도말검사와 조직검사 결과를 바탕으로 액상세포도말검사의 민감성과 특이성 등을 도출하여 액상세포도말검사의 효용성에 대하여 평가 하였다 .

### III. 결과

액상세포도말검사를 이용한 임상실험에 동의한 총52명의 환자를 대상으로, 이환부위에 대하여 액상세포도말검사 및 조직검사를 시행하였다. 조직검사 결과상 악성종양으로 진단된 환자는 총 18명으로 15명이 구강편평세포암, 2명이 악성흑색종 그리고 1명이 선양낭포암으로 진단되었다. 대상환자들에 대한 추가적인 정보는 표1에서 확인할 수 있다. 표2에서 볼 수 있듯이, 18명의 환자 중 액상세포도말검사에서 양성으로 나온 환자는 총 13명으로 이 중 7명은 malignancy positive, 3명은 high grade dysplasia, 2명은 borderline lesion 그리고 1명은 atypia 라는 판독 결과를 볼 수 있었다. (Table II, Fig.1A,B Fig.,2, Fig.3, Fig.4A,B,C,D) 반면에 조직검사결과상 악성 진단을 받은 5명의 환자에서 액상세포도말검사결과 음성 판독결과를 받았다. 조직검사결과에서 양성병소로 진단된 34명의 환자는 모두 액상세포도말검사결과 음성 판독결과를 받았다.(Fig.5) 이에 따라 액상세포도말검사의 72.2%의 sensitivity, 100%의 specificity, 100%의 positive predictive value 와 87.2%의 negative predictive value의 결과를 얻을 수 있었다.(Table III, IV)

**Table I.Characteristics of the lesion of subject**

<b>Characteristics</b>	<b>Number(%)</b>
<b>Size of lesion</b>	
<2cm	6(33.3%)
2~4cm	7(38.8%)
>4cm	5(27.8%)
<b>Type of lesion</b>	
endophytic lesion	7(38.8%)
exophytic lesion	11(61.1%)
<b>Clinical stage</b>	
Stage I	4(22.2%)
Stage II	4(22.2%)
Stage III	5(27.8)
Stage IVA	2(11.1%)
Stage IVC	3(16.7%)
<b>Total</b>	<b>18(100%)</b>

**Table II. Cytological results of malignant lesion**

<b>Liquid based cytology result</b>	<b>Number(%)</b>
Malignancy negative	5(27.8%)
Malignancy positive	7(38.9%)
High grade dysplasia	3(16.7%)
Borderline lesion	2(11.1%)
Atypia	1(5.6%)

**Table III. Relation of biopsy result and LBC**

	LBC(+)	LBC(-)
Biopsy result; malignancy	13	5
Biopsy result; benign	0	34

**Table IV. Results of liquid based cytology**

<b>Liquid based cytology result</b>	
sensitivity	72.2%
specificity	100%
positive predictive value	100%
negative predictive value	87.2%



Fig.1 A,B Clinical photograph for oral squamous cell carcinoma with result of malignancy positive in liquid based cytology.



Fig 2. Clinical photograph for oral squamous cell carcinoma with result of borderline lesion in liquid based cytology.



Fig 3. Clinical photograph for squamous hyperplasia with parakeratosis (R/O, verrucous leukoplakia) which has result of borderline lesion in liquid based cytology.



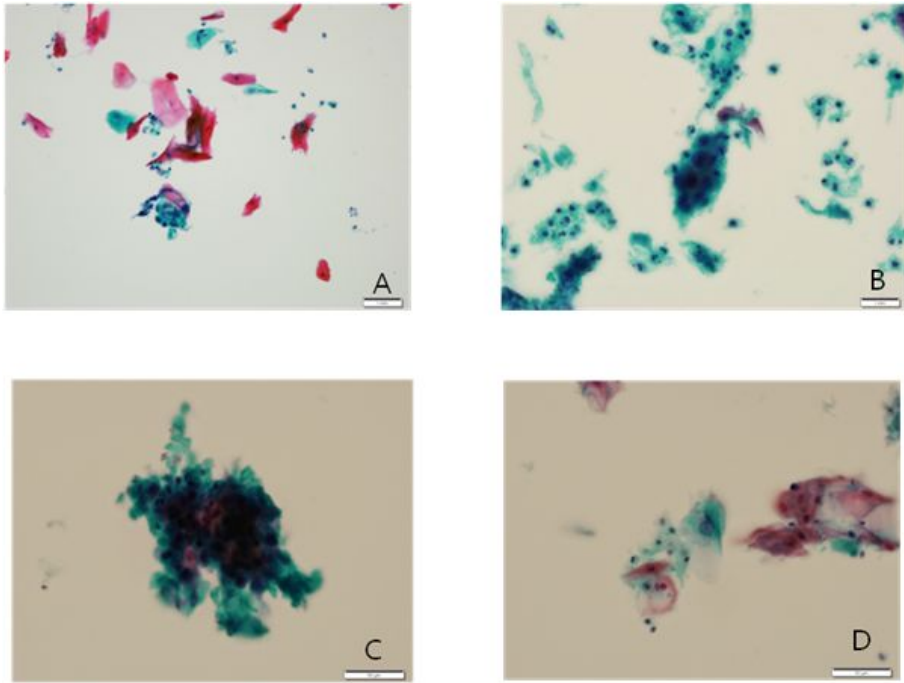


Fig 4. These LBC smear images show severe level of dysplasia on oral mucosa. A; malignancy positive, B; high grade dysplasia, C; low grade dysplasia

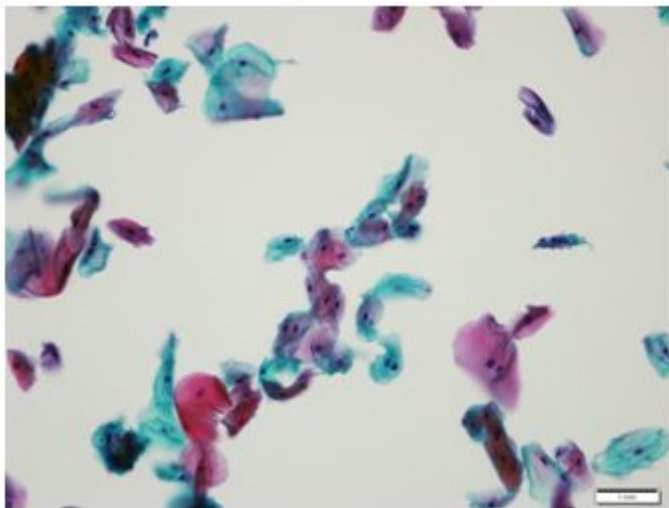


Fig 5. This LBC smear image shows malignancy negative result.

## IV. 고 찰

구강편평상피세포암은 구강에서 발생하는 가장 흔한 악성종양으로 불행히도 생존률의 경우 지난 25년간 유의할만한 감소를 보이지 않고 있으며, 여전히 처음 진단 후 24개월 내 재발 및 전이의 가능성이 50%에 가까운 것으로 알려져 있다.(6). 이처럼 지난 몇 십년간 구강암의 예후가 크게 좋아지지 못한 주요 원인으로는 구강은 접근이 쉬워 임상적 관찰 및 조직검사등이 비교적 용이함에도 불구하고 구강편평세포암종이 진단되거나 치료받기 시작하는 시점이 이미 상당히 병이 진행된 이후인 경우가 많았기 때문이다. 구강편평상피세포암의 경우 상당수가 백반증과 같은 전암병소에서부터 발달하게 되는데 이러한 병소의 진단을 위해서는 절개 또는 절제형 조직검사 및 세포도말검사 등 여러가지 방법이 사용되고 있다. 침습적 방법인 절제 혹은 절개생검을 대신하여 구강을 포함한 다른 신체부위, 예를 들어 요도, 폐 혹은 자궁 경부등의 부위에서는 Cytology 방법 중 하나인 세포도말검사가 일상적인 방법 중 하나로 쓰이고 있다.(3) 세포도말검사의 경우 신속하고, 간단하고, 비침습적이며 환자들에게 비교적 거리낌없이 받아들여지는 등의 장점을 가지고 있으며 특히 기술이 발달함에 따라 액상세포검사등의 사용이 많아지면서 다양한 연구와 그 결과들이 최근 몇 년간 여러 문헌들을 통해 보고되고 있다. 그러나 자궁경부 및 요도 등 다른 부위에 비하여 구강내 세포도말검사의 사용이 빈번하지 못한 이유는 다른 부위에 비하여 비교적 낮은 것으로 보고되고 있는 sensitivity등 여러가지가 있을 수 있으나 그 중 한 가지는 심지어 전문가에 의하여 검체가 채취된다 하더라도 적절하지 못한 검체가 만들어질 수 있다는 것이다. 본 연구에서는 18명의 악성종양 환자 중 5명의 환자에서 액상세포도말검사결과상 위음성결과를 얻어 72.2%의 sensitivity를 나타냈다. 이와 같은 위음성결과에의 원인으로는 액상세포도말검사 과정의 특성상 병소의 표면에서만 검체를 채취할 수 있다는 점을 감안할 때 특히 작은 크기의 병소에서 부적절한 검체가 채취되었을 가능성을 생각해 볼 수 있을 것이다. 자궁경부의 세포도말검사의 경우 침습적인 종양보다는 일반적으로 이형성된 조직에서 적절한 검체를 얻는 것이 쉽다고 알려져 있으나 이에서도 역시 적은 확

를일지라도 부적절한 검체의 형성은 불가피한 것으로 보인다. (7) 전형적인 세포도말검사의 경우 샘플 채취시, 채취한 상피의 양에 비하여 극히 일부만 슬라이드에 옮겨지게 되며, 상피세포자체가 고른 분포를 보이지 않으므로 조직표본을 제작하는 기계에 의해 임의로 슬라이드가 형성되어 놓치는 부분이 많게 되어 비교적 높은 false-negative rate 을 보인다는 문제점이 있다. (8) 이에 반해 액상세포도말검사의 장점으로 채취한 세포 전체를 고정액에 비교적 고르게 부유시키는 방법을 사용할 수 있으며, 한 번의 샘플 채취로 여러 개의 슬라이드 형성이 가능하고 고정용액이 비교적 오랜시간동안 보존 가능하므로 필요한 다른 검사를 시행할 수 있다는 점 등이 있다. (HPV detection, FHIT immunostaining, Papanicolaou stain등) (9) 또한 검체에서 대부분의 점액과 단백질, 적혈구를 슬라이드에서 제거할 수 있으며 세포의 밀도를 균일하게 조절할 수 있고 검체가 구강외에서 건조되면서 발생하는 인공결합등이 나타나지 않게 된다는 장점 또한 가지고 있다.(10) 반면 세포도말검사의 한계점 또한 존재하는데 각각의 세포들만 관찰되므로 특정 질병에서 나타나는 조직의 특징적인 양상을 확인할 수 없고, 오직 표면에서 채취되는 상피로 이루어진 검체만을 이용하므로 조직내부에서부터 비롯되는 병적인 변화는 감지할 수 없는 경우가 발생할 수 있다. 또한 조직검사에서도 같이 주변조직과의 관계를 알기 힘들다는 점도 무시할 수 없다.(11) 이밖에 비록 비침습적인 검사방법이지만 건강한 조직에서는 덜하나 술을 이용하여 병소가 있는 부위의 상피 채취시 환자들이 통증등의 불편감을 느끼는 경우가 있다는 단점 등이 존재한다. 이에 본 연구에서는 액상세포도말검사와 조직검사를 시행한 환자들을 대상으로 각 검사결과를 비교하여 본 결과 72%의 sensitivity 와 100%의 specificity 를 도출할 수 있었다. 또한 일반적인 조직검사의 오진률 또한 4.4-23.9%에 이르는 것으로 보고되는 것을 감안하였을 때 (12) 구강점막의 병소가 존재하는 경우에 조직검사뿐 아니라 액상세포도말검사등이 병용되는 것이 전반적인 구강점막질환의 오진률을 낮추는데 기여할 것으로 보인다. 본 연구는 52명의 환자들을 대상으로 하여 비교적 적은 개체수로 행해진 연구로, 앞으로 더 많은 개체수를 대상으로 연구가 필요하며, 또 구강내 전암병소의 진단에도 효용성이 있는지 평가가 필요하리라 사료된다.

## V. 결 론

본 연구의 목적은 구강점막에서의 이형성 및 신생물 등의 병소를 진단함에 있어 액상세포도말검사와 조직검사간의 결과를 비교하여 액상세포도말검사의 효용성을 알아보고자 한 것으로 연구결과 72%의 sensitivity 와 100%의 specificity 를 얻을 수 있었다. 이에 따라 구강점막의 정확한 진단을 위해서는 액상세포도말검사만을 단독으로 사용하기 보다는 조직검사와 함께 액상세포도말검사를 이용하는 경우 더욱 효과적인 진단을 할 수 있을 것으로 보이며, 비침습적이고 비교적 간단한 검사라는 장점을 가지고 있으므로 일반적으로 행해지는 구강검사등에 이용하여 선별검사로 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

## VI. 참고 문헌

1. Kuffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol* 2002;38:125 - 30.
2. Mashberg A, Merletti F, Boffetta P et al. Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino (Italy). *Cancer* 1989;63:2522 - 7
3. Payne N, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology for cervical screening. *Cytopathology* 2000;11:469 - 70.
4. Diniz-Freitas M, Garcia-Garcia A, Crespo-Abelleira A, Martins-Carneiro JL, Gandara-Rey JM. Applications of exfoliative cytology in the diagnosis of oral cancer. *Med Oral* 2004;9:355 - 61.
5. McGoogan E. Liquid-based cytology: the new screening test for cervical cancer control. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:123 - 5.
6. ~La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* 2004;40:433 - 9

7. Navone R, Burlo P, Pich A, The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Cytopathology*. 2007 Dec;18(6):356-60.
8. Wilbur DC, Parker EM, Foti JA. Location-guided screening of liquid-based cervical cytology specimens: a potential improvement in accuracy and productivity is demonstrated in a preclinical feasibility trial. *Am J Clin Pathol* 2002;118: 399 - 407.
9. Sahebali S, Depuydt CE, Segers K, et al. P16INK4a as an adjunct marker in liquid-based cervical cytology. *Int J Cancer*
10. Hayama FH, Motta AC, Silva Ade P, Migliari DA. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:115 - 22. 2004;108:871 - 6.
11. Kahn MA. Oral exfoliative cytology procedures: conventional, brush biopsy and ThinPrep. *J Tenn Dent Assoc* 2001;81:17 - 20.
12. Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M et al. Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: underdiagnosis from incisional biopsy. *Oral Dis* 2003;9:68 - 72.