

세침 흡인 생검에 의한 간암의 세포학적 진단*

계명대학교 의과대학 병리학교실

김 기 권 · 장 은 숙

=Abstract=

Cytologic Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by Fine-Needle Aspiration Biopsy

Ki Kwon Kim, M.D., and Eun Sook Chang, M.D.

Department of Pathology, Keimyung University
School of Medicine

CT guided percutaneous fine-needle aspiration (FNA) of the liver for both cytologic and histologic examination has great value in diagnosing liver malignancy.

From March, 1986 to April, 1990, 62 patients with the clinical impression of liver malignancy underwent CT guided percutaneous FNA biopsy. Of these, 43 cases were reviewed for this study, 19 were reported to be liver cell carcinoma, 2 were adenocarcinoma, 11 were reported as anaplastic cell present, and the rest (11 cases) were negative (9) or necrotic (2). Among the 11 cases of the last group, 9 were diagnosed as liver cell carcinoma and 2 were necrotic histologically.

Retrospective review, in order to clarify the cause of cytologic diagnostic error, of both cytologic and histologic slides of all cases showed discordance of 23% between these diagnoses and sensitivity is 93.9% and specificity is 90.9%. The reasons were as follows : 1) the lack of awareness of tumor cells of well differentiated liver cell carcinoma (4 cases), 2) missed tumor cells due to too scanty cellularity (1 case), 3) improper smear (2 cases) and no tumor cell in the cytologic smears (3 cases). In such cases, at the initiation of FNA, a correct diagnosis of liver malignancy could only be made by a combination of cytologic and histologic examinations. However after three years' experience we can conclude that cytomorphologic features of liver cell carcinoma are sufficiently distinctive from other liver malignancies to be diagnostic.

Key Words : FNA, Liver cell carcinoma, Cytologic smear, Cytomorphologic feature

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

서론

간암은 우리나라뿐 아니라 전세계적으로 아주 흔한 악성종양 중의 하나이다. 간암의 수술적 절제가 치료의 유일한 방법이지만 이것은 조기 발견에 의해서 가능하며 초음파 조영술이나 전산화단층조영술을 이용한 세침흡인 생검술의 개발이 조기 진단에 상당한 기여를 하였다¹⁻³⁾. 간의 세침 흡인 생검은 간의 악성종양의 진단에 안전하고 중요한 수단이 되고 있으며⁴⁾ 50%~70%의 진단율을 나타내고 있다⁵⁻⁹⁾. 최근 Tao 등은 간암의 세포학적 형태와 각 형의 세포학적 진단기준을 기술하였다¹⁰⁻¹³⁾. 그리고 이들은^{10,11)} 세포의 형태가 흡입된 검사재료에서 인지되고 이것이 간암의 진단에 유용하다고 하였다. 이에 저자들은 간 종괴의 세침 흡인 생검을 이용한 도말세포 검사와 조직 병리학적 검사를 비교 검토하기 위해서 전 세포도말표본과 조직표본을 후향적으로 재검토하여 오진 내지 음성으로 진단된 경우의 원인 규명과 나아가서 이들의 예방을 모색하고 간세포 암종의 세포형태학적 양상과 조직병리학적 양상을 비교검토하기 위해 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1986년 3월부터 1990년 4월까지 계명대학교 동산의료원에서 초음파 조영술이나 전산화단층조영술상 간의 종괴가 나타나고 또 임상검사상 간암이 의심되는 환자 62명을 전산화단층조영술을 이용하여 21-gauge 바늘로 경피 세침 흡인 생검을 실시하여 이중 43명을 대상으로 하였다.

도말된 슬라이드를 95% 에틸알코올에 즉시 고정시킨 후 modified Papanicolaou 염색을 시행하였다. 침생검한 조직은 일반적인 조직 제작과정을 거쳐 파라핀에 포매되어 있는 block을 이용하였으며, 4µm 두께로 절편한 후 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다.

이상의 도말슬라이드와 조직 슬라이드를 광학현미경으로 검경하였다.

결과

1. 세침흡인 생검진단

전체 43예의 세포도말표본중 19예 (44.3%)가 간세포암종이었고 2예 (4.6%)가 선암이였으며 이중 1예는 조직학적 진단상 담관 세포암으로 진단되었다. 그리고 11예 (25.6%)는 악성세포로만 진단되었고 조직학적 진단상 이들중 6예는 간세포암종으로 진단되었고 담관 세포암, 괴사, 농양 등이 각 1예 그리고 부적합 검사 재료로 2예가 진단되었다.

세포도말표본 2예 (4.6%)는 괴사로 진단되었고 9예 (20.9%)는 음성으로 진단되었다. 괴사로 진단된 2예중 1예는 조직학적 진단상 간 세포암종으로 진단되었고 음성으로 진단된 9예중 7예는 간세포암종으로 2예는 괴사로 각각 진단되었다. 위의 결과에서 이들 세포도말표본을 면밀히 재조사한 결과 괴사와 음성으로 진단된 각 1예씩에서 세포학적 진단상 간세포 암종의 세포가 나타나서 4.6%의 위 음성을 나타내었고 악성 세포가 존재한다고 진단되었던 1예가 조직병리학적 검사상 음성으로 판명되어 2.3%의 (1예) 위 양성을 나타내었다 (Table. 1). 감수성은 93.9% 이고 특이성은 90.9% 였다.

Table 1. Age and sex distribution of carcinoma of liver diagnosed by cytologic and histologic examination

Age (yrs)	Male	Female	Total
20-29		1	1
30-39	4	1	5
40-49	4	1	5
50-59	10	3	13
60-69	2	2	4
70-79	4		4
Total	24	8	32

M : F=3 : 1

세침 흡인 생검상 괴사나 음성으로 진단된 11예를 제외한 32예의 연령별 분포를 보면 남자가 24예 여자가 8예로 3 : 1로 남자가 더 많이 발병했으며 연령분포는 28세에서 72세 사이로 다양하게 나타났으며 평균 51세였다 (Table. 2).

2. 세포학적 소견

대부분의 간세포암종이 간세포와 유사하며 다각형

Table 2. Comparison of cytologic and histologic examination in diagnosis of liver carcinoma

Cytologic diagnosis	No.(%)	Histologic diagnosis	No.(%)
Liver cell carcinoma	19 (44.3%)	Liver cell carcinoma	19 (44.3%)
Adenocarcinoma	2 (4.6%)	Adenocarcinoma	1 (2.3%)
		Cholangiocarcinoma	1 (2.3%)
Anaplastic cell present	11 (25.6%)	Liver cell carcinoma	6 (14.0%)
		Cholangiocarcinoma	1 (2.3%)
		Necrosis	1 (2.3%)
		Abscess	1 (2.3%)
		Inadequate specimen	2 (4.7%)
Necrosis	2 (4.6%)	Liver cell carcinoma	1 (2.3%)
		Necrosis	1 (2.3%)
Negative	9 (20.9%)	Liver cell carcinoma	7 (16.3%)
		Necrosis	2 (4.6%)
Total	43		43

False positive : 1/32 (3.1%)

False negative : 1/11 (9%)

내지 다면체의 모양이었고 호산성이고 과립상의 세포질을 가지고 있으며 핵은 난형이며 중앙에 위치하고 두꺼운 핵막을 가지고 있으며 대부분 분명하고 호산성의 핵인을 가지고 있었다(Fig. 1).

세포학적 유형은 분화도에 따라 크게 4가지 유형으로 구분할 수 있었다.

1) 고 분화형

종양세포가 육주형을 나타내고 이 육주는 3층에서 10층의 간세포가 linear column으로 형성되고, 흔히 소포나 위선관형태를 가지고 있으며 종양세포는 정상 간세포와 유사하였다(Fig. 2).

2) 중 분화형

종양세포가 육주형을 나타내지만 육주가 10층 이상의 solid core이고 각각의 세포는 핵대 세포질비가 상당히 증가되어 있었다(Fig. 3).

3) 저 분화형

기본적으로 종양세포는 육주형을 나타내지만 분명하지 않은 소포를 가진 고형성 세포군집을 형성하고 각

세포는 뭉쳐있고 가장자리에는 흩어져 있는 형태를 보였다(Fig. 4).

고 안

간의 세침 흡인 생검은 초음파조영술이나 전산화단층 조영술에 의해 발견된 간 종괴의 진단에 유용한 방법이다⁴⁾. AFP의 혈청내 증가가 간암의 특징적 소견이지만 특이한 소견은 아니며 많은 예에서는 존재하지 않은 경우도 있다¹⁴⁾.

세포학적 방법에 의한 악성종양의 인지는 핵의 이형성에 기초하며 분화가 잘된 간세포암은 경도의 비특이성 핵 변화에 의하며 이것은 간의 퇴행성내지 재생성 변화와 구별이 어렵다¹⁵⁻¹⁷⁾. 분화가 나쁜 간세포암은 간세포와의 유사성을 가지지 않으며 대개 세포질내 담즙이 존재한다^{18, 19)}.

Kent 등²⁰⁾은 간세포암종의 세포학적 특징을 아래와 같이 열거하였다. 즉 중앙에 핵을 가진 다각형 세포들, 모세혈관에 의해 분리된 악성종양세포들, 과립상의 잘

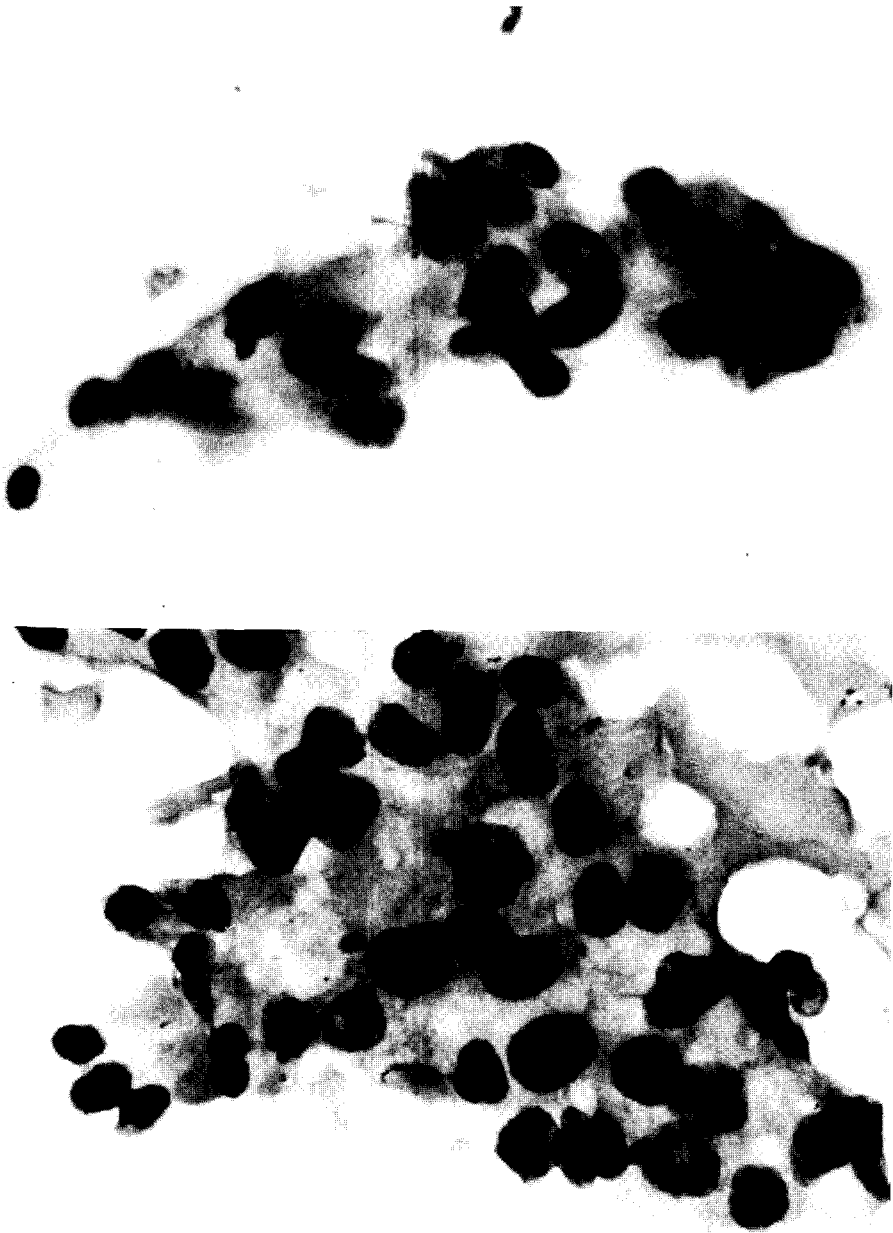


Fig. 1A and 1B. FNAB of hepatocellular carcinoma shows polygonal cells with centrally placed nuclei, granular, well-defined cytoplasm, and large nucleoli (Papanicolaou, $\times 400$).

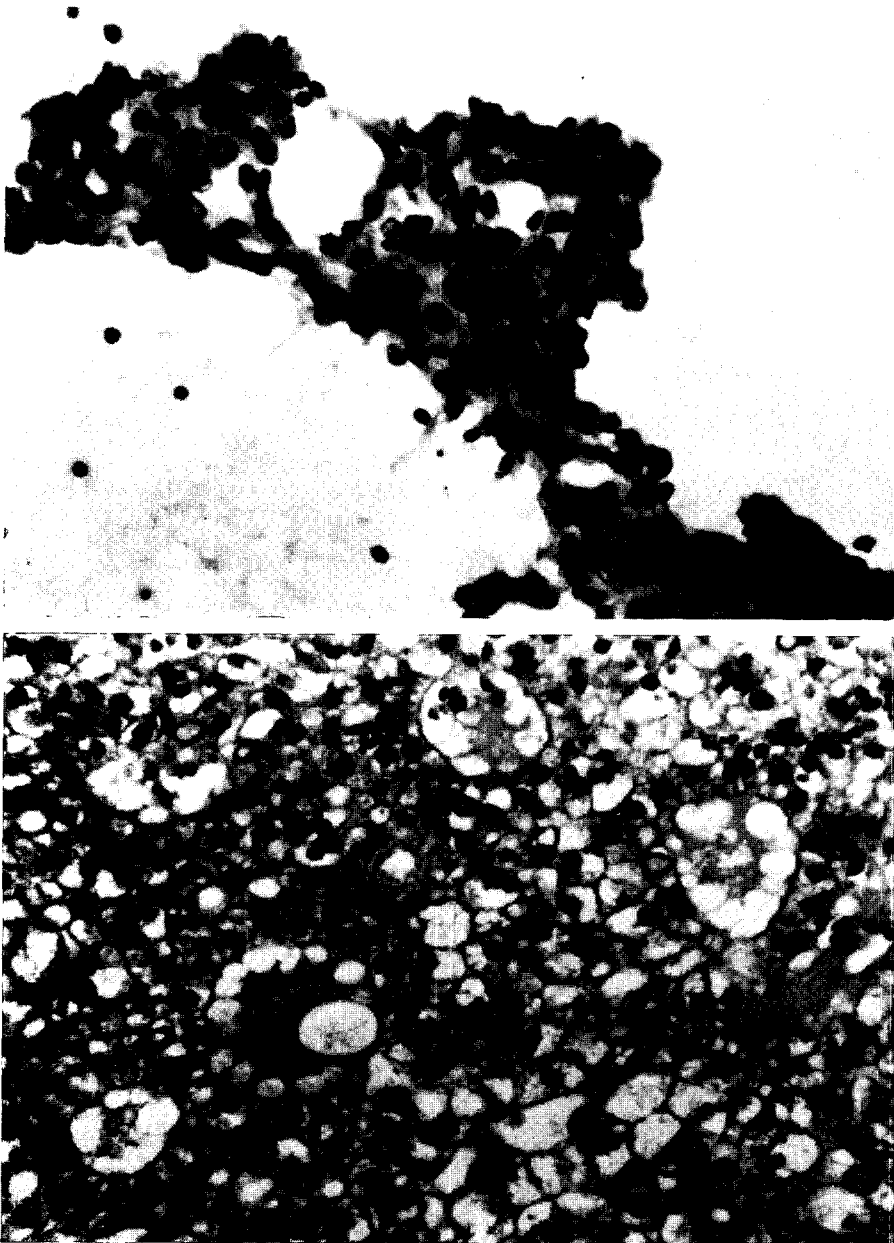


Fig. 2A and 2B. Cytologic (A, top) and histologic (B, bottom) specimens of a well-differentiated hepatocellular carcinoma from the same aspirated material. The cytologic specimen shows a glandular pattern of several layer of lining cells, reflecting the variety of pseudoglandular appearance seen in the histologic specimen (A, Papanicolaou, $\times 200$; B, H & E, $\times 200$).

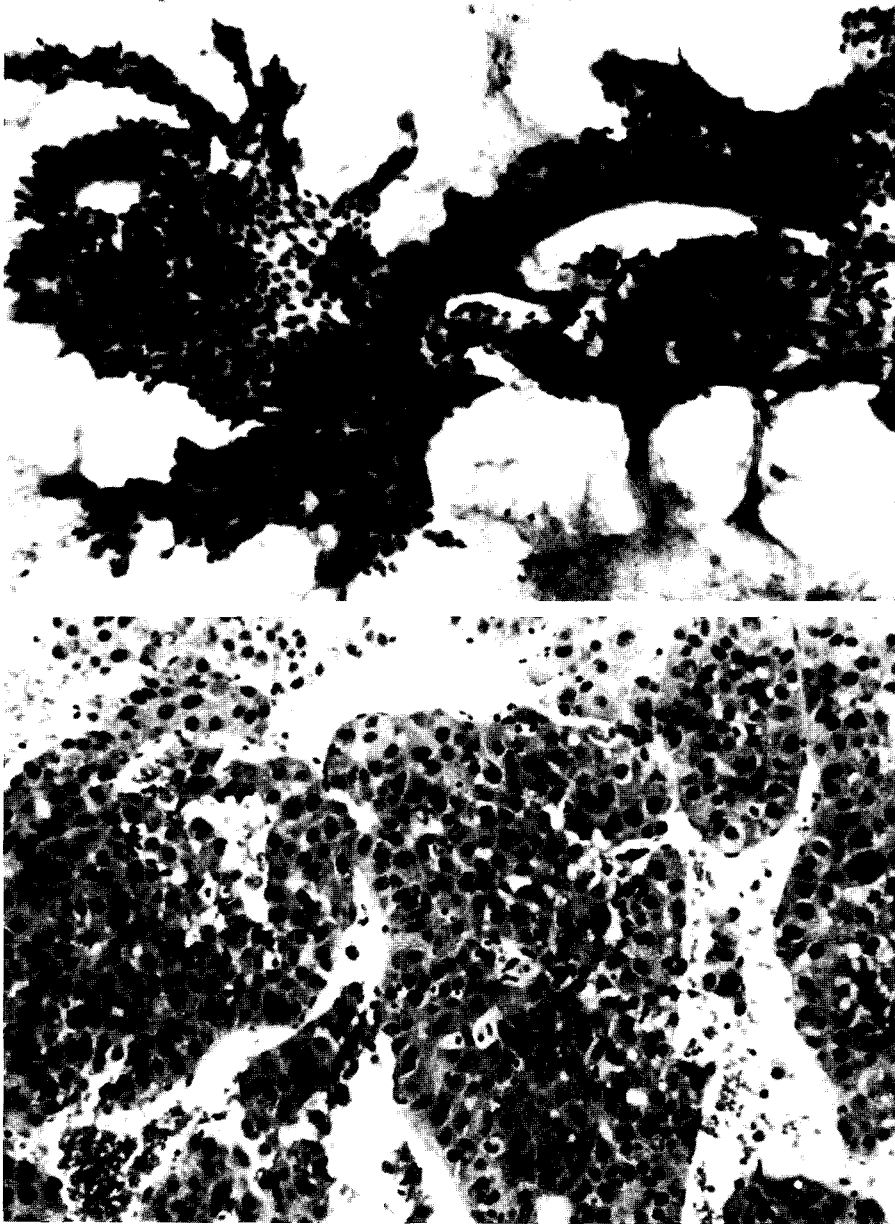


Fig. 3A and 3B. Cytologic (A, top) and histologic (B, bottom) specimens of a moderately differentiated hepatocellular carcinoma from the same aspirated material. Cytologically, the tumor cells are cohesive, forming clusters. This pattern reflects the trabeculae consisting of multiple plates of cells seen in the histologic specimen (A, Papanicolaou, $\times 100$; B, H & E, $\times 200$).

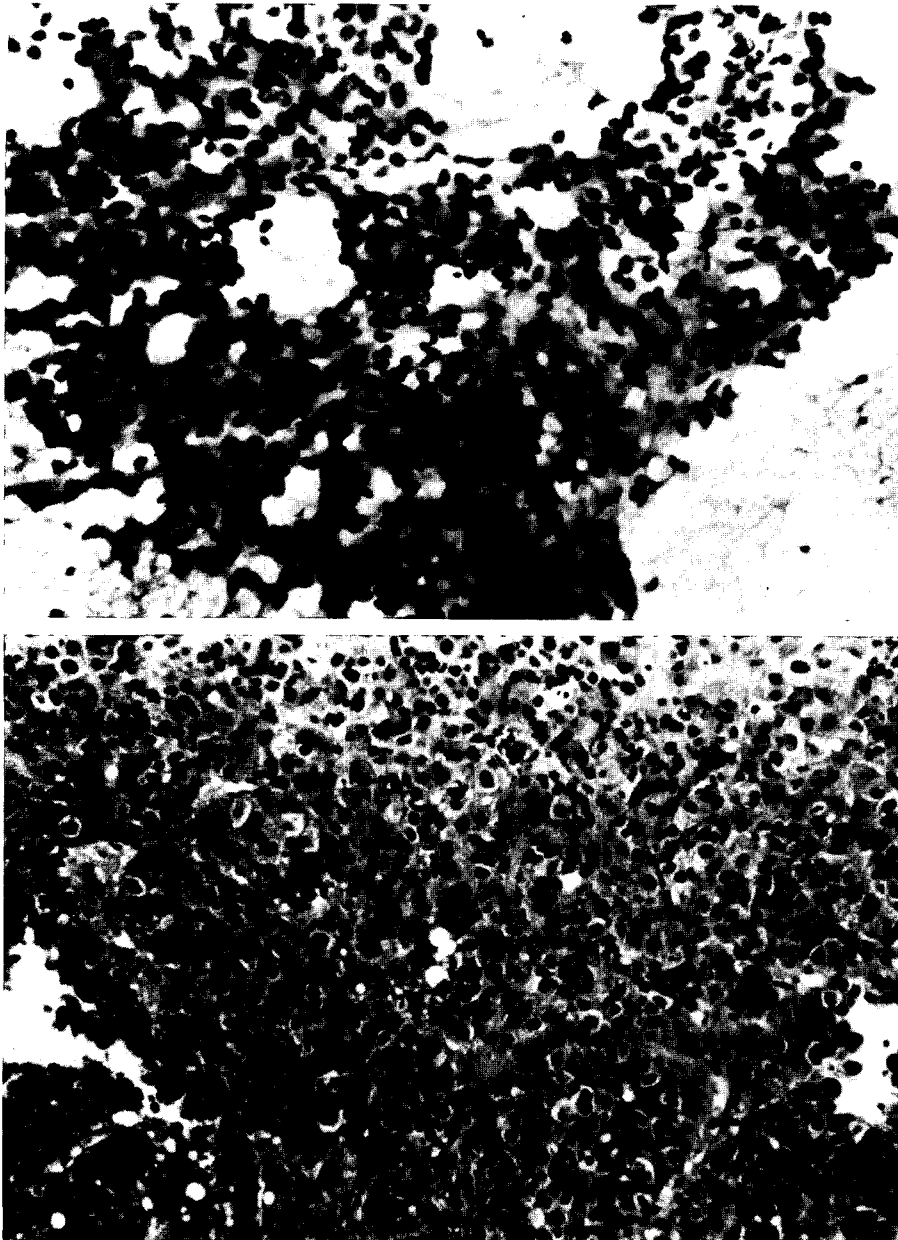


Fig. 4A and 4B. Cytologic (A, top) and histologic (B, bottom) specimen of a poorly differentiated hepatocellular carcinoma from the same aspirated material. Cytologically, the tumor cells form clusters, but spread out at the periphery of clusters. This pattern is derived from the apparently solid masses seen in the histologic specimen (A, Papanicolaou, $\times 200$; B, H & E, $\times 200$).

국한된 세포질, 큰 핵인, 중앙세포에 의해 둘러싸인 혈관 내피세포, 핵내 세포질 봉입, 세포질내 작은 공포, 다핵성 거대중앙세포, 세포질내 큰 공포, 담즙 등이다. 이들 중 중앙부에 위치한 핵, 내피세포에 의해 둘러싸인 중앙세포, 담즙이 가장 중요한 소견이다.

진단의 정확도는 Masaharu 등²¹⁾의 보고에 의하면 감수성이 100% 이고 특이성이 95.7% 를 나타내었으나 본 연구에서는 감수성이 93.9% 이고 특이성이 90.9% 로 조금 낮았으며 이러한 이유를 분석한 결과 그 원인으로는 첫째, 잘 분화된 간 세포암의 중앙세포의 인지의 결핍, 둘째, 도말표본내에서 세포의 수가 적어서, 셋째, 도말이 잘 안된 경우 내지 도말상 중앙세포가 없는 경우 등을 들 수 있었다. 그리고 위양성과 위음성은 대개가 경험이 부족했던 세침 흡인 생검 시작 초기에 나타났으며 그후 현격히 감소하는 경향을 나타내었다.

특이성은 특히 중요한데 왜냐하면 세침 흡인 생검이 다른 진단적 시도가 실패하였거나 적당하지 않을 경우에 시행하는 방법이기 때문이다. 간암의 정확한 진단은 중요하지만 쉬운 것은 아니다. Lundquist²²⁾와 Carney²³⁾ 등은 간 기원을 시사하는 세포학적 특징을 보고하였고 Ekelund 와 Wasastjerna²⁴⁾ 등은 간 기원의 중앙의 진단에 amino acid naphthylamidase 염색을 실시하였다. 왜냐하면 이 염색으로 도말표본의 간 세포내의 담소관을 알 수 있기 때문이다.

Greene 와 Suen¹¹⁾ 등은 이 담 소관이 양성과 비종양성 간조직 모두에서 존재한다고 보고하였다. 그래서 종양과 비종양의 감별이 어렵다. 도말표본내에 다양한 모양과 나핵(naked nuclei) 들을 가진 악성세포의 덩어리가 발견 되는데 이 나핵들은 대개 비정형성을 나타내며 분화도가 좋은 간암에서는 비정형성이 경한 많은 나핵이 관찰되고 분화도가 나쁜 경우에는 꽃모양의 나핵이 관찰된다¹⁹⁾. Sanai²⁵⁾ 등은 세포의 형태가 악성의 진단뿐 아니라 종양의 기원을 아는데 유용하다고 하였다. 따라서 각 세포의 소견과 세포의 모양 및 조직학적 소견을 다같이 참고하면 진단율이 높아질 것으로 생각되며 종양 표식자나 특수염색 그리고 morphometry 등을 이용하면 더 높은 진단율을 나타낼 것으로 사료된다.

결 론

계명대학교 동산의료원에서 초음파 조영술이나 전산화단층조영술상 간의 종괴가 의심되는 환자 43 명을 대상으로 경피세침 흡인 생검을 실시한 세포학적 검사와 그후 실시한 침생검조직의 조직학적 소견을 비교검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 전체 43 예의 세포도말표본중 19 예(44.3%)가 간세포 암종이었고 2 예(4.6%)가 선암이었고 11 예(25.6%)가 악성 세포존재, 9 예가 음성, 2 예가 괴사였다.
- 2) 진단의 정확도는 감수성이 93.9% 였고 특이성이 90.9% 였다.
- 3) 세포학적 유형은 분화도에 따라 고 분화형, 중 분화형, 저 분화형, 미 분류형으로 구분할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Tanaka S, Kitamura T, Kasugai H, Okano V, Tatsuta M, Okuda S : Early diagnosis of hepatocellular carcinoma : usefulness of ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 14:11-16, 1986
2. Tatsuta M, Yamamoto R, Kasugai H, et al : Cytohistologic diagnosis of neoplasms of the liver by ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 54:1682-1686, 1984.
3. Montali G, Solbiati L, Croce F, Ierace T, Ravetto C : Fine needle aspiration biopsy of liver focal lesions ultrasonically guided with a real time probe report on 126 cases. *Br J Radiol* 55:717-723, 1982
4. Schwerk WB, Schmitz-Moormann P : Ultrasonically guided fine needle biopsies in neoplastic liver disease : Cytohistologic diagnoses and echo pattern of lesions. *Cancer* 48: 1469-1477, 1981
5. Bedrossian CWM, Graham S, Costin B, Jessup D, Salman J : Concomittant cytopathologic and ultrasturctural examination of thin needle aspiration biopsies. *Acta Cytol* 25:724, 1981
6. Berkman WA, Chowdhury L, Brown HL, Padleckas R : Value of electron microscopy in cytologic diagnosis of fine-needle biopsy. *Am J Roentgenol* 140:1253-1258, 1983
7. Carney CN : Clinical cytology of the liver. *Acta Cytol* 19:244-250, 1975

8. Conn HO, Yesner R : A re-evaluation of needle biopsy in the diagnosis of metastatic cancer of the liver. *Ann Intern Med* 59:53-61, 1963
9. Edmondson HA, Schiff L : Needle biopsy of the liver. In : Schiff L, ed. Disease of the liver. Philadelphia : JB Lippincott 1975, pp 247-271.
10. Tao L-C, Ho C-S, McLoughlin MJ, Evans WK, Donat EE : Cytologic diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 53:547-552, 1984
11. Greene C-A, Suen KC : Some cytologic features of hepatocellular carcinoma as seen in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 28:713-718, 1984
12. Gondos B, Forouhar F : Fine needle aspiration cytology of liver tumors. *Ann Clin Lab Sci* 14:155-158, 1984
13. Ajdukiewicz A, Crowden A, Hudson E, Pyne C : Liver aspiration in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in the Gambia. *J Clin Pathol* 38:185-192, 1985
14. Cori-Ann G, Keneneth CS : some cytologic features of hepatocellular carcinoma as seen in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 28:713-718, 1984
15. Johansen P, Svendsen KN : Scan-guided aspiration biopsy in malignant hepatic disease. *Acta Cytol* 22:292-296, 1978
16. Koss LG, Woyke ST, Olszewski W : Aspiration biopsy : Cytologic Interpretation and Histologic Bases. New York, Igaku-Shoin, 1984, pp 357-372
17. Lundquist A, Akerman M : Fine-needle biopsy in acute hepatitis and liver cirrhosis. *Ann Clin Res* 2:197-203, 1970
18. Ali MA, Akhtar M, Mattingly RC : Morphologic spectrum of hepatocellular carcinoma of fine needle aspiration biopsies. *Acta Cytol* 30:294-302, 1986
19. Gino P, Ursula L, Lidia Z, Dorothea G : Fine needle aspiration of the liver : Significance of hepatocytic naked nuclei in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Acta Cytol* 32:437-442, 1988
20. Kent B, Michael BC, Elizabeth AH, et al : A step-wise logistic regression analysis of hepatocellular carcinoma : An aspiration biopsy study. *Cancer* 62:558-563, 1988
21. Masaharu T, Reiko Y, Hiroshi K, et al : Cytohistologic diagnosis of neoplasms of the liver by ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 54:1682-1986, 1984
22. Lundquist A : Fine-needle aspiration biopsy for cytodagnosis of malignant tumor in the liver. *Acta Med Scand* 188:465-470, 1970
23. Carney CN : Clinical cytology of the liver. *Acta Cytol* 19:244-250, 1975
24. Ekelund P, Wasastjerna C : Cytological identification of primary hepatic carcinoma cells. *Acta Med Scand* 189:373-375, 1971
25. Sanai N, Reiko Y, Masaharu T, Hiroshi K, Shigeru O, Akira W, Hiroshi T : Cell features and patterns in fine-needle aspirates of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 58:321-328, 1986