

기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 :NCC-0710620)

연구과제명:

Endobronchial Ultrasound guided-Transbronchial Needle
Aspiration(EBUS-TBNA)의 임상적 유용성 및
효율적 검사 방법 규명

Clinical Application of Endobronchial Ultrasound
guided-Transbronchial Needle
Aspiration (EBUS-TBNA)

과제책임자 : 황 보 빈

국립암센터

(뒷면)

(측면)

<p data-bbox="276 1149 1091 1487">1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구 사업 최종보고서입니다.</p> <p data-bbox="276 1330 1091 1487">2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.</p>	<p data-bbox="1198 454 1259 584">↑ 5cm ↓</p> <p data-bbox="1198 689 1235 819">과 제 명</p> <p data-bbox="1198 1451 1235 1682">국 립 암 센 터</p> <p data-bbox="1198 1753 1259 1883">↑ 3cm ↓</p>
---	---

↑
6cm
↓

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “Endobronchial Ultrasound guided -Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA)의 임상적 유용성 및 효율적 검사 방법 규명” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2009. 12. 31

국립암센터

과제책임자 : 황보빈

연구원 : 이희석

” : 조재일

” : 김홍태

” : 한지연

” : 이종목

” : 김문수

” : 이건국

” : 김혜영

” : 남병호

목 차

< 요약 문 >

(한글)-----	1
(영문)-----	3
1. 연구의 최종목표-----	5
2. 연구의 내용 및 결과-----	5
3. 연구결과 고찰 및 결론-----	9
4. 연구성과 및 목표달성도-----	12
5. 연구결과의 활용계획-----	15
6. 참고문헌-----	15
7. 첨부서류-----	16

< 요약 문 >

연구분야(코드)	임상 연구 C-5	과제번호	NCC-0710620
과제명	Endobronchial Ultrasound guided-Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA)의 임상적 유용성 및 효율적 검사 방법 규명		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2007년 6월 1일 ~ 2009년 12월 31일	60,000
	1차년도	2007년 6월 1일 ~ 2007년 12월 31일	20,000
	2차년도	2008년 1월 1일 ~ 2008년 12월 31일	20,000
	3차년도	2009년 1월 1일 ~ 2009년 12월 31일	200,000
과제책임자	성명	황보빈	주민등록번호
	전화번호	016-747-3041	전자우편
색인단어	국문	기관지 내시경, 기관지 초음파, 폐암, 진단, 병기 결정	
	영문	bronchoscopy, endobronchial ultrasound, lung cancer, diagnosis, staging	
<p>◆ 연구목표</p> <p><최종목표></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) EBUS-TBNA의 임상적 유용성을 규명한다. 2) EBUS-TBNA 시 효율적 검사 방법을 모색한다. <p><당해년도(2009년) 목표></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) EBUS-TBNA 관련 연구 data 수집 2) 폐암의 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA 시 초음파 기관지 내시경을 이용한 경식도 세침법(EUS-B-FNA)의 추가적 이득 규명 3) 폐암의 진단에서 EBUS-TBNA의 유용성 검증 4) EBUS-TBNA 시 악성 림프절의 초음파 특성 규명 			
<p>◆ 연구내용 및 방법 (2007-2009)</p> <p>1) Study1. EBUS-TBNA의 적절한 흡인 횟수 결정 및 폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA의 유용성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 수술을 고려 중인 비소세포폐암 환자 중 EBUS-TBNA로 접근 가능한 위치에 5mm 이상의 종격동 림프절 중대가 CT 상 확인된 환자를 대상으로 함. 각 림프절 위치에서 4번의 흡인을 시행하여 진단율을 산출함. 각 흡인 횟수 마다 진단율을 비교하여 적절한 흡인 횟수를 결정함. 이 연구를 통해 EBUS-TBNA의 폐암 병기 결정의 유용성도 함께 평가함. <p>2) Study2. 폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA와 integrated PET/CT의 비교</p> <ul style="list-style-type: none"> - 수술을 고려 중인 비소세포폐암 환자 중 5mm 이상의 종격동 림프절 중대가 CT 상 확인된 환자를 대상으로 함. Integrated PET/CT와 EBUS-TBNA를 시행하여, 최종 병리 소견과 비교함. EBUS-TBNA와 PET/CT의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성 예측도, 정확도를 산출하여 비교 분석함. 			

- 3) **Study3.** EBUS-TBNA 기관지 내시경을 이용한 경식도 접근법(EUS-B-FNA)의 유용성
- 초음파 기관지 내시경을 이용하여, 경식도 세침법을 시행한 환자를 대상으로 검사의 안정성, 진단율, 기관지 내시경 검사에 대한 추가 이득을 분석함.
- 4) **Study4.** 폐암의 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA의 유용성
- 수술을 고려 중인 비소세포폐암 환자를 대상으로 EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA를 시행한 후 폐암의 병기 결정에 있어 EUS-B-FNA의 추가적 이득을 분석함.
- 5) **Study5.** 폐암의 진단에서 EBUS-TBNA의 유용성
- 폐암의 조직학적 진단을 위해 EBUS-TBNA를 적용한 예를 분석하여 EBUS-TBNA의 진단율과 환자의 특성을 확인함.
- 6) **Study6.** EBUS-TBNA 시 악성 림프절의 초음파 특성
- 수술을 고려 중인 비소세포폐암 환자를 대상으로 EBUS-TBNA를 시행하여 악성 림프절의 초음파상 특성을 분석함.

◆ **연구성과**

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수	5/5	100%
IF 합	19.27/15*	128%
기타 성과		

1) 총연구기간내(2007-2009) 목표 연구성과로 기 제출한 값

* 2개의 논문 (2008년, 2009년)이 Chest(2007 IF 4.143, 2008 IF 5.154), 1개의 논문(2009년)이 Respirology(2008 IF 1.849)에 게재되었으며, 2개의 논문이 각각 Chest(2008 IF 5.154), Lung Cancer(2008 IF 2.970)에 submission 중임.

-정성적 성과

1) 진료적인 측면

- EBUS-TBNA의 임상적 유용성 및 효과적 검사 방법을 규명하여, 직접적으로 환자 진료에 도움을 줌.

2) 지식 및 기술적 측면

- 논문 발표를 통하여 국내에서 EBUS-TBNA에 대한 관심을 증가시키며, 기관지 내시경 분야에서 선구자적 입지 마련

◆ **참여연구원**
(최종연도 참여인원)

성 명

이희석, 조재일, 김홍태, 한지연, 이종목, 김문수, 김혜영, 이건국, 남병호

주민등록번호

Project Summary

Title of Project	Clinical Application of Endobronchial Ultrasound guided-Transbronchial Needle Aspiration(EBUS-TBNA)
Key Words	bronchoscopy, endobronchial ultrasound, lung cancer, diagnosis, staging
Project Leader	Bin Hwangbo
<p>◆ Objectives</p> <p>1) To evaluate the clinical usefulness of EBUS-TBNA</p> <p>2) To establish the diagnostic methodology of EBUS-TBNA</p> <p>Objectives (2009)</p> <p>1) Collection of EBUS-TBNA data.</p> <p>2) To evaluate the role of transbronchial and transesophageal fine needle aspiration using an ultrasonic bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer</p> <p>3) To evaluate the role of EBUS-TBNA in the diagnosis of lung cancer.</p> <p>4) To evaluate the echofeatures of metastatic lymph nodes during EBUS-TBNA</p> <p>◆ Methods</p> <p>1) Study 1. Real-time EBUS-TBNA in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): How many aspirations per target lymph node station?</p> <p>In this prospective study, EBUS-TBNA was performed in potentially operable NSCLC patients (n=102) with mediastinal lymph nodes accessible by EBUS-TBNA (5-20 mm). Every target lymph node station was punctured 4 times. Overall diagnostic values of EBUS-TBNA as well as the diagnostic values according to number of aspirations in lung cancer staging were evaluated.</p> <p>2) Study 2. Application of EBUS-TBNA Following Integrated PET/CT in Mediastinal Staging of Potentially Operable NSCLC</p> <p>We prospectively evaluated the diagnostic values of PET/CT and EBUS-TBNA for mediastinal staging in 117 potentially operable NSCLC patients with accessible mediastinal lymph nodes (5-20 mm) by EBUS-TBNA. Diagnostic values of EBUS-TBNA and PET/CT in the mediastinal staging of lung cancer were compared.</p> <p>3) Study 3. Transesophageal Needle Aspiration Using a Convex Probe Ultrasonic Bronchoscope (EUS-B-FNA)</p> <p>We analyzed 84 patients who underwent EUS-B-FNA to show the feasibility and to find the additional role of EUS-B-FNA as a conjunctive procedure with bronchoscopy.</p>	

4) Study 4. Transbronchial and Transesophageal Fine Needle Aspiration Using an Ultrasonic Bronchoscope in Mediastinal Staging of Potentially Operable Lung Cancer

In this prospective study, we applied transbronchial and transesophageal ultrasonography using an ultrasound bronchoscope on 150 confirmed or strongly suspected potentially operable lung cancer patients. EUS-B-FNA was used for mediastinal nodes inaccessible or difficult to access by EBUS-TBNA. Additional diagnostic gain of EUS-B-FNA was evaluated.

5) Study 5. EBUS-TBNA in the Diagnosis of Lung Cancer

We retrospectively reviewed 126 patients who underwent EBUS-TBNA to diagnose radiologically suspected lung cancer. The patients had masses or lymph nodes that were highly suspicious for malignancy and accessible by EBUS-TBNA. We evaluated the diagnostic values of EBUS-TBNA in the pathologic diagnosis of lung cancer.

6) Study 6. Echofeatures of Metastatic Lymph Nodes by Linear Endobronchial Ultrasound during EBUS-TBNA

In this prospective study, echofeatures of lymph nodes during EBUS-TBNA were analyzed in 179 potentially operable lung cancer patients.

◆ Achievement

1. Quantitative

	Achievement/Goal ¹⁾	Achievement(%)
No. of articles (SCI)	5/5*	100%
Sum of IF	19.27/15*	128%

1) 2007-2009

* Published ; 2 articles(2008, 2009) in Chest(2007 IF 4.143, 2008 IF 5.154),
1 article(2009) in Respirology (2008 IF 1.849)

Under submission ; 1 article in Chest(2008 IF 5.154), 1 article in Lung Cancer(2008 IF 2.970)

2. Qualitative

1) Clinical practice

- Improvement in clinical utility of EBUS-TBNA

2) Knowledge

- Advances in the knowledge about EBUS-TBNA in Korea.

1. 연구의 최종목표

<최종목표>

- 1) EBUS-TBNA의 임상적 유용성을 규명한다.
- 2) EBUS-TBNA 시 효율적 검사 방법을 모색한다.

<당해년도(2009년) 목표>

- 1) EBUS-TBNA 관련 연구 data 수집
- 2) 폐암의 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA 시 초음파 기관지 내시경을 이용한 경식도 세침법 (endoscopic ultrasound-with bronchoscope-guided fine needle aspiration ,EUS-B-FNA)의 추가적 이득 규명
- 3) 폐암의 진단에서 EBUS-TBNA의 유용성 검증
- 4) EBUS-TBNA 시 악성 림프절의 초음파 특성 규명

2. 연구의 내용 및 결과

- 1) **Study 1.** EBUS-TBNA의 적절한 흡인 횟수 결정 및 폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA의 유용성

- **방법** : 전향적 연구(기간 : 2006년 7월-2007년 4월), 수술을 고려 중인 비소세포폐암(확진 또는 강력히 의심) 환자 중 EBUS-TBNA로 접근 가능한 위치에 5mm 이상의 종격동 림프절 종대가 CT 상 확인된 환자를 대상으로 하였다. 각 림프절 위치(nodal station) 당 4번의 흡인을 시행하여 진단율을 산출하였다. 각 흡인 횟수 마다 진단율을 비교하여 적절한 흡인 횟수를 결정하였다. 이 연구를 통해 EBUS-TBNA의 폐암 병기 결정의 유용성도 함께 평가하였다.

- **결과** : 수술을 고려중인 102명의 비소세포폐암 환자의 163개의 림프절 위치를 대상으로 EBUS-TBNA를 시행하였다. 30명의 41개의 림프절 위치에서 폐암의 종격동 전이를 EBUS-TBNA로 확인하였다. 추가적으로 2명의 환자에서 종격동 림프절 전이가 수술적으로 확인되었다. 비소세포폐암의 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도는 각각 93.8%, 100%, 100%, 96.9%, 97.9%로 높게 나타나 EBUS-TBNA는 폐암의 종격동 병기 결정에 유용함을 확인하였다.

검체의 적절성은 1번 흡인하였을 때, 90.1% 였으며, 3번 흡인 시 100%로 증가하였다. 전이 림프절과 양성 림프절을 구분하기 위한 EBUS-TBNA의 민감도는 1번 흡인 시 69.8%였으며, 2회, 3회, 4회 흡인 시 각각 83.7%, 95.3%, 95.3%로 나타났다. 음성예측도는 1번 흡인 시 86.5%였으며, 2회, 3회, 4회 흡인 시 각각 83.7%, 92.2%, 97.6%, 97.6%로 나타났다. 3번 흡인 시 진단율이 가장 높게 나타났으며, 4번 흡인 시 추가적 이득을 얻을 수는 없었다. 2번 흡인 시까지 적어도 1번에서

tissue core 검체가 채취된 경우에, 2번째 흡인까지의 민감도와 음성예측도는 각각 91.9%와 96.0%로 높게 나타났다.

2) Study 2. 폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA와 PET/CT의 비교

- **방법** : 전향적 연구 (기간;2006년 10월-2007년 10월). 수술을 고려 중인 비소세포폐암 (확진 또는 강력히 의심) 환자를 대상으로 EBUS-TBNA를 시행하였다 이 때 등재 환자는 EBUS-TBNA로 접근 가능한 5mm 이상의 종격동 림프절을 가지고 있어야 했다. EBUS-TBNA 전에 integrated PET/CT를 시행하였다. EBUS-TBNA가 음성일 경우 수술적으로 확인하여, EBUS-TBNA의 위음성 여부를 진단하였다. 종격동 전이 진단에 있어 PET/CT와 EBUS-TBNA의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도를 산출하여 비교하였다.

- **결과** : 연구 대상 환자 129명 중 117(남/여 92:25)명의 분석 가능한 환자를 분석하였다. 선암이 55명, 편평상피세포암이 53명, 대세포암이 7명, 기타 2명이었다. 이중 30명에서 폐암의 종격동 전이가 확인되었으며, 27명은 EBUS-TBNA로, 3명은 수술적으로 확인되었다. EBUS-TBNA는 PET/CT 상 양성인 종격동 전이 환자 21명을 모두 진단하였으며, PET/CT 상 음성이었던 9명의 환자 중 6명을 진단하였다. 종격동 폐암 전이 진단에 있어 EBUS-TBNA의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도는 각각 90%, 100%, 100%, 96.7%, 97.4%로 높았다. PET/CT에서는 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도가 각각 70.0%, 59.8%, 37.5%, 85.2%, 62.4%로 나타나 EBUS-TBNA보다 낮았다.(각각의 p value, p=0.054, p <0.001, p <0.001, p=0.011, p<0.001).

선암 환자 (n=55)에서 EBUS-TBNA로 6명 중 4명의 PET/CT 위음성 환자가 진단되었다. 선암에서 EBUS-TBNA의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도는 각각, 90%, 100%, 100%, 94.6%, 96.4%로 나타났다. 반면 PET/CT에서 각각의 진단율은 70.0%, 60.0%, 50.0%, 77.8%, 62.4%로 나타났다. EBUS-TBNA는 PET/CT에 비해 높은 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도를 보였다. 한편 편평상피세포암에서 EBUS-TBNA의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도는 각각, 85.7%, 100%, 100%, 97.9%, 98.1%로 나타났다. PET/CT에서 각각의 진단율은 85.7%, 56.5%, 23.1%, 96.3%, 60.4%였다. 즉 편평상피세포암에서는 EBUS-TBNA와 PET/CT가 민감도에서 차이가 없었으며, PET/CT의 음성예측도는 EBUS-TBNA와 동일하게 높았다.

3) Study 3. EBUS-TBNA 기관지 내시경을 이용한 경식도 접근법의 유용성

- **방법** : 후향적 연구 (기간;2007년 10월-2008년 5월) EBUS-TBNA 기관지 내시경을 이용하여 경식도 세침 검사 (EUS-B-FNA)를 시행한 환자를 대상으로 경식도 세침법의 안전성과 임상적 유용성을 평가하였다. EUS-B-FNA를 시행한 환자를 대상으로 EUS-B-FNA의 목적, 부작용,

대상 병변, 검사 시간, 검체의 적합성, 진단율, 기관지 내시경과 비교한 추가적 이득을 분석하였다. 이를 위하여 기관지 내시경 및 EUS-B-FNA의 판독 소견, 병리 조직학적 검사 결과를 포함한 의 무기록을 분석하였다.

- **결과** : EUS-B-FNA를 시행한 84명(남/여 59:25)을 분석하였다. 악성 기저 질환은 83명에서 확인되었으며, 비소세포폐암 71명, 소세포폐암 5명, 자궁경부암 4명, 난소암, 설암, 임파종이 각각 1명이었다. 84명의 환자에서 89개의 병변에 대해 EUS-B-FNA를 시행하였다. 55명의 환자에서는 EUS-B-FNA가 폐암의 종격동 병기 결정을 위해 EBUS-TBNA에 추가적으로 시행되었다. 21명의 환자에서는 영상 검사 상 폐암으로 진단된 환자를 대상으로, 조직학적 확인을 위해 이용되었다. 6명에서는 흉곽 외 악성 질환의 종격동 전이 유무를 확인하기 위해 시행되었다. EUS-B-FNA에 의한 중대 합병증은 발생하지 않았다.

병변 중 림프절은 1 (n=3), 3P(n=1), 4L(n=59), 5(n=1), 7(n=19), 8(n=1), 9(n=1), 10L(n=1)번이 검사 대상이었으며, 폐종괴(n=3)에 대해서도 검사를 시행하였다. 검사를 시행한 림프절의 단경 중앙값은 9mm (범위 5-40)였다. 시술 시간의 중앙값은 6.4분(범위, 2.1-21.0)이었다. 각각의 병변에서 평균 1.7회의 흡인을 시행하였다. 152번의 흡인 중 145번의 흡인 (95.4%)에서 적합 검체를 얻었다. 각각의 병변에 대한 검체 적합성은 100%였다.

89개의 병변 중 39개의 악성 병변이 EUS-B-FNA로 확인되었다. EUS-B-FNA로 양성으로 진단된 50개의 병변 중 17개를 수술적으로 확인하였으며, 이 중 2병변에서 악성이 확인되었다.(1 폐암의 종격동 전이, 1 악성 임파종). 5개의 병변은 치료 없이 6개월 이상 관찰하여 양성 병변으로 확인되었다. 나머지 병변은 항암치료 또는 방사선 치료로 인해 평가가 불가능하거나, 추적 관찰되지 않았다. 평가가 가능하였던 61개 병변 중 EUS-B-FNA의 악성 질환 진단에 있어서 민감도는 95.1%였으며, 진단 정확도는 96.7%였다.

기관지 내시경 검사에 비해 추가적 이득은 16명(19%)에서 관찰되었다. 폐암의 병기 결정을 위해 EUS-B-FNA를 적용한 경우 2예에서 EUS-B-FNA로 인해 병기가 높아졌다. 기관지 내시경 검사로 진단되지 않았던 10예에서 폐암이 EUS-B-FNA로 진단되었다. 2명의 자궁 경부암 환자에서 기관지 내시경 검사로 진단되지 않았던 종격동 전이가 EUS-B-FNA로 진단되었다.

4) Study 4. 폐암의 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA의 유용성

- **방법** : 전향적 연구 (기간 ;2008년 8월-2009년 3월). 수술을 고려 중인 비소세포폐암 (확진 또는 강력히 의심) 환자를 대상으로 EBUS-TBNA를 시행하였다. EBUS-TBNA 후 기관지 내시경을 제거 한 후 70% 알코올로 내강을 소독하고 외부는 알코올솜으로 소독하였다. EBUS-TBNA로 확인되지 않았거나 검사의 어려움이 있었던 림프절을 대상으로, 임상적으로 필요하다 판단되는 경우 EUS-B-FNA를 시행하였다. CT 상 보이는 모든 림프절 ($\geq 5\text{mm}$)에 대해서 EBUS 시, 또는 EUS 시 관찰가능 여부, 흡인 가능 여부를 기록하였다. 검사로 인한 부작용도 발생 시 기록하도록 하였다. EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA의 병리 소견을 확인하고 종격동 림프절 전이가 없다고 판

단되는 환자는 수술을 통한 종격동 병기결정을 시행하였다. 최종 병리 소견을 토대로, EBUS-TBNA와 EBUS-TBNA+EUS-B-FNA의 진단율의 차이를 비교하였다.

- **결과** : 150명의 환자에서, EBUS-TBNA는 299개의 종격동 림프절 위치에서 시행되었다. EUS-B-FNA는 64개의 종격동 림프절 위치에서 시행되었다. 평가가 가능하였던 143명의 환자 중, EBUS-TBNA로 38예의 종격동 전이가 확인되었다. EUS-B-FNA로 추가적으로 3예가 진단되었고 수술로 추가적으로 4예가 진단되었다. 종격동 전이를 진단하는데 있어, EBUS-TBNA의 진단 민감도, 음성예측도, 진단 정확도는 각각 84.4%, 93.3%, 95.1%였다. EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA를 같이 시행한 경우 검사의 민감도, 음성예측도, 진단 정확도는 각각 91.1%, 96.1%, 97.2%였다 ($p=0.332$, $p=0.379$ & $p=0.360$). CT상 단경이 적어도 5mm 이상인 림프절을 1개 이상 가진 림프절 위치 473개를 분석하였을 때, EBUS-TBNA로 검사가 가능한 림프절 위치는 78.4%(372/473) 였으며, EUS-B-FNA를 추가하였을 때, 접근 가능성은 84.1%(398/473)로 증가하였다($p=0.024$).

EUS-B-FNA를 이용하여 추가적으로 진단된 3 예는 림프절 위치 5번이 2예, 4번이 1예였다. 4번 림프절은 깊은 위치에 있어 EBUS-TBNA로 검사를 시행하였으나 전이를 진단하지 못하였다. EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA로 모두 진단에 실패한 4예 중 2예는 림프절 위치 3A와 6번 림프절에 전이가 있어, EBUS-TBNA 또는 EUS-B-FNA로 접근이 불가능한 위치였다. 나머지 2예는 각각 7번 림프절 위치와 4R 림프절 위치에 5mm 미만의 작은 전이가 있었음이 수술로 확인되었다.

5) Study 5. 폐암의 진단에서 EBUS-TBNA의 유용성

- **방법** : 후향적 연구 (기간 2006년 6월-2009년 2월), CT상 폐암이 의심되어 조직학적 진단을 위해 EBUS-TBNA를 시행한 환자를 분석하였다. 이미 다른 검사 방법으로 진단되어, 폐암의 병기결정을 위해, 또는 더 많은 조직을 얻기 위해 검사를 시행한 경우는 제외하였다. EBUS-TBNA로 진단이 되지 않은 환자는 수술 또는 추가 검사, 임상적 관찰로 진단하여 EBUS-TBNA의 진단율을 확인하였다. 폐암의 진단을 위해 EBUS-TBNA를 적용할 수 있는 환자군을 알아보기 위해 연구 대상 환자의 특성을 분석하였다.

- **결과** : 연구에 126명의 환자가 등재되었다. 126명의 195개의 병변 (림프절 위치 151개, 폐실질 종괴 44개)에 대해 EBUS-TBNA를 시행하였다. 61명의 환자에서 다른 진단 방법이 EBUS-TBNA전에 시행되었으나 진단에 실패하였다. 백색광 기관지 내시경 소견을 분석하였을 때, 118명의 환자에서 기관지 내 종양 침범이 확인되지 않았다. 39명에서는 기관지 내 병변이 확인되지 않았으며, 79명에서는 기관지를 외부에서 압박하는 소견이나 점막 하 병변의 소견만 관찰되었다. 나머지 11명의 환자에서는 출혈, 괴사, 병변의 위치 등으로 기관지 내시경적 검사 조직 검사의 어려움이 예상되었다.

전체 환자 중 76명은 중심성 폐실질 종괴, 39명은 말초성 폐종괴를 가지고 있었으며, 11명은 폐

실질 종괴 없이 림프절 종괴만 관찰되었다. 말초성 병변을 가지고 있는 환자를 분석하였을 때, 36명의 환자에서 림프절에서 EBUS-TBNA가 시행되었으며, 3명에서는 종괴가 기관(trachea)에 인접해 있어 종괴 자체에 대한 EBUS-TBNA가 가능하였다. 말초 병변을 가진 환자 39명에서 경피적 세침검사 (transthoracic needle aspiration, TTNA)를 시행하지 않은 이유를 분석하였을 때, 7명의 환자에서는 이미 TTNA가 실패하였고, 17명의 환자에서는 TTNA 시행 시 합병증 증가 등 어려움이 예상되었다.

126명의 환자 중 EBUS-TBNA는 105명의 폐암 환자, 5명의 다른 악성 질환 환자, 6명의 특정 양성 질환 환자를 진단하였다. 전체적으로 진단율은 92.1% (116/126)였다. EBUS-TBNA로 진단이 되지 않은 10명 중 9명은 다른 검사 방법이나 임상적 관찰로 진단되었다 (폐암; 3명, 기타 악성 질환; 2명, 양성 질환; 4명). 진단이 되지 않은 1명은 위음성으로 간주하였다. EBUS-TBNA의 폐암 진단에서 민감도와, 정확도는 각각 97.2% (105/108)와 97.6% (123/126)로 높게 나타났다.

6) Study 6. EBUS-TBNA 시 악성 림프절의 초음파 특성

- **방법** : 전향적 연구 (기간 2007년 6월-2008년 5월). 수술을 고려 중인 비소세포폐암 환자(진단 또는 강력히 의심)를 대상으로 EBUS-TBNA를 시행하였다. 이 때 등재 환자는 EBUS-TBNA로 접근 가능한 5mm 이상의 중격동 림프절을 가지고 있어야 했다. EBUS를 시행하며 ultrasound scanner (EUC2000, Olympus, Tokyo, Japan)로 영상을 얻었다. 5mm 이상 림프절을 포함하는 림프절 위치에 대해 가장 큰 림프절의 단경, 장경 및 초음파 특성을 기록하였다. 통상의 EBUS-TBNA 기법으로 각각의 림프절에 대해 세침 흡인을 시행하여 암세포가 확인되었을 때, 진이 림프절로 판단하였다. 암세포가 확인되지 않은 림프절에 대해서는 수술적으로 확인하여, 진이 여부를 확인하였다.

- **결과** : 179명의 환자가 등재되었으며 분석 중.

3. 연구결과 고찰 및 결론

1) Study 1. EBUS-TBNA의 적절한 흡인 횟수 결정 및 폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA의 유용성

이 연구는 EBUS-TBNA의 흡인 횟수에 대한 최초의 연구이다. 또한 EBUS-TBNA에 관한 국내 최초의 연구이다. 폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA를 적용하였을 때, 중격동 진이 여부를 진단하는데 있어 검사의 민감도는 93.8%, 진단 정확도도 97.9%로 기존의 다른 연구자의 결과와 대동소이하게 높게 나타났다^{1, 2}.

본 연구에 의하면, 각 림프절 위치 당 3번의 흡입을 하였을 때, 검체의 적합성이 100%로 나타났

다. 민감도, 음성예측도, 정확도도 3회 흡인까지 증가하였으며 4번째 흡인에서 추가적 이득이 확인되지 않았다. 따라서 rapid onsite cytopathologic examination (ROSE)이 가능하지 않을 때, 폐암의 종격동 병기 결정을 위해 EBUS-TBNA를 적용할 경우 3번의 흡인이 적절하다고 결론지었다. 검체 내에 tissue core가 있는지 여부에 따라 분석하였을 때, 2번째 검체까지 적어도 1개의 tissue core가 나왔을 때, 민감도와 음성예측도가 91.9%와 96.0%로 높게 나타났다. 따라서 2번째 흡인까지 tissue core가 확인되었을 때, 2번의 흡인도 가능하다고 판단되었다. 이 연구는 ROSE가 가능하지 않은 상황에서 EBUS-TBNA의 흡인 횟수에 대한 현재까지 유일한 연구이며, EBUS-TBNA를 시행함에 있어 임상적으로 실제적인 도움이 되고 있다.

2) Study 2. 폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA와 PET/CT의 비교

EBUS-TBNA를 비침습적 검사와 비교하는 것은 비침습적 검사 후에 EBUS-TBNA를 어떻게 적용할 지 방향을 결정하기 위해 필요하다. Yasufuku 등은 EBUS-TBNA가 CT와 PET에 비해 종격동 전이 진단에 있어 더 우월함을 보고 하였다². Herth 등은 종격동의 림프절 종대가 CT 상 없는 경우, 종격동 CT와 PET이 모두 정상인 경우에도 EBUS-TBNA가 이용될 수 있음을 보고하였다^{3,4}. 본 연구는 EBUS-TBNA를 PET/CT와 비교한 최초의 연구이다.

전반적으로 EBUS-TBNA는 PET/CT보다 높은 진단율을 보였다. EBUS-TBNA는 PET/CT 상 양성인 종격동 전이 환자 21명을 모두 진단하였으며, PET/CT 상 음성이었던 9명의 환자 중 6명을 진단하였다. 즉 PET/CT 상 양성인 림프절을 가진 환자에서 전이 여부 확인을 위해 강력히 추천할 수 있는 검사이다. 또한 PET/CT가 음성인 경우에도 종격동 전이를 진단할 수 있음을 확인할 수 있었다. PET/CT가 음성인 경우에, 어떤 환자에서 더 도움이 될 지 알아보기 위해 폐암의 조직학적 형태에 따라 분석하였다. 선암인 경우 EBUS-TBNA의 음성 예측도가 PET/CT보다 높게 나타났으며, 편평상피세포암에서는 이와 같은 현상이 관찰되지 않았다. 즉 PET/CT가 음성인 경우, 선암에서 특히 유용함을 알 수 있었다. 이 연구의 결과는 PET/CT 시행 후 EBUS-TBNA를 적용하는데 있어 임상적으로 큰 도움이 되리라 생각된다.

3) Study 3. EBUS-TBNA 기관지 내시경을 이용한 경식도 접근법의 유용성

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA)은 식도, 위를 통해 주변 조직에 대해 세침검사를 하는 기법이다. EBUS-TBNA 기관지 내시경과, EUS-FNA 내시경은 크기에 차이가 있을 뿐 기본적인 원리가 같으며, 사용하는 세침의 크기도 같다. 본 연구는 EBUS-TBNA 기관지 내시경으로 EUS-FNA를 시행하는 것에 대한 최초의 연구이다. 이 연구에서는 EUS-B-FNA의 feasibility와 안전성, 기관지 내시경 검사에 대한 추가적 이득을 알아보았다.

본 연구에서 EUS-B-FNA는 부작용 없이 안전하게 시행되었다. 84명의 환자의 89개의 병변에서 모두 적합한 검체를 얻을 수 있었다. 평가 가능한 병변 중에서 EUS-B-FNA의 진단 민감도는 95.1%였으며, 진단 정확도는 96.7%로 높았다. 16명의 환자에서 EUS-B-FNA에 의한 추가적 이득

이 확인되었다. 즉 EBUS-TBNA로 검사가 어려운 림프절이 진단되어 폐암의 병기가 높아졌거나, 기관지 내시경을 잘 건디지 못했던 환자에서 식도로 접근하여 진단함으로써, 폐암의 조직학적 진단을 얻을 수 있었다. EUS-B-FNA는 기관지 내시경으로 진단이 어려운 경우, EUS-FNA 기법을 같은 검사 시간 내에 적용 할 수 있다는 장점이 있어, 통상적 EUS-FNA를 적용하는 것 보다 검사 시간과 비용을 줄일 수 있다. EBUS-TBNA 기관지 내시경의 식도 사용이 용이하도록 더 기계적 개발이 필요하다 판단된다.

4) Study 4. 폐암의 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA의 유용성

이 연구는 폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA를 같이 적용한 최초의 전향적 연구이다. 수술을 고려 중인 폐암 환자에서 EBUS-TBNA의 종격동 전이 진단의 민감도는 84.4%였으며, EUS-B-FNA를 추가하였을 때, 민감도는 91.1%로 증가하였다. EBUS-TBNA로 접근이 불가능한 5번 림프절이나, 4번 림프절의 깊은 부위에서 진단이 가능하였다. 종격동 림프절에 대한 접근성을 분석하였을 때, EBUS-TBNA는 적어도 5mm 이상의 림프절을 가진 림프절 위치의 78.4%에 대해 접근이 가능하였으며, EUS-B-FNA를 추가하였을 때, 이 접근성이 84.1%로 증가하였다. 즉 EUS-B-FNA는 EBUS-TBNA의 종격동 림프절에 대한 접근성을 증가시켜, 일부 환자에서 종격동 전이 진단에 도움이 될 수 있음을 확인하였다. EUS-B-FNA는 EBUS-TBNA에 통상적 EUS-FNA를 추가로 시행함으로써 발생하는 비용과 시간을 줄일 수 있는 검사 방법이다.

EBUS-TBNA 시행후 종격동경 검사를 시행해야하는 지에 대해서는 아직 연구가 더 필요하다. 본 연구에 의하면, EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA를 같이 시행하였을 때, 종격동 전이 진단의 음성 예측도는 97.2%로 높았다. 진단에 실패한 4예 중 2예는 림프절 위치 3A와 6번에 전이가 있었으며 이 위치는 표준 종격동경으로도 진단이 불가능하다. 나머지 2예는 각각 7번 림프절과 4R 림프절에 5mm 미만의 작은 전이가 있었다. EBUS-TBNA와 EUS-B-FNA 시행 후 종격동경 검사를 시행하였을 때, 극히 일부에서 도움이 될 수 있겠으나 추가적 도움은 미미 할 것으로 생각된다.

5) Study 5. 폐암의 진단에서 EBUS-TBNA의 유용성

EBUS-TBNA는 종격동 림프절의 진단에 유용한 검사로 폐암의 병기 결정에 대해 활발한 연구가 이루어져 왔다. 그러나, 폐암의 진단에서의 유용성에 대한 연구는 부족하였다. Yasufuku 등은 폐암의 병기 결정을 위해 EBUS-TBNA를 적용한 연구에서 108명의 환자 중 20명에서 EBUS-TBNA로 폐암의 조직학적 진단이 이루어졌음을 보고한 바 있다¹. 림프절 뿐 아니라, 기관지 주변의 중심부 폐 실질 병변에 대해서도 EBUS-TBNA로 접근이 가능하다^{5,6}. Nakajiam 등은 중심부 기도 주변의 폐실질 병변의 진단에 EBUS-TBNA를 적용하여, 94.1%의 높은 진단율을 얻었다⁵.

본 연구는 EBUS-TBNA를 폐암의 진단을 위해 사용한 연구 중 림프절과 폐실질 병변을 모두

검사 대상으로 포함한 최초의 연구이다. EBUS-TBNA는 폐암의 진단에 있어 97.2%의 높은 진단율을 보였다. 특히 다른 검사가 실패하였거나, 기관지 내시경 검사에서 기관지 내 병변이 없거나, 진단의 어려움이 예상될 때 유용하게 이용될 수 있다. 폐실질 병변이 말초에 있을 경우에도 기관(trachea)에 인접해 있을 때 EBUS-TBNA를 적용해 볼 수 있으며, 전이가 강력히 의심되는 림프절이 있을 때 림프절에 대해 검사를 시행할 수 있다. 특히 폐기능 저하, 폐기종, 크기가 작은 말초 병변 등 경피적 세침 검사로 인한 합병증 또는 낮은 진단율이 예측될 때, EBUS-TBNA는 좋은 검사 방법이 될 수 있다. 이 연구는 EBUS-TBNA를 폐암의 진단에 적용할 때, 도움이 될 것으로 생각된다.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(IF.)	Year: Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: How many aspirations per target lymph node station?	황보빈 (교신)	Chest (4.143)	2008; 134:368-74	국외 SCI	0710620
Application of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Following Integrated PET/CT in Mediastinal Staging of Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer.	황보빈 (제1)	Chest (5.154)	2009; 135:1280-87	국외 SCI	0710620
Transesophageal Needle Aspiration Using a Convex Probe Ultrasonic Bronchoscope	황보빈 (교신, 제1)	Respirology (1.849)	2009; 14: 843-849.	국외 SCI	0710620
Transbronchial and Transesophageal Fine Needle Aspiration Using an Ultrasonic Bronchoscope in Mediastinal Staging of Potentially Operable Lung Cancer	황보빈 (교신, 제1)	Chest (5.154)	under submission	국외 SCI	0710620
Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Lung Cancer	황보빈 (교신)	Lung Cancer (2.970)	under submission	국외 SCI	0710620

1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동

2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등

3) 지원과제번호(Acknowledgement)

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호
Transesophageal Aspiration Using an Ultrasonic Puncture Bronchoscope for Periesophageal Lesions	교신, 제1	The second congres of Asia Pacific Bronchoscopy conference, 2007	국외	0710620
Comparison of Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration and Integrated Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer : Focus on Histologic Types	교신, 제1	The 12 th World Conference on Lung Cancer, 2007	국외	0710620
Comparison of Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration and Integrated Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer : Focus on Histologic Types	교신, 제1	결핵 및 호흡기 학회, 추계 2007	국내	0710620
Transesophageal Needle Aspiration Using a Convex Probe Ultrasonic Bronchoscope	교신, 제1	결핵 및 호흡기 학회, 추계 2008	국내	0710620
The role of EBUS-TBNA in diagnosis of lung cancer	교신	결핵 및 호흡기 학회, 추계 2008	국내	0710620
Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Lung Cancer	교신	CHEST 2009	국외	0710620

1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 ¹⁾	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

라. 저 서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
1)EBUS-TBNA의 임상적 유용성을 규명 2)EBUS-TBNA 시 효율적 검사 방법을 모색	1차년도	EBUS-TBNA 관련 연구 data 수집	Data 수집	100	30
		EBUS-TBNA의 적절한 흡인 횟수 결정	논문 발표		
		폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA의 유용성 검증	논문 발표		
	2차년도	EBUS-TBNA 관련 연구 data 수집	Data 수집	100	70
		폐암의 병기 결정에서 EBUS-TBNA의 PET/CT와의 비교를 통한 우월성 검증	논문 발표		
		EBUS-TBNA 기관지 내시경을 이용한 경식도 접근법의 유용성 검증	논문 발표		
		EBUS-TBNA 시 악성 림프절의 초음파 특성 규명	등재 완료		
	3차년도	EBUS-TBNA 관련 연구 data 수집	Data 수집	80	94
		폐암의 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA 시 EUS-B-FNA의 추가적 이득 규명	논문 submission		
		폐암의 진단에서 EBUS-TBNA의 유용성 검증	논문 submission		
		EBUS-TBNA 시 악성 림프절의 초음파 특성 규명	Data 분석 중		

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
EBUS-TBNA 관련 data 수집	관련 연구의 data를 수집 정리하였음.
논문 발표 및 학회 발표	현재까지 3개의 국외 SCI 논문이 발표되었으며, 현재 2개의 논문이 게재 신청된 상태이며 국내 외 학회에서 구연을 포함한 활발한 연구 결과 발표를 하였음

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2	Chest(2008 IF 5.154), Lung Cancer(2008 IF 2.970)
산업재산권 등록		
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

본 연구는 EBUS-TBNA의 임상적 유용성과 검사 방법 확립을 위한 연구이다. EBUS-TBNA의 시 흡인 횟수의 결정, 폐암의 병기 결정에서 유용성 검증, 폐암의 병기 결정에서 PET/CT 후 적용 방법 모색, 폐암의 진단에서 유용성 확인, EBUS-TBNA 기관지 내시경을 이용한 경식도 초음파 방법의 확립 등 다양한 연구 결과가 도출되었다. 이 연구 결과는 EBUS-TBNA를 임상에 적용함에 있어 큰 도움이 되리라 판단된다. 또한 EBUS-TBNA 기관지 내시경을 이용한 경식도 초음파 검사는 EBUS-EUS hybrid 내시경 개발의 초석이 되리라 생각된다. 향후 EBUS-TBNA의 임상적 유용성에 대한 더 많은 연구가 이루어져야겠으며, EBUS-EUS hybrid 내시경 개발에 대해서도 더 연구가 필요하다.

6. 참고문헌

- 1) Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. Lung Cancer 2005; 50:347-354
- 2) Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. Chest 2006; 130:710-718
- 3) Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. Eur Respir J. 2006;28:910-914.
- 4) Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer.

Chest. 2008;133:887-891

5) Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, Chiyo M, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions. J Thorac Oncol 2008; 3: 985-988.

6) Tournoy KG, Rintoul RC, van Meerbeeck JP, Carroll NR, Praet M, Buttery RC, van Kralingen KW, Rabe KF, Annema JT. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. Lung Cancer 2009; 63: 45-49.

7. 첨부서류