

화상 분석기를 이용한 폐소세포암종의 형태학적 계측분석 - 세 가지 서로 다른 세포학적 검사간의 비교 분석 -

정선민 · 하승연¹ · 안정석¹
조현이¹ · 정동해¹ · 김나래¹
박상희¹

가천의과학대학교 의학전문대학원 병리학교실
및 ¹가천의대길병원 병리과

접 수: 2010년 9월 3일
게재승인: 2010년 10월 26일

책임저자: 하승연, 안정석
우 405-760 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의대 길병원 병리과
전화: +82-32-460-3073
Fax: +82-32-460-3073
E-mail: syha@gilhospital.com

Morphometric Analysis for Pulmonary Small Cell Carcinoma Using Image Analysis

Sun Min Jeong, Seung Yeon Ha¹, Jungsuk An¹, Hyun Yee Cho¹, Dong Hae Chung¹,
Na Rae Kim¹, Sanghui Park¹

Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Gachon University, ¹Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Background: There are few studies of how to diagnose small cell lung cancer in cytological tests through morphometric analysis. We tried to measure and analyze characteristics of small cell carcinoma in lung by image analysis. **Methods:** We studied three types of cytologic specimens from 89 patients who were diagnosed with small cell lung cancer by immunohistochemistry. We measured area, perimeter, maximal length and maximal width of cells from small cell carcinoma using image analysis. **Results:** In lung aspirates, the nuclear mean area, perimeter, maximal length and maximal width of small cell lung cancer were 218.69 μm^2 , 55 μm , 18.48 μm and 14.65 μm . In bronchial washings, nuclear measurements were 194.66 μm^2 , 50.07 μm , 16.27 μm and 14.1 μm . In pleural fluid, values were 177.85 μm^2 , 48.09 μm , 15.7 μm and 13.37 μm . **Conclusions:** Nuclear size of small cell lung carcinoma is variable and depends on the cytology method. Nuclei are spindle-shaped and larger in small cell carcinoma from lung aspirates than in bronchial washings or pleural fluid. The cytoplasm of the cells in bronchial washings and pleural fluid were swollen. Therefore, one should consider morphologic changes when trying to diagnose small cell lung cancer through cytological tests.

Key Words: Small cell lung carcinoma; Respiratory aspiration; Bronchoalveolar lavage; Image analysis

폐암은 우리나라뿐만 아니라 전 세계적으로 발생 빈도와 사망률이 높은 종양으로 조직학적 소견에 따라 비소세포암종과 소세포암종으로 분류되며, 이에 따라 치료와 예후가 다르다. 폐에서 발생하는 원발성 악성 종양 중 약 20%를 차지하는 소세포암종은 대부분 질병이 진행된 상태에서 발견되는데,^{1,5} 치료하지 않을 경우의 중앙 생존기간(median survival time)은 진단 후 약 2개월이며, 다른 유형의 암종보다 전이되는 시기나 속도가 빠르고, 다른 장기로의 원격전이도 잘되어 예후가 매우 나쁘다. 그러나 항암화학요법이나 방사선 치료에 잘 반응하기 때문에 치료 계획을 잘 설정해야 하는데, 이를 위해서는 무엇보다 정확한 진단이 필수적이다.^{4,5}

폐암의 진단은 세침흡인검체, 기관지세척검체, 흉수검체, 기관지 내시경 조직검체 등 다양한 검체들을 통해 이루어지는데, 세포검사를 이용한 소세포암종의 진단은 광학현미경에서 관찰되는 세포학적 소견에 의하여 결정된다. 소세포암종 세포의 경우는 형태학적으로 림프구와 유사하여 림프구로 오인할 수도 있다. 이에 보조적인 방법으로 chromogranin A, synaptophysin, CD56과 같은 신경내

분비 표시자들을 이용한 면역화학염색이 소세포암종 감별진단에 주로 이용되고 있다.⁶⁻⁹ 그러나 소세포암종의 진단에 객관적 지표가 되는 화상분석기를 이용한 형태학적 계측분석에 대한 연구는 아직까지 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 화상분석기를 이용한 형태학적 계측분석을 통해 세침흡인검체, 기관지세척검체, 흉수검체, 기관지내시경 조직검체에서 발견되는 소세포암종 세포의 형태학적 소견을 비교·분석하고, 세포검사를 통해 림프구와의 감별점 등을 비교하여 세포검사를 통해서 소세포암종을 진단하는 데 도움을 주고자 하였다.

재료 및 방법

연구 대상

2002년 12월부터 2008년 11월까지 가천의대 길병원을 방문하여

조직검사 후 면역화학염색으로 확진된 소세포폐암환자 89명 중 슬라이드의 보존 상태가 양호한 59명의 검체를 대상으로 하였다. 그중 세침흡인검체는 24예, 기관지세척검체는 28예, 흉수검체는 8예, 기관지내시경 생검조직검체는 27예였으며, 연령 분포는 46세에서 84세였고 평균연령은 67.7세이었다. 그리고 성비는 남자 46명, 여자 13명으로 3.5:1이었으며, 남자가 3배 정도 많았다(Table 1).

연구 방법

슬라이드 제작

세침흡인, 기관지세척, 흉수천자검체로부터 얻어진 세포를 각각 50 mL 튜브에 넣어 원심분리기에서 2,000 rpm으로 5분 동안 원심 분리하여 침사를 침전시킨 후 상층액을 제거하여 1 mL의 침사만 남겨 cytopanel과 filter card를 슬라이드에 장착한 후 cytosine으로 1,500 rpm으로 6분간 원심분리하였다. 원심분리가 끝난 후 슬라이드를 95% 알코올로 최소 60분 이상 고정하고, 고정이 끝난 슬라이드를 Papanicolaou 염색을 한 후 봉입하였다.

영상 획득 및 분석

형태학적 계측을 위해 BX51 현미경(Olympus, Tokyo, Japan)으로 염색이 잘된 부위를 각 증례당 5-10 부위를 선택, DP70 Digital camera (Olympus)를 이용하여 고배율($\times 400$)로 사진촬영을 하였다. 이때 마른 인공물(dry artifact) 혹은 눌린 인공물(squeezing artifact)이 있는 부위는 제외하였다. 이미지 분석기는 I-solution (ver. 8.4, IMT i-Solution Inc., Coquitlam, BC, Canada)을 이용하였으며, 촬영한 사진을 객체측정 중 마법툴 선택과 수동분리를 하여 한 증례

Table 1. Summary of 59 small cell carcinomas of the lung

	LA	BW	PF	Biopsy
Age (median, yr)	74	67	74	69
Sex				
Male	19	20	7	21
Female	5	8	9	6
Total slides	24	28	8	27
Total captured images	234	157	48	143
Total estimated cells (for nucleus)	961	569	500	1,326
Total estimated cells (for cytoplasm)	360	325	92	

LA, lung aspiration; BW, bronchial washing; PF, pleural fluid.

Table 2. Morphometric nuclear analysis for small cell carcinoma of the lung

	LA	BW	PF	Biopsy	p-value
Area (μm^2)	218.69 \pm 71.79	194.66 \pm 72.89	177.80 \pm 85.05	148.53 \pm 45.74	<0.001
Perimeter (μm)	55.00 \pm 10.47	50.07 \pm 9.84	48.09 \pm 11.28	45.45 \pm 8.04	<0.001
Maximal length (μm)	18.48 \pm 3.70	16.27 \pm 3.16	15.70 \pm 3.74	15.30 \pm 2.78	<0.001
Maximal width (μm)	14.65 \pm 2.55	14.10 \pm 2.75	13.37 \pm 3.10	12.05 \pm 2.08	<0.001

p-value, by ANOVA test.

LA, lung aspiration; BW, bronchial washing; PF, pleural fluid.

당 50-100개 세포의 핵 면적과 핵 둘레, 핵 장축과 핵 단축을 측정하였다. 그리고 기관지세척검체, 세침흡인검체, 흉수검체에서는 세포질을 포함한 세포의 전체 면적과 둘레, 장축과 단축도 추가로 측정하였다. 측정한 암종세포는 염색된 핵과 세포질의 경계가 명확하고 다른 세포와 겹치지 않은 세포를 위주로 하였다. 하지만 기관지내시경 생검 조직검체의 경우 핵과 세포질의 변형이 심하고 경계가 명확하지 않아 세포질 계측에서 제외하였다. 또한 객관적인 지표를 위해 각 검체에서 림프구의 면적, 둘레, 장축, 단축을 측정하여 비교하였다.

통계 분석

이상의 계측치는 SPSS ver. 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 independent samples t-test와 one-way ANOVA에 의한 차이를 검정하였고, $p < 0.05$ 를 의미 있는 차이로 인정하였다. 그리고 ANOVA test 결과에서 $p < 0.05$ 로 의미 있는 차이가 있는 경우는 Scheffe 검정 방법으로 사후 검정을 시행하였다.

결과

세침흡인검사

핵의 형태학적 계측

핵의 면적은 평균 $218.69 \mu\text{m}^2$ (95% confidence interval [CI], 214.14-223.23 μm^2)로 림프구 핵 면적($77.70 \mu\text{m}^2$)의 3배, 조직검체 핵 면적($148.53 \mu\text{m}^2$)의 1.5배였고, 둘레는 평균 $55.00 \mu\text{m}$ (95% CI, 54.34-55.66 μm)로 림프구 핵 둘레($30.16 \mu\text{m}$)의 2배, 조직검체 핵 둘레($45.45 \mu\text{m}$)의 1.2배였다. 또 장축과 단축은 각각 평균 $18.48 \mu\text{m}$ (95% CI, 18.25-18.72 μm)와 평균 $14.65 \mu\text{m}$ (95% CI, 14.19-14.81 μm)로 각각 림프구 핵 장축($9.98 \mu\text{m}$)의 2배, 핵 단축($8.6 \mu\text{m}$)의 2배였고, 조직검체 핵 장축($15.3 \mu\text{m}$)의 1.2배, 핵 단축($12.05 \mu\text{m}$)의 1.2배였다 (Table 2). Independent samples t-test 검정 결과, 림프구 핵과의 비교에서 $p < 0.001$ 로 의미 있는 차이를 보였고 조직검체 핵과의 비교에서도 $p < 0.001$ 로 유의한 차이가 있었다.

세포질을 포함한 세포의 형태학적 계측

세포의 면적은 평균 $271.28 \mu\text{m}^2$ (95% CI, 259.97-282.59 μm^2)로 림프구 면적의 3배, 둘레는 $61.4 \mu\text{m}$ (95% CI, 59.95-62.85 μm)로 림프구 둘레의 2배, 장축과 단축은 각각 $20.44 \mu\text{m}$ (95% CI, 19.95-20.93

Table 3. Morphometric cytoplasmic analysis for small cell carcinoma of the lung

	LA	BW	PF	p-value
Area (μm^2)	271.28 \pm 109.12	303.84 \pm 129.09	279.57 \pm 114.51	0.002
Perimeter (μm)	61.40 \pm 13.99	64.36 \pm 14.81	62.21 \pm 14.56	0.027
Maximal length (μm)	20.44 \pm 4.69	20.69 \pm 4.71	20.02 \pm 4.64	0.461
Maximal width (μm)	16.23 \pm 3.54	17.83 \pm 3.76	17.14 \pm 3.64	<0.001

p-value, by ANOVA test.

LA, lung aspiration; BW, bronchial washing; PF, pleural fluid.

μm)와 16.23 μm (95% CI, 15.86-16.60 μm)로 각각 림프구 장축의 2배, 단축의 2배였다(Table 3). 그리고 림프구와의 비교에서는 $p < 0.001$ 로 유의한 차이를 보였다.

기관지폐포세척검사

핵의 형태학적 계측

핵의 면적은 평균 194.66 μm^2 (95% CI, 188.65-200.66 μm^2)로 림프구 핵 면적의 3배, 조직검체 핵 면적의 1.3배였고, 둘레는 평균 50.07 μm (95% CI, 49.26-50.88 μm)로 림프구 핵 둘레의 2배, 조직검체 핵 둘레의 1.1배였다. 장축과 단축은 각각 평균 16.27 μm (95% CI, 16.01-16.53 μm)와 평균 14.10 μm (95% CI, 13.87-14.32 μm)로 림프구 핵 장축의 각각 2배였고, 조직검체 핵 장축의 1.1배, 핵 단축의 1.2배였다(Table 2). 또 림프구와 비교해서는 $p < 0.001$ 로 의미 있는 차이가 있었고 조직검체와의 비교에서도 $p < 0.001$ 로 유의한 차이가 있었다.

세포질을 포함한 세포의 형태학적 계측

면적은 평균 303.84 μm^2 (95% CI, 289.75-317.93 μm^2)로 림프구 면적의 4배, 둘레는 평균 64.36 μm (95% CI, 62.75-65.98 μm)로 림프구 둘레의 2배, 장축과 단축은 각각 평균 20.69 μm (95% CI, 20.18-21.21 μm)와 17.83 μm (95% CI, 17.42-18.24 μm)로 림프구 장축의 각각 2배였다(Table 3). 림프구와의 비교에서는 $p < 0.001$ 로 유의한 차이가 있었다.

흉수검사

핵의 형태학적 계측

핵의 면적은 평균 177.85 μm^2 (95% CI, 170.38-185.32 μm^2)로 림프구 핵 면적의 2배, 조직검체 핵 면적의 1.2배였고, 둘레는 평균 48.09 μm (95% CI, 47.10-49.08 μm)로 림프구 핵 둘레의 2배, 조직검체 핵 둘레의 1.1배였다. 장축과 단축은 각각 평균 15.7 μm (95% CI, 15.37-16.03 μm)와 13.37 μm (95% CI, 13.10-13.64 μm)로 림프구 핵 장축의 각각 2배였고, 조직검체 핵 장축의 1배, 핵 단축의 1.1배였다(Table 2). 또 통계학적으로 림프구와의 비교에서는 $p < 0.001$ 로 의미 있는 차이가 있었다. 조직검체와의 비교에서 흉수검체와 조직검체의 면적, 둘레, 단축 간에는 $p < 0.001$ 로 의미 있는 차이가 있었으나 장축은 $p = 0.149$ 로 유의한 차이가 없었다.

세포질을 포함한 세포의 형태학적 계측

세포의 면적은 평균 279.57 μm^2 (95% CI, 255.85-303.28 μm^2)로 림프구 면적의 4배, 둘레는 평균 62.21 μm (95% CI, 59.19-65.22 μm)로 림프구 둘레의 2배, 장축과 단축은 각각 평균 20.02 μm (95% CI, 19.06-20.98 μm)와 17.14 μm (95% CI, 16.39-17.89 μm)로 림프구 장축의 각각 2배였다(Table 3). 림프구와의 비교에서는 $p < 0.001$ 로 의미 있는 차이가 있었다.

세포 검사 간의 형태학적 계측 비교

소세포암종 세포핵의 형태학적 계측 비교

세포핵의 면적, 둘레, 장축, 단축의 각 검체 간 비교에서는 면적의 경우 세침흡인검체(218.69 μm^2) > 기관지세척검체(194.66 μm^2) > 흉수검체(177.80 μm^2) 순이었는데, 세 검체 사이에 서로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). 둘레는 세침흡인검체(55 μm) > 기관지세척검체(50.07 μm) > 흉수검체(48.09 μm) 순으로 세 검체 사이에 서로 의미 있는 차이가 있었다($p < 0.01$). 또 장축의 비교에서는 장축은 세침흡인검체(18.48 μm) > 기관지세척검체(16.27 μm) > 흉수검체(15.70 μm) 순으로 사후 검정 결과 세 검체 사이에 서로 유의한 차이가 있었다($p < 0.045$). 단축도 세침흡인검체(14.65 μm) > 기관지세척검체(14.1 μm) > 흉수검체(13.37 μm) 순으로 나타났으며, 사후 검정 결과 세 검체 사이에 의미 있는 차이가 있었다($p < 0.001$).

소세포암종 세포전체의 형태학적 계측 비교

세포질을 포함한 세포전체의 면적, 둘레, 장축, 단축의 각 검체 간 비교에서는 면적의 경우, 기관지 기관지세척검체(303.84 μm^2) > 흉수검체(279.57 μm^2) > 세침흡인검체(271.28 μm^2) 순이었지만 기관지세척검체와 세침흡인검체 사이에서만 유의한 차이가 있었고($p = 0.002$), 둘레의 경우에는 기관지세척검체(64.36 μm) > 흉수검체(62.21 μm) > 세침흡인검체(61.40 μm) 순이었으나 기관지세척검체와 세침흡인검체 사이에서만 의미 있는 차이가 있었다($p = 0.027$). 그리고 장축은 기관지세척검체(20.69 μm) > 세침흡인검체(20.44 μm) > 흉수검체(20.02 μm) 순이었으나, ANOVA 분석 결과 세 검체 간에 유의한 차이는 없었다($p = 0.461$). 단축은 기관지세척검체(17.83 μm) > 흉수검체(17.14 μm) > 세침흡인검체(16.23 μm) 순으로 크기가 컸고, 기관지세척검체와 세침흡인검체 사이에서만 의미 있는 차이가 있었다($p < 0.001$).

고 찰

폐암을 진단하는 세포검사로는 세침흡인검사, 기관지세척검사, 흉수검사가 시행되고 있는데, 이 세 가지 세포학적 검사를 이용한 폐암의 진단은 세포학적 소견에 기반을 두고 이루어지고 있다. 세포학적 진단 기준에는 도말된 세포의 균집형성, 핵 파괴로 인한 핵질의 변질, 핵의 몰딩(molding), 핵의 겹침, 핵 염색질의 과염색 등이 있다. 또한 각 세포는 세포질이 거의 없다는 점에서 림프구와 유사하지만 크기는 림프구보다 2-3배 가량 크고 핵소체는 거의 보이지 않는다는 점 등은 림프구와 다르다.^{6,7,10} 본 연구에서도 림프구와의 면적비교에서 세 검체의 소세포암종 세포가 림프구에 비해 2-4배가 큰 것으로 나타났다.

검체별로 나타나는 세포학적 특징들을 살펴보면, 핵 염색질이 과염색되어 있고 세포질이 거의 없다는 점은 세 검체에서 공통적으로 보이는 소견이었으나 세침흡인검체에서는 균집형성과 핵질의 변질이 다른 두 검체에 비해 두드러지게 관찰되었다. 이는 세침흡인검사와 다른 두 검사가 검체를 얻고 슬라이드를 제작하는 과정이 다르기 때문인 것으로 생각된다. 즉 종양 덩어리에 가는 침을 꽂고 이를 통해 세포를 얻는 세침흡인의 경우, 균집을 이룬 세포가 그대로 떨어져 나오고 슬라이드 제작 과정에서 smear를 하기 때문에 핵이 깨지기 쉬운 소세포암종 특성상 다른 검체에 비해 핵이 쉽게 파괴되어 핵질의 변질이 두드러진 것으로 생각된다. 하지만 기관지세척검체와 흉수검체의 경우는 체액 내에 떨어져 나온 세포를 대상으로 cytosine이나 liquid base cytology를 이용한 슬라이드를 제작하므로 도말하는 과정이 없기 때문에 세침흡인검체에 비해 균집형성과 핵질의 변질이 두드러지지 않는 것으로 생각된다.

화상분석기를 이용한 형태학적 계측의 경우, 객관적인 형태학적 척도를 이용하여 종양세포의 형태학적 특성에 대한 정보를 얻고 이를 디지털 영상 분석을 통하여 분석함으로써 진단의 재현성을 높이고 보다 객관화된 자료를 얻을 수 있다는 장점이 있다. Collin 등¹¹은 감상샘암종에서 Feulgen 염색한 200-500개 정도의 종양세포 핵을 관찰자 임의로 선택하여 데이터 분석을 하였고, Haroske 등¹²은 유방암에서 500개의 세포핵을 분석하였다. 하지만 폐암에서 화상분석기를 이용한 형태학적 계측을 한 결과를 디지털 영상 분석을 통해 진단적 기준을 마련하려는 연구는 조직검체를 대상으로 한 국내연구 1예뿐이며 본 연구에서처럼 세포검사를 통해 얻은 각 검체 간 소세포암종의 형태학적 계측과 디지털 영상 분석으로 소세포암종의 새로운 진단 기준을 마련하려는 시도는 아직 없었다.¹³

본 연구에서는 폐암을 진단하는 각기 다른 세포검사인 세침흡인검사, 기관지세척검사, 흉수천자검사에서 각 검체별로 세포 크기 및 형태의 차이가 있을 수 있고 또한 기관지세척검체와 흉수검체의 경우 세포가 액체 내에 떠 있는 검체라는 점을 고려하였을 때 세포질의 변화가 클 것이라 생각하여 세포질을 포함한 세포의 크기 및 형태를 측정, 비교 검토하였다.

검토 결과 세침흡인검체의 경우 핵 면적은 $218.69 \mu\text{m}^2$, 핵 장축과 핵 단축의 차이는 $3.83 \mu\text{m}$ 로 기관지세척검체의 핵 면적과 핵 장

단축의 차이가 각각 $194.66 \mu\text{m}^2$ 와 $2.17 \mu\text{m}$ 였고, 흉수검체가 $177.85 \mu\text{m}^2$ 와 $2.33 \mu\text{m}$ 인 것에 비해 핵 면적은 1.1-1.5배, 핵의 장단축 차이는 1.2-1.8배 컸는데, 이는 세침흡인검체로 슬라이드를 만드는 과정에서 도말하는 과정에 의한 효과인 것으로 생각된다.

또 기관지세척검체와 흉수검체의 경우 각각 핵 둘레가 $50.07 \mu\text{m}$, $48.09 \mu\text{m}$ 이고, 핵의 장단축 차이가 각각 $2.17 \mu\text{m}$, $2.33 \mu\text{m}$ 로 세침흡인검체의 경우 핵 둘레가 $55.00 \mu\text{m}$ 이고, 장단축의 차이가 $3.83 \mu\text{m}$ 인 것과 비교하면, 장단축의 차이가 적고 둘레도 세침흡인보다 적었다. 하지만 장단축의 차이에 비해 핵 둘레의 차이가 크지 않았는데, 이는 핵 모양의 변형 가능성을 시사하는 것으로 세침흡인검체의 경우 다른 두 검체에 비해 세포의 변형이 심하지만 기관지세척검체와 흉수검체는 세침흡인검체에 비해 소세포암종 세포의 핵이 원형에 가깝고 변형이 심하지 않기 때문인 것으로 생각된다.

세포 전체 면적 비교에서는 기관지세척검체와 흉수검체의 소세포암종 세포 평균면적이 각각 $303.84 \mu\text{m}^2$ 와 $279.57 \mu\text{m}^2$ 로 세침흡인검체의 세포 전체 면적이 $271.28 \mu\text{m}^2$ 와 비교해 볼 때 각각 1.12배, 1.03배로 차이가 거의 없었다. 하지만 세포질만의 평균면적은 기관지세척검체에서 $109.18 \mu\text{m}^2$, 흉수검체가 $101.72 \mu\text{m}^2$, 세침흡인검체가 $52.59 \mu\text{m}^2$ 로 기관지세척검체와 흉수검체가 세침흡인검체에 비해 각각 2.1배, 1.9배 정도 컸다.

또 기관지세척검체와 흉수검체의 소세포암종 세포핵의 크기가 세침흡인검체보다 작았지만 세침흡인검체에 비해 세포질의 면적이 늘어나 세포전체 면적비교에서는 각 검체 사이에 차이가 크지 않았는데, 이는 기관지세척검체와 흉수검체의 경우 액체에 세포가 떠 있는 검체이기 때문에 세포질의 부종이 있을 것으로 생각한다.

이러한 핵과 세포질의 형태학적 특징들은 각 검체에서 소세포암종의 특성을 인지하는 지표로 사용될 수 있을 것이고, 세포학적 소견만으로 소세포암종을 진단하는 고전적 진단 기준 외에 세 가지 서로 다른 검체를 통해 소세포암종을 진단할 때 추가적으로 고려해야 할 사항이다.

결론적으로 본 연구를 통해 밝혀진 특징들을 잘 조합하여 소세포암종 진단을 위한 세포검사에 활용한다면 보다 더 정확한 진단을 내릴 수 있을 것이며, 이후 소세포암종의 치료계획과 예후를 예측하는 데 크게 기여할 수 있을 것이라고 생각한다.

참고문헌

- Holland JF, Frei E. Cancer medicine. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973; 1473-518.
- Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. Am J Med 1969; 46: 516-25.
- Choi CH, Carey RW. Small cell anaplastic carcinoma of lung: reappraisal of current management. Cancer 1976; 37: 2651-7.
- Choi YH, Koh JS, Park S, et al. Differential diagnosis between small cell carcinoma and adenocarcinoma of lung in fine needle aspira-

- tion cytology. Korean J Cytopathol 2006; 17: 120-5.
5. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. New York: Mosby, 2004.
 6. Spriggs AI, Boddington MM. Oat-cell bronchial carcinoma: identification of cells in pleural fluid. Acta Cytol 1976; 20: 525-9.
 7. Salhadin A, Nasiell M, Nasiell K, *et al.* The unique cytologic picture of oat cell carcinoma in effusions. Acta Cytol 1976; 20: 298-302.
 8. DeMay RM. The art and science of cytopathology. Chicago: ASCP Press, 1996.
 9. Chhieng DC, Ko EC, Yee HT, Shultz JJ, Dorvault CC, Eltoum IA. Malignant pleural effusions due to small-cell lung carcinoma: a cytologic and immunocytochemical study. Diagn Cytopathol 2001; 25: 356-60.
 10. Bedrossian CW. Malignant effusions: a multimodal approach to cytologic diagnosis. New York: Igaku-Shoin, 1994.
 11. Collin F, Salmon I, Rahier I, Pasteels JL, Heimann R, Kiss R. Quantitative nuclear cell image analyses of thyroid tumors from archival material. Hum Pathol 1991; 22: 191-6.
 12. Haroske G, Dimmer V, Friedrich K, *et al.* Nuclear image analysis of immunohistochemically stained cells in breast carcinomas. Histochem Cell Biol 1996; 105: 479-85.
 13. Kim MK, Kim CY, Jeong WY, *et al.* Quantitative nuclear characteristics of lung cancer cells using image analysis. Korean J Pathol 2003; 37: 115-20.