

세침 천자 검사로 진단된 유방종양의 세포병리학적 연구*

한양대학교 의과대학 병리학교실

김 인 숙 · 이 중 달

=Abstract=

Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology of Breast Tumors

In Sook Kim, M. D., and Jung Dal Lee, M. D.

Department of Pathology,
Hanyang University School of Medicine

Fine needle aspiration biopsy cytology (FNA) for diagnosis of a variety of breast tumors has been proven to be a simple, safe, and cost saving diagnostic methodology with high accuracy.

Cytologic specimens from 1,029 fine needle aspirations of the breast during last 3-year period were reviewed and subsequent biopsies from 107 breast lesions were reevaluated for cytohistological correlation.

FNA had a sensitivity of 81.6% and a specificity of 98.3%. One out of 107 cases biopsied revealed a false positive result (0.9%) and the case was due to misinterpretation of apocrine metaplastic cells in necrotic background as malignant cells.

A false negative rate was 8.4% (9 of 107 cases biopsied). Six of 9 false negative cases were resulted from insufficient aspirates for diagnosis, and remaining three of 9 false negative cases revealed extensive necrosis with no or scanty viable cells on smears.

The results indicate that for reducing false positive and false negative rates of FNA, an experienced cytopathologist and a proficient aspirator are of great importance.

Key Words : Breast tumor, Fine needle aspiration cytology, Accuracy

* 본 논문은 1990년 6월 16일 대한세포병리학회 제6차 춘계 학술대회에서 발표되었음.

서 론

세침 천자를 이용한 종양의 세포학적 진단은 1950 년대에 스웨덴을 비롯한 유럽 지역에서 실시된 이래 미국에선 20 년이 지나 1970 년대에 가서야 비로소 대중화 되었으며, 국내엔 비교적 최근에 소개된 종양의 형태학적 진단방법이다. 이 진단법이 갖는 간편성, 안전성, 정확성 그리고 저렴한 비용 때문에 이 검사법이 현재 널리 이용되고 있다¹⁻³⁾. 유방 병변의 진단에 세침 천자 세포학적 검사가 과거 10 여년간 가장 활발하게 이용되어 온 것은, 유방병변을 시술자가 직접 볼 수 있고, 촉진할 수 있어 다른 장기의 병변에 비해 용이하게 천자가 가능하기 때문이다. 환자에게 동통을 주지 않고 진단적인 검사물을 채취할 수 있는 이 방법의 또 하나의 장점은 결정적인 형태학적 진단이 신속하게 이루어 진다는 점이다. 천자 세포학적 검사의 진단이 조직학적 검사 성적과 일치할 수 있다면, 이 간편한 세포학적 검사법의 임상적 이용은 획기적이라고 할 수 있다.

저자는 총 1,029 예의 유방 종양 천자물의 세포학적 도말표본을 다시 검토하고 이중 생검이 시행된 107 예의 조직학적 진단을 비교하여 그 정확도를 살피고 세포학적 진단의 위음성 및 위양성의 원인을 규명코저 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

본 연구에서 사용된 재료는 1987년 1월 1일부터 1989년 12월 31일까지 3년간 한양대학교 부속병원 조직 병리과에 의뢰된 총 1,029 예의 각종 유방 병변의 세침 천자물을 대상으로 하였다. 천자시 사용된 세침의 굵기는 22~23 gauge 이었고 10ml의 주사기를 부착하여 천자하였다. 천자 직후 천자물을 유리 슬라이드위에 도말하고, 95% alcohol 또는 10% formalin 에 즉시 고정하였다. 한번의 천자물로서 평균 3~5장의 도말 표본을 얻을 수 있었다. 도말 표본은 통상의 Papanicolaou 염색, hematoxylin-eosin 염색 그리고 Giemsa 염색을 각각 시행하였다. 경우에 따라 periodic acid-Schiff(PAS) 반응, alcian blue 및 mucicarmine 염색을 실시하였다.

천자 예 중 107 예는 유방 병변으로부터 후속된 생검이 실시되었는데, 이들 조직 표본에는 통상의 hematoxylin-eosin 염색과 간혹 Masson trichrome 염색 및 PAS 반응이 실시되었다.

2. 방 법

검경 기준은 도말 표본에 나타나는 세포 성분의 양적 충분성과 질적 적합성을 우선 판별하였는데, 양적 부족은 진단적인 세포가 도말되지 않은 상태이고, 질적으로 부적합한 표본은 도말의 졸속, 고정 및 염색의 실패 등 기술적인 결함이었다.

세포의 도말 양상(개별 세포 대 세포집단), 배열 그리고 도말 배경 등과 세포와 핵의 크기, 모양, 염색질의 배열상태 및 핵 소체의 출현 등을 세포학적 판독 기준으로 삼았다.

세포학적 표본을 아무런 임상 정보 없이 우선 검경하면서 얻어진 진단을 기술한 다음 107 예의 생검 표본을 검경하여 얻은 조직학적 진단과 세포학적 진단을 비교하여 세포학적 진단의 정확성을 판별하였다. 세포학적 진단과 조직학적 진단이 일치하지 않을 경우, 그 불일치의 원인을 규명하기 위하여 세포학적 표본을 다시 검색하였다.

결 과

3년간 유방의 세침 천자 검사 건수는 1,029 예로 대체로 해마다 증가하는 경향이었고, 생검 건수도 계속 증가하였다. 위양성은 1987년에 1 예 있었고, 위 음성은 1987년에 5 예, 1988년에 3 예 그리고 1989년에 1 예로 점차 줄어들었다(표 1). 1,029 예 중 107 예가 생검을 받았는데 세포 및 조직학적 검사 결과의 상호 관련성은 표 2에 요약한 바와 같다.

세포학적 검사 결과는 악성이지만 조직학적 검사 결과는 양성인 위양성이 1 예로 위양성율은 0.9% 이었다. 이 유일한 위양성 예는 세포 도말 검경상 균집을 이루는 비정형성 세포가 관찰되어 선관성 암종으로 진단된 경우이다. 세포학적 후향성 검토를 해 본 결과 도말 세포들의 핵에서 악성 기준을 찾을 수는 없었고, 핵 소체도 뚜렷하지 않았다. 조직 검경상에선 선종의 소견을 보였는데,

Table 1. Cytohistologic materials from breast tumors

Year	Aspiration	Biopsy	False pos.	False neg.
1987	263	26	1	5
1988	384	41	0	3
1989	382	40	0	1
Total	1029	107	1 (0.9%)	9 (8.4%)

Pos : positive, Neg : negative

Table 2. Cytohistologic correlation of breast tumors

	Cytology	Histology	
	Malignant	Benign	Total
Malignant	40	1	41
Benign	9	57	66
Total	49	58	107

sensitivity : 81.6%,

specificity : 98.3%

일부에서 아포크린 화생 (apocrine metaplasia) 을 보이고 있었다. 천자 도말표본에서 암세포로 오인된 비정형성 세포는 풍부한 양의 과립, 호산성 세포질 그리고, 크고 둥근 수포성 핵을 가지고 있는 아포크린 화생을 일으킨 세포로 생각된다 (Fig. 1A, 1B).

세포 검사 결과는 양성하였고, 조직 검사 결과는 악성인 위음성인 예가 9예로 위음성율은 3.4% 이었다. 위음성인 9예를 분석해본 결과 6예가 검사물의 채취량 부족에 의한 것이었는데 이중 3예는 지방조직이 주로 천자되었고, 양성으로 보이는 약간의 선관상피 세포가 도말되었다. 다른 위음성 예 중 1예는 조직 진단상 *cystosarcoma phyllodes* 인데 세침 천자상에선 양성으로 보이는 선관상피 세포만 나오고 기질 세포는 소량으로 도말되어 섬유 선종의 소견을 보였다. 이 도말 표본들은 선관상피 세포와는 달리 기질세포의 흡인이 곤란했거나 천자 부위의 선택이 잘못된 결과로 생각된다. 위음성 예중 다른 1예는 소수의 비정형성 선관상피 세포가 도말되었지만, 염색 상태가 너무 흐리고 도말 상태도 좋지 못해서 암의 진단을 내리기엔 미흡하였다. 또 다른 위음성 1예는 조직상에선 악성 *cystosarcoma phyllodes* 의 소견이었지만 천자물의 도말표본에는 거의 세포가 관찰되지 않았다.

위음성으로 판정된 다른 3예는 판독상의 오류에 의한 것이었는데 그 중 1예는 심한 응고괴사 소견을 보이는 세포가 다량 도말되었지만, 이것을 간과한 예로서, 악성 세포가 거의 관찰되지 않았다. 이의 조직학적 진단은 침윤성 선관 암종이었다 (Fig. 2A, 2B). 또 한 예는 다량의 세포들이 집단으로 도말된 것으로서 세포 하나 하나는 핵의 염색질도 미세하고 핵소체도 뚜렷하지 않으며, 세포의 크기도 서로 일정하여 악성으로 보이지 않았으나 배경에 보이는 괴사 소견 및 세포의 도말 양상이 악성임을 시사하고 있었다 (Fig. 3A, 3B). 생검 소견은 선관내에 괴사가 심한 선관 내 암종이었다. 또 다른 1예는 도말된 세포수는 많지 않았으나, 세포학적 견지에서 볼때 뚜렷하고 큰 핵소체를 보였으며, 핵의 크기가 다소 부동하여 악성으로 보였다 (Fig. 4A, 4B). 그러나 그 양이 적기 때문에 암으로 확진 하기엔 미흡한 소견이었다.

고 안

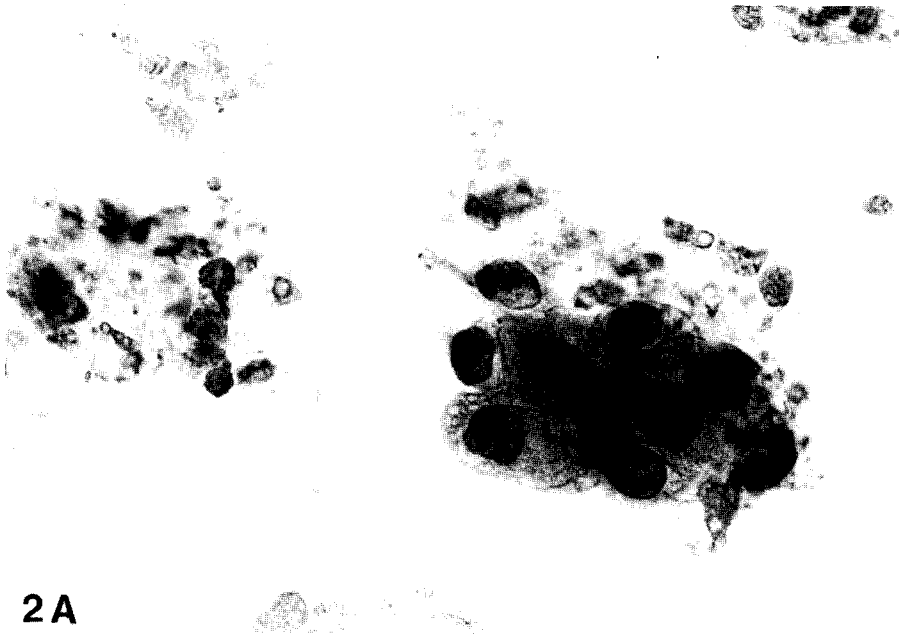
유방 종양의 세침 천자 검사는 그 방법이 간편하고 안전하며, 비용이 적게 들면서도 정확도가 높기 때문에 근래에 조직 생검이나 동결 절편을 대신하여 널리 시행되고 있는 추세이다¹⁻⁶⁾.



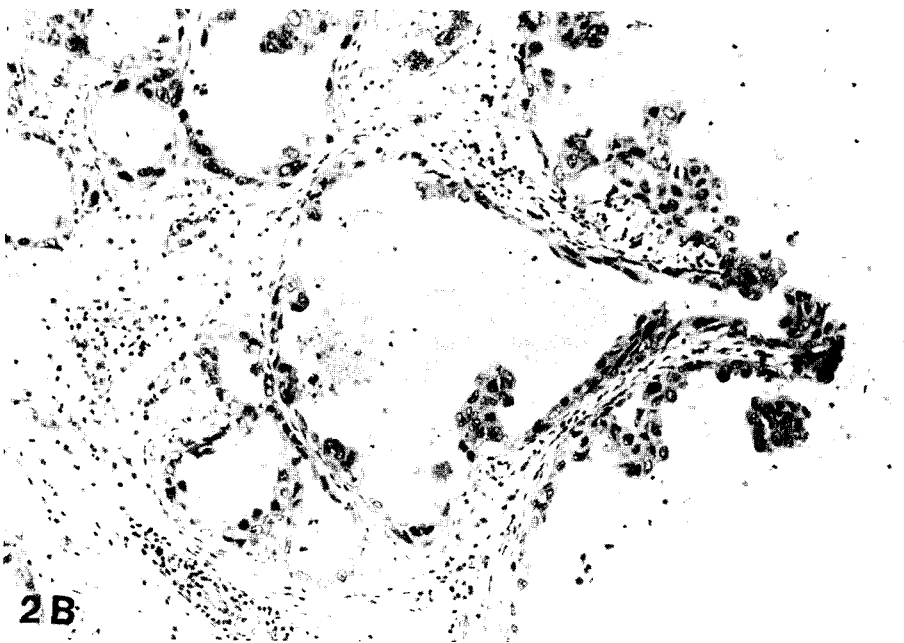
Fig. 1-A. A small cluster of cells with abundant eosinophilic granular cytoplasm and with large round nuclei was interpreted as ductal carcinoma (H & E, $\times 400$).



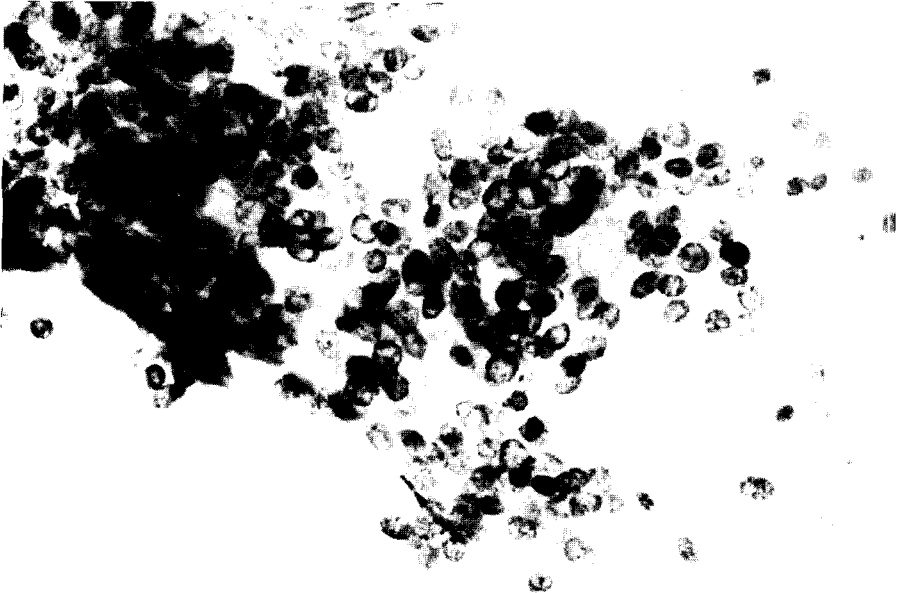
Fig. 1-B. Histologic section shows apocrine metaplasia of hyperplastic ductal epithelium (H & E, $\times 100$).



2A
Fig. 2-A. The aspirate shows a small cluster of cells with abundant cytoplasm in necrotic background (Papanicolaou, $\times 400$).

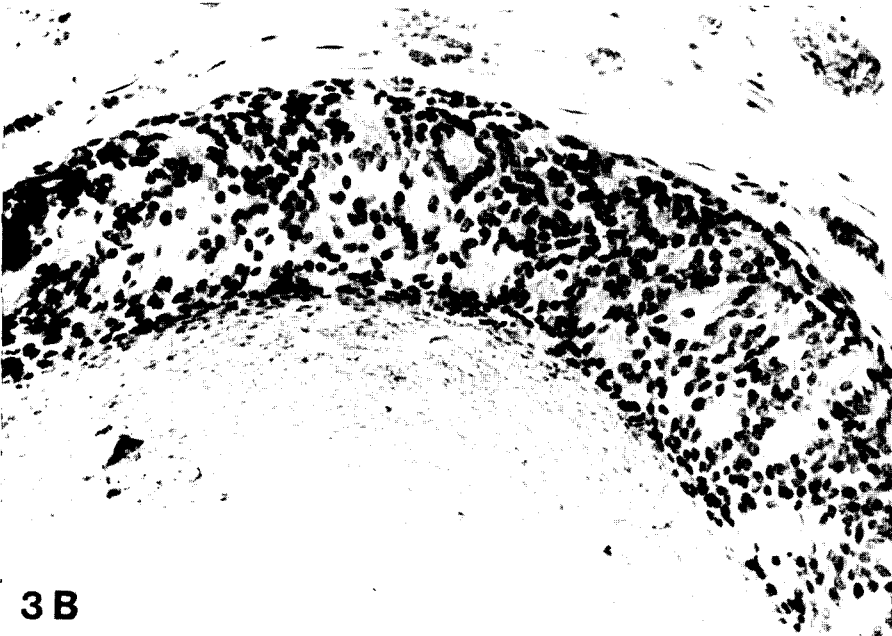


2B
Fig. 2-B. Histologic section of an invasive ductal carcinoma with necrotic materials in the lumina (H & E, $\times 100$).



3 A

Fig. 3-A. A large cluster of uniform cells with benign-looking nuclei (Papanicolaou, X200).



3 B

Fig. 3-B. Histologic section shows an intraductal carcinoma of comedo type with central necrosis (H & E, X100).



4 A

Fig. 4-A. A small cluster of cells with large vesicular nuclei and prominent nucleoli (Papanicolaou, $\times 400$).

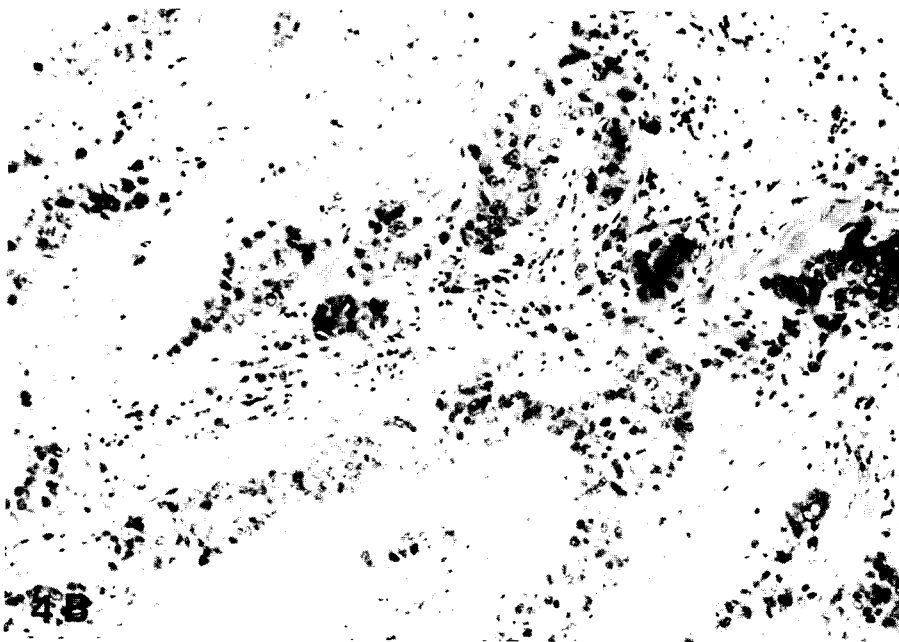


Fig. 4-B. Histologic section shows an invasive ductal carcinoma with desmoplastic reaction (H & E, $\times 100$).

외국에서 시행된 연구에 의하면 위양성율은 대부분의 경우 매우 낮아 거의 0%에 가까운 결과를 보이고 있는데, Wilkinson 등²⁾, Bell 등⁷⁾, Lee 등⁸⁾의 연구에서는 위양성율이 각각 0%였고, Silverman 등⁹⁾의 문헌 조사에 따르면 0~4%의 위양성율을 보이고 있다. Kline 등⁹⁾ 그리고 Feldman 등¹⁰⁾의 연구에서는 각각 1.09% 및 0.2였다.

위양성을 유발하는 요인을 분석해 보면 Silverman 등⁹⁾은 비정형성 양성 증식성 병변을 악성으로 오인하는 경우와 세포 병리 전문의의 경험 미숙을 거론한데 대하여 Kline 등⁹⁾에 의하면 섬유 선증이나 소엽성 증식증의 경우에 나타나는 세포의 대소 부동증과 현저한 핵소체 등의 소견이 악성으로 오인될 수 있는데, 특히 아포크린 화생 세포에서 이러한 소견이 현저하다고 지적하고 있다. 또한 섬유선종과 유두종의 경우에도 많은 세포가 천자되면서 개개의 세포로 분리되고, 핵의 대소 부동증, 그리고 현저한 핵소체 등이 악성으로 오판되는 원인이 된다고 지적하고 있다. 고정 상태가 좋지 않은 경우에는 이런 위양성 소견이 더욱 심화된다⁷⁾. 육아종성 병변이나 지방괴사 조직도 조직구나 섬유아세포의 모양이 다양하게 변하면서 현저한 핵소체를 지니므로 오진의 원인이 된다고 한 바 있다⁸⁾.

본 연구에서는 107예의 유방 종양의 세침 천자 중 1예가 위양성으로 나타나 0.9%의 위양성율을 보였다. 이는 아포크린 화생 세포가 비정형성 세포로 오인된 경우였는데 세포학적으로 핵에서 악성 기준을 찾을 수 없었고 핵소체도 뚜렷하지 않았다. 이러한 위양성율을 0%로 줄이기 위해서는 세포 병리 의사의 경험이 축적되어야 할 뿐만 아니라 조금이라도 판독에 불확실한 소견이 있을 때는 진단에 있어서 보수적인 태도를 취하는 것이 필요할 것으로 생각된다⁸⁾. 또한 위양성 진단을 피하기 위해서는 “suspicious” 같은 불확실한 진단의 빈도가 높아지리라고 생각된다. 본 연구 재료에서는 “suspicious” 라는 진단은 1예도 없었다.

위음성의 경우, Wilkinson 등²⁾의 보고에 의하면 그 범위가 1~15%로서 평균 12%의 위음성율을 보였다. 본 연구에서는 107예 중 9예로서 8.4%의 위음성율을 나타냈으며 위음성 결과를 나타내는 대다수 예가(6/9예) 양적 및 질적으로 부적합한 표본 때문이었다. Lee 등⁸⁾은 여러명의 의사에 의해 천자가 시행된군과 경험이

있고 숙달된 한 시술자에 의해 시행된 군으로 나누어 천자 표본의 적합성을 조사해 본 결과, 표본 부적합율이 전자는 45.9%인데 비해 후자의 경우에는 9.8%에 지나지 않았다고 보고한 바 있다. 적절한 양의 천자물을 얻어 정확한 진단에 도달하는데 있어서 시술자의 천자 수기의 중요성을 다른 연구에서도 강조하고 있다^{9, 11-13)}. 또한 Dixon 등¹²⁾은 숙달된 시술자가 천자를 시행할 경우 위음성율이 현저하게 감소되었으며, 세포 병리 전문의가 천자를 직접 시행하는 것도 좋은 결과를 가져온다는 사실을 입증하고 있다^{1, 10, 13)}. 물론 천자와 진단에 숙달된 한 사람이 시술과 판독을 실시할 때에 위음성율을 현저하게 낮출 수 있지만, 실제 상황에서 이것이 어려울 때는 동일인이 아니어도 숙달된 각각의 인력에 의해 천자와 판독이 행해질 때에 믿을만한 결과가 얻어지리라고 여겨진다. 한편 적절한 양의 검사물이 천자되었는가를 확인하여 위음성율을 줄이기 위한 한 방법으로, 천자하여도 말된 여러장의 슬라이드 중 대표적인 한장에 Diff-Quik 염색을 시행하여 즉석에서 검경하므로 표본의 적합성을 높일 수 있을 것이다²⁾. 천자물이 부족할 때에는 즉시 다시 천자하여 충분한 양의 천자물을 얻을 수 있기 때문이다.

본 연구의 결과는 세포학적 진단의 위음성율이 높게 나타났는데 그 원인적 분석에서 천자 시술자의 경험 부족에 의한 천자물의 질적 및 양적 부적합을 지적하고 있으므로, 위음성율을 줄이기 위해서는 천자 시술자의 경험과 기술이 향상되어야 한다고 생각된다.

상기한 바와 같이 1987년부터 1989년 사이에 시간이 지날수록 위양성율이나 위음성율이 감소하는 추세인 것을 볼 수 있는데, 이는 아마도 천자 기술의 향상과 함께 세포 병리 전문의의 판독 경험이 축적되면서 진단 상 오류가 감소했기 때문으로 생각된다:

결 론

1987년 1월 1일부터 1989년 12월 31일까지 3년간 한양대학병원 조직 병리과에서 진단된 1,029예의 유방종양 천자물의 도말 표본을 다시 검색하고 이들 중 생검이 시행된 107예의 조직 표본을 검경하여 세포 조직학적 연관성을 검토하여 세포학적 오진의 원인을 규명코저 이 연구를 실시하였다.

유방종양의 천자 세포학적 검사의 감수성은 81.6% 이고, 특이성은 98.3% 였다. 세포학적 검사의 위양성율은 0.9% 이고, 위음성율은 8.4% 였다. 위음성을 보인 9예 중 6예가 천자기술의 미숙 내지는 천자 부위의 이탈에 의한 도말 세포의 양적 부족에 의한 것이었다. 위음성을 나타낸 다른 3예에서는 심한 괴사와 진단적인 세포의 과소 출현이 위음성의 원인이었다. 107예 중 위양성을 보인 단 1예는 진단상의 오진에 의한 것이었는데 아포크린 화생을 일으킨 세포 집단을 암세포로 오진하였기 때문이다.

위양성율과 위음성율을 줄이기 위하여서는 세포학적 표본을 판독하는 전문의나 천자하는 시술 의사의 경험이고 요체가 된다고 생각하였다.

참 고 문 헌

1. Silverman JF, Lannin DR, O'Brien K, Norris HT : The triage role of fine needle aspiration biopsy of palpable breast masses. *Acta Cytol* 31:731-736, 1987
2. Wilkinson EJ, Schuettke CM, Ferrier CM, Franzini DA, Bland KI : Fine needle aspiration of breast masses : An analysis of 276 aspirates. *Acta Cytol* 33:613-619, 1989
3. Hannond S, Keynani-Rofagha S, O'Toole RV : Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breast : A review of 678 cases plus 4, 265 cases from the literature. *Acta Cytol* 31:276-280, 1987
4. Wolberg WH, Tanner MA, Loh WY, Vanichsetakul N : Statistical approach to fine needle aspiration diagnosis of breast masses. *Acta Cytol* 31:737-741, 1987
5. Ciaffo S, Cecchini S, Grazzini G, et al : Positive predictive value of fine needle aspiration cytology of breast lesions. *Acta Cytol* 33:894-898, 1989
6. Dundas SAC, Sanderson PR, Matta H, Shorthouse A : Fine needle aspiration of palpable breast lesions : Results obtained with cytocentrifuge preparation of aspirates. *Acta Cytol* 32:202-206, 1988
7. Bell DA, Hajdu SI, Urban JA, Gaston JP : Role of aspiration cytology in the diagnosis and management of mammary lesions in office practice. *Cancer* 51:1182-1189, 1983
8. Lee KR, Foster RS, Papillo JL : Fine needle aspiration of the breast : Importance of the aspirator. *Acta Cytol* 31:281-284, 1987
9. Kline TS, Joshi LP, Neal HS : Fine needle aspiration of breast : Diagnosis and pitfalls : A review of 3545 cases. *Cancer* 44:1458-1464, 1979
10. Feldman PS, Covell JL : Breast and lung. In fine needle aspiration cytology and its clinical application. Chicago, American Society of Clinical Pathologists press. 1985, pp 27-43
11. Adair FE : Surgical problems involved in breast cancer. *Ann Roy Coll Surg* 4:360-380, 1949
12. Dixon JM, Lamb J, Anderson TJ : Fine needle aspiration of the breast : Importance of operator. *Lancet* 2:564, 1983
13. Frable WJ : Needle aspiration of the breast. *Cancer* 53:671-676, 1984