

유방의 세침흡인 세포검사: 수기 액상세포검사법(Liqui-PREP™)과 고식적 도말법과의 비교

경북대학교병원 병리과, 경북대학교병원 영상의학과¹

정지윤·김정식·김영수·김혜정¹·박지영

Manual Liquid-Based Cytology (Liqui-PREP™) in Breast Fine Needle Aspiration Cytology: Comparison with the Conventional Smears

Ji Yun Jeong, M.D., Jeong Shik Kim, M.D.,
Young Su Kim, M.D., Hye Jung Kim, M.D.,¹
Ji Young Park, M.D.

Department of Pathology, Department of Radiology,¹
KyungPook National University Hospital, Daegu,
Korea.

논문접수 : 2007 년 12월 12일
게재승인 : 2008 년 3월 10일

책임저자 : 박지영
주 소 : (700-721) 대구광역시 중구 삼덕2가 50
경북대학교병원 병리과
전 화 : 053-420-5241
팩 스 : 053-426-1525
E-mail address : jyppark@gmail.com

Fine needle aspiration (FNA) cytology of the breast is a useful method for diagnosing breast lesions. Yet making the definite diagnosis with performing FNA is limited by some problems, such as the low cellularity, the poor preservation and the obscuring background. Recent studies have found that liquid-based cytology solves such problems, but it is an expensive method and it is limited by the loss of the background information. The purpose of this study is to compare the Liqui-PREP™, a new manual liquid-based method of cytology, and the conventional smears for analyzing breast FNA cytology materials. A total of 31 randomized FNA specimens of breast were studied. In each case, both the conventional smears and the Liqui-PREP™ method were performed, and the smears were evaluated for cellularity, cellular preservation, the background, the cytologic features and the architectural arrangement. The cellularity and architectural arrangement were equal for both preparations. The Liqui-PREP™ specimens showed better cellular preservation, loss of the obscuring background, no overlapping of cells and a smaller area to screen compared with the conventional smears. Moreover, it has the potential advantages of being able to use the remaining specimens for immunohistochemical study and ploidy analysis, and it can reduce the costs for preparation compared with the other liquid-based methods of cytology. But some background information is lost in the Liqui-PREP™ specimens, the same as the other liquid-based methods of cytology. In conclusion, the Liqui-PREP™ and conventional smears showed good correlation, but they have their respective advantages and disadvantages. These results suggest that Liqui-PREP™ can contribute to making the accurate diagnosis with performing breast FNA cytology when it is used along with other methods.

(Korean J Cytopathol 2008;19(1):34-40)

Key Words : Liqui-PREP™, Breast, Fine needle aspiration cytology

서 론

유방에 발생한 병변에 대한 진단은 일반적으로 자가진

단법, 유방조영술, 침생검, 그리고 세침흡인 세포검사 등의 여러 가지 방법을 통하여 이루어진다. 최근에 들어 시행된 여러 연구 결과에 의하면 자가진단법, 유방조영술 등과 병

행할 경우 세침흡인 세포검사법은 침생검과 유사한 진단적 의의와 정확도를 가진다고 보고된 바 있다.¹⁻³ 그러나 고식적인 도말법을 시행하는 경우에는 낮은 세포 밀도, 세포의 변성과 소실, 깨끗하지 못한 배경 등으로 인하여 진단에 어려움을 겪는 경우가 있으며 선별검사에 많은 인력과 시간이 소모되는 단점이 있다. 이러한 문제점들은 액상세포검사법을 통하여 상당 부분 해결할 수 있다고 보고되었으며 여러 가지 액상세포검사법들이 개발되어 적용되고 있으나,^{4,6} 대부분의 액상세포검사법을 시행하기 위해서는 고가의 장비와 운용 비용이 필요하다. 최근에 개발된 Liqui-PREP™(LGM International, Inc., FL)은 수기 액상세포검사법으로 고가의 장비가 필요하지 않고 술기가 비교적 간편한 방법이다.⁷ 따라서 저자들은 유방의 병변에 대하여 시행한 세침흡인 세포검사 검체를 이용하여 새로운 수기 액상세포검사법인 Liqui-PREP™과 고식적인 도말법을 비교하고 이의 임상적 유용성을 평가해 보고자 하였다.

재료 및 방법

저자들은 2007년 6월부터 2007년 7월까지 경북대학교 병원에서 유방 병변에 대해 침생검과 동시에 세침흡인세포검사를 시행한 31명의 환자를 대상으로 하여 고식적인 도말법과 새로운 수기 액상세포검사법인 Liqui-PREP™을 이용한 방법을 비교하고 이들 결과가 조직학적 진단과 어떠한 관계가 있는가에 대하여 살펴보았다. 모든 환자에 대해 먼저 초음파 유도 하에 24 gauge와 10 mL 주사기를 이용한 두 번의 세침흡인을 실시하여 고식적 도말과 액상세포검사를 하였고, 이후 침생검을 시행하였다. 모든 세침흡인 검사 검체는 고식적인 도말법 시행을 위하여 일부를 슬라이드에 도말한 후 즉시 95% 에탄올에 고정하였으며, 나머지 검체는 Liqui-PREP™에서 제공하는 시약과 방법을 이용하여 슬라이드를 제작하였다. Liqui-PREP™법은 15 mL 용량의 원심분리 튜브에 세침흡인검사 검체를 넣고 5 mL의 세포보존액과 혼합하여 주사기 내에 남아있는 검체를 수차례 씻어낸 후 잘 혼합하여 실온에서 30분 이상 방치하여 고정하였다. 잘 혼합된 검체를 1000중력에서 10분간 원심분리한 후 상층액을 조심스럽게 부어내고 원심분리관 내에 남아있는 침전물에 세포고정액을 첨가하여 혼합한 후 micro-pipette을 이용하여 슬라이드에 도말하였다. 두 가지 세포검사법을 이용한 슬라이드는 각각 통상적인

Papanicolaou 염색법을 이용하여 염색한 후 현미경으로 관찰하였다. 적혈구나 지방 조직만 존재하는 경우나 세포 밀도가 극히 낮은 경우는 '부적합(unsatisfactory)'으로 판독하였고, 진단에 '적합(satisfactory)'한 경우에 대해서는 세포 밀도, 세포의 보존 상태와 변성 정도, 배경, 세포학적 형태, 세포의 배열 구조 등을 관찰하였으며 이들을 토대로 각각의 증례에 대하여 양성인지 악성인지를 판독하였다.

결 과

31개의 증례 중 진단에 부적합(unsatisfactory)한 경우는 고식적인 도말법과 Liqui-PREP™에서 각각 11예(35.5%)와 12예(38.7%)로 관찰되었다. 두 가지의 방법에서 공통적으로 진단에 부적합하다고 판독된 증례들은 8예였으며, 이들은 세포 밀도가 극히 낮았으며, 조직학적 진단에서 섬유선종, 섬유낭성 변화, 간질 섬유화 등으로 진단되었던 병변이었다. 고식적인 도말법에서는 진단에 부적합하다고 판독되었으나 Liqui-PREP™에서 진단이 가능하였던 3예는 침윤성 관암종, 섬유낭성 변화, 섬유선종이었으며, 반대로 Liqui-PREP™에서는 세포 밀도가 낮아 진단이 어려웠으나 고식적인 도말법에서 진단이 된 4예 역시 침윤성 관암종, 섬유낭성 변화, 섬유선종 등으로 조직학적 진단을 받았다. 16개의 증례에서는 두 가지의 세포 검사법을 이용하여 양성과 악성으로 판독하였을 때 진단은 모두 일치하였고 조직학적 진단과 비교해 불일치를 보인 예는 없었다(Table 1). 진단에 적합한 증례들에 대해서 고식적인 도말법과 Liqui-PREP™을 비교해 보았을 때 세포 밀도나 세포의 배열 구조, 세포의 염색상 등은 두 가지 방법에서 큰 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

두 가지 방법 중 Liqui-PREP™은 선별검사를 해야 할 구역이 고식적인 도말법에 의한 슬라이드에 비해 좁아서 인력과 시간이 적게 들고, 적혈구나 세포의 괴사에 의한 파편 등이 고식적인 도말법에 비해 적게 나타나며, 세포의 중복도 거의 없다는 장점이 있었다(Fig. 2). 또한 고식적인 도말법 시행 과정에서 고정의 지연으로 인하여 나타날 수 있는 세포 핵의 변성도 거의 관찰되지 않았다. 그러나 Liqui-PREP™에서는 고식적인 도말법에서 관찰할 수 있는 점액양의 간질이나 낭성 병변 내에서 흡인된 액체의 정상 등의 진단에 도움이 되는 배경도 잘 나타나지 않아 오히려 섬유선종이나 낭성 병변의 구체적인 진단에 어려움을 주는 경

Table 1. Cyto-histologic Correlation of Liqui-PREP™ and Conventional Smear

CS	LP	Cytologic Diagnosis	Histologic Diagnosis
Unsatisfactory (n=8, 25.8%)		Benign (n=8)	Fibroadenoma (3) Stromal fibrosis (1) Periductal inflammation (1) Fibroadenomatoid hyperplasia (1) Other benign lesion (2)
		Satisfactory (n=4, 12.9%)	Unsatisfactory
Unsatisfactory (n=3, 9.7%)	Satisfactory	Benign (n=3)	Fibroadenoma (1) Fibrocystic change (1) Ductal hyperplasia (1)
		Malignant (n=1)	Invasive ductal carcinoma (1)
Satisfactory (n=16, 51.6%)		Benign (n=2)	Fibrocystic change (1) Fibroadenoma (1)
		Malignant (n=1)	Invasive ductal carcinoma (1)
		Benign (n=11)	Fibroadenoma (6) Stromal fibrosis (2) Adenosis (1) Intraductal papilloma (1) Ductal hyperplasia (1)
		Malignant (n=5)	Ductal carcinoma (5)

CS: Conventional Smear

LP: Liqui-PREP™

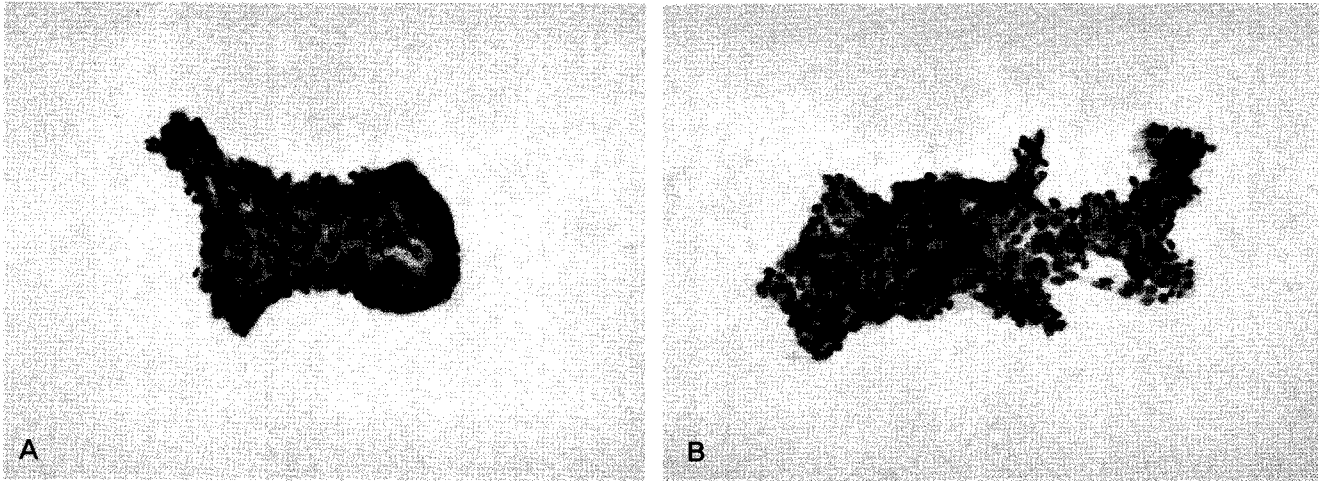


Fig. 1. The architectural arrangement and chromatin patterns are similar in both methods. (A) Conventional smear. (B) Liqui-PREP™. (Papanicolaou stain).

우도 있었다 (Fig. 3, Table 2).

고찰

세침흡인 세포검사법은 유방에 발생한 병변을 진단하는

데 있어 도움을 주는 검사법 중 하나이다.^{1,8} 현재까지 시행되어 온 여러 연구 결과들에 따르면 유방 조직에서의 세침흡인 세포검사법은 조직학적 진단과 비교했을 때 상당히 높은 민감도와 특이도를 나타내 진단적 유용성을 인정받은 바 있다.^{9,10} 그러나 과거에 시행해오던 고식적인 도말법을 이용한 경우에는 낮은 세포 밀도, 세포의 변성과 소실, 깨

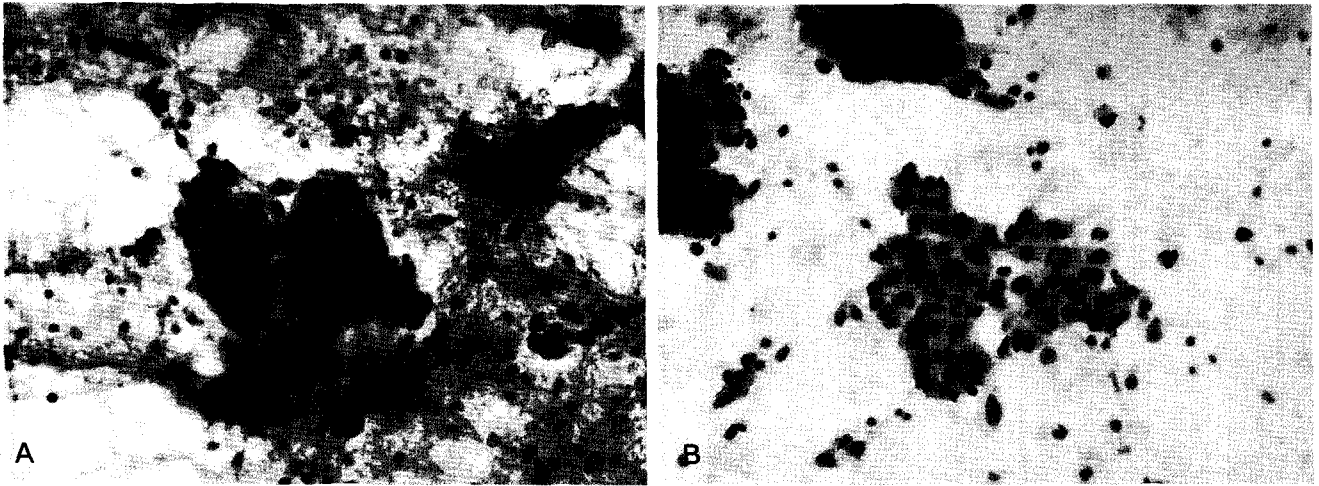


Fig. 2. Cytomorphology in a case of ductal carcinoma. Comparing with conventional smears (A), the Liqui-PREP™(B) shows lack of obscuring background(RBC) and overlapping of cells. (Papanicolaou stain),

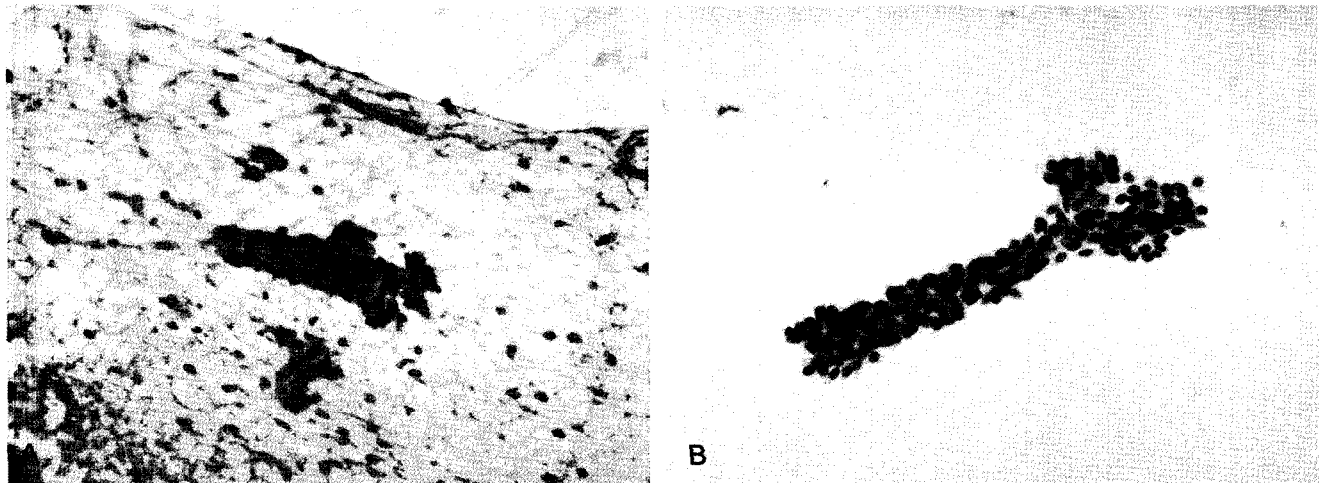


Fig. 3. Cytomorphology in a case of fibroadenoma. Comparing with conventional smears (A), the Liqui-PREP™(B) shows lack of informing background. (Papanicolaou stain),

끗하지 못한 배경 등으로 인하여 진단에 어려움을 겪는 경우가 있으며, 선별검사에 많은 인력과 시간이 소모되는 단점이 있었다. 특히 유방 조직은 부인과적 질 도말이나 체액 세포검사법 등 다른 종류의 세포검사법에 비하여 세포 밀도가 더욱 낮아 정확한 진단을 위해 세포를 효율적으로 수집할 수 있는 방법을 찾기 위한 연구들이 행해져 왔다. 최근 부인과적 영역에서 뿐 아니라 비부인과적 세포검사법에 대해서도 액상세포검사법이 이러한 문제점을 상당 부분 해결할 수 있다는 연구 결과들이 보고되었으며, 여러 가지 방법의 자동화된 액상세포검사법들이 개발되어 진단에 적용되고 있다.^{4,6,11,12} 그러나 지금까지 개발된 액상세포검사법들을 시행하기 위해서는 고가의 장비가 필요하며, 이후에도 고가의 운용비가 소요되고 숙련된 기술을 요한다.

Liqui-PREP™은 고가의 장비를 필요로 하지 않으며, 술기가 비교적 간단한 새로 개발된 수기 액상세포검사법이다.⁷ 따라서 저자들은 유방의 병변에 대하여 시행한 세침흡인세포검사 검체를 이용하여 Liqui-PREP™과 고식적인 도말법을 비교하고 이의 임상적 유용성을 평가해 보고자 본 연구를 시행하였다.

총 31개의 증례 중 세포의 밀도가 낮아 진단에 부적합(unsatisfactory)한 경우는 고식적인 도말법과 Liqui-PREP™에서 각각 11예(35.5%)와 12예(38.7%)로 관찰되었는데, 이는 이전의 연구들에서 1~10%로 보고되었던 것과 비교해 볼 때^{10,13} 상당히 높은 수치이다. 그러나 이들을 조직학적 진단과 상관지어 보았을 때 세포의 밀도가 낮은 증례들은 섬유선종, 섬유낭성 변화, 간질 섬유화 등으로 진

Table 2. Characteristics of Liquid-Based Cytology (Liqui-PREP™) Comparing with Conventional Smears

Better than conventional smears	No. (%)
Less time consuming	31 (100%)
Possibility of adjunctive study (Immunohistochemistry, ploidy analysis)	31 (100%)
Lack of artifact in preservation (drying, squeezing)	7 (22.6%)
Lack of obscuring background (RBC, necrosis)	4 (12.9%)
Lack of overlapping of cells	3 (9.7%)
Worse than conventional smears	
Lack of informing background	3 (9.7%)
Equal to conventional smears	
Cellularity	
Architectural arrangement	
Chromatin pattern	

단되었던 병변이었다. 따라서 본 연구에서 진단에 부적합한 증례가 이전의 연구 자료들에 비해 높은 비율로 나타난 것은 연구 대상으로 한 증례 중 매우 단단한 병변이거나 양성 병변인 경우가 많이 포함되어 세침흡인검사로 인해 진단하는 것에 한계가 있었을 것이라 생각된다. 또한 두 가지의 세포검사법에서 세포 진단에 불일치를 보인 경우가 7예 관찰되었는데, 이는 모두 세포 밀도의 차이로 인하여 두 가지 검사법 중 한 경우는 진단이 부적합한 경우였던 것으로 나타났다. 이 7개의 증례 중 4예는 Liqui-PREP™에서는 세포 밀도가 낮아 진단이 어려웠으나 고식적인 도말법에서 진단이 되었으며, 각각 침생검을 통해 섬유낭성 변화, 섬유선종, 관상피 증식, 침윤성 관암종으로 진단되었다. 이러한 본 연구의 결과는 이전의 연구 결과들에서 고식적인 도말법과 액상세포검사법을 비교하였을 때 세포 밀도가 액상세포검사법에서 우수하거나 비슷하다는 결과와는^{13,14} 상반되는 결과이다. 그러나 본 연구 과정에서 두 번의 세침흡인검사를 시행한 후 우선 고식적인 도말법을 위하여 슬라이드에 도말을 시행하고, 두 번째 검체를 이용하여 Liqui-PREP™에 이용하였기 때문에 차이를 보였을 것으로 생각된다.

세포의 밀도가 충분하여 진단이 가능했던 증례들에 대해서 고식적인 도말법과 Liqui-PREP™을 비교해 본 결과 두 경우에서 세포 밀도, 세포의 배열 구조, 세포의 염색상 등은 큰 차이를 보이지 않았으며, 진단에서도 일치성을 보였다. Liqui-PREP™이 고식적인 도말법에 비하여 우수하다고 판단되었던 점으로는 우선 선별검사를 해야 할 구역이 고식적인 도말법에 의한 슬라이드에 비해 좁아 인력과 시간

이 적게 들고, 적혈구나 세포의 괴사에 의한 파편 등의 진단에 방해가 되는 배경이 고식적인 도말법에 비해 적게 나타나며, 세포의 중복도 거의 없어 세포학적 형태를 관찰하기가 용이하다는 점 등을 들 수 있다. 또한 고식적인 도말법 시행 과정에서 고정의 지연으로 인하여 나타날 수 있는 세포 핵의 변성도 거의 관찰되지 않았다. 게다가 액상세포검사법을 이용함으로써 유방 병변의 진단에 도움을 주는 ER, PR, p53, MIB-1, EGFR 등에 대한 면역조직화학적 검사나 분자병리검사 등 추후 검사를 시행할 수 있다는 장점이 있으며,^{5,15-17} Liqui-PREP™은 다른 종류의 액상세포검사법들과 달리 고가의 장비를 필요로 하지 않고 술기도 비교적 간단하여 비용과 인력을 절감할 수 있다는 이점도 있다. 그러나 건조로 인한 세포의 변성 등은 도말 과정에서 주의를 기울임으로써 줄일 수 있으며, 고식적인 도말법에서는 관찰할 수 있는 점액양의 간질이나 양성 병변 내에서 흡인된 액체의 성상 등 진단에 도움이 되는 배경이 Liqui-PREP™에서는 적게 나타나 오히려 섬유선종이나 양성 병변의 구체적인 진단에 어려움을 주는 경우가 있었다.

이상에서 살펴본 바와 같이 유방에 발생한 병변에 대한 세침흡인검사에 대하여 시행한 고식적인 도말법과 Liqui-PREP™은 진단적 측면에서 높은 일치율을 보이며, Liqui-PREP™이 정확한 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단되나, 위음성이 발생할 수 있으므로 Liqui-PREP™을 단독으로 고식적인 도말법이나 침생검의 대체 검사법으로 사용하기에는 제한이 따른다. 이러한 본 연구의 결과는 Joseph 등¹¹이 시행한 비부인과적 검체에 대한 액상세포검사의 진단적 가치에 대한 연구에서 체액의 경우에는 액상세포검사로 대

체적으로 만족스러운 결과를 얻을 수 있었으나, 갑상선과 유방의 세침흡인검사의 경우에는 액상세포검사를 이용할 때 진단에 부적합한 검체가 많아 액상세포검사를 단독으로 시행하기에는 무리가 따른다고 보고했던 바와 일치한다. 또한 Priollet 등¹⁸이 갑상선의 세침흡인 세포검사 검체를 이용하여 시행한 연구에서도 액상세포검사의 경우가 고식적 도말법에 비해 민감도와 특이도가 낮은 것으로 나타났으며, 이는 액상세포검사의 경우에는 콜로이드의 양이 현저히 줄어들고 고정액에 의한 세포의 형태학적 변화가 초래되었기 때문으로 해석하였다. 본 연구에서 사용한 Liqui-PREP™은 고정액에 의한 세포의 형태학적 변화는 거의 나타나지 않았으며 액상세포검사를 이용한 장점들을 관찰할 수 있었으나, 진단에 도움을 주는 배경까지 적게 나타나 위음성을 초래할 가능성은 여전히 남아있다.

결 론

유방의 병변에 대하여 시행한 세침흡인 세포검사 검체를 이용하여 수기 액상세포검사법인 Liqui-PREP™과 고식적인 도말법을 비교해 본 결과 두 가지의 세포 검사법은 높은 진단일치율을 보였으며 세포 밀도, 세포의 배열 구조, 세포의 염색상 등도 유사한 양상으로 관찰되었다. 그리고 Liqui-PREP™은 고식적인 도말법에 비해 도말되는 영역이 좁아 선별검사에 소요되는 시간이 적고 적혈구나 괴사 등의 진단에 방해가 되는 배경이 적게 나타나며 세포의 중복도 거의 없다는 장점이 있었다. 그러나 다른 종류의 액상 세포검사법에서와 같이 Liqui-PREP™에서는 고식적인 도말법에서 잘 관찰되는 점액양의 간질이나 낭성 변변 내의 액체의 성상 등의 진단에 도움이 되는 배경이 적게 나타나는 단점도 있으므로 위음성의 가능성이 있다. 낭성 병변이나 치밀한 조직 등 세침흡인 세포검사에 세포의 밀도가 적은 병변의 경우 고식적 방법에 비해 세포 밀도의 차이가 뚜렷하지 않아 이를 대신하여 사용하는 것의 장점은 없다고 본다. 따라서 Liqui-PREP™을 고식적인 도말법이나 칩생검의 대체 검사법으로 단독으로 사용하기에는 제한이 있을 것으로 판단된다.

REFERENCE

1. Atamdede FI, Isaacs JH. The role of fine-needle aspiration

in the diagnosis of breast lesions, *Gynecol Oncol* 1993;50:159-63.

2. Kaufman Z, Shpitz B, Shapiro M, Rona R, Lew S, Dinbar A. Triple approach in the diagnosis of dominant breast masses: combined physical examination, mammography, and fine-needle aspiration. *J Surg Oncol* 1994;56:254-7

3. Collaco LM, de Lima RS, Werner B, Torres LF. Value of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions. *Acta Cytol* 1999;43:587-92.

4. Bedard YC, Pollett AF. Breast fine-needle aspiration. A comparison of ThinPrep and conventional smears. *Am J Clin Pathol* 1999;111:523-7.

5. Leung CS, Chiu B, Bell V. Comparison of ThinPrep and conventional preparations: nongynecologic cytology evaluation. *Diagn Cytopathol* 1997;16:368-71.

6. Dey P, Luthra UK, George J, Zuhairy F, George SS, Haji BI. Comparison of ThinPrep and conventional preparations on fine needle aspiration cytology material. *Acta Cytol* 2000;44:46-50.

7. Park G, Park G, Lee K, et al. Evaluation for cytopreservability of manual liquid-based cytology Liqui-PREP(TM) and its application to cerebrospinal fluid cytology: comparative study with cytopspin. *Korean J Cytopathol* 2007;18:46-54.

8. Berner A, Davidson B, Sigstad E, Risberg B. Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. *Diagn Cytopathol* 2003;29:344-8.

9. Lee KR, Papillo JL, St John T, Eyerer GJ. Evaluation of the ThinPrep processor for fine needle aspiration specimens. *Acta Cytol* 1996;40:895-9.

10. Kontzoglou K, Moulakakis KG, Konofaos P, Kyriazi M, Kyroudes A, Karakitsos P. The role of liquid-based cytology in the investigation of breast lesions using fine-needle aspiration: a cytohistopathological evaluation. *J Surg Oncol* 2005;89:75-8.

11. Nasuti JF, Tam D, Gupta PK. Diagnostic value of liquid-based (Thinprep) preparations in nongynecologic cases. *Diagn Cytopathol* 2001;24:137-41.

12. Linder J. Recent advances in thin-layer cytology. *Diagn Cytopathol* 1998;18:24-32.

13. Yamashita A, Sakuma K, Shiina Y. Standardization of fine needle aspiration cytology of the breast - comparison of Auto Cyto Fix and conventional smears. *Cytopathology* 2003;14:79-83.

14. Veneti S, Daskalopoulou D, Zervoudis S, Papisotiriou E, Ioannidou-Mouzaka L. Liquid-based cytology in breast fine needle aspiration. Comparison with the conventional smear. *Acta Cytol* 2003;47:188-92.

15. Tisserand P, Fouquet C, Marck V, et al. ThinPrep-processed fine-needle samples of breast are effective material for RNA- and DNA-based molecular diagnosis: application to p53 mutation analysis. *Cancer* 2003;99:223-32.

16. Pollett A, Bedard YC, Li SQ, Rohan T, Kandel R. Correlation of p53 mutations in ThinPrep-processed fine needle breast aspirates with surgically resected breast cancers. *Mod Pathol* 2000;13:1173-9.

17. Tabbara SO, Sidawy MK, Frost AR, et al. The stability of estrogen and progesterone receptor expression on breast carcinoma cells stored as PreservCyt suspensions and as ThinPrep slides. *Cancer* 1998;84:355-60.
18. Cochand-Priollet B, Prat JJ, Polivka M, et al. Thyroid fine needle aspiration: the morphological features on ThinPrep slide preparations. Eighty cases with histological control. *Cytopathology* 2003;14:343-9.

