

유방암종의 바늘 생검 조직에 대한 동결절편 검사의 유용성

김의정 · 전이경 · 홍성란 · 김희숙
강성수¹ · 이지현¹ · 이성공¹ · 김혜선

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원
병리과, ¹외과

접 수 : 2002년 4월 27일
게재승인 : 2002년 6월 4일

책임저자 : 김 혜 선
우 100-380 서울시 중구 목정동 1-19
삼성제일병원 진단병리과
전화: 02-2000-7666
Fax: 02-2000-7779
E-mail: hskmd@hitel.net

Usefulness of Frozen Section Examination of Core Needle Biopsy in the Breast Carcinoma

Yee Jeong Kim, Yi Kyeong Chun, Sung Ran Hong, Hy Sook Kim, Sung Su Kang¹, Ji Hyun Lee¹, Sung Kong Lee¹ and Hye Sun Kim

Department of Pathology and ¹Department of Surgery, Samsung Cheil Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Core needle biopsy (CNB) is widely used as the initial sampling method for breast cancer. And because frozen section (FS) diagnosis is rapid and reliable, we studied the diagnostic agreement between the diagnoses of FS of CNB and final diagnosis after surgery to evaluate the diagnostic accuracy of the FS of CNB. **Methods :** Of 409 patients who were preoperatively diagnosed by FS of CNB and who underwent final surgery from 1996 through 2000, 24 cases were found to be ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and 385 cases invasive carcinoma (IC). The diagnoses of FS of CNB were compared with final diagnoses. **Results :** The diagnostic accuracy of carcinoma is 63.6% for DCIS and 86.9% for invasive carcinoma. Five cases (1.2%) could not be diagnosed because of material insufficiency for diagnosis. Twenty two cases (5.4%) were diagnosed as benign on FS, among which 20 (90.9%) were misdiagnosed by sampling error. Twenty seven cases (6.7%) were deferred on FS, 4 of these cases were DCIS, 5 were invasive lobular carcinoma (ILC), the rest displayed low nuclear grades or marked freezing artifacts. **Conclusions :** The diagnostic accuracy of FS of CNB is very high except for cases of ILC and low grade DCIS. Considering the advantage of rapid evaluation, more definitive diagnosis, familiarity by pathologists and availability of ancillary study, FS of CNB is very useful method as the preoperative evaluation.

Key Words : Mammary Neoplasms-Biopsy, Needle-Frozen Sections

수술 전 조직학적 진단에는 여러 가지 방법이 가능하다. 수술 전 바늘 생검을 시행하거나 수술 중 동결절편 검사를 할 수 있고, 세포검사에서 암종으로 진단된 경우라면 광범위 절제술로 얻어진 조직에 대해 조직검사를 한 후 경우에 따라 재수술을 하는 방법이 있다.¹ 족지성 유방암종의 수술 전 진단을 위해서는 미세침흡인세포검사나 바늘 생검이 흔히 사용된다. 미세침흡인세포검사는 비교적 진단의 특이도가 높으며, 특히 민감도가 높은 것으로 보고되고 있다.² 그러나 병변이 유방암종인지 아닌지에 대해서만 진단할 수 있을 뿐 침습성의 여부에 대한 진단은 어렵다.¹ 관상피내암종의 경우라면 겨드랑 림프절 전이가 거의 되지 않으므로 겨드랑 림프절 절제술을 필요로 하지 않는데 바늘 생검은 침습성 여부에 대한 진단이 대부분의 경우에 가능하다. 아울러 바늘 생검에서는 조직형, 조직학적 등급 및 핵등급에 대한 진단이 가능하며 나아가서 이 검체를 이용하여 여러 가지

예후 및 예측인자를 보기 위한 부가적 검사도 가능하게 된다.³ 또한 병리의사들이 일반적으로 세포학적 진단보다는 조직학적 진단에 능숙한 점을 고려하여야 할 것이다. 미세침흡인세포검사에 비하여 바늘 생검이 슬라이드 제작까지 소요되는 시간이 많이 걸리는 단점이 있으나, 동결절편 검사를 이용하면 미세침흡인세포검사 시 병리의가 동석하여 표본의 적정성 여부에 대한 판단과 함께 진단을 하는 것과 같이 신속하게 진단할 수 있게 하여 즉각적인 치료 결정을 내릴 수 있게 해준다.⁴ 동결절편 진단은 많은 장기에서 수술 중 진단 방법으로 매우 유용하게 사용되고 있으므로,⁵ 본 연구자들은 외래에서 바늘 생검으로 얻어진 조직에 대한 동결절편 검사 결과를 최종 진단과 비교하여 유방암의 수술 전 진단에 유용하게 이용할 수 있는지 살펴보고자 하였다.

재료와 방법

연구 재료

1996년에서 2000년까지 5년간 삼성제일병원에 내원하여 유방암으로 확진되어 최종 수술을 받았던 환자들 중에서, 수술 전 조직 진단을 경피적 바늘 생검으로 얻어진 조직에 대한 동결절편 검사로 시행받았던 409명의 환자들을 대상으로 하였다. 이중 검체의 양이 부족하여 진단을 얻지 못하였던 5예를 제외하고 총 404예를 대상으로 하였다.

바늘 생검의 동결절편 검사

바늘 생검은 종괴 상부의 피부를 베타딘으로 소독한 후 1-2 mL의 1% 리도카인 용액을 피내 주사하였다. 유방 종괴를 검지와 중지 사이에 고정시킨 후 다른 손으로 Tru-cut needle (Travenol Laboratories, Inc., Deerfield, IL)을 삽입한 후 18 G 바늘로 조직을 얻었다. 각각의 환자로부터 평균 세 개의 생검 원주를 얻었다. 조직은 식염수에 적신 거즈에 싸여진 채 즉시 병리과로 보내졌다. 생검 조직의 크기는 직경 1 mm, 길이는 10-15 mm 정도였다.

경피적 바늘 생검 방법으로 얻어진 유방의 신선 조직을 동결절편용 용제(OCT compound)에 넣고 영하 20°C에서 동결한 후 4-5 μm 두께로 두 장을 연속 박절하여 유리 슬라이드에 붙인 후 100% 알코올에 고정하고 통상적인 HE 염색을 시행하였다. 등급별 알코올로 탈수한 후 크실렌으로 투명화시키고 per-mount로 봉입하였다. 동결절편 진단은 침습이 관찰되지 않는 경우는 관상피내암종으로, 명확한 침습이 관찰되는 경우는 침습암종으로 구분하여 진단하였으며 불명확한 경우는 암종으로만 진단하였다. 조직학적 아형의 구분이 가능한 경우는 그 조직학적 아형을 동결절편 진단에 명시하였다.

조직학적 검색

동결절편 검색에 이용하였던 조직이나 동결하지 않았던 조직은 모두 10% 중성 포르말린 용액에 고정한 후 파라핀으로 포매하고 통상적인 방법에 따라 HE 염색을 하였다.

Table 1. Frozen section diagnosis of core needle biopsy in 409 cases

Diagnosis	Number (%)
Invasive carcinoma	297 (72.6%)
Carcinoma	45 (11.0%)
Carcinoma in situ	4 (1.0%)
Deferred	36 (8.8%)
Benignancy	22 (5.4%)
Insufficiency	5 (1.2%)

진단의 비교

바늘 생검 조직의 동결절편 진단과, 동결절편에 이용하였던 바늘 생검 조직을 이용한 파라핀 포매 조직에 대한 조직학적 진단과 수술로 얻어진 유방 조직에 대한 최종 진단을 비교하였다.

결 과

409예에 대한 동결절편 검사 결과를 살펴보면(Table 1) 침습암종으로 진단하였던 예가 297 (72.6%), 침습 여부는 언급하지 않은 채 암종으로만 진단하였던 예가 45 (11.0%)였으나, 상피내암종으로 진단하였던 경우는 4예(1.0%)에 불과하였다. 36예(8.8%)에서 진단이 유보되었으며, 표본이 부적절하여 진단할 수 없었던 경우가 5예(1.2%)였으며 22예(5.4%)에서 양성으로 오진되었다. 양성으로 오진된 경우 중 20예(90.9%)가 동결절편 검사를 하였던 바늘 생검에 대한 파라핀 절편에서도 양성으로 진단되어 오진이 표본 채취의 오류에 기인한 것임을 알 수 있었다. 오진되었던 2예 중 1예는 유두암종, 나머지 1예는 저등급의 관상피내암종이었다.

표본이 검색에 양적으로 불충분하였던 5예를 제외한 404예에 대하여 동결절편 검사 결과를 최종 진단과 비교하였다(Table 2). 동결절편 검사에서 침습암종으로 진단된 297예는 최종 진단에서도 모두 침습암종으로 확진되었는데, 그 중 282예는 침습관암종(Fig. 1), 7예는 침습소엽암종, 그 나머진 8예는 혼합암종이었다. 동결절편 검사에서 관상피내암종으로 진단되었던 예 중 1예가 최종 진단에서는 침습암종으로 진단되었는데, 이는 침습암종의 크기가 작으면서 주변에 광범위한 관상피내암종의 요소가 동반되어 있어서 바늘 생검 당시에 관상피내암종이 있는 부위에 대해서만 표본이 채취되었다는 것을 말해 준다.

동결절편 검사에서 진단이 유보되었던 36예 중 22예(61.1%)가 최종 진단에서 침습관암종으로 확진되었다. 이 중 4예는 세관암종(tubular carcinoma), 2예는 침습관암종에 광범위한 관상피내암종의 요소가 동반된 경우였고, 2예는 조직 동결로 인한 조직변조가 심했던 경우였으며(Table 3), 침습소엽암종으로 확진된 경우가 7예(19.4%)로 많았다. 따라서 침습소엽암종은 동

Table 2. Comparative results of frozen section diagnosis of core needle biopsy and final diagnosis in 404 cases

Frozen section diagnosis	Final diagnosis	
	Invasive carcinoma	Carcinoma in situ
Invasive carcinoma	297	0
Carcinoma	34	11
Carcinoma in situ	1	3
Deferred	30	6
Benignancy	20	2

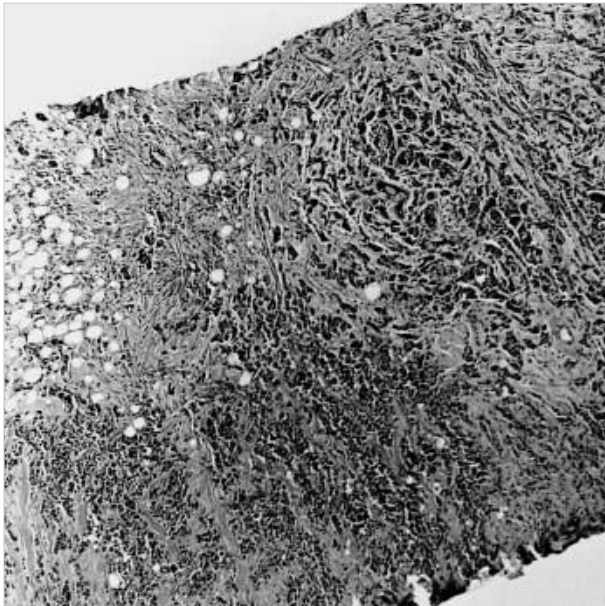


Fig. 1. Invasive ductal carcinoma shows diffuse infiltrative growth of atypical ductal cells on frozen section.

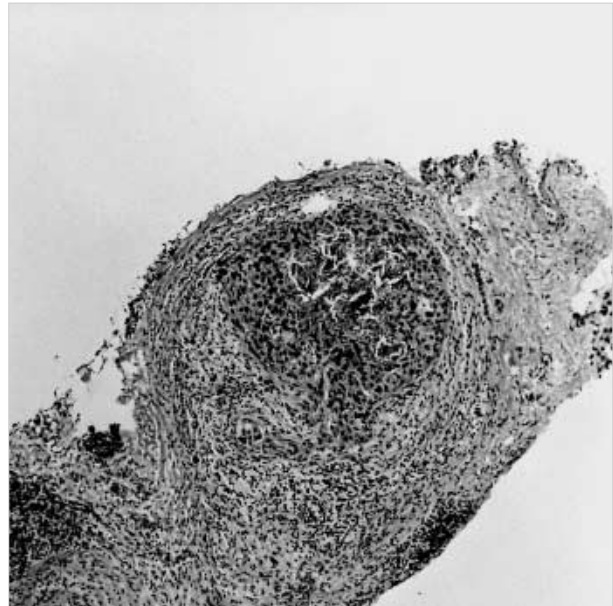


Fig. 2. Ductal carcinoma in situ shows central necrosis with proliferation of atypical ductal cells confined to the ductal structures on frozen section.

Table 3. Analysis of 36 cases deferred on frozen section diagnosis

Invasive carcinoma	30 cases	
Invasive ductal carcinoma		22 cases
Mixed invasive ductal and lobular carcinoma		1 case
Invasive lobular carcinoma		7 cases
Carcinoma in situ	6 cases	

결절편에서의 진단율이 50%에 불과함을 알 수 있었다. 관상피내암종으로 확진된 예는 6예(16.7%)였는데(Fig. 2) 이 중 1예가 낭내유두암종이었다.

고 찰

촉지성 유방암종의 수술 전 진단을 위해 널리 사용하는 미세침흡인세포검사는 외래에서 시행하는 진단술기로, 진단의 정확도가 80% 이상이며 민감도 및 특이도가 높은 유용한 방법이다. 그러나 유방암종의 여부에 대해서만 진단할 수 있을 뿐 거드랑림프절 절제술의 여부에 대한 중요한 결정인자인 침습 여부는 진단하기 어려운 결정적인 제한점이 있다. 세포학적 소견과 침습 유무와의 상관관계를 고찰하는 논문도 있으나 미국을 비롯한 대부분의 국가에서는 세포학적 진단만으로는 침습 여부를 진단하지 않는 것으로 되어 있다.³ 유방암에 대해서 임상소견, 유방촬영술, 세포검사의 세 가지 검사 방법으로 수술 전 진단이 가능하다고 하나, 촉지되는 종괴를 형성하는 관상피내암종의 경우가 300예 중 12예(4%)에 이르는데, 미세침흡인세포검사만 사

용하면 침습암종에 준하는 과잉치료를 하게 되는 문제점이 있다. 이를 피하기 위해서는 바늘 생검 또는 수술 중 동결절편 검사가 필요하게 되는데, 수술 중 동결절편 검사를 하게 되면 치료 방침에 대해 환자와 의논할 기회가 없는 단점이 있다. 이에 반해 바늘 생검은 외래에서 가능한 진단술기이면서 정확한 진단이 가능하고, 조직학적 아형에 대한 진단과 분화도까지 정보로 제공할 수 있는 장점이 있다. 미세침흡인세포검사에 비해서 슬라이드 제작에서 최종 진단까지 소요되는 시간이 통상적으로는 훨씬 더 길지만 동결절편 검색을 이용하면 환자가 초조하게 기다릴 필요 없이 미세침흡인세포검사 시 병리의사가 동석하여 표본의 적정성과 아울러 진단을 해주는 것과 동일한 시간에 결과를 얻을 수 있다.³

동결절편 검사는 절제술 및 바늘 생검 조직, 더 나아가서 유방촬영기를 이용하면 촉지성 종괴가 없이 미세 석회화만 있는 병변에도 적용할 수 있으며⁶ 위음성률이 낮고 위양성률은 거의 없다.⁷ 또한 침습 여부, 조직학적 유형, 조직학적 분화도 및 핵등급과 같은 부가적 정보를 제공할 수 있다. 이러한 정보가 적절히 제공된다면 치료 방침에 대하여 환자와 의논하고 미리 수술 방법과 일정을 잡을 수 있으며 수술 전에 전이 유무에 대한 사전 검사를 완료할 수 있다. 그렇지만 바늘 생검은 외래에서 시행할 수 있는 매우 단순하고 안전한 술기인 반면 국소 마취제가 필요하고 미세침흡인세포검사에 비해 통증이 심하며, 병변이 깊이 위치하고 있는 경우 기흉의 위험과 바늘 생검의 생검 경로를 통한 중앙의 전파에 대한 두려움이 있다. 그러나 크게 우려할 만한 합병증이 일어나는 경우는 거의 없다.⁸ 바늘 생검의 또 하나의 단점은 매우 드물기는 하지만 생검의 흔적이 이후의 수

술 조직 검사에서 진단의 오류를 일으킬 수 있다는 것이다. 즉, 중앙세포가 림프관 또는 혈관내에 전위되어 혈관침습으로 오인되거나 관상피내암종이 진정한 침습이 있는 침습암종으로 과도 진단될 위험이 있는데, 이런 경우 주변에 생검으로 인한 출혈이나 육아조직 등이 관찰되므로 주의를 기울이면 오진을 피할 수 있을 것으로 생각된다.⁹

바늘 생검 조직에 대한 동결절편 검사의 민감도는 77%로 파라인 포매 조직에 대한 92.8%보다 낮으나, 진단의 특이도는 86.4%이며 위양성이 거의 없다는 점에서 신뢰할 수 있는 검사 방법이다.¹⁰ 동결절편 검색 조직에 대한 판독은 능숙한 외과 의사인 의사를 경험 많은 병리의가 판독했을 경우는 매우 신뢰할 만하다. 동결조직 검사의 주된 제한점은 위음성의 주된 사유가 되는 것으로 표본 채취에서 병변이 적절하게 조준되지 않은 경우가 약 20%에 이르며,¹⁰ 조직의 양이 불충분하여 진단에 어려움을 초래하는 경우도 있으나 일반적으로 세 개 정도의 생검 원주를 얻으면 진단에 충분하다.² 불충분한 검체를 얻을 확률은 바늘 생검에 비해 미세침흡인세포검사가 높은 것으로 보고되고 있으며, 바늘 생검으로 검사하면 촉진성 종괴가 있는 경우는 29%에서 진단에 불충분한 검체를 얻는 반면, 미세 석회화만 있는 경우는 이보다 훨씬 많은 47%에서 진단에 불충분한 검체를 얻는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서는 18 G의 바늘을 사용하여 세 개에서 다섯 개의 생검 원주를 얻었는데, 생검 원주를 다섯 개 이상 얻고 16 G의 바늘을 사용하면 99% 이상의 진단을 얻는다고 보고 된바 있다.¹¹

지방 조직이 많은 경우 동결절편 검사를 시행할 때 조직이 밀려 절편 제작이 어렵고 조직 동결 시 발생하는 핵 모양의 인공 변성으로 인하여 판독이 어려우며, 병변의 크기가 매우 작은 경우 동결절편 검색 과정에서 병변이 유실되어 영구조직절편을 만들지 못하는 경우가 있어서,^{3,10} 검체의 크기가 1 cm 미만으로 작은 경우는 동결절편 검사의 적응증이 되지 못한다.⁷ 유두병변의 경우 동결절편 진단이 어려운 것으로 알려져 있으므로 역시 판독하는 병리의사의 경험이 매우 중요하다.⁸ 위양성의 위험을 피하기 위해서는 보수적으로 진단을 해야 하는데 미세침흡인세포검사에 비해 바늘 생검은 진단의 민감도는 낮으나 특이도가 더 높아 바늘 생검에서 좀더 분명한 진단을 얻을 수 있다. 바늘 생검에서 위음성으로 나오는 경우는 표본채취 오류에 의한 것이 주된 이유인데 그 원인은 병변이 움직이지 않도록 고정하기가 어렵고, 한번 찌르면 한 방향으로만 표본을 얻을 수 있으며 미세침흡인세포검사에 비해 촉각의 민감도가 감소되기 때문이다. 하지만 미세침흡인세포검사는 표본채취의 오류 외에도 병변 자체가 핵이 저등급이거나 핵의 이형성이 부족한 경우에도 위음성으로 진단되기 쉽다.² 미세침흡인세포검사의 위양성률은 0-11%

인데 반해 동결절편 검색은 이보다 낮은 0.1-0.2%의 위양성률을 보인다.¹² 비정형 관상피증식증이나 유두병변, 동결절편 제작 시 변조 현상이 심하여 진단이 어려운 경우 신중하게 진단을 유예하거나 종괴의 절제술을 유도한다면 위양성의 확률은 거의 없으므로,^{5,7} 바늘 생검으로 얻은 조직에 대한 동결절편 검사는 정확한 진단을 얻을 수 있는 매우 유용한 검사로 생각된다.

참고문헌

1. Serpell JW, Johnson WR. Pre-operative histologic diagnosis of breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 325-9.
2. Ballo MS, Sneige N. Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 773-7.
3. Bauermeister DE. The role and limitations of frozen section and needle aspiration biopsy in breast cancer diagnosis. *Cancer* 1980; 46: 947-9.
4. Bianchi S, Palli D, Ciatto S, et al. Accuracy and reliability of frozen section diagnosis in a series of 672 nonpalpable breast lesions. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 199-205.
5. Rosen PP. Frozen section diagnosis of breast lesions. *Ann Surg* 1978; 17-9.
6. Ferreiro JA, Gisvold JJ, Bostwick DG. Accuracy of frozen section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1267-71.
7. Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. 2nd ed. Stanford; Appleton & Lange, 1999; 97-114.
8. Vega A, Garijo F, Ortega E. Core needle aspiration biopsy of palpable breast masses. *Acta Oncol* 1995; 34: 31-4.
9. Rosen PP. *Breast pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 931-90.
10. Gonzales E, Grafton WD, Morris DM, Barr LH. Diagnosing breast cancer using frozen sections from Tru-cut[®] needle biopsies. *Ann Surg* 1985; 202: 696-701.
11. Nath ME, Robinson TM, Tobon H, et al. Automated large-core needle biopsy of surgically removed breast lesions: Comparison of samples obtained with 14-, 16-, and 18-gauge needles. *Radiology* 1995; 197: 739-42.
12. Sneige N. Fine-needle aspiration of the breast: a review of 1,995 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 106-12.