

## 체액 세포검사에서의 고식적 세포도말검사와 CellprepPlus® 액상세포검사의 세포학적 평가 비교

구지혜 · 이호창 · 송형근 · 한혜숙<sup>1</sup>  
이기형<sup>1</sup> · 최강현<sup>1</sup> · 이기만<sup>1</sup> · 이옥준

충북대학교 의과대학 병리학교실  
<sup>1</sup>내과학교실

접 수 : 2009년 5월 16일  
게재승인 : 2009년 9월 19일

책임저자 : 이 옥 준  
우 361-763 충청북도 청주시 흥덕구 성봉로  
410  
충북대학교 의과대학 병리학교실  
전화: 043-269-6260  
Fax: 043-269-6269  
E-mail: olee@chungbuk.ac.kr

\*이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2009-0063255).

### Comparison of Cytologic Evaluation between Conventional Method and CellprepPlus® Liquid-Based Cytology in Body Fluid

Ji Hae Koo, Ho-Chang Lee, Hyung Geun Song, Hye-Suk Han<sup>1</sup>, Ki Hyeong Lee<sup>1</sup>  
Kang Hyeon Choe<sup>1</sup>, Ki Man Lee<sup>1</sup> and Ok-Jun Lee

Departments of Pathology and <sup>1</sup>Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

**Background :** Assessment of body fluid cytology is a useful means of evaluating a metastatic tumor. Liquid-based cytology (LBC) has been developed as a replacement for the conventional Papanicolaou (CP) test. This study was performed to compare CellprepPlus® LBC with CP in cytologic diagnosis. **Methods :** Body fluid samples (n=188, including 72 peritoneal fluid and 116 pleural fluid samples) were divided equally and analyzed by both CellprepPlus® and CP. **Results :** CellprepPlus® revealed distributed thin layers of non-overlapping cells. All CellprepPlus® preparations were adequate, while 18 (9.57%) CP preparations were inadequate. The respective diagnostic rates of CellprepPlus® and CP were 75.0% and 76.1% negative, 10.6% and 6.38% atypical, 5.85% and 2.66% suspicious, and 8.51% and 5.32% malignant. Of the 58 confirmed cases, the sensitivity of CellprepPlus® and CP was 94.4% and 73.3%, respectively, and the negative predictive value was 97.2% and 87.9%, respectively. **Conclusions :** CellprepPlus® LBC has better sensitivity and negative predictive value, and produces higher quality slide preparations than CP, making it suitable as in screening of body fluid as a cytologic diagnostic tool.

**Key Words :** Body fluids; Cytology; Neoplasm metastasis

체액 세포검사는 체강으로 전이한 암종을 진단할 수 있는 유용한 검사이다. 그러나 반응성 증피세포와 종양세포를 감별하기 어려울 때가 자주 있다.<sup>1</sup> 과거에는 슬라이드 제작이 수월하다는 이유로 고식적인 세포도말검사를 많이 이용하였다. 그러나 최근 개발된 액상세포검사는 세포도말검사에 비해 표본의 질이 좋고, 자동화로 인해 검사를 용이하게 할 수 있기 때문에 점차 이용이 증가하는 추세이다.<sup>2,3</sup>

자궁목세포검사, 요세포검사 등에 대해 액상세포검사와 고식적 세포도말검사 간의 검사 유용성을 비교한 연구는 여러 차례 있었다.<sup>1,3-7</sup> Park 등<sup>3</sup>은 자궁목세포검사에서의 액상세포검사가 고식적 세포도말검사에 비해 보다 용이하게 세포를 관찰할 수 있는 반면, 판독 시간은 오히려 더 감소한다고 보고하였다. Jeon 등<sup>4</sup>은 요세포검사에서의 액상세포검사가 세포의 중첩과 건조, 혈액이나 염증으로 인한 영향이 고식적 세포도말검사에 비해 덜하

다는 결과를 보였다. 그러나 많은 환자의 체액을 대상으로 액상 세포검사와 고식적 세포도말검사와의 차이를 비교한 연구는 드물다.<sup>1</sup> 본 연구에서는 체액에서 액상세포검사와 고식적 세포도말검사를 비교하여 액상세포검사의 장점과 단점, 조직 진단과의 연관성을 알아보고 각각 검사의 특이도와 예민도를 비교해 보고자 한다.

### 재료 및 방법

본 연구는 2008년 11월부터 2009년 4월까지 충북대학교병원 병리과로 의뢰된 143명, 188예의 체액을 대상으로 하였다. 흉수가 116예, 복수가 72예이었다. 체액을 2회 이상 채취한 환자는 총 25명이었으며, 한 사람당 채취 회수는 최대 6회였다. 이 중 4

명의 환자에서 복수를 2회 이상 채취하였고, 20명의 환자에서 흉수를 2회 이상 채취하였으며, 한 명의 환자에서는 복수를 4회, 흉수를 2회 채취하였다. 모든 채취한 체액은 접수와 동시에 반으로 나눠서 액상세포검사와 고식적 세포도말검사를 시행하였다.

고식적 세포도말검사는 2,000 rpm으로 10분간 원심분리 하였다. 그 후 세포의 양이 적을 때에는 200 rpm에서 2분간 원심분리를 추가하여 제작하고 세포의 양이 많은 경우에는 직접 도말하였다. 액상세포검사는 CellprepPlus® (BIODYNE, KOREA)에서 제공하는 키트와 시약, 기구를 이용하여 한 장의 슬라이드를 만들었다. 두 가지 방법을 이용하여 제작된 슬라이드는 동일한 시간 동안 95% 에탄올을 사용하여 고정한 후 파파니콜로 염색을 하였다. 고식적 세포도말검사와 액상세포검사 슬라이드는 두 명의 세포병리사가 선별검사한 후 두 명의 병리의사가 각각 판독하였다. 판독은 액상세포검사가 먼저 이루어졌고 결과를 모른 채 고식적 세포도말검사를 판독하였다. 그 후 의견을 조율하여 최종 진단 하였다. 판독한 슬라이드는 네 가지의 진단 영역, 즉 “음성(negative)”, “비정형(atypical)”, “의증(suspicious)”, “악성(malignant)”으로 분류하였다.

검체 188예 중 58예는 체액 세포검사 외에 다른 방법으로 확진하였다. 확진은 조직검사와 해당 체액 채취 시 같이 제작한 세포블록(cell block)을 면역조직화학염색 시행 후 결정하였다. 결핵 환자이거나 결핵이 의심되는 경우 결핵균에 대한 연쇄증합

반응법(LG Life Sciences, Korea)을 시행하여 양성인 경우를 확진 예에 포함하였다. 조직검사는 가슴막, 복막, 또는 수술 중 기슴공간이나 배안공간에 노출되어있는 병터를 생검 또는 절제하여 진단한 결과를 토대로 하였다. 세포블록이나 앞에 서술한 병터의 조직진단 없이 원발 장기에만 악성 증양이 존재하는 경우에는 확진한 예에서 제외하였다. 확진은 “양성(benign)”과 “악성(malignant)”의 두 가지로 분류하였다. 고식적 세포도말검사와 액상세포검사 결과를 확진한 결과와 비교하여 검사방법의 예민도, 특이도, 양성 예측률, 음성 예측률을 분석하였다.

### 결 과

액상세포검사로 제작된 슬라이드는 지름 20 mm의 판독 구간을 보인 반면 고식적 세포도말검사는 채취된 검체의 양에 따라 도말되는 구간의 차이는 있었으나 슬라이드의 전체적 영역을 판독해야 했다(Fig. 1A, B). 두 방법 모두에서 세포가 이루는 구조는 잘 관찰되었다. 그러나 액상세포검사는 고식적 세포도말검사에 비해 악성 세포의 크기가 상대적으로 커 보였다. 또한 핵막, 핵소체가 더욱 뚜렷하게 잘 보였으며 핵염색질의 양상이 잘 관찰 되었다(Fig. 1C, D). 액상세포검사로 제작된 188예의 슬라이드는 모두 비슷한 정도의 질을 보였다. 모두 판독에 적합하였으며 세포수 부족과 건조, 혈액과 염증세포의 간섭을 받지 않았다. 그러나 고식적 세포도말검사는 18예에서 슬라이드의 질이 판독에 부적합하였다. 7예는 혈액 세포의 간섭으로 인해 판독에 부적합하였고, 이 중 1예는 액상세포검사에서 악성으로 진단하였다(Fig. 2). 6예는 염증세포에 의한 간섭, 3예는 낮은 세포 밀도, 1예는 증첩, 나머지 1예는 건조로 인한 부적합이었다. 18예 모두 액상세포검사에서 판독에 적합하였고 1예를 제외한 모든 증례가 음성 소견을 보였다(Table 1).

고식적 세포도말검사에서 음성으로 진단한 143예 중 21예를 액상세포검사에서 비정형 이상으로 진단하였다. 15예는 비정형, 5예는 의증, 1예는 악성이었다. 또한 고식적 세포도말검사에서 비정형으로 진단한 12예 중 4예만 액상세포검사에서 비정형

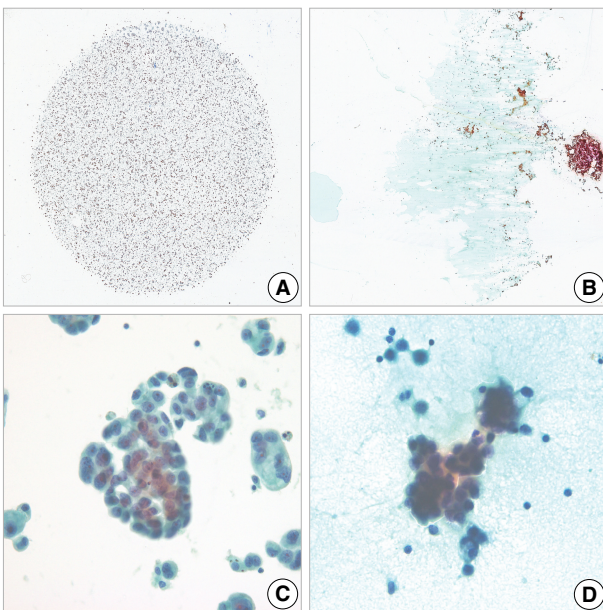


Fig. 1. Representative images of slides showing distributed cell preparations in samples prepared using CellprepPlus® and CP and identification of tumors. (A) CellprepPlus® sample displays thin and non-overlapping cell layers and a clean background in circle. (B) CP sample reveals uneven distribution of cells in all areas of the slide. Identification of tumor cells using CellprepPlus® (C) is easier than using CP (D).

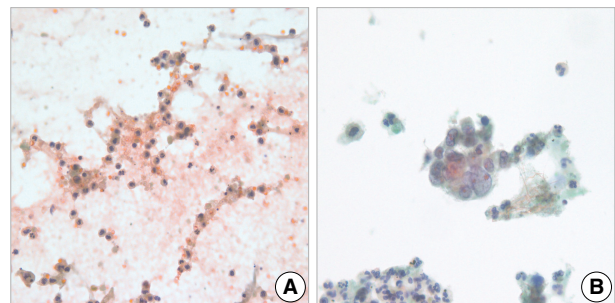


Fig. 2. Detection of malignant cells in peritoneal fluid. (A) Masking of malignant cells by blood is evident in CP samples. (B) Malignant cells are well demonstrated in CellprepPlus® samples.

으로 진단하였다. 고식적 세포도말검사서 비정형으로 진단하였으나 액상세포검사서 의증 또는 악성으로 진단한 것은 총 6예이었고, 그 중 4예는 조직검사서 악성으로 확진하였다. 또한 고식적 세포도말검사서 의증으로 진단한 5예 중 1예는 액상세포검사서 비정형으로 진단하였으나 조직검사 결과 악성으로 진단하였다. 고식적 세포도말검사서 악성으로 진단한 10예 모두 액상세포검사서에서도 동일하게 진단하였다(Table 2).

조직검사, 세포블록 혹은 분자병리검사를 이용해 흉수 116예 중 38예, 복수 72예 중 20예를 포함한 총 58예를 확진하였다. 58예 중 8예는 고식적 세포도말검사 슬라이드가 판독에 부적합하였으며, 흉수와 복수 각각 4예씩이었다. 흉수 38예 중 악성으로 확진한 예는 총 12예로, 고식적 세포도말검사 결과는 판독 부적합 1예, 음성 2예, 비정형 4예, 의증 2예, 악성 3예이었고, 액상세포검사 결과는 비정형 1예, 의증 5예, 악성 6예이었다. 흉수 38예 중 양성으로 확진한 예는 총 26예이었는데, 고식적 세포도말검사서에서는 1예, 액상세포검사서에서는 2예를 비정형으로 판독하였다. 또한 흉수에서 6예를 분자병리검사를 이용하여 결핵으로 확진하였고 이는 고식적 세포도말검사, 액상세포검사 모두 음성으로 진단되었다(Table 3). 복수 검사를 시행한 예 중 조직검사, 세포블록 혹은 분자병리검사로 확진한 예는 20예였다. 이 중 악성은 총 9예로, 이에 대한 고식적 세포도말검사 결과는 음성 2예, 비정형 1예, 의증 3예, 악성 3예이었고, 액상세포검사 결과는 음성 1예, 비정형 2예, 의증 1예, 악성 5예이었다(Table 4). 그 중

**Table 1.** Sample adequacy of body fluid using CellprepPlus® and conventional method

Diagnostic category	Conventional method (%)	CellprepPlus® (%)
Adequate	170 (90.4)	188 (100)
Negative	143 (76.1)	141 (75.0)
Atypical	12 (6.38)	20 (10.6)
Suspicious	5 (2.66)	11 (5.85)
Malignant	10 (5.32)	16 (8.51)
Inadequate	18 (9.57)	0
Dry smear	1 (0.53)	
Thick smear	1 (0.53)	
Scanty cellularity	3 (1.60)	
Obscuring inflammation	6 (3.19)	
Obscuring blood	7 (3.72)	
Total	188 (100)	188 (100)

**Table 2.** Comparison of cytologic diagnosis between CellprepPlus® and conventional method

CellprepPlus®	Conventional method				
	Inadequate	Negative	Atypical	Suspicious	Malignant
Inadequate	0	0	0	0	0
Negative	17	122	2	0	0
Atypical	0	15	4	1	0
Suspicious	0	5	3	3	0
Malignant	1	1	3	1	10

1예는 액상세포검사서 음성이었으나 세포블록의 확진에서는 악성으로 판독되어 위음성 결과가 나왔다. 해당 고식적 세포도말검사를 재검토를 한 결과 고식적 세포도말검사서에서도 음성의 결과를 얻었다. 이와 같은 결과가 나온 이유는 두 검사를 위해 채취된 검체의 양이 매우 적어 악성 세포를 관찰할 수 없었으나 세포블록 제작 시에는 다시 충분한 검체를 얻어서 악성 세포를 잘 관찰할 수 있었기 때문이었다. 흉수에서 확진한 악성 종양은 모두 전이샘암종이었으며 복수에서는 3예가 난소의 경계성 또는 악성 종양, 6예는 전이샘암종이었다. 또한 액상세포검사 검체를 이용하여 직접 면역세포화학염색을 시행하였고 그 결과 암세포에 특이성을 보이는 세포질 양성 결과를 얻었다(Fig. 3).

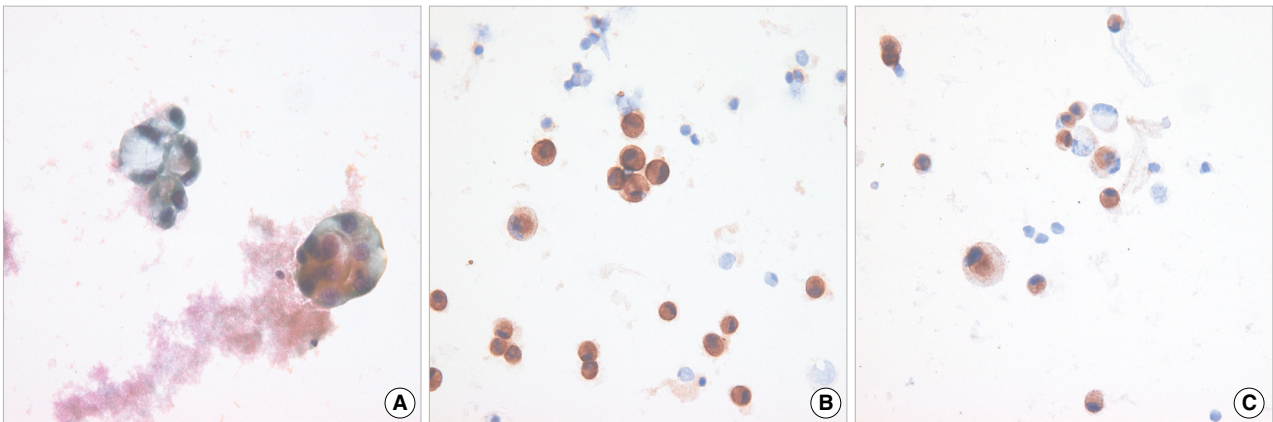
세포진단에서 비정형을 제외하고 음성을 넓은 의미의 양성으로, 의증과 악성을 넓은 의미의 악성으로 재분류하여 고식적 세포도말검사 및 액상세포검사의 민감도, 특이도, 양성 예측률과 음성 예측률을 측정하였다. 고식적 세포도말검사의 민감도, 특이도, 양성 예측률과 음성 예측률은 각각 73.3%, 100%, 100%, 87.9%

**Table 3.** Correlation of cytologic diagnosis and histologic diagnosis between conventional method and CellprepPlus® in pleural fluid

Method	Diagnostic category	Histologic diagnosis		Total
		Benign	Malignant	
Conventional	Inadequate	3	1	4
	Negative	22	2	24
	Atypical	1	4	5
	Suspicious	-	2	2
	Malignant	-	3	3
	Total	26	12	38
CellprepPlus®	Negative	24	-	24
	Atypical	2	1	3
	Suspicious	-	5	5
	Malignant	-	6	6
	Total	26	12	38

**Table 4.** Correlation of cytologic diagnosis and histologic diagnosis between conventional method and CellprepPlus® in peritoneal fluid

Method	Diagnostic category	Histologic diagnosis		Total
		Benign	Malignant	
Conventional	Inadequate	4	-	4
	Negative	7	2	9
	Atypical	-	1	1
	Suspicious	-	3	3
	Malignant	-	3	3
	Total	11	9	20
CellprepPlus®	Negative	11	1	12
	Atypical	-	2	2
	Suspicious	-	1	1
	Malignant	-	5	5
	Total	11	9	20



**Fig. 3.** Immunohistochemical results. (A) A representative cytologic sample from peritoneal fluid diagnosed as metastatic adenocarcinoma by CellprepPlus<sup>®</sup>. Immunocytochemistry detects expression of cytokeratin-7 (B) and cytokeratin-20 (C) in target cells, enabling the diagnosis of metastatic adenocarcinoma.

**Table 5.** Comparison of histological diagnosis between Cellprep-Plus<sup>®</sup> and conventional method

Histologic diagnosis	Conventional method		CellprepPlus <sup>®</sup>	
	Negative	Suspicious or Malignant	Negative	Suspicious or Malignant
Benign	29	0	35	0
Malignant	4	11	1	17
Total	33	11	36	17
Sensitivity (%)		73.3		94.4
Specificity (%)		100		100
Positive predictive value (%)		100		100
Negative predictive value (%)		87.9		97.2

이었다. 액상세포검사의 민감도, 특이도, 양성 예측률과 음성 예측률은 각각 94.4%, 100%, 100%, 97.2%이었다(Table 5).

### 고 찰

고식적 세포도말검사는 1939년 George Papanicolaou 박사에 의해 처음 소개된 이래 암의 초기 진단 방법으로 많이 사용해 왔다. 이 방법은 자궁목세포를 채취하여 유리 슬라이드 위에 얇게 도말한 후 현미경으로 관찰하는 방법이었다. 그러나 도말 과정에서 너무 두껍게 도말하면 세포가 겹쳐져서 관찰하기 힘들고, 너무 얇게 도말하면 세포수가 적어 진단율이 낮아질 가능성이 있었다. 이러한 고식적 세포도말검사의 한계를 보완한 방법이 최근에 개발된 액상세포검사이다. 액상세포검사는 크게 침전법과 여과법이 있으며 방법은 서로 다르지만 목적은 동일하다. 즉, 적혈구, 백혈구 등 관찰 대상이 아닌 불필요한 세포를 제거하고 관찰 대상인 상피세포를 선택적으로 관찰하는 것이다.<sup>6</sup> 여과법

으로는 MonoPrep<sup>®</sup>과 ThinPrep<sup>®</sup> 등이 있다. 이들은 기존의 채취기구를 이용하여 검체를 채취한 뒤 검체를 세포 보존액과 섞고 분산시켜 엉킨 세포를 풀어주고 동시에 혈액, 점액, 염증세포 등 진단에 방해가 되는 성분을 제거한 뒤 특수 필터를 통해 진단에 필요한 세포만을 선택적으로 유리 슬라이드에 얇게 도말하여 관찰하는 방법이다. 침전법은 SurePath<sup>®</sup>가 있으며 자동화 장비와 밀도시약을 사용하여 상대적으로 비중이 높은 상피세포를 원심분리를 통하여 선택적으로 분리하여 수거하는 방법이다.<sup>6</sup>

본 연구에서 이용한 CellprepPlus<sup>®</sup>는 국내에서 개발된 여과법을 이용한 액상세포검사법으로 세포를 여과할 때 진공필터장치를 이용한다. 환자로부터 표본을 채취하여 액상 고정액에 부유시키고 검사장비에 정착시킨 후 적절한 수준의 음압을 이용하여 고정액에 부유된 세포를 필터에 부착시키고 이를 슬라이드에 접촉시킴으로써 지름 20 mm의 얇은 세포층 슬라이드를 제작하는 자동화 시스템이다. ThinPrep<sup>®</sup>과 비교하였을 때 CellprepPlus<sup>®</sup>는 자궁목세포검사, 체액세포검사 및 요세포검사에서도 슬라이드 질의 뚜렷한 결함이 나타나지 않았고, 진단의 민감도, 특이도 등에서 80% 이상을 보였으며, 면역세포화학검사에도 이용할 수 있다는 보고가 있었다.<sup>2</sup>

체액 세포검사뿐 아니라 자궁목세포검사, 요세포검사에서도 고식적 세포도말검사에서 액상세포검사로 전환하는 기관이 많이 늘고 있으며 이에 대한 연구가 진행중이다. Lee 등<sup>5</sup>은 요세포검사에서 액상세포검사가 고식적 세포도말검사에 비해 예민도, 특이도 및 정확도가 월등히 높지는 않았지만, 모든 슬라이드가 판독에 적절하여 고식적 세포도말검사에 비해 높은 판독적절성을 보였다고 보고하였다. 가래세포검사에서 액상세포검사는 고식적 도말세포검사에 비해 슬라이드 질이 우수하고 악성 세포를 감별하는 데 우월하다는 연구가 있었다.<sup>8</sup> 그러나 체액에서 고식적 세포도말검사와 액상세포검사를 비교한 연구는 현재까지 매우 적다.

본 연구에서 고식적 세포도말검사와 액상세포검사의 예민도

는 각각 73.3%와 94.4%이며 특이도는 모두 100%였다. 또한 음성 예측률은 87.9%와 97.2%, 양성 예측률은 모두 100%를 보였다. 본 연구의 결과는 두 검사 사이에 예민도, 특이도 등이 실제로 거의 차이가 없다는 이전 연구와 달리 액상세포검사가 고식적 세포도말검사에 비해 예민도와 음성 예측률이 더 높았다.<sup>5</sup> 또한 두 방법으로 제작한 슬라이드의 판독 적절성은 분명한 차이가 있었다. 액상세포검사로 제작한 슬라이드는 세포가 마르는 것을 방지하여 세포의 형태를 잘 유지하였고, 균일하게 세포를 슬라이드에 붙여서 세포 중첩이나 적은 세포수로 인해 판독이 부적절한 경우를 다수 극복하였다. 또한 적혈구나 염증 세포 등에 의한 간섭을 최소화하여 비정형세포를 구별하기 쉽도록 하였다. 그러나 가래 또는 자궁목세포검사와는 달리 체액에서 두 검사간 도말 면적의 차이가 적었기 때문에 면적으로 의한 판독 시간에는 큰 차이가 없었다.

본 연구는 체액세포검사에서 액상세포검사가 고식적 세포도말검사에 비해 높은 예민도와 음성예측률을 보였다. 또한 액상세포검사가 슬라이드 질을 향상시켜 판독에 부적절한 슬라이드 수를 감소케 함에 따라 재검사를 줄임으로써 비용대비 효과를 증가시킬 수 있었다. 또한 액상세포검사 후 남은 검체에서 필요에 따라 면역조직화학염색이 가능하였다. 그러므로 체액세포의 선별검사로써 액상세포검사가 고식적 세포도말검사를 대체할 수 있는 방법이라고 결론지을 수 있다.

## 참고문헌

1. Moriarty AT, Schwartz MR, Ducatman BS, *et al.* A liquid concept-do classic preparations of body cavity fluid perform differently than ThinPrep cases? Observations from the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in nongynecologic cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1716-8.
2. Koh JS, Cho SY, Ha HJ, Kim JS, Shin MS. Cytologic evaluation of CellPrep<sup>®</sup> liquid-based cytology in cervicovaginal, body fluid, and urine specimens: comparison with ThinPrep<sup>®</sup>. *Korean J Cytopathol* 2007; 18: 29-35.
3. Park JM, Lee JG, Suh IS. Clinical efficacy of manual liquid-based cervicovaginal cytology preparation: comparative study with conventional Papanicolaou test. *Korean J Cytopathol* 2005; 16: 10-7.
4. Jeon YK, Kim OR, Park KW, Kang SB, Park IA. Liquid-based cytology using MonoPrep2<sup>™</sup> system in cervicovaginal cytology: comparative study with conventional Pap smear and history. *Korean J Cytopathol* 2004; 15: 33-9.
5. Lee S, Park JH, Do SI, *et al.* Diagnostic value of urine cytology in 236 cases; a comparison of liquid-based preparation and conventional cytopspin method. *Korean J Cytopathol* 2007; 18: 119-25.
6. Park JM, Jang JW, Lim SY, Lee JG, Suh IS. Evaluation of the manual method of liquid-based uterine cervicovaginal cytology-by the manual method based on SurePath<sup>™</sup> methodology. *Korean J Cytopathol* 2004; 15: 86-91.
7. Choi YD, Han CW, Kim JH, *et al.* Effectiveness of sputum cytology using ThinPrep<sup>®</sup> method for evaluation of lung cancer. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 167-71.