

## 체강액의 세포학

국립암센터 병리과

홍 은 경

### The Cytopathology of Body Cavity Fluid

Eun Kyung Hong, M.D.

Department of Pathology, National Cancer Center Hospital

논문접수 : 2008년 8월 11일  
논문수정 : 2008년 8월 18일  
게재승인 : 2008년 8월 25일

책임저자 : 홍 은 경  
주 소 : (410-769) 경기도 고양시 일산동구 정발산로 111 국립암센터 병리과  
전 화 : 031-920-1739  
팩 스 : 031-920-1369  
E-mail address : hongek@ncc.re.kr

Cytologic examination of the body cavity fluid is very important because the specimens represent a significant percentage of nongynecologic samples and this cytologic examination may be the first, best or only chance for making the diagnosis of an underlying malignancy. The purposes of body cavity fluid examination are to correctly identify cancer cells and if possible, to identify the tumor types and primary sites when presented with unknown primary tumor sites. The most important basic differential diagnosis is that of benign and reactive disease vs malignant disease. Reactive mesothelial cells are a consistent population in body cavity fluid, and these are the most versatile cells in the body. Due to the specific environment of the body cavity, the exfoliated reactive mesothelial cells may show significant morphologic overlap with the morphology of cancer cells. With a focus on the differential points between reactive mesothelial cells and metastatic adenocarcinoma cells, the practical diagnostic approaches, the diagnostic clues and the pitfalls to achieve a correct diagnosis are presented in this review.

(*Korean J Cytopathol* 2008;19(2):72-85)

**Key Words :** Body cavity fluid, Cytopathology, Mesothelial cell, Metastatic carcinoma

## 서 론

체강내에 체액이 고이는 경우는 매우 다양한 양성 및 악성 질환에서 질병의 경과 중 발생하게 되고, 이러한 체액은 별 도구나 장비가 없어도 쉽게 주사기를 삽입하여 천자할 수 있으므로 체강액의 세포학적 검사는 비부인과 세포검사 중 매우 빈번하게 이루어지는 검사의 하나이다.

체강액의 세포학적 검사의 대상이 되는 체액은 세포 성분이 많은 삼출액(exudate)이고 간혹 전신성 홍반성 낭창

이나 류마토이드 녹막염, 결핵성 녹막염 등 내과적인 전신 질환에서 진단 가능한 비교적 특이한 세포학적 소견을 보이는 경우가 있으나 체강액의 세포학적 검사의 첫번째 목적은 암세포를 검출하는 것이다.

체강에서 발생하는 극히 소수의 원발 종양이 체강액 내에 암세포를 탈락시키지만 임상에서 경험하는 거의 대부분의 경우는 전이성 암에 의한다. 인체의 암중 신경계 종양을 제외하고는 거의 모든 악성 종양이 체강내로 전이할 수 있고, 체강액에서의 암세포의 출현은 진단된 병기로 전신

으로 파급된 진행성 종양을 의미하므로, 치료방침을 정하고 예후를 판정하는데 결정적인 역할을 할 수 있다. 대개 원발병소가 진단된 후 질병의 경과 중 체강내 삼출액이 발생하고 체강내 종양의 침범 유무를 결정하기 위하여 체강액의 세포 검사를 시행하게 되므로 원발병소의 병리 소견에 대한 제검토와 임상병력, 치료 유무 등에 대한 사전 정보를 갖고 판독에 임해야 한다. 그러나 약 1/3의 환자에서는 원발 병소가 밝혀지지 않은 상태에서 체강내 삼출을 첫 증상으로 발현하므로 가장 먼저 진단적인 검사로 체강액 세포검사를 시행하게 될 수 있고 세포학적 검사가 형태학적 진단을 내릴 수 있는 첫 번째 또는 유일한 기회가 될 수도 있고, 최종 진단이 될 수도 있어 세포학적 진단의 중요도가 매우 높은 검사방법이다.<sup>1,3</sup> 원발병소가 불명인 상태에서 암세포를 인지하는 경우 그 암세포의 형태학적 조건을 잘 판독하고 임상 정보를 잘 활용하면 원발병소를 찾을 수 있는 정보를 제공해 줄 수도 있으며, 이것이 체강액의 세포검사의 두 번째 목적이기도 하다.

인체에서 발생하는 거의 모든 악성 종양이 체강내로 전이할 수 있지만 빈도상 거의 대부분이 샘암종이므로 여기에서는 샘암종과 이와 감별이 필요한 종양을 위주로 기술하기로 한다.

## 1. 체강 (Body cavity)

우리 몸의 체강은 흉강(pleural cavity), 심강(pericardial cavity), 복강(abdominal cavity)이 있으며, 체강은 하나로 이어져 있는 두 개의 층, 즉 흉벽이나 복벽에 붙어있는 얇은 장막(벽측 장막, parietal layer)과 폐, 심장, 복부 장기의 내장층(visceral layer) 사이의 공간을 의미하나 실제로 정상 상태에서는 5~10um 정도의 간격을 가지고 있고 체액은 이 두 층의 장막이 적실 수 있을 정도의 소량(흉강 5~10 ml, 심강 1 ml, 복강 50 ml)이 존재하고 있다.<sup>4</sup> 이 장막은 체강 쪽으로 향하여 중피세포(mesothelial cell)가 한 층으로 피복되어 있고 그 아래 성근 섬유성 층으로 구성된 얇은 막이며, 두 개의 층은 서로 이어져 있으므로 막힌 공간을 형성하고, 매우 다양한 양성 및 악성 질환에서 이 공간 내에 액체가 고이게 된다. 체액이 고이면 체강이 진정한 의미의 공간이 되며 많은 양의 체액의 천자가 가능하게 된다. 체액이 오랜 기간 고이게 되면 피복된 중피세포가 자극을 받아 증식하게 되고, 체강액 내로 탈락하게 된다. 따라서 세포 성분이 많은 삼출액에서는 거의 예외없이 중피세포가

존재하며 이 중피세포가 체강액의 세포 검사에서 가장 기본이 되는 세포이므로 슬라이드 검경시 가장 먼저 파악해야 한다. 그러나 중피세포는 여러 종류의 자극에 매우 민감하게 반응하여 그 형태학적 변화가 매우 광범위하므로 체강액 세포검사의 위양성은 대부분 암세포와 구분하기 힘든 정도의 이러한 중피세포의 변화에 기인한다. 체강액 세포 검사에 기본이 되는 중피세포의 반응성 변화를 잘 인지하는 것이 체강액의 세포검사를 잘 판독할 수 있는 지름길이다.<sup>1</sup>

## 2. 체강액 세포검사

### 1) 체강액에서 보일 수 있는 양성 세포

비종양성 체강삼출액에서 중피세포 외에도 조직구, 림프구를 위시한 여러 종류의 백혈구 등이 출현할 수 있으며, 이중 중피세포는 체강액의 세포 검경에 중심이 되는 세포이다.

#### (1) 비반응성 중피세포 (Non-reactive mesothelial cell)

정상상태에서 체강을 피복하고 있는 중피세포를 의미하며, 조직 절편에서도 뚜렷이 관찰되지 않는다. 얇은 한 층으로 피복되어 있고 자극을 받지 않고 탈락되지 않으므로 세포학적 검사에서 관찰되지 않는 세포이다. 단지 복강세척액검사에서 정상적으로 피복된 중피세포층이 물리적으로 탈락되므로 단층의 판상 배열로 관찰될 수 있다. 이때 세포는 둥글거나 난원형의 핵을 갖는 약 15~20um 크기의 다각형의 세포로 관찰된다. 핵은 중앙에 위치하고 작으며 균질한 염색질을 갖고 핵소체가 있으나 뚜렷하지 않다(Fig. 1). 세포 검경시 이러한 세포가 날개로 흩어지지 않고 단층의 판상 배열을 하게 되면 체강 세척액 유무를 반드시 확인해야 한다.

#### (2) 반응성 중피세포 (Reactive mesothelial cell)

중피세포가 자극을 받게 되면 증식을 하게 되고 단일 세포로 또는 군집을 이루어 체강내로 탈락하므로 체강액 검사에서 거의 항상 관찰되며 세포 도말 검경시 가장 먼저 파악해야 하는 세포이다. 반응성 중피세포가 되면 그 크기가 매우 다양해지며 평균 25um(15~30um) 정도의 크기이나 50um에 달하는 큰 세포를 형성하기도 한다. 통상 중앙에 위치하는 둥글거나 난원형의 큰 핵과 비교적 뚜렷한 핵소체를 갖는다. 염색질은 비교적 균일하게 분포되어 있으며

세포질은 청색으로 중앙부가 진하고 변연은 세포 가장자리가 미세융모로 인해 뚜렷하지 않게 보인다(Fig. 1). 세포가 둘 이상 모이게 되면 이런 미세 융모로 인하여 세포간 창(intercellular window)을 형성한다. 이핵 및 다핵세포형성이 흔하고 이는 변성에 의한 세포질의 융합에 기인한다. 큰 공포를 함유하여 핵을 밀고 있으면 signet ring cell과 유사한 모양을 보인다. 이러한 다양한 형태학적 변형 때문에 체강액에 전이한 암세포와 매우 닮아 감별이 힘들고 체액세포검사 관독에 어려움을 초래하게 된다.

중피세포는 증식을 하여 접착력이 좋은 세포 집단을 형성하며 세포구 (cell ball)나 유두상 모양을 보이기도 하며 특징적으로 변연이 울퉁불퉁하게 보인다. 세포질이 다른 세포를 둘러 싸고 있는 cell-in-cell의 형태도 흔히 관찰된다(Fig. 1).<sup>1</sup>

세포학적 검경시 비정형성의 세포를 관찰하게 되면 다

음과 같은 3가지 경우 중 하나를 감별해야 한다.<sup>4</sup>

- Carcinoma vs Reactive mesothelium
- Reactive Mesothelium vs Mesothelioma
- Carcinoma vs Mesothelioma

실지로 대부분의 검경에서 첫 번째 감별이 가장 빈번하고 또한 가장 중요하다. 그러므로 반응성 중피세포를 암세포로 오진하지 않기 위해서는 중피세포의 다양한 형태학적 스펙트럼을 잘 이해하는 것이 무엇보다도 중요하다. 그러나 반응성 중피세포가 매우 광범위한 형태학적 변화를 보여 상당 부분 암종세포와 형태학적으로 겹치는 부위가 있어, 면역세포화학 검사, 전자현미경 검사, 종양 표지자 검사 등의 보조적인 검사가 필요한 경우가 허다하다.

다양한 질환에서 중피세포의 반응성 변화가 악성 세포와 매우 유사하게 보일 수 있다. 그러나 기본적인 중피세포

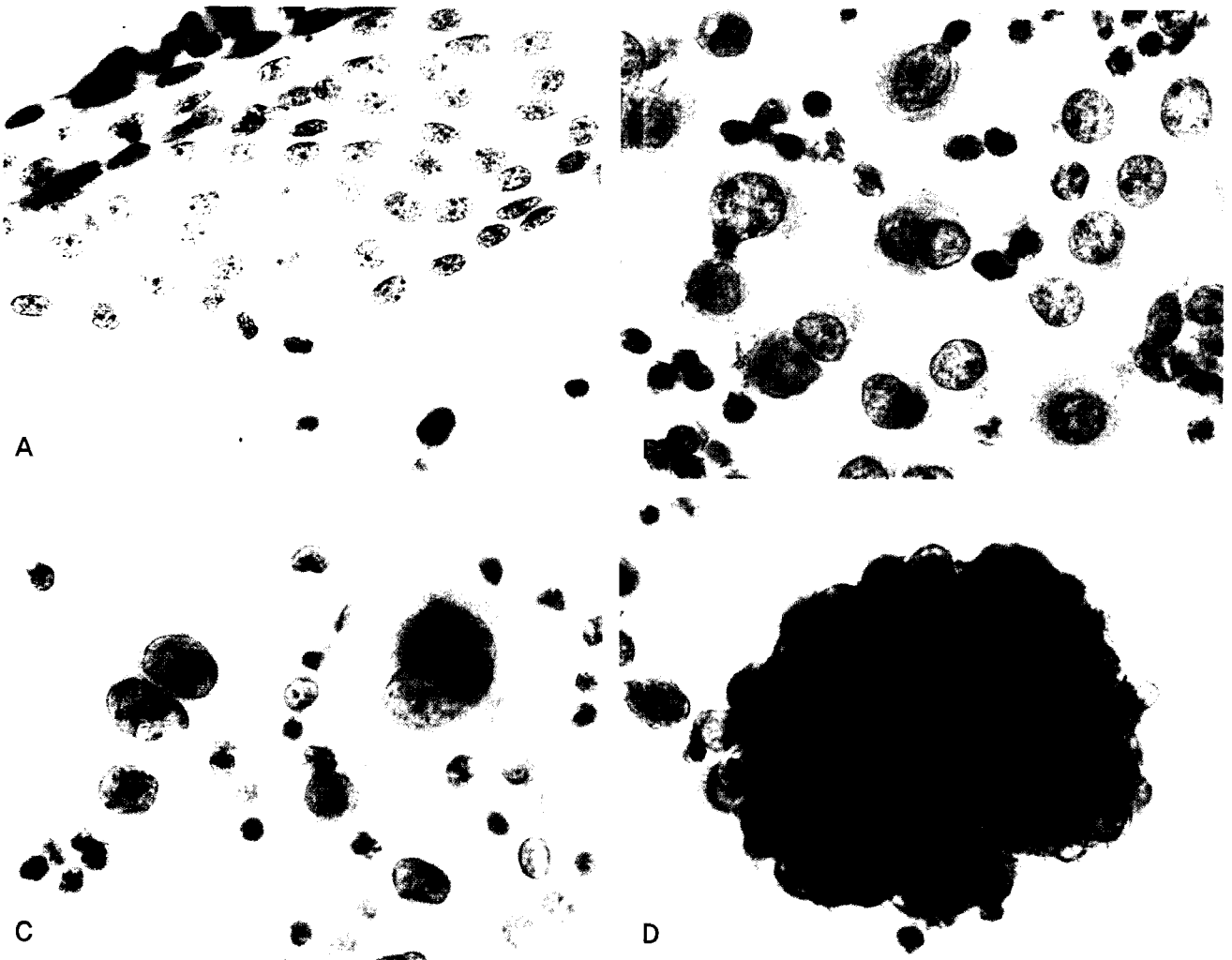


Fig. 1. Cytologic features of monolayered sheet of non-reactive mesothelial cells (A) and reactive mesothelial cells (B-D). Reactive mesothelial cells show abundant dense cytoplasm with frayed margin and vacuolation(B). Bi- or multinucleation(C) and proliferation sphere formation(D) are common.(Papanicolaou stain).

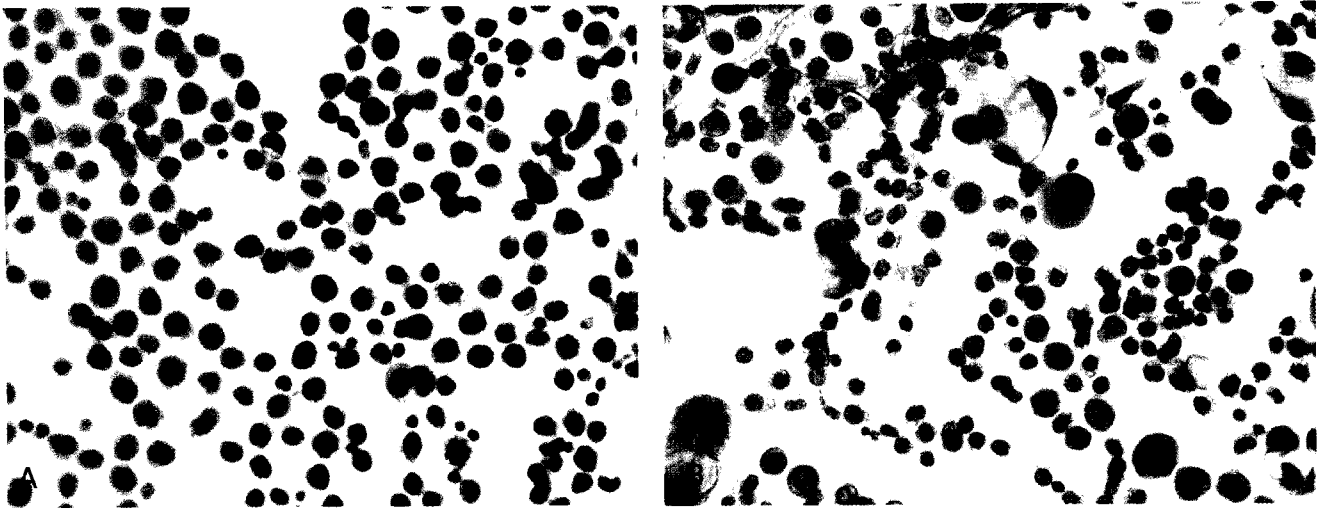


Fig. 2. The smear patterns of malignant serous effusion. It may be monomorphic population(A) or dimorphic population(B). (Papanicolaou stain).

의 모양을 유지하고 있으므로 세포의 기원을 파악하게 되면 크게 어렵지 않을 수 있다.

**(3) 조직구**

조직구가 경우에 따라 체강액에 매우 많이 출현할 수 있고, 그 크기와 모양이 중피세포와 유사하므로 감별이 어려울 수 있다. 조직구는 접착력이 없으므로 낱개로 도말되고 핵이 특징적으로 함몰이 있어 콩팥모양이며 세포의 가장자리에 위치하고 핵소체가 뚜렷하지 않다. 세포질은 연푸른 색으로 희미하나 대개 공포를 함유하고 있다. 중피세포가 변성에 의해 세포질내 큰 공포를 갖고 있을 경우 매우 유사한 모양을 보이나 모두 양성세포이므로 이 두 종류의 세포를 정확히 감별할 필요는 없다. 간혹 공포가 매우 커서 핵을 완전히 변연부로 밀게 되면 점액을 함유하는 샘암종세포와 감별해야 한다.

**(4) 혈액에서 유래된 세포들**

림프구, 중성구, 호산구, 호염기구, 형질세포, 거대핵세포 등이 출현할 수 있으며 형태학적 소견은 다른 세포학적 도말과 다르지 않다. 이중 림프구의 경우 도말의 대부분을 차지하면서 균일한 모양을 보일 때 악성 림프종의 가능성을 염두에 두어야 한다.

**2) 체강액 세포 검사시 주의점**

체강액의 세포검사에서는 다음과 같은 점을 항상 염두에 두고 관독해야 한다.<sup>1,4</sup>

**(1) 체강액의 암세포는 원발 병소의 암세포와 그 모양이 다를 수 있다.**

체강액 내에 있는 세포는 조직에서 탈락되어 체액에 부유하고 있는 상태이므로 표면장력을 최소화하기 위하여 대개 둥근 모양을 취한다. 또한 삼출액은 영양소가 풍부하여 탈락된 상태로 생존 및 증식이 가능하므로 전반적으로 진한 핵을 갖고 세포구 (proliferation sphere)의 형태가 흔하다. 반응성 중피세포가 암세포와 감별이 어려운 이유가 이러한 체강액의 특수성에 기인한다.

**(2) 도말세포가 one cell population 인지 two cell population 인지 파악한다(Fig. 2).**

체강액이 오래 고이게 되면 거의 예외없이 중피세포의 증식이 일어나므로 암세포와 더불어 대부분 상당히 많은 양의 중피세포가 동반되어 있다. 중피세포와 형태학적 소견이 뚜렷이 다른 비정형 세포의 세포군(foreign cells)이 있는지 유무를 파악한다.

만약 세포학적 소견이 한 종류의 세포로 생각이 되면 비정형성 여부에 관계없이 반응성 중피세포 증식을 가장 먼저 생각해야 한다. 그러나 아주 드물지만 악성 중피종이거나, 중피세포가 거의 없이 중피세포를 닮은 암세포가 존재할 경우 도말에 한 종류의 세포군만 관찰될 수 있다.

**(3) 세포군집에서의 특정 유형 파악 (Pattern recognition)<sup>5</sup>**

암세포가 군집으로 탈락할 경우 특정 조직학적 형태를

Table 1. Common primary sites of malignant serous effusions

Pleural effusion		Ascites		Pericardial effusion	
M	F	M	F	M	F
Lung	Breast	GI tract	Ovary	Lung	
Lymphoma/ leukemia	Female genital tract	Pancreas Prostate	Breast Uterus	Breast	
GI tract	Lung	Lymphoma/ leukemia	GI tract	Lymphoma/leukemia	
GU tract	Lymphoma/leukemia GI tract		Lymphoma/ leukemia		

형성하고 있다면 이러한 군집의 유형을 파악하여 암의 조직학적 유형을 판단할 수 있다. 특히 전이암의 원발 병소를 모를 때 이 접근방법이 매우 유용할 수 있다.

**(4) 정확한 임상 병력을 확보한다.**

암세포가 관찰될 때 임상 병력을 확보하여, 원발 병소의 세포와 비교 관찰하는 것이 꼭 필요하며, 원발 병소가 밝혀지지 않은 경우, 환자의 임상 병력과 영상 소견을 검토하는 것이 필요하다. 체강액이 고이는 부위에 따라 호발 원발암의 종류가 다르므로 이를 참조하면 판독에 많은 도움을 받을 수 있다(Table 1).

**(5) 되도록 cell block을 만들어 판독에 도움을 받도록 한다.**

체강액의 세포 검사에서 세포 블록을 제작하는 것이 여러모로 유리하다. 세포 도말의 형태학적 유형을 확인할 수 있고 특수염색, 면역조직화학염색 등 보조검사를 시행하여 진단에 도움을 받을 수 있기 때문이다.

**3) 체강액 세포검사의 비정형성 세포가 출현할 때 일반적인 접근 방법**

**(1) 체강액에 비정형세포가 있으나 다음과 같은 이유로 확실하지 않을 때**

- 반응성 중피세포와 형태학적으로 겹치는 악성 종양
- 비정형세포가 너무 적거나 변성이 심할 때
- 전이성 암의 세포 형태가 양성 세포와 감별이 어려운 조직학적 유형일 때

이러한 경우 세포학적 분석만으로 진단에 도달하기 어려우므로 세포블록을 제작하여 특수 염색, 면역조직화학

염색 등의 보조 검사를 시행하여 비정형 세포가 중피세포인지 아닌지 도움을 받도록 한다. 그러나 세포 블록이 제작되지 않았다면 암세포 의심의 진단을 하고 재검사를 유도하도록 한다 (Fig. 3A). 암세포가 존재하는 삼출액은 매우 빠르게 축적되므로 검사물을 쉽게 다시 얻을 수 있다.

**(2) 악성이 확실한 세포가 출현할 때**

확실한 악성 세포가 출현할 때 역시 중피세포 유무를 감별하는 것이 제일 중요하다. 만약 중피세포라고 판단이 되면 악성 중피종의 가능성이 있으므로 세포블록을 이용하여 면역조직화학 검사를 시행하고, 조직을 얻어 확진한다. 중피세포가 아닌 경우 원발병소가 진단된 경우 원발병소와 형태학적 비교를 하여 진단하고, 만약 원발병소가 불명이거나 원발병소와 형태학적 소견이 다른 경우 임상 병력을 참조하고, 면역조직화학염색검사를 시행하고, 유형파악 접근 방법을 동원한다(Fig. 3B)

**3. 체강액내 악성 종양의 세포학적 소견**

체강액내 악성세포가 출현하면 전이성 암 특히 샘암종의 경우가 거의 대부분이나 어떠한 유형의 암이라도 악성 삼출액을 유발할 수 있다. 원발성으로 발생하는 암으로는 악성 상피성 중피종과 원발성 삼출성 림프종 (primary effusion lymphoma)이 있다. 여기서는 전이성 암과의 감별이 어려운 악성 중피종만 언급하기로 한다.

**1) 악성 중피종 (Malignant mesothelioma)**

체강을 피복하는 장막에서 기원한 중피종양은 매우 다양한 조직학적 유형을 보여 그 분류가 복잡하지만 체강내 삼출액을 유발하고 암세포가 체강내에서 관찰되는 경우는

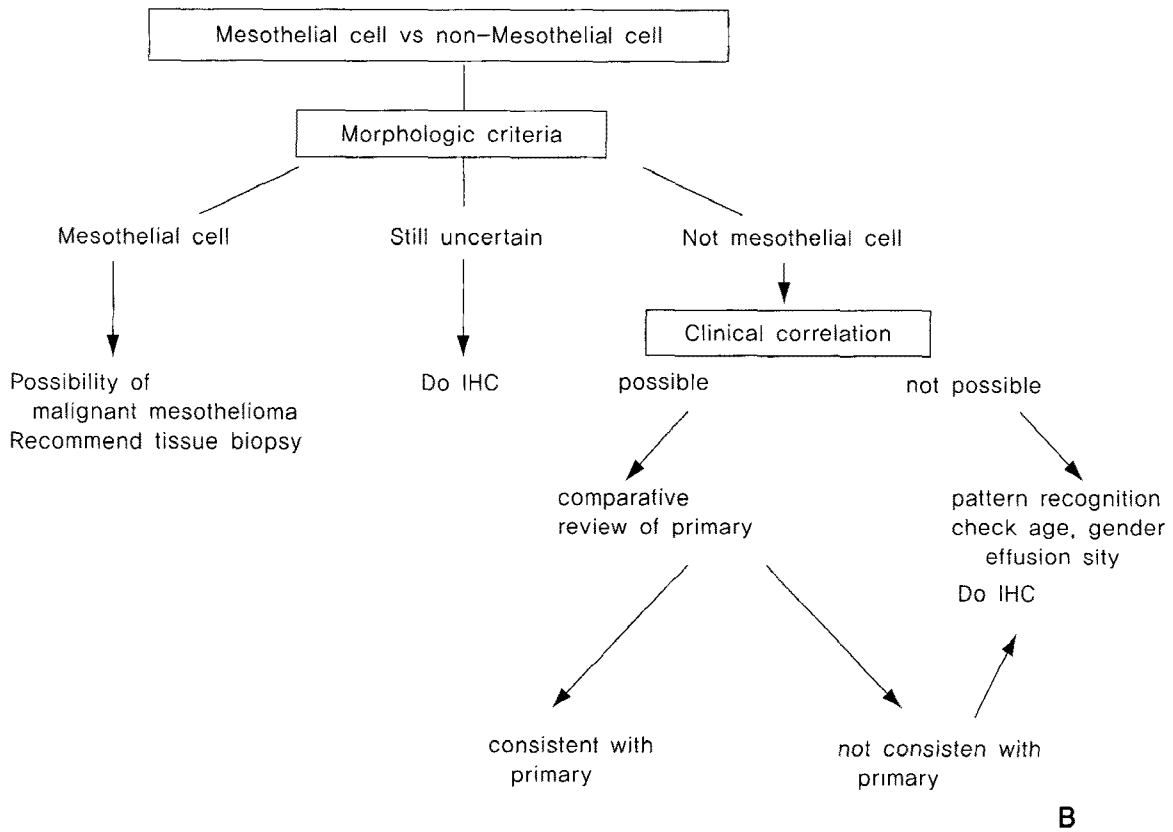
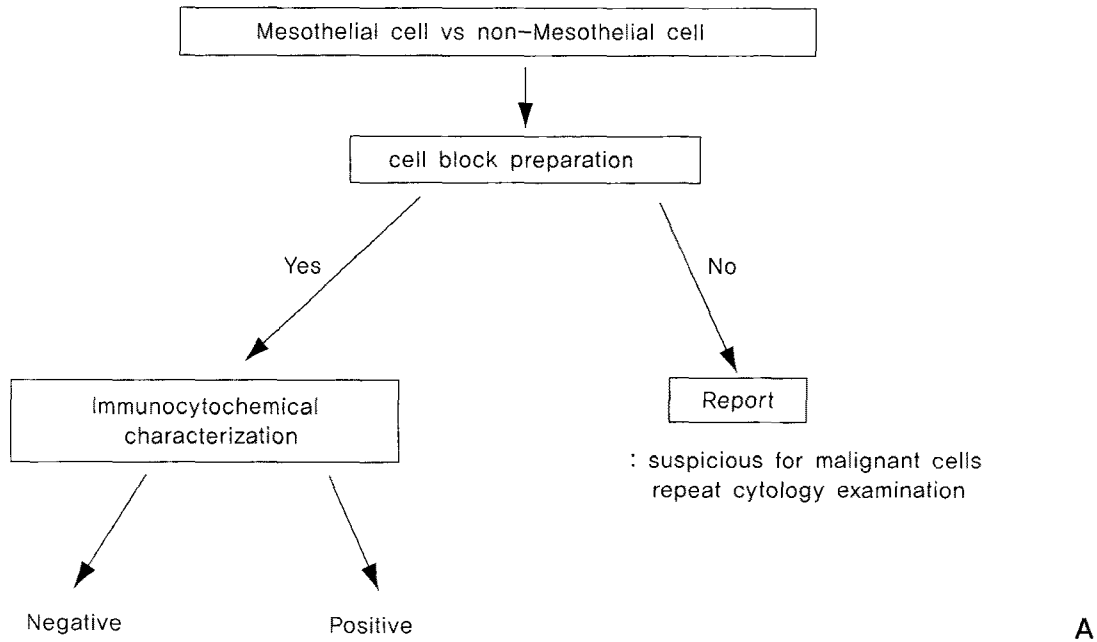


Fig. 3. Diagnostic approaches when atypical cells are present in the body cavity fluid. Atypical cells equivocal for malignant cells(A) and atypical cells unequivocal for malignant cells(B).

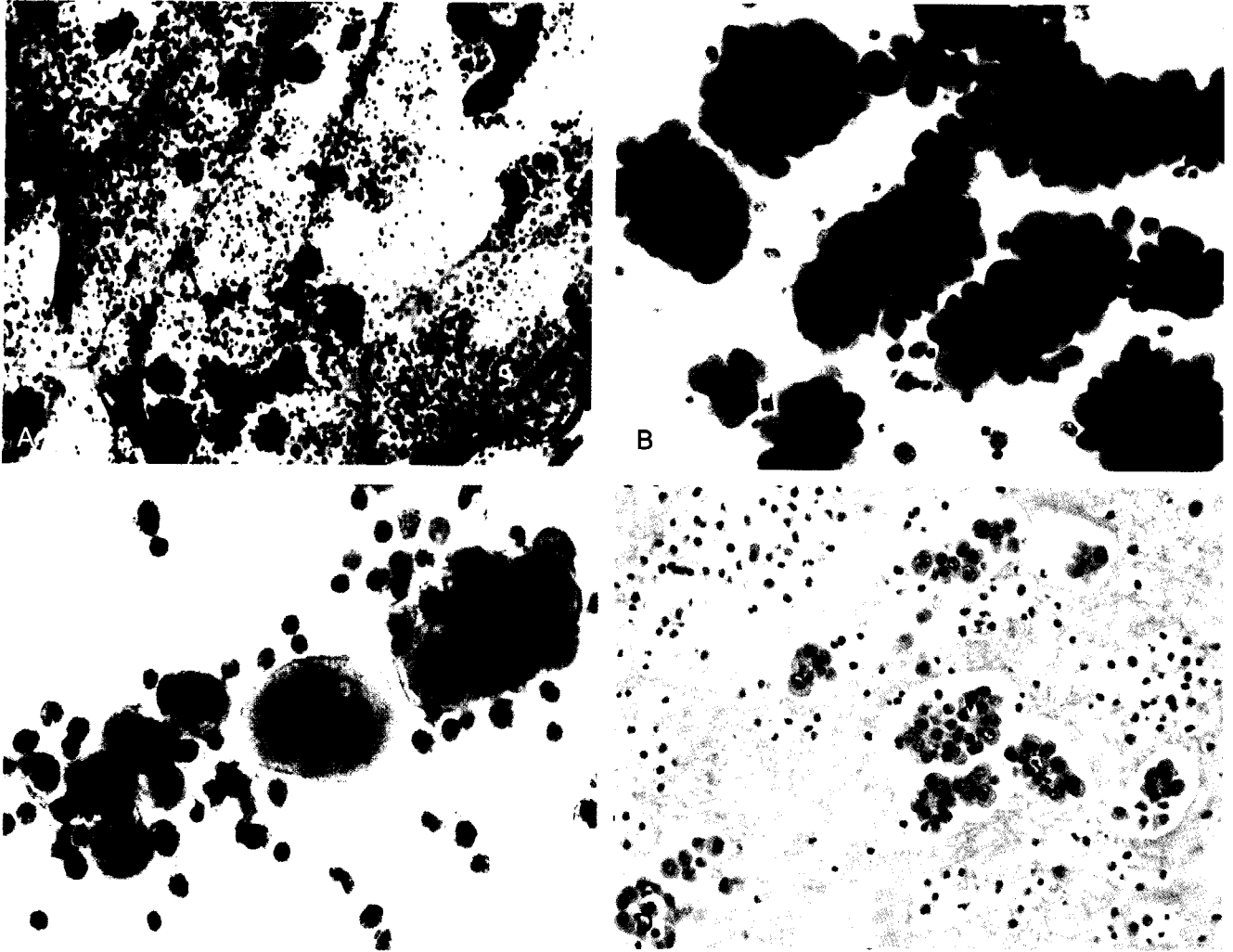


Fig. 4. Cytologic features of malignant mesothelioma. It shows highly cellular smear with numerous singly scattered cells and irregular cellular clusters in the smear(A). The clusters retain multiknobby appearance of mesothelial cells(B) and individual cancer cells show abundant dense endoplasm of mesothelial cell(C).(A-C; Papanicolaou stain). For confirmation of diagnosis, immunohistochemical stains can be applied in this cell block(D; H&E ).

상피세포성 악성 중피종에 국한되어 있다. 여기서 악성 중피종이라 함은 이 상피세포성 중피종을 일컫는다. 악성 중피종은 매우 세포 성분이 풍부한 삼출액을 유발하고, 도말상 유난히 많은 세포 군집 및 낱개로 도말된 세포를 관찰할 수 있다(Fig. 4). 군집도 매우 크기가 커서 수백개의 세포가 모여 형성하기도 한다. 이 종양 역시 기본적인 중피세포의 모양을 유지하지만 확실한 세포학적 악성을 보이는 세포가 출현한다. 그러나 분화도에 따라 악성도가 다르므로 세포도말내에서 종양세포와 반응성 중피세포를 구분하기가 쉽지 않다. 반응성 중피세포와 더불어 확실한 악성의 조건을 만족하는 세포가 출현하고 반응성 중피세포와 같이 다핵세포 형성, cell-in-cell 배열, 세포질내 공포, 세포질 변연부 수포, 변연부가 울퉁불퉁한 매우 큰 세포집단 (대개 50개 이상) 등의 소견을 모두 만족시킬 경우 세포학적으로 진단

이 가능하다(Fig. 4). 그러나 반응성 중피세포의 형태학적 스펙트럼이 매우 광범위하므로 이를 감별하는 것은 매우 어려울 수 있다. 또한 악성 중피종은 그 빈도가 매우 드물고 대부분 흉강에서 발생하나, 악성 흉강 삼출액의 1% 미만을 보이므로 가능한한 모든 악성 종양의 경우를 배제한 후 고려해야하며, 임상적인 소견을 참조하고 반드시 조직검사로 확진이 필요하며, 거의 모든 예에서 면역조직화학검사 등으로 증명해야만 진단이 가능하다. 따라서 세포학적 소견 외에도 임상적으로 다른 원발병소의 존재를 완전히 배제해야만 가능하므로 진단하기 매우 어려운 종양이라 할 수 있다. 반응성 중피세포, 악성 중피종, 샘암종의 세포학적 소견을 Table 2에 요약하였다.

**Table 2.** Distinguishing cytologic features of reactive mesothelial cells, malignant mesothelioma and metastatic adenocarcinoma

Reactive mesothelium		Mesothelioma	Adenocarcinoma
Cellularity	Variable	high	variable
Edge	berry-like, scalloped	same	smooth contour with hard edges
Papillae	rare	may be	may be
Acinar	-	may be	common
Cell sheets	may be	rare	-
Multinucleated	sparse	frequent	may be
Nuclei	round, smooth	enlarged, round, smooth	irregular
Nucleoli	may be prominent	macronucleoli	prominent
N/C ratio	low	low	high
Cytoplasm	abundant, dense	same	variable, not dense
Cytoplasmic border	fuzzy	fuzzy	sharp

**2. 전이성 암 진단을 위한 암세포의 형태학적 분석 (Cell & Pattern analysis)**

대부분의 악성 삼출액은 전이성 종양을 의미하므로, 원 발병소가 불명인 경우에 다음과 같은 세포학적 접근 방법으로 암의 조직학적 유형을 진단할 수 있다.

**1) 단일 세포의 형태학적 분석**

**(1) 세포의 크기**

암의 유형에 따라 암세포의 크기가 각기 다르므로 크기로 조직학적 유형을 일부 나누어 볼 수 있다. 체액에서 기본이 되는 중피세포를 기준으로 정하여, 중피세포 보다 큰 세포를 대세포, 중피세포와 비슷한 크기를 중간 세포, 중피세포보다 작은 세포를 소세포로 분류하면 대략 다음과 같은 유형을 나눌 수 있다(아래도표 참조).

이중 중피세포와 비슷한 크기를 갖는 세포가 반응성 중피세포와 가장 감별이 어려우며, 악성 체액을 유발하는 빈도가 매우 높은 암들이 여기에 속하고 있어 체강액의 세포 검사의 난이도를 짐작하게 한다.

**(2) 세포의 모양**

앞에서 기술하였듯이 체강액 내 암세포는 거의 둥근 모양을 취하므로 모양을 단서로 하기에는 어려움이 있다. 그러나 간혹 길쭉하거나 기괴한 모양을 가진 세포가 출현하는 경우 거의 예외 없이 암세포일 수 있다. 예를 들어 긴 원주 모양의 세포가 책상배열을 보일 때 대장의 선암종을 의심할 수 있고, 방추상 세포의 모양을 유지하면 육종의 가능성을 생각할 수 있다.

**(3) 세포질내 물질(Fig. 5)**

세포질내 함유한 물질을 파악하여 세포의 유형을 알아낼 수 있다. 세포질내 keratin 형성이 있으면 편평 세포암종, 점액성 공포가 있으면 샘암종, 사종체가 관찰되면 갑상선의 유두상 암종, 난소의 장액성 샘암종, 폐의 샘암종 및 유두상 악성 중피종 등을 생각할 수 있다. 샘암종에서 점액생산이 과도하여 팽창된 공포를 형성하는 signet ring cell은 위나 간혹 유방의 소엽성 암종에서 관찰되나 중피세포에서도 변성의 과정 중 큰 공포를 형성할 수 있으므로 주의를 요한다. 악성 흑색종에서 흑색소를 관찰할 수 있으면 진단적이다. 세포질 내에 황문을 관찰되면 황문근 육종을 진단할 수 있다.

대 세포	중간 세포	소 세포
Mesothelioma	Carcinoma of breast	Malignant lymphoma
Various Carcinomas	lung	Childhood malignant tumors
Malignant melanoma	stomach	Small cell carcinoma
Sarcoma	pancreas	Lobular carcinoma of breast
	prostate	Carcinoid/Islet cell tumor
		Carcinoma of stomach



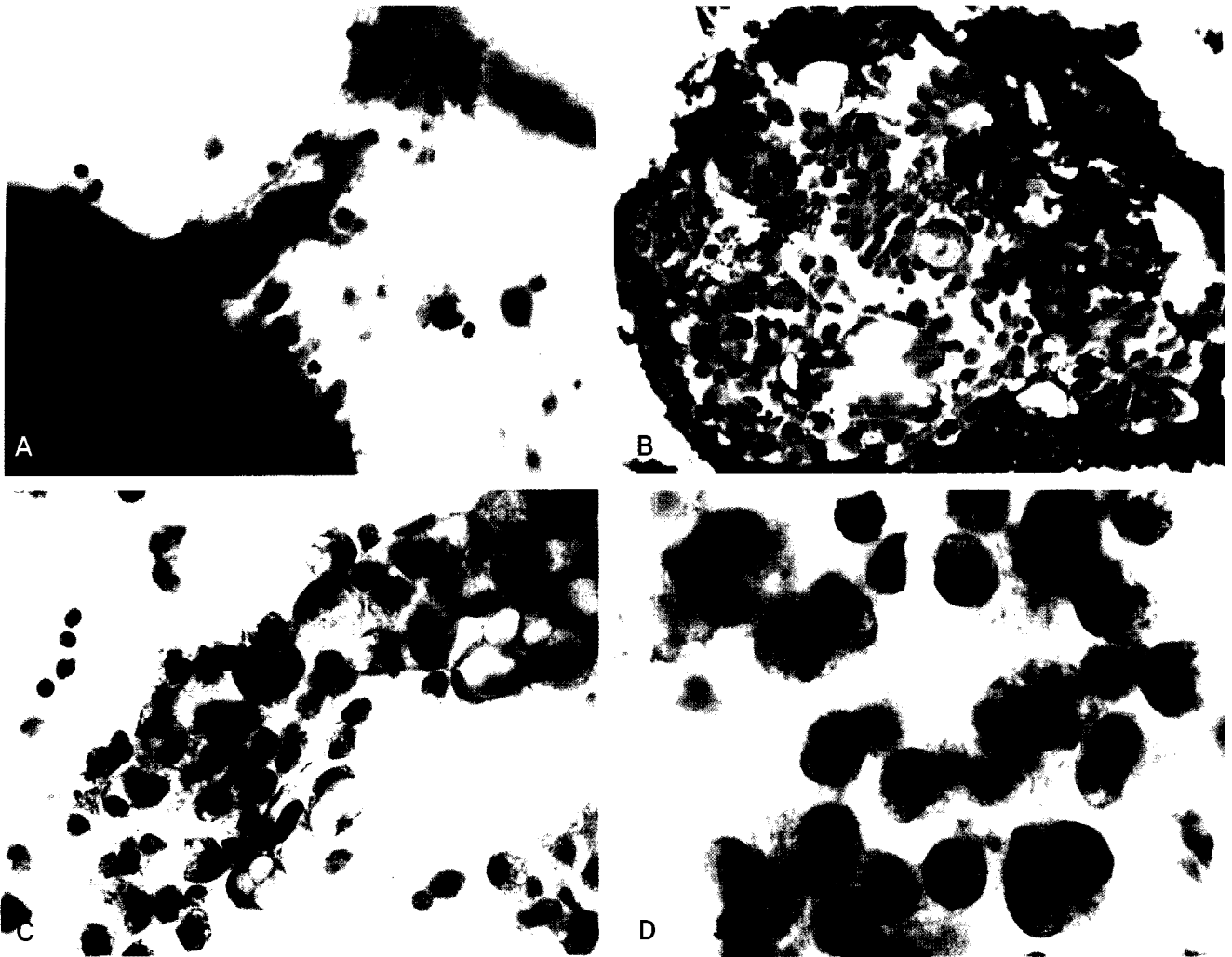


Fig. 5. Various intracytoplasmic materials, clues for histologic typing. These can be cytoplasmic keratin of squamous cell carcinoma(A), psammoma bodies in papillary tumor(B ; H&E ), cytoplasmic mucin of signet ring cell carcinoma(C) or cytoplasmic melanin of malignant melanoma(D).(A, C, D; Papanicolaou stain).

2) 세포군집의 특정 유형 파악 (Pattern recognition)

군집을 이룬 세포의 집단을 잘 분석하여 전이성 암의 조직학적 유형을 유추할 수 있다.

(1) 삼차원의 큰 세포집단 (proliferation sphere, cannon ball, solid cell ball)

체강액 내로 탈락된 접착력이 있는 세포가 증식을 하면서 중앙에 간질 조직이 없이 크고 단단하게 공모양으로 증식된 세포가 중첩되면서 배열하는 양상으로 그 변연이 비교적 부드럽고 변연의 세포가 중심을 향해 배열한다(Fig. 6A). 반응성 중피세포에서 암세포에 이르기 까지 다양한 질환에서 나타나나 주로 암세포에서 흔히 관찰되는 소견이다. 특히 유방의 관암종, 폐암종, 난소암종, 상피성 중피종, 소화세포암종에서 흔히 관찰된다. 암세포가 탈락되어 오랜

동안 체강액내에 부유하고 있을 때 특히 잘 관찰된다. 반응성 중피세포가 삼차원의 세포집단을 만들 수 있으므로, 항상 중피세포 집단을 먼저 감별하고 암세포 유무를 판별해야 한다.

(2) 유두상 구조 (papillary formation)(Fig. 6B)

유두상 배열을 보이는 종양이 체강액에 떨어져 나올 때 중앙에 섬유혈관속을 갖는 유두상 구조를 보일 수 있다. 세포는 중심 섬유속에 수직으로 배열하는 양상을 보인다. 사중체를 동반하는 유두상 구조가 보일 때 난소, 갑상선, 폐 샘암종 등을 고려할 수 있다. 흔히 체강액에 떨어져 나온 세포 집단이 슬라이드 제작과정에서 서로 융합되어 마치 유두상 배열을 하는 것처럼 보일수도 있으며(pseudo-papillary pattern), 이는 실제로 유두상 구조를 가진 종양

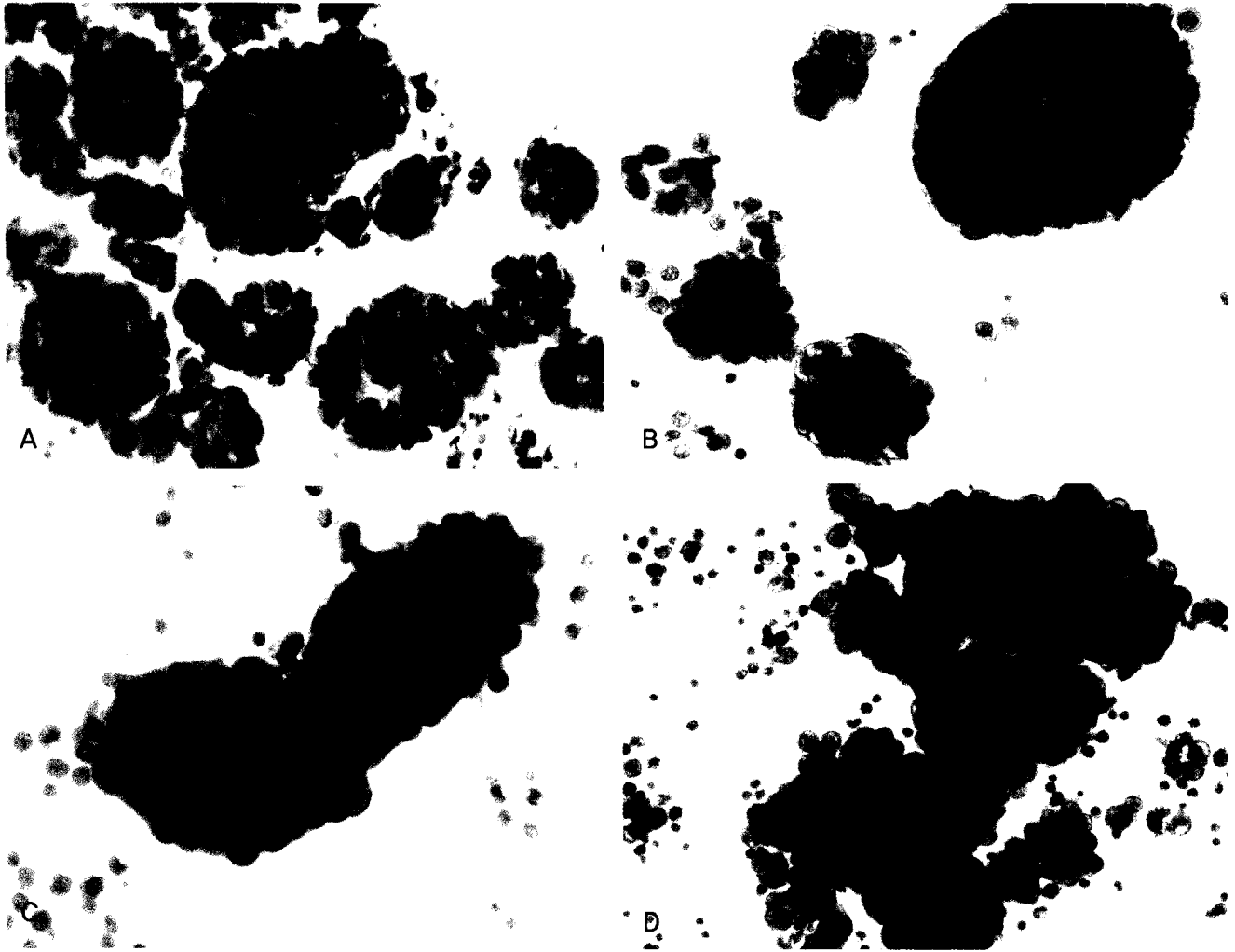


Fig. 6. Commonly found cellular aggregates in the smear of body cavity fluid, Ball-like cellular aggregates without fibrovascular cores (proliferationsphere or cell ball (A and B)), papillary structure with fibrovascular core (C), or pseudopapillary structure by adhesion of more than two cell balls (D) can be seen. (Papanicolaou stain).

을 의미하는 것이 아니므로 주의를 요한다.

### (3) 세포의 일렬 배열

(single-file or Indian file pattern) (Fig. 7A)

세포가 한 줄로 배열하는 양상으로 세포간의 연결이 전자현미경 상으로도 확인된다. 이런 배열을 보이는 종양으로는 유방의 소엽성 암종, 관암종, 폐의 소세포 암종이 유명하다. 이런 경우 핵의 변조 (nuclear molding)도 관찰된다. 드물게 위나 난소암종에서도 관찰된다.

### (4) 선방 구조 (acini/glands) (Fig. 7B)

중양에 내강을 갖고 주위로 세포가 배열하는 양상은 샘암종의 특징적인 구조이고 다양한 장기의 샘암종에서 관찰되며 악성 중피종에서도 관찰된다.

### (5) 복막의 가성 점액종

(Pseudomyxoma peritonei) (Fig. 7C)

복수에 상당히 많은 양의 점액을 함유하고 있는 경우로 점액을 생산하는 양성 및 악성 종양이 복강내에 있는 경우로 난소나 충수돌기가 원발인 경우가 제일 많다. 이때 많은 양의 점액이 도말되고 이러한 도말 배경 내에 소수의 점액 함유 상피세포의 집단을 관찰할 수 있다.

### (6) 단독세포 유형 (Single cell pattern) (Fig. 7D)

악성 림프종을 위시한 조혈세포성 종양의 세포가 군집을 이루지 않고 단독세포로 흩어져 도말되는 특징을 갖는다. 상피세포성 종양 중 분화가 나쁜 유방, 위, 신장, 전립선 암종 등도 세포 집착력이 떨어져 단독세포로 도말되기도 한다. 저분화도의 편평세포 암종, 악성 흑색종도 같은 양상

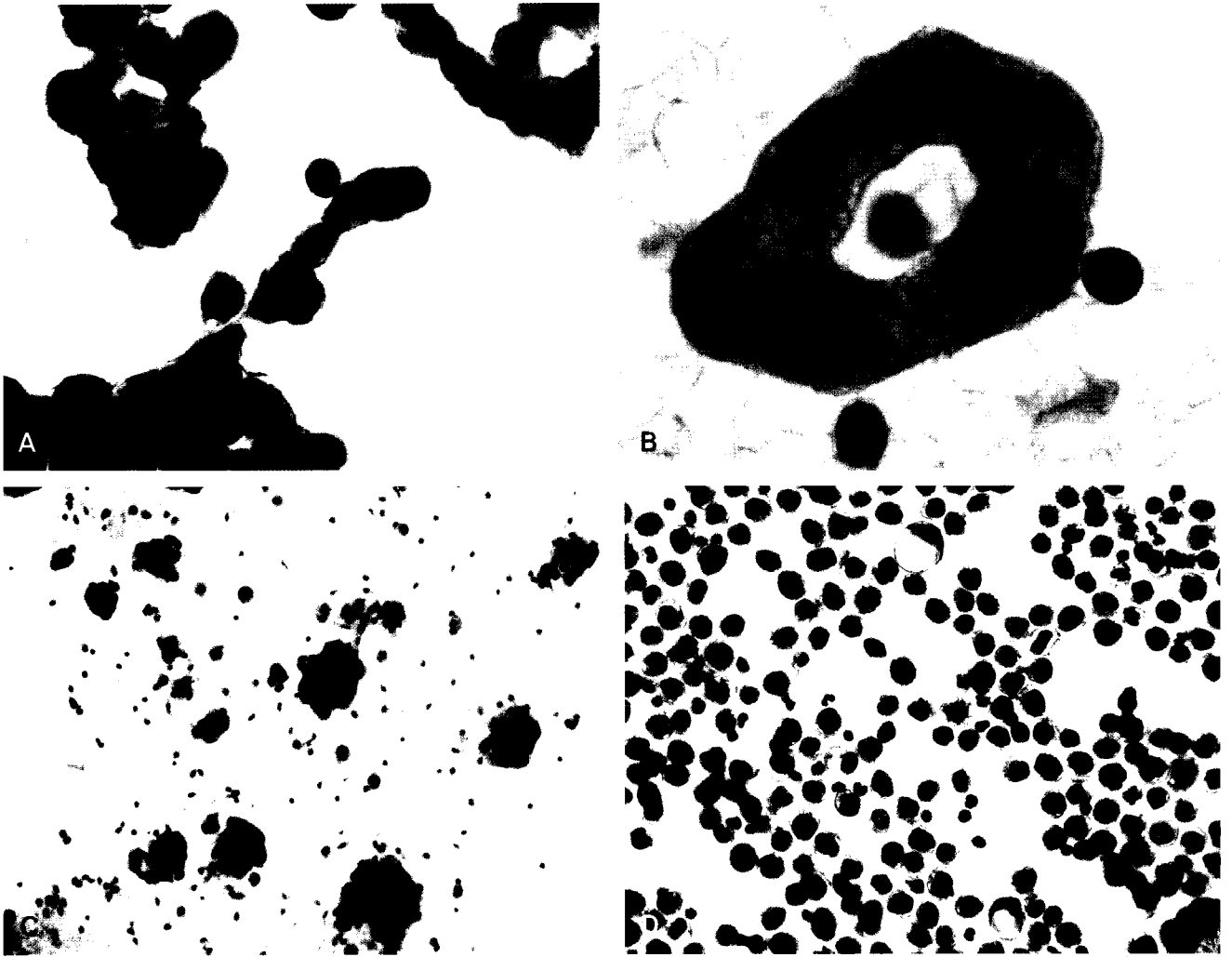


Fig. 7. Diverse cellular patterns in the smear of body cavity fluid, Indian-file pattern shows single row or chain of cancer cells(A), Acinar arrangement of cancer cells shows central luminal structure(B). In pseudomyxoma peritonei, abundant mucinous materials can be smeared in the background(C). Not only hematolymphoid malignancy but poorly differentiated carcinoma can show pre-dominantly scattered isolated cells due to poor cohesion(D).(Papanicolaou stain).

을 보인다.

### 3) 오진의 위험을 초래할 수 있는 세포학적 소견

앞서 언급된 바 있지만 체강액의 세포도말을 판독할 때 다음과 같은 점을 항상 염두에 두고 판독해야 오진을 피할 수 있다.!

#### (1) 표면장력과 관련된 세포의 변화

탈락되어 체액내에 부유하고 있는 세포는 표면장력을 줄이기 위해 둥근 모양으로 변형이 되므로 특히 육종에서 보이는 방추상 세포를 체액 도말에서는 찾아보기 힘들다.

#### (2) 부적절한 표본 제작과정

기본적인 언급이지만, 표본의 모음, 보관, 고정, 도말, 세포 블럭 제작, 염색 등의 모든 과정에서 적절하게 처리되지 않으면 세포의 변형이 일어나 진단에 어려움을 초래할 수 있다.

#### (3) 반응성 중피세포의 형태학적 스펙트럼

체강액 세포검사에서의 위양성은 대부분 반응성 중피세포의 비정형성을 악성세포의 비정형성으로 인지하여 진단 되기 때문이다. 중피세포는 자극을 받았을 때 인체 세포중 가장 그 모양이 다양하게 변할 수 있는 세포로 형태학적으로 악성 세포와 어느 정도 겹치는 부위가 있어 세포학적 소견만 갖고는 감별이 어려울 때가 매우 많다. 특히 원발병소

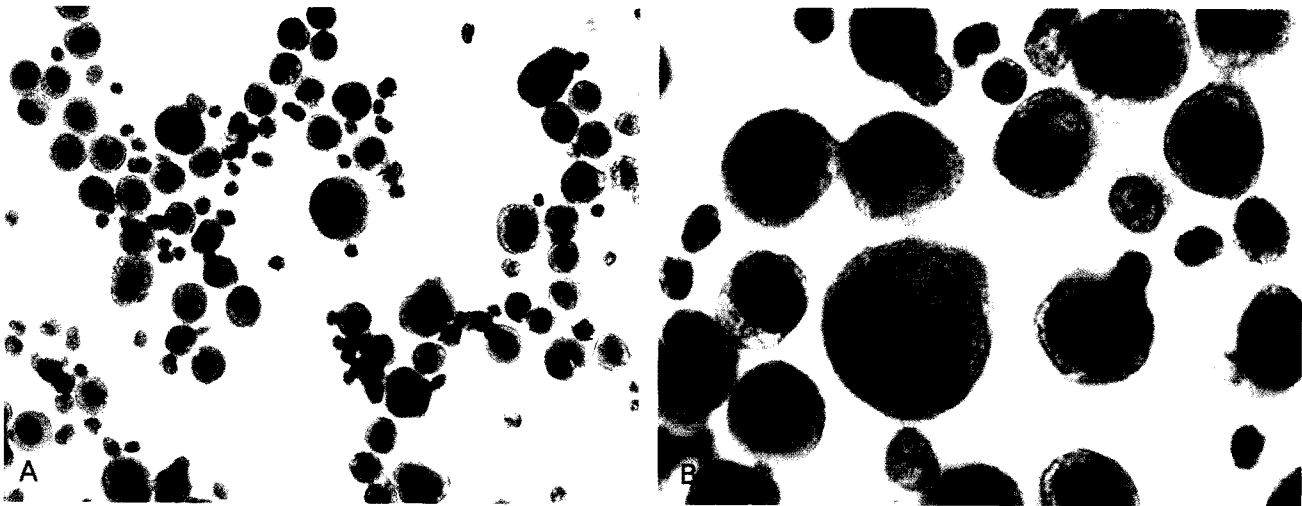


Fig. 8. Atypical reactive mesothelial cells. Even in benign process, reactive mesothelial cells can have morphologic features quite similar to those of malignant cells, leading to false positive diagnosis.(Papanicolaou stain).

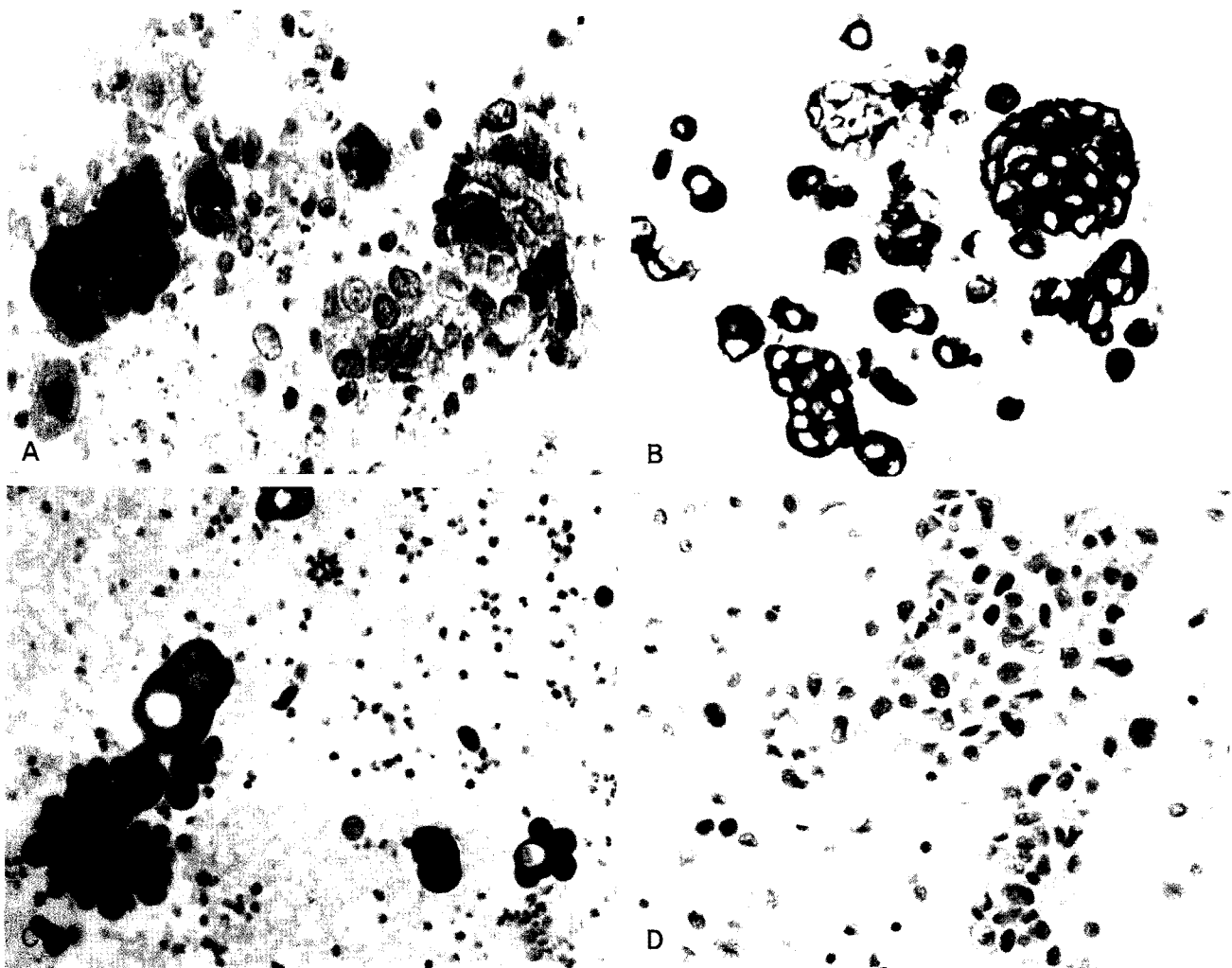


Fig. 9. Immunohistochemical stains of the cell block preparations, Calretinin(A) and CK5(B) are frequently used mesothelial cell markers and MOC 31(C) is frequently used epithelial cell marker. Site specific markers, such as TTF-1(D), are very helpful to detect primary site of metastatic carcinoma. (Immunohistochemical stain).

불명인 상태로 체강액에서 최초로 암진단을 하게될 때 더욱 주의를 요한다(Fig. 8).

#### (4) 세포 증식과 관련된 소견

체강액은 영양소가 풍부한 세포 배양액과 같은 역할을 하므로, 탈락된 세포가 체강액내에 부유한 상태에서 증식하고 성장하므로 중피세포와 같은 양성 세포도 증식하여 공모양의 삼차원의 세포 군집을 형성한다(proliferation sphere). 이렇게 탈락되어 증식하는 세포구는 삼출액이 오랜 동안 진행되었을 때 특히 잘 나타난다. 또한 증식하는 세포이므로 유사분열의 소견이 관찰되고, 진한 핵과 뚜렷한 핵소체를 가져 악성세포로 오인하기 쉬운 변화를 가져온다.

#### (5) 변성에 의한 변화

탈락된 세포는 증식하기도 하지만 변성에 의해서도 핵이 농축되어 진하게 관찰될 수 있다. 세포질내 변성에 의한 공포가 형성되어 샘암종의 분비물로 오인하기 쉽다. 이러한 변성은 체내에서도 진행될 수 있지만 체강액 표본을 실온에 방치하였을 때에도 일어날 수 있으므로 되도록 신속하게 표본제작을 하는 것이 좋다.

#### (6) 드물게 관찰될 수 있는 소견들<sup>1,6</sup>

비교적 드물게 관찰되므로 진단에 어려움을 초래할 수 있는 소견들로 만성 염증성 병변시 매우 많은 양의 림프구가 도말되면 악성 림프종이나 소세포로 분류되는 소아암 등의 종양으로 오진할 수 있고, 반대로 악성 림프종의 형태학적 소견이 다양하게 보이면 반응성 림프구로 오진할 수 있으므로 조심해야하며, 이런 경우 세포 블록을 이용하여 면역염색을 반드시 시행하고 진단하는 것이 좋다. 암세포가 매우 많을 경우 중피세포가 관찰되지 않을 수 있는데, 이때 한 종류의 세포로 도말되고, 만약 그 암세포의 형태학적 비정형성이 뚜렷하지 않을 때 양성 도말로 오인할 수 있다. 형태학적 비정형성이 뚜렷하게 인지되더라도 비교할만한 중피세포가 없는 경우 진단이 매우 어려울 수 있다. 사중체나 양성의 세포로 이루어진 유두상 구조가 양성 질환의 경우에서도 관찰되므로 진단시 염두에 두어야한다.

#### 체액세포검사의 보조검사

체강액의 세포검사에서는 앞에 언급한 내용들을 숙지하더라도 실지로 많은 예에서 형태학적 소견만으로 진단에

이르기 힘든 경우가 많다. 체강액 세포검사의 정확성은 여러 논문을 종합하면<sup>2,6,7</sup> 진단민감도는 58.2%, 특이도는 97%, 양성예측율 99.7%, 음성예측율 80%로 악성 체액에서 암세포를 진단하지 못하는 경우가 많음을 알 수 있다. 그러나 이외에도 세포학적 소견만으로 진단이 어려운 영역이 있어 5%의 악성 체액이 암세포 의심으로 진단되고 있어 진단정확도를 높이기 위해 진단적인 보조검사가 필요한 실정이다. 진단적인 보조검사중 면역세포화학검사가 현재 가장 유용하게 사용되고 있으며, 암이 의심되는 경우 세포 블록을 제작하도록 하고, 만약 세포 블록이 제작되지 않았을 경우 세포 검사를 반복하여서라도 확실한 근거를 갖고 진단에 임하는 것이 좋다. 악성 체액의 경우 빠른 시간 내에 다시 축적이 되므로 재검사를 시행하는 것이 더 좋은 방법이다. 전이암의 경우 생검으로 확진하는 방법의 민감도가 세포검사보다 훨씬 떨어지므로 조직검사 보다는 세포학적 검사가 더 좋은 진단방법이라고 할 수 있다.

#### 1. 면역세포화학검사

반응성 중피세포와 전이성 샘암종의 감별을 위해 현재 가장 많이 쓰는 방법이 면역세포화학검사이다. 여기에 부위특이항원을 이용하면 원발장기를 비교적 용이하게 예측할 수도 있다. 매우 다양한 상피세포 표지자와 중피세포 표지자가 보고되어있으나 아직 이 두 종류의 세포를 감별할 만한 완벽한 표지자는 없으므로 대개 여러 종류의 상피세포 및 중피세포 표지자를 이용하여 적어도 두 개 이상의 표지자가 양성이고, 다른 세포 표지자가 두 개 이상에서 음성일때 비교적 정확하게 진단할 수 있다. 염색은 도말, 액상 세포 도말, 세포 블럭 등을 이용할 수 있으나, 세포 블럭을 이용하는 것이 가장 좋은 방법이다.

흔히 사용하는 상피세포 표지자로는 monoclonal CEA, Ber-EP4, MOC-31, B72.3, Leu-M1 등이 있으며 여기에 부위특이 항원으로 폐암종은 TTF-1, 대장암은 CDX2와 villin, 전립선암은 PSA나 PAP, 유방암은 GCDFP-15, mammoglobin, ER 및 PR, 간암은 HepPar-1, 갑상선은 thyroglobulin 등을 추가하여 염색할 수 있다. 중피세포 표지자로 calretinin, CK5/6, HMBE-1, thromobomodulin, mesothelin, WT-1, D2-40 등이 사용되고있고 이중 calretinin, CK5/6, WT-1, D2-40 등이 흔히 사용되는 표지자이다(Fig. 9). 최근 발표한 연구에 의하면 중피세포 표지자로 calretinin과 desmin이 CK5/6나 WT-1 보다 유용하며, 또

다른 연구에서는 상피세포 표지자로 MOC-31, 중피세포 표지자로 D2-40와 calretinin을 사용하여 분석한 결과 샘암종의 진단민감도와 특이도가 각각 99%, 100%로 보고한 바 있다.<sup>9,10</sup>

## 2. 다른 보조검사

다른 보조검사로 그 빈도는 떨어지지만 전자현미경 검사, 유세포 분석, 세포형태계측, AgNOR 검사, FISH, PCR 검사 등이 있다. 그러나 이러한 검사법들은 경비와 시간이 많이 들고, 간혹 샘암종과 구분이 명확하지 않은 경우도 있다. 앞으로 단점을 보완한 좀 더 간편하고 비용효율적인 검사법이 개발되고 있으므로 앞으로 그 활용도가 늘어나리라 생각된다.

## 결 론

체강액의 세포검사는 검사실에서 매우 빈번하게 이루어지는 검사이지만 다른 부위의 세포 검사와 달리 조직 생검을 통한 확인이 거의 불가능하므로, 세포학적 진단이 최종 확정 진단에 되는 경우가 많아 환자의 치료 및 예후 판정에 결정적인 영향을 미치게 되므로 세포학적 진단의 중요도가 매우 높은 검사법이다. 그러므로 체강액의 세포학적 소견을 잘 숙지하는 것이 필요하다.

체강액에서 암세포를 검출하기 위해서 체강의 특수성을 잘 이해하고, 체강액에 존재하는 반응성 중피세포의 형태학적 스펙트럼을 파악하는 것이 판독의 첫 걸음이다. 또한 임상병력을 숙지하고, 전이성 암의 진단을 위해 원발병소의 조직 및 세포학적 소견을 재검토하는 것이 필수적이며, 원발병소가 불명인 경우 체강액에 나타나는 암세포의 특징적인 조직학적 유형을 유추할 수 있는 세포학적 패턴을 이

해하고, 경우에 따라서는 진단의 정확도를 높이기 위해 면역세포화학검사 등의 보조검사를 시행하도록 한다.

## 참 고 문 헌

1. Shidham VB, Atkinson BF. *Cytopathologic Diagnosis of Serous Fluids*. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007
2. Motherby H, Nadjari B, Friegel P, Kohaus J, Ramp U, Bocking A. Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn Cytopathol* 1999;20:350-357.
3. Wilbur DC. *Body cavity fluid examination: Problem patterns and their resolution*, Syllabus, 2006 College of American Pathologists.
4. Churg A, Cagle PT, Roggli VL. *Tumors of the serosal membranes*. AFIP atlas of tumor pathology. 4th series, Fascicle 3, 2006
5. Pereira TC, Saad RS, Liu Y, Silverman JF. The diagnosis of malignancy in effusion cytology: A pattern recognition approach. *Adv Anat Pathol* 2006;13:174-184.
6. Moriarty AT, Stastny J, Volk EE, et. al. Fluids-Good and Bad Actors. Observation from the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in nongynecologic cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:513-518.
7. Gibas ES, Ducatman BS. *Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates*. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007, pp119-44.
8. Mohanty SK, Dey P. Serous effusions: diagnosis of malignancy beyond cytomorphology. An analytic review. *Postgrad Med J* 2003;79:569-574.
9. Choi S, Kang MS. The diagnostic utility of mesothelial markers in distinguishing between reactive mesothelial cell and adenocarcinoma cells in serous effusions with cytopspin preparation. *Korean J Cytopathol* 2006; 17:108-115.
10. Choi YD, Kim JH, Kim G et al. Immunocytochemical panel for distinguishing between adenocarcinomas and reactive mesothelial cells in effusion cell blocks. The Proceedings of the 22th Annual Spring Meeting of the Korean Society for Cytopathology, 2008, p39.