

<붙임 4>

기관고유연구사업 최종보고서							
연구분야(코드)		과제번호	1211190		지원 프로그램	창의과제	
과제성격(기초,응용,개발)		실용화 대상여부	실용화	공개가능여부 (공개,비공개)			
연구과제명	새로운 응집용 조성물을 이용한 세침흡인세포병리검체의 세포군집물제작 Cell block preparation from fine needle aspiration cytologic specimen with new aggregating agent						
과제책임자	소 속	자궁암센터	직 위	책임의사			
	성 명	유종우	전 공	병리학			
세부과제	구분	세부과제명		세부과제책임자			
				성명	소속(직위)	전 공	
	1						
	2						
	3						
총 연구기간	2012년 9월~ 2013년 12월(총 1년)		참여연구원수 (단위: 명, MY)		7		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2012.09~2013.12	22,000	22,000	소계	현금	현물
	제1차	2012.09~2012.12	2,000	2,000			
	제2차	2013.01~2013.12	20,000	20,000			
	제3차	~					
참여기업	명칭		전화		FAX		
기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.							
2013년 10월 31일							
		과제책임자	유종우	(서명)			
국립암센터원장 귀하							
(첨부서류)							

< 요약 문 >

<p>연구목표 (200자 이내)</p>	<p><최종목표></p> <p>세침흡인세포검사에 특허물질을 이용한 cell block 제작 방법을 사용하여, 불가능하였던 cell block의 제작이 가능하며 세포의 병리학적 특성이 기존의 방법에 비하여 동일하거나 더 잘 보존되어 있는 것을 확인함.</p>			
<p>연구내용 및 방법 (500자 이내)</p>	<p>최근 본 기관에서 송강원 등이 cyanoacrylate와 수용성 고분자 화합물을 포함한 새로운 응집용 조성물을 개발하여 특허출원을 마침(출원번호; 10-2012-0009480). 선행연구를 통하여 본 응집용 조성물(이하 특허물질)을 이용한 cell block 제작은 비교적 간단하고 빠르며, 세포의 형태학적, 분자생물학적, 미세구조적 특징이 잘 보존되는 것으로 알려짐. 본 연구에서는 국립암센터 부속병원에서 시행되는 세포 병리검사의 cell block 제작 과정에 특허물질을 사용하고, 그 결과를 기존의 방법과 비교하여 cell block 제작의 가능성과 세포의 병리학적 특징이 얼마나 잘 보존되어 있는지를 확인하려 하였음. 실험결과, 특허물질을 이용한 cell block 제작은 시행방법이 간단하여 숙련자가 아니어도 실수 없이 신속하게 시행할 수 있었음. 갑상선 결절에 대한 흡인세포검사결과에서, 일반적인 방법에 비하여 우수한 cell block 제작 성공률과 우수한 세포밀도(p=0.03)를 보여주었음. galectin-3로 시행한 면역염색검사와 BRAF 돌연변이 검사를 시행한 분자유전학적 검사 결과도 우수하게 관찰되며, 조직에서 시행한 결과와 유사한 양상임. 흉수, 복수, 복강세척액에서 시행한 체액세포검사 결과에서도 일반적인 방법에 비해 우수한 결과를 보이며, 세포밀도 역시 유의하게 높음.</p>			
<p>연구개발에 따른 기대성과</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2013년 9월 4일부터 4일간 부산 BEXCO에서 개최된 제8회 아시아태평양 국제병리학술대회(APIAP)에서 포스터 발표되어 세계의 10여개 국가에서 참석한 해외 연구자들로부터 많은 질문을 받고 임상적 적용가능성을 토의함. 2. 연구 성과 중 갑상선 결절의 흡인세포검사에 대한 결과는 diagnostic cytopathology, cancer cytopathology 와 같은 세포병리 전문 국제학술지에 투고 예정임. 3. 본 결과를 바탕으로 2013년 6월부터 국제적 시약회사를 포함한 다수의 기업들과 기술이전 계약을 추진 중임. 			
<p>색인어</p>	<p>국문</p>	세포군집	흡인세포검사	갑상선
		체액세포검사	세포밀도	면역조직화학검사
	<p>영문</p>	cell block	aspiration cytology	thyroid

		fluid cytology	cell density	immunohistochemistry

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	Cell block preparation from fine needle aspiration cytologic specimen with new aggregating agent
Key Words	cell block, aspiration cytology, fluid cytology, thyroid, cell density, immunohistochemistry
Project Leader	Chong woo Yoo
Associated Company	
<p>One of the participant of this project, Dr. GW Song, had developed a water-soluble polymer compound, which can be use as a “novel reagent” for the cell block preparation of the cytopathologic specimen(Pat. No. 10-2012-0009480). Previous pilot study shows cell block preparation by this reagent is simple and fast. Furthermore this method allows ancillary studies, including immunohistochemistry and molecular genetic study, with excellent quality, comparing with conventional cell block materials. First, we applied this novel method to the aspiration cytology of thyroid nodules, which shows high success rate of the cell block preparation and higher cell density than conventional method. The galectin-3 immunostaining and BRAF mutational study shows well preserved intracellular components, including protein and DNA structure. The preliminary study of cytopathologic specimen from pleiral fluid, ascites, and peritoneal washing material shows similar results. Only 1 ml of the specimen shows significant cellularity, satisfying the immunohistochemistry panels for differential diagnosis of the origin of metastatic malignancies. All these results shows definite advantage of the novel cell block preparation method using the novel reagent, proving higher cellularity and more preservation of intracellular components in comparison with conventional cell block preparation. Through this result, we can promote the commercialization of this patent material and make a more valuable cell block, which can be used both in definite daignosis of the cancer and in differential diagnosis about the origin of metastatic malignancies.</p>	

※ 연구목표, 연구방법, 연구성과를 영문으로 요약하여 2쪽이내의 분량으로 작성

1. 연구의 최종목표

○ 당초 연구계획을 참고하기 위한 자료임. 선정당시 「과제계획서」와 전년도 제출하였던 「연구차실적·계획서」상의 내용과 동일하게 작성해야 함. 연구사업의 목적, 범위 등에 대해 기술
세침흡인세포검사에 특허물질을 이용한 cell block 제작 방법을 사용하여, 불가능하였던 cell block의 제작이 가능하며 세포의 병리학적 특성이 기존의 방법에 비하여 동일하거나 더 잘 보존되어 있는 것을 확인함.

2. 연구의 내용 및 결과

○ 연구의 이론적, 실험적 연구 방법, 연구 내용 및 결과를 객관적으로 기술

1) 연구내용

특허물질을 이용하여 세포병리검사의 cell block을 제작하고, 기존의 cell block 제작방법과 비교하여 제작성공 가능성과 세포의 병리학적 특성이 향상됨을 확인함. 최초의 연구계획은 갑상선 결절(thyroid nodule)과 췌장 및 주변병변(pancreatic and peripancreatic lesion)의 세포흡인검사를 대상으로 하였으나, 갑상선 결절의 세포흡인검사만을 대상으로 연구를 시행함. 췌장 및 주변병변의 경우, 검체의 양이 매우 적은 데 비하여 임상적 중요성이 매우 큰 점, 기존의 방법으로도 cell block 제작성공가능성이 비교적 높은 점으로 인하여 본 연구에 적합하지 않은 것으로 판단함. 그 대안으로 흉수(pleural fluid), 복수(ascites), 복강세척액(peritoneal washing) 등의 세포검사에 대하여, 본 특허물질을 이용한 cell block 제작을 시도하고, 차후 연구의 가능성을 평가함.

ㄱ) 갑상선 결절의 세포흡인검사

- 본 검사는 초음파검사 등으로 발견된 갑상선 결절을 가는 주사바늘로 흡인하여 세포들을 추출하고, 일부는 도말하여 형태학적 병리진단에 사용하며, 일부는 확진검사나 추가검사를 위하여 cell block을 제작하는 것이 일반적임.
- 갑상선 결절 중 그 성상이 단단하고 고형화된 섬유화결절(fibrotic nodule)의 경우, 일반적인 세포흡인검사에서 만족할 만한 결과를 보여주는 경우가 드물어, 방법론적 개선이 절실히 요구되는 상태임.
- 본 연구에서는 이렇게 cell block 제작에 사용되는 일부 검체를 소량의 포르말린 용액에 고정하고, 특허물질을 이용하여 cell block을 제작함.
- 실제 연구에서는 갑상선의 섬유화결절을 가진 환자 60례를 연속하여 선정하며, 특허물질을 사용한 방법으로 cell block을 제작한 후 형태학적 특징을 확인함. 대조군으로는 12개월 전 동일 기간에 시행한 갑상선의 섬유화결절을 가진 환자 60례를 연속하여 선정하며, cell block 제작 성공여부와 그 형태학적 특징을 환자군과 비교함.
- 갑상선 유두암(papillary carcinoma)이 의심되는 경우, cell block을 이용하여 진단을 위한 추가 검사인 Galectin-3 immunostaining과 BRAF mutation검사를 진행함. 이를 통하여 세포내의 단백질과 DNA의 보존성을 확인함.

ㄴ) 흉수, 복수, 복강세척액의 세포검사

- 본 검사는 암환자에서 종양의 성장에 따라 동반되는 침윤과 전이로 인하여 발생하는 흉수(pleural fluid)와 복수(ascites), 그리고 주로 부인암 수술시 시행하는 복강세척(peritoneal washing)의 결과인 복강세척액을 대상으로 함. 이러한 체액세포검체(body fluid specimen)의 경우 병리학적 진단은 신선한 상태로 접수된 검체의 일부는 도말하여 형태학적 병리진단에 사용하며, 일부는 확진검사나 추가검사를 위하여 cell block을 제작하는 것이 일반적임.
- 흉수와 복수는 대개는 세침흡인검사로 얻어지며, 원발암을 알지 못하는 경우 특히 그 임상적 중요성이 증가하여 cell block의 제작이 절대적으로 요구됨. 만들어진 cell block은 원발암의 진단을 위한 면역조직화학검사나 분자병리검사 등의 추가검사에 사용됨. 그러나 일반적으로는 cell block제작을 위하여 필요한 침전(precipitate)을 만들기 위해 알콜고정(alcohol fixation)을 시행하며, 이렇게 만들어진 cell block은 formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) 검체에 비하여 낮은 보존성을 나타내어 추가검사의 적용에 한계가 있는 것으로 보고되고 있음.
- 본 연구에서는 이렇게 세포 진단과 cell block 제작에 사용되는 검체의 일부를 소량의 포르말린 용액에 고정하고, 특허물질을 이용하여 cell block을 제작하여 그 세포학적 소견을 비교함.
- 실제 연구에서는 환자에서 채취한 흉수, 복수, 복강세척액 검체 중 20ml 이상의 부피가 측정되는 15례를 선정하여, 그 중 1ml를 채취하여 특허물질을 사용한 방법으로 cell block을 제작한 후 형태학적 특징을 확인함. 대조군으로는 1ml를 제외한 나머지 19ml 이상의 검체를 이용하여 일반적인 방법으로 cell block을 제작함.

2) 연구결과

ㄱ) 갑상선 결절의 세포흡인검사 결과

Parameters	N=61
Sex	
Male	13
Female	48
Age (yrs)	
Median	55.5 (17- 76)
Diagnosis of thyroid aspiration	
Benign	34
Atypia of undetermined significance (AUS)	15
(Suspicious for) papillary carcinoma	9
Non-diagnostic	3

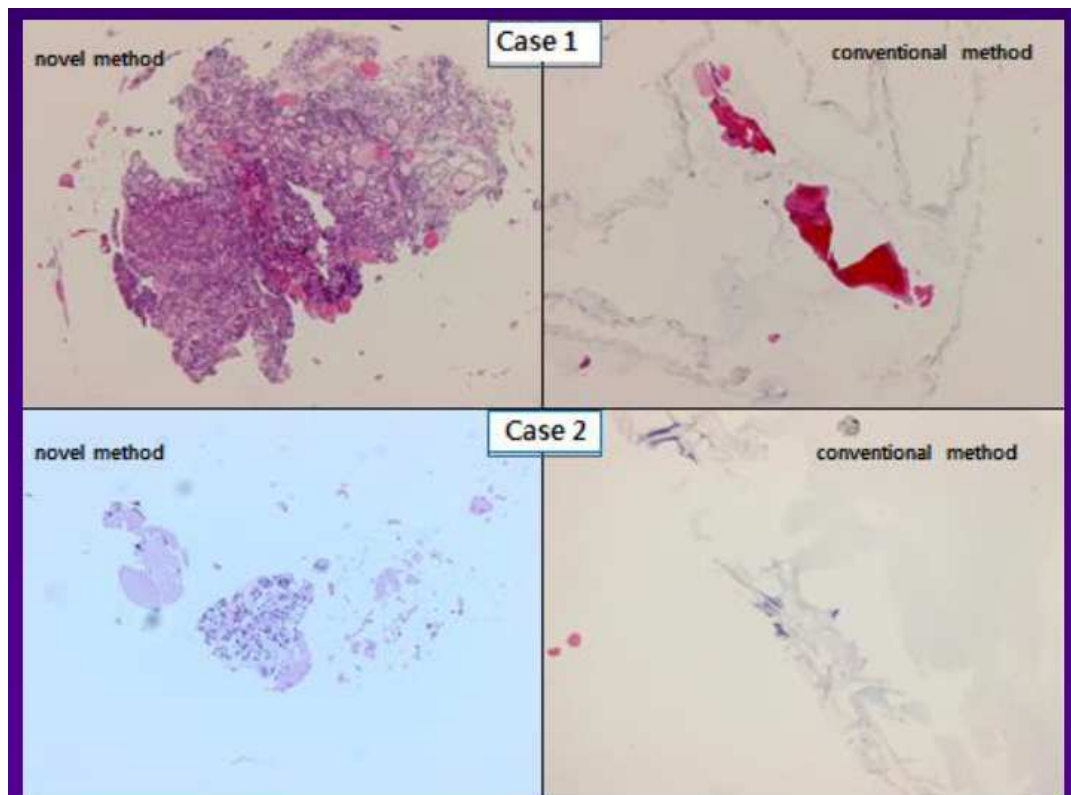
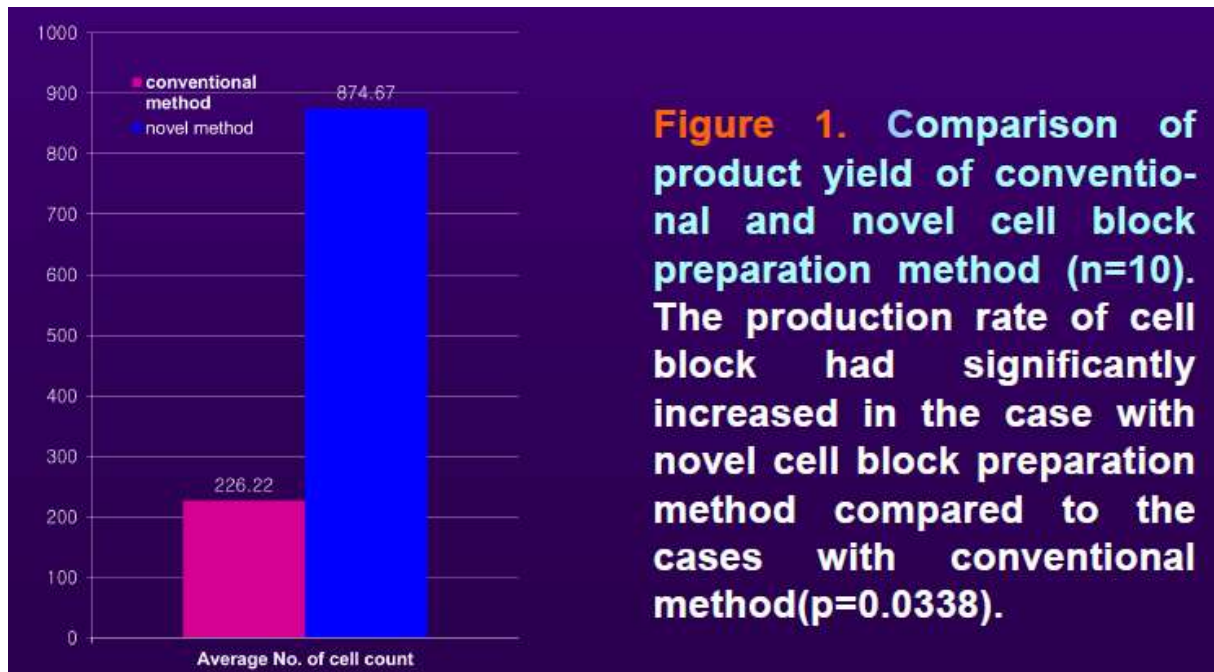


Figure 2. Comparison of conventional and novel cell block preparation method. The cytoplasmic, nuclear morphology were also well preserved and cell block diagnosis strongly correlated with routine cytologic smear examination in novel method.

Diagnosis	Positivity of GAL 3	Detection of BRAF
(S/F) Papillary Carcinoma	8/9 (88.9%)	7/9 (78%)
AUS	0/15 (0%)	2/15 (13.3%)
Benign	0/34 (0%)	0/34 (0%)

Table 2. Immunohistochemical staining of Gal-3 and BRAF gene mutation study (61 cases). In total nine cases with diagnosis of (suspicious for) malignancy, the positive staining of the cell blocks for GAL-3 was 8 cases (88.9%) and the positive detection of BRAF gene mutation by PNA-clamping method was found in 7 cases (78%).

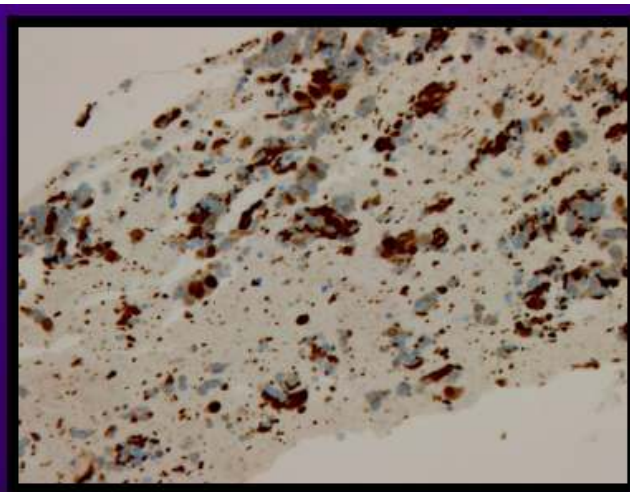


Figure 3. Identification of GAL3 IHC. Strong cytoplasmic and membranous staining of Gal-3 antibody was observed in novel cell block.

갑상선 결절의 세포검사 결과, 일반적인 방법(conventional method)에 비해 유의하게 증가한 cell block 작성 성공률을 보였으며, 만들어진 cell block에서 시행한 galectin-3 면역 염색 및 BRAF mutation analysis에서 FFPE 조직에서와 유사한 검사 결과를 보였다.

ㄴ) 흉수, 복수, 복강세척액의 세포검사 결과

15례의 흉수, 복수, 복강세척액의 세포검사는 전체 검체에서 1ml를 분리하여 특허물질을 이용한 실험군으로 사용하였고 나머지는 대조군으로서 일반적인 방법을 사용하였다. 실험군과 대조군의 세포밀도는 현미경에서 관찰되는 5개 고배율시야(high power field)에서 나타나는 세포의 개수를 세었고, 혈액세포와 염증세포는 제외하였다. 실험 결과, 일반적인 방법(conventional method)에 비해 유의하게 증가한 세포밀도를 보였으며, 만들어진 cell block에서 시행한 면역 염색에서도 FFPE 조직에서와 유사한 검사 결과를 보였다.

Table 3. 실험군과 대조군의 체액세포검사 결과

환자 번호	성별	나이	검체	검체양 (ml)	검체색	진단	시험군 세포밀도	대조군 세포밀도
1	m	77	washing	40	red	negative	310	45
2	m	69	pleural	70	red	negative	1000	25
3	f	56	pleural	500	red	positive	2500	350
4	f	57	ascites	100	red	positive	850	140
5	m	56	ascites	500	yellow	atypical	500	210
6	m	67	ascites	1100	yellow	negative	1400	85
7	f	53	pleural	400	red	negative	490	130
8	f	72	pleural	500	orange	negative	1200	40
9	f	57	washing	45	red	atypical	140	35
10	f	42	ascites	20	red	negative	65	10
11	f	67	washing	40	red	negative	145	105
12	f	44	washing	40	red	negative	15	5
13	f	44	washing	40	red	negative	450	270

3. 연구결과 고찰 및 결론

- 국내·외 관련분야의 기술개발 현황과 연구결과가 국내·외 기술개발 분야에서 차지하는 위치 등을 기술
- 연구결과 해석 및 다른 결과와의 비교분석 등에 대해 고찰하고 결론을 서술함

- 세포병리검사(cytopathologic examination)는 인체에서 유래한 세포를 병리학적 방법으로 검사하여 질병에 필요한 정보를 얻는 인체병리검사의 한 분야임.
 - 19세기 후반, 체액에서 암세포를 찾아내고 세포도말 검체에서 암 진단을 시작
 - 이후 세포병리검사는 방법론적 편리성과 임상적으로 비침습적인 특성(non-invasiveness)으로 인해 암의 진단과 치료효과 판정에 널리 쓰이게 됨.
- 세포군집검사법(cell block preparation, 셀블록, 이하 cell block)은 도말검사의 이러한 면을 보완하기 위해 세포를 모아 포매하여 고정성 블록을 만드는 방법임
 - 1896년 최초로 복강액(ascitic fluid) 검체를 이용하여 시행된 이래, 현재는 알코올 등으로 고정된 세포를 원심분리하여 파라핀블록(paraffin block)으로 만드는 것이 일반적임.
 - 이렇게 만들어진 cell block은 조직병리검사(Histopathologic examination)와 유사한 진단적 이미지를 보여주고, 특수염색과 면역화학검사 등의 추가검사를 시행할 수 있어 병원병리(clinical pathology)에서 매우 유용한 방법임.
 - 뿐만 아니라, 진단과 치료방침의 결정에 관련되어 최근 각광받는 분자병리검사(molecular pathologic examination) 역시 이러한 cell block에서 그 활용도가 높은 것으로 나타나고

있음.

- 현대 의학의 발전으로 침습적인 검사를 통해 얻어지는 조직 검체는 줄어들고 비침습적인 방법으로 얻어진 세포 검체가 증가함에 따라, cell block의 중요성은 점차 증가하는 양상임.

- Cell block 제작 방법의 개선

- 기존의 cell block 제작 방법의 단점
 1. 대부분 원심분리 후 침전된 검체(specimen)를 수기(manual technique)에 의존하므로 숙련된 기교가 필요함.
 2. 검체의 유실을 방지하기 위하여 매우 얇은 렌즈 페이퍼(lens paper)를 이용하므로 검체의 구별이 어렵고 소실의 가능성이 매우 높음.
 3. 유동성 검체나 뇌척수액(cerebrospinal fluid)등의 cell block은, 검체의 특성상 고형화에 어려움이 있어 제작이 불가능한 경우가 많음.
- 이러한 기술적 문제들을 해결하고 더 나아가 자동화하려는 노력들이 지속되어, 여러 가지의 개선된 응집용 물질과 이를 이용한 cell block 제작 기법들이 개발되었으나, 대부분 여러 가지 문제점으로 인해 상용화되지 못함.
- Histogel (Thermo Scientific, Loughborough, UK)은 유일하게 상용화 되었으나, 높은 비용, 가열과정 등의 복잡한 처리공정으로 인해 상업적으로나 학술적으로 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있는 실정임. 그 외에도 세포병리 관련 논문에서 드물게 방법론적 해결을 제시하는 논문이 있으나, 실제 상용화가 어려워 후속 논문이 발표되고 있지 않음.

- 세침흡인세포검사(Fine Needle Aspiration Cytology)

- 실질장기에 가는 주사바늘을 찔러 음압을 작용하여 세포를 채취하여 진단하는 방법임.
- 환자의 진단에 직접적인 역할을 하지만 cell block을 만들기가 어렵고, 만들어진 경우도 세포의 농도가 낮아(hypocellularity) 확장 진단 및 추가검사에 제한이 많음.

1. 갑상선 결절의 세침흡인세포검사

- 세침흡인세포검사 중 가장 자주 시행되는 검사로서, 갑상선 암의 진단에 필수적임.
- 일반적으로 영상의학과 등에서 초음파 유도하에 경피적으로 시행함.
- 진단이 어려운 섬유화 결절의 경우, cell block을 만들어 확진을 위한 추가 검사가 필요함.
- cell block을 만드는 것이 어렵고, 만들어진 경우도 추가 검사의 시행에 부적합함.

2. 흉수와 복수의 흡인세포검사

- 흉강이나 복강내 고여있는 체액을 바늘을 삽입하여 흡인 또는 배액(drain)하여 시행함.
- 고형 병변이 흉강이나 복강에 함께 존재하는 경우, 세포검사의 진단 확률이 높으나 드문 경우임.
- 원발 종양(primary tumor)을 알지 못하는 상태에서 흉수나 복수로부터 암세포가 진단된 경우, 전이성 암종의 원발 부위를 찾는 작업은 환자의 진단과 치료에 절대적인 역할을 함. 이 경우 cell block의 제작은 진행된 암환자의 치료와 예후를 좌우하는 중요한 과정임.
- 일반적인 방법으로 cell block을 만드는 것은 어렵지 않으나, 세포의 농도가 낮고 알콜고정에서 면역조직화학검사의 신뢰성이 의문시 되어 확진을 위한 추가적인 검사에 부적합

함.

● 새로운 cell block 제작 방법의 개발과 적용

- 최근 본 기관에서 cyanoacrylate와 수용성 고분자 화합물을 포함한 새로운 응집용 조성물을 개발하여 특허출원을 마침(출원번호; 10-2012-0009480).
- 선행연구를 통하여 본 응집용 조성물(이하 특허물질)을 이용한 cell block 제작은 비교적 간단하고 빠르며, 세포의 형태학적, 분자생물학적, 미세구조적 특징이 잘 보존되는 것으로 알려짐.
- 본 연구에서는 국립암센터 부속병원에서 시행되는 세포병리검사의 cell block 제작 과정에 특허물질을 사용하고, 그 결과를 기존의 방법과 비교하여 cell block 제작의 가능성과 세포의 병리학적 특징이 얼마나 잘 보존되어 있는지를 확인하려 하였음.

● 새로운 cell block 제작 방법의 결과와 고찰

- 특허물질을 이용한 cell block 제작은 시행방법이 간단하여 숙련자가 아니어도 실수 없이 신속하게 시행할 수 있었음.
- 기관연구심의위원회 심의를 거쳐 진행한 갑상선 결절에 대한 세포검사결과에서, 일반적인 방법에 비하여 우수한 cell block 제작 성공률과 우수한 세포밀도($p=0.03$)를 보여주었음 (Fig. 1). 이러한 결과는 현미경 소견으로도 확인할 수 있음(Fig. 2).
- galectin-3로 시행한 면역염색 결과(Table 2., Fig. 3)도 우수하게 관찰되며, FFPE 조직에서 시행한 결과와 유사한 양상임.
- 흉수, 복수, 복강세척액에서 시행한 체액세포검사 결과에서도 일반적인 방법에 비해 우수한 결과를 보임. 측정된 세포 밀도는 실험군 평균 697.3개로서 대조군 평균 111.5개에 비하여 월등한 결과를 보임(Table 3).

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

- 과제시작시점부터 과제종료시점까지의 연구성과(학술지 게재, 학회발표, 학위논문, 산업재산권 출원·등록, 워크숍 또는 심포지움 개최, 전시회 참가, 임상응용, 기술성과 이전, 벤처 창업 등의 실적)를 기재하되, 본 과제와 관련성이 있는 성과에 한하여 기재
- ※ 논문, 특허성과는 과제 시작시점 이후 게재 신청 또는 출원된 실적만 기재.
다만, 후속과제의 경우는 예외

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청
현재 국제적인 세포병리학술지 게재를 준비 중.

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원
-----	----	-------	------------------	----

				과제 번호
A novel effective cell block preparation method to diagnostic cytopathology, immunocytochemistry, and molecular study	박석연, 송강원, 유종우	제8회 아시아태평양 국제병리학술대회	국내 개최 국제 학회	

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

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

- 사업목표에 대한 달성내용 및 관련분야 기술발전의 공헌도 등을 기술
- 달성도(%)는 연차별목표대비 당해연도 달성도 및 최종목표대비 당해연도까지의 누적 달성도를 반드시 기입

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
	1차년도	갑상선 결절의 흡인세포검사	cell block 제작과 추가 검사 시행	70	100
	2차년도	체액흡인세포검사 및 복강세척액 세포검사	cell block 시험제작과 추가 검사 시행	50	50

	3차년도				

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

- 연구종료 2년후까지 연구사업 결과로 발생할 것으로 예상되는 성과, 즉 학술지 게재, 산업재산권 등을 단계별로 다음의 양식에 의거하여 작성함. 학술지 게재는 게재 예상 학술지 명과 Impact Factor 등을 기재함
 - 연구사업의 내용이 논문이나 산업재산권과 연결되기 힘든 과제의 경우, 자유 형식으로 예상연구성과 및 활용정도를 기재하되 최대한 계량화할 것
- 예) DB 몇 건 구축완료. 000 시스템 구축 및 00사업 완료

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2	Diagnostic cytopathology, Cancer cytopathology, Korean Journal of Pathology
산업재산권 등록		
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

- 연구성과물의 활용분야 및 활용방법, 활용범위 등을 구체적(특히 시간적 구체성, 예를 들어 몇 년 안에 치료기술 실용화 등)으로 기술하되, 참여기업이 포함되어 있는 과제의 경우 기업과 연계한 활용방안에 대해서도 기술함
- 추가 후속연구의 필요성에 대해서도 간략하게 기술함

추가적인 후속연구를 통하여 많은 연구 결과가 발표되어야 본 특허물질의 산업화와 국제적인 활용도를 높이는 것이 가능할 것으로 사료됨.

6. 참고문헌

○ 보고서 작성시 인용된 모든 참고문헌을 열거

- 1: Nathan NA, Narayan E, Smith MM, Horn MJ. Cell block cytology. Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol.* 2000 Oct;114(4):599-606.
- 2: Mayall FG, Wood I. Gelatin foam cell blocks made from cytology fluid specimens. *J Clin Pathol.* 2011 Sep;64(9):818-9. Epub 2011 Feb 2.
- 3: Gorman BK, Kosarac O, Chakraborty S, Schwartz MR, Mody DR. Comparison of breast carcinoma prognostic/predictive biomarkers on cell blocks obtained by various methods: Cellient, formalin and thrombin. *Acta Cytol.* 2012;56(3):289-96. Epub 2012 Apr 26.
- 4: Wagner DG, Russell DK, Benson JM, Schneider AE, Hoda RS, Bonfiglio TA. Cellient™ automated cell block versus traditional cell block preparation: a comparison of morphologic features and immunohistochemical staining. *Diagn Cytopathol.* 2011 Oct;39(10):730-6. doi: 10.1002/dc.21457. Epub 2010 Oct 14.
- 5: Sanchez N, Selvaggi SM. Utility of cell blocks in the diagnosis of thyroid aspirates. *Diagn Cytopathol.* 2006 Feb;34(2):89-92.
- 6: Mills LJ, Poller DN, Yiangou C. Galectin-3 is not useful in thyroid FNA. *Cytopathology.* 2005 Jun;16(3):132-8.
- 7: Mitsuhashi T, Ghafari S, Chang CY, Gu M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas: cytomorphological evaluation with emphasis on adequacy assessment, diagnostic criteria and contamination from the gastrointestinal tract. *Cytopathology.* 2006 Feb;17(1):34-41.
- 8: Zhang S, Defrias DV, Alasadi R, Nayar R. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA): experience of an academic centre in the USA. *Cytopathology.* 2010 Feb;21(1):35-43. Epub 2009 Oct 15.

9: Hosoda W, Takagi T, Mizuno N, Shimizu Y, Sano T, Yamao K, Yatabe Y. Diagnostic approach to pancreatic tumors with the specimens of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Pathol Int.* 2010 May;60(5):358-64.

10: van Hemel BM, Suurmeijer AJ. Effective application of the methanol-based PreservCyt(TM) fixative and the Cellient(TM) automated cell block processor to diagnostic cytopathology, immunocytochemistry, and molecular biology. *Diagn Cytopathol.* 2013 Aug;41(8):734-41.

11: Salomao M, Remotti H, Allendorf JD, Ponerros JM, Sethi A, Gonda TA, Saqi A. Fine-needle aspirations of pancreatic serous cystadenomas: Improving diagnostic yield with cell blocks and α -inhibin immunohistochemistry. *Cancer Cytopathol.* 2013 Aug 12.

12: Jing X, Li QK, Bedrossian U, Michael CW. Morphologic and immunocytochemical performances of effusion cell blocks prepared using 3 different methods. *Am J Clin Pathol.* 2013 Feb;139(2):177-82.

13: He QL, Zhu YZ, Zheng GJ, Shi LC, Hu SW, Li CT. A new convenient technique for making cell blocks. *Cell Tissue Res.* 2012 Nov;350(2):395-400.

7. 첨부서류

○ 본 연구의 성과로 논문, 저서, 산업재산권, 정책정책 기여 등이 있을 경우 관련 증빙자료를 첨부토록 함