

췌장 병변에 대한 수술시 세침흡인 검사의 유용성

연세대학교 의과대학 병리학 교실 및 외과학 교실*

박 영 년 · 김 명 옥* · 이 광 길

= Abstract =

Usefulness of Intraoperative Fine Needle Aspiration of Pancreatic Lesions

Young Nyun Park, M.D., Myung Wook Kim, M.D.*, and
Kwang Gil Lee, M.D.

Departments of Pathology and Surgery*, Yonsei University College of Medicine

The aim of the present study is to demonstrate the usefulness of intraoperative fine needle aspiration (FNA) of pancreatic lesions in 30 patients. A conclusive diagnosis was done in 27 patients and the diagnoses of three patients were deferred. No complications followed the procedure. Based on histologic findings of the resected specimens in 20 cases and of cell blocks in 10 cases, the final diagnoses were adenocarcinoma in 19 cases, chronic pancreatitis in nine cases and tuberculosis in two cases. The sensitivity, specificity and diagnostic accuracy were 95%, 100% and 96% respectively and there were no false positives. The smear of aspirate was stained with toluidine blue and examined by light microscope. The presence of three-dimensional clusters of disoriented cells and the increased nuclear/cytoplasmic ratio with large prominent nucleoli were the most helpful criteria for a diagnosis of malignancy in the pancreas. The intraoperative FNA of pancreatic lesions was considered as a simple, safe, and highly specific and sensitive tool in differentiating benign from malignant lesions. The intraoperative FNA can be recommended as the first tool of choice of intraoperative diagnostic procedure in lesions of the pancreas.

Key words : Intraoperative fine needle aspiration, Cytology, Pancreas,

서 론

최근 췌장의 암종 발생이 증가되고 있으며, 췌장암은 5년 생존율이 1~2% 정도로 매우 불량하다¹⁾. 따라서 췌장병변에 대한 정확한 진단은 환자의 치료방침 및 예후 결정에 매우 중요하다. 췌장병변의 병리학적 진단을 위한 세침 흡인 검사법은 생검에 의한 합병증을 줄일 수 있으며, 비교적 손쉽고 간편한 방법으로 진단율도 높아 근래에 선호되는 검사방법이다^{2~10)}. 수술적인 치료를 요하는 환자의 경우 수술시 병변 부위를 절개 생검하여 동결 절편을 시행할 경우에는 합병증의 병발이 높고 정확히 병변 부위의 조직을 얻기 어려운 경우가 있으나, 수술시 세침흡인 검사를 시행하면 정확하게 병변부위에서 충분한 양의 세포들을 흡인할 수 있으며, 합병증의 병발이 적고, 숙련된 병리의사가 검색할 경우 동결절편보다 빠른 시간내에 동결절편 검사와 같은 정도의 정확도를 지닌 진단결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다^{11~16)}.

저자들은 췌장 두부 자체의 종괴 혹은 그 주위에 발생한 종괴로서 수술전 병리학적 진단이 안되었던 예들을 대상으로 수술시 세침흡인을 시행하여 그 유용성에 대하여 알아보하고자 한다.

재료 및 방법

연세대학교 의과대학부속 세브란스병원에 1991년 3월부터 1992년 5월까지 입원한 환자 중 췌장 두부 자체의 종괴 혹은 그 주위에 발생한 종괴가 발견되어 수술적 치료가 필요하나 수술전 병리학적 진단은 안되었던 예들을 대상으로 수술시 세침흡인을 시행하였다.

수술시 세침흡인의 검사는 다음과 같은 방법으로 시행하였다.

1. 수술중 종괴의 위치가 파악되면 수술시술자가 세침흡인을 시행하였다.
2. 세침흡인 후 즉시 병리의사가 수술대 옆에서

흡인물을 유리 슬라이드에 한 방울 떨어뜨린 후 동량의 0.5% toluidine blue 염색액을 떨어뜨려 cover glass의 한쪽 귀퉁이 끝으로 흡인물과 염색액을 잘 혼합하였다. Cover glass를 덮고 광학 현미경으로 관찰하여 그 결과를 바로 수술자에게 통보하였다.

3. 첫번째 toluidine blue 염색 슬라이드의 검색으로 진단이 가능하지 않은 경우는 바로 1~2장의 toluidine blue 염색 슬라이드를 다시 제작하여 검색하였으며, 세침흡인물이 진단을 내리기에 부족하거나 부적절한 경우에는 바로 다시 세침흡인을 시행하였다.
4. Toluidine blue 염색을 하고 남은 흡인물은 유리슬라이드에 도말 후 95% alcohol에 고정하여 Papanicolaou 염색을 시행하였고 세침흡인을 시행한 주사기와 침을 생리식염수로 세척하여 원심분리한 후 세포균집 절편을 제작하여 hematoxylin-eosin(H-E) 염색을 하여 수술 후 검색하였다.
5. 세포병리학적 소견을 비교 검색하기 위해 toluidine blue 염색슬라이드의 세포병리학적 소견을 기술 한 뒤 현미경 관찰소견을 사진촬영하였다. 대부분의 경우 toluidine blue 염색 슬라이드는 영구보관이 불가능하므로 폐기하였고, 세침흡인물의 양이 적어 toluidine blue 염색을 시행했던 세포도말 슬라이드가 진단에 필요한 경우는 이 슬라이드를 95% alcohol에 담궈 cover glass가 이탈되고 세포가 고정된 후 Papanicolaou 염색을 시행하였다. 악성과 양성의 감별진단에 도움이 되는 세포병리학적 소견을 알아보하고자, toluidine blue 염색 슬라이드의 현미경소견 사진을 이용하여 재검색을 시행하였다.

결 과

1. 진단 결과

수술시 세침 흡인이 시행되었던 환자는 30명으로 남녀비는 1.7:1이며 평균 연령은 51.7세였다.

Table 1. Final Diagnosis (n=30)

Diagnosis	No. of Cases
Pancreatic carcinoma	14
Carcinoma of distal CBD	4
Periampullary carcinoma	1
Pancreatitis	9
Tuberculosis	2

CBD : common bile duct

30례중 20례에서는 절제된 췌장의 조직학적 검색이 가능하였으며, 10례에서는 세포군집 절편의 H-E 염색소견과 세포도말 슬라이드의 Papanicolaou 염색 소견을 기준으로 최종진단을 하였다. 진단결과는 암종이 19예였으며 양성 질환이 11례로 그 결과는 Table 1과 같다.

모든 예에서 충분한 양의 세침흡인물을 검색할 수 있었으며, 대부분의 경우 1~2회의 세침흡인으로 진단이 가능하였으나 만성췌장염의 경우 간혹 가낭에서 세포성분이 적은 괴사 성분만이 흡인되어 2회 이상의 세침흡인 검사가 시행되었다. 여러번 세침흡인검사를 시행한 경우에는 간혹 천자부위에서 출혈이 되는 예가 있었으나 모두 쉽게 지혈되었으며, 세침흡인과 관련된 다른 합병증은 발생되지 않았다.

세침흡인물의 세포도말 슬라이드를 toluidine blue로 염색하면, 대부분의 경우 20~30초 이내에 검색이 가능하며, 빠른 시간내에 진단결과를 수술 시술자에게 통보할 수 있었다. 수술시 확정적인 진단이 가능했던 경우는 30례 중 27례(90%)였으며 3례에서는 진단을 보류하였다. 수술시 확정적인 진단을 내린 경우 그 진단을 수술후의 진단과 비교하여 본 결과 가장성인 예는 없었으나 가음성이 1례로 민감도는 94.7%였으며 특이도는 100%였다(Table 2, 3).

가음성이었던 1례는 수술 중 간에서 전이성 병변이 관찰되어 동결절편 검사를 시행한 결과 선암종으로 확인되었다. 그러나 toluidine blue 염색을 시행하고 남은 세포도말 슬라이드를 수술후

Table 2. Diagnosis of Intraoperative FNA (n=30)

Diagnosis	No. of cases	
Conclusive	True positive	18
	True negative	8
	False positive	0
	False negative	1
Inconclusive	3	

FNA:Fine needle aspiration

Table 3. Accuracy of Intraoperative FNA (n=27)

Sensitivity	94.7%
Specificity	100.0%
PVPR	100.0%
PVNR	88.9%
Diagnostic accuracy	96.7%

FNA:Fine needle aspiration

PVPR:Predictive value of a positive result

PVNR:Predictive value of a negative result

Papanicolaou 염색을 시행하여 살펴 보아도, 분화가 매우 좋아서 단정적으로 암종이라고 진단하기 어려웠다. 진단이 유보되었던 3례(10%)는 모두 최종 진단결과 만성 췌장염이었다.

2. Toluidine blue 염색 세포도말에서의 세포 병리학적 특성

세침흡인물의 세포도말 슬라이드를 toluidine blue로 염색하면, 세포군집의 내부는 세포층이 더 두꺼워서 주변에 비해 더 늦게 염색되었다. 괴사물질이 많이 있는 경우는 매우 지저분하게 염색되어 세포의 형태를 자세히 관찰하기 어려웠으며, 특히 상피세포에서 약간의 비정형이 관찰되는 경우 만성 췌장염과 분화가 좋은 암종과의 감별이 어려웠다. 이들의 세포병리학적 감별점을 찾아보고자 toluidine blue 염색상의 소견을 세포 밀도 정도, 3차원 구조의 세포군집 형성, 다형성 정도, 크고 뚜렷한 핵소체 유무, 핵 대 세포질 비의 증가 등에 중점을 두어 선암종 19례, 췌장염 9

Table 4. Cytologic findings of toluidine blue-stained smear

Diagnosis	No. of cases								
	Cellularity			Three dim cluster	Pleomorphism			Nucleoli †	Inc N/C ratio
	Low	Mod	High		Mild	Mod	Severe		
Adenocarcinoma (n=19)	1	3	15	19*	1	6	12	9	19
Pancreatitis (n=9)	9	0	0	2**	2	0	0	0	0
Tuberculosis (n=2)	2	0	0	0	0	0	0	0	0

dim : dimensional, Inc : increased, Mod : moderate.

† : large & prominent nucleoli

* : large irregular clusters of disoriented cells in all cases

** : relatively uniform and small sized clusters of oriented cells in all cases

레, 결핵 2례에 대하여 다시 살펴보았다(Table 4).

세포밀도의 정도는 선암종의 경우 19례 중 15례(78.9%)에서 높은 세포밀도를 보였으나, 췌장염과 결핵은 모든 예에서 낮은 세포밀도를 보였다. 삼차원 구조의 세포군집 형성은 선암종의 경우 모든 예에서 관찰되었으며, 세포군집은 크고 불규칙한 모양으로 군집 내부의 세포들도 불규칙한 배열을 보였다. 췌장염에서는 9례 중 2례(22.2%)에서 삼차원 구조의 세포군집이 관찰되었으나, 세포군집의 크기가 대체로 작고 균일한 모양으로 군집을 이루는 세포들도 극성을 유지하며 비교적 규칙적인 배열상태를 보였다. 결핵에서는 삼차원 구조의 세포군집 형성은 관찰되지 않았다. 세포의 다형성 정도에 대하여 살펴본 결과, 선암종의 경우는 다형성의 정도가 다양하여 저도 1례, 중등도 6례, 고도 12례였다. 췌장염에서는 9례 중 2례(22.2%)에서 저도의 다형성이 관찰되었으나 중등도 이상의 다형성은 관찰되지 않았다. 크고 뚜렷한 핵소체는 선암종 19례 중 9례(47.4%)에서 관찰되었으나, 췌장염 및 결핵에서는 관찰되지 않았다. 핵 대 세포질비의 증가는 선암종의 전례에서 관찰되었으나, 췌장염 및 결핵에서는 관찰되지 않았다(Fig. 1).

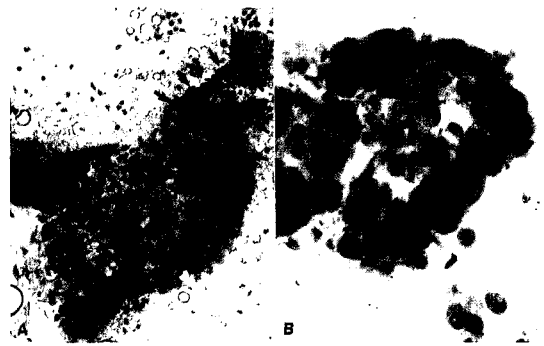


Fig. 1. **A.** The smears of pancreatic adenocarcinoma showing an irregular three dimensional cluster of disoriented cells in contrast to monolayer sheet of well oriented ductal epithelial cells (arrow) and dirty background. **B.** The cells of adenocarcinoma showing increased nuclear/cytoplasmic ratio and prominent large nucleoli (A; $\times 400$, B; $\times 400$, toluidine blue).

가음성이었던 1례는 낮은 세포밀도와 저도의 다형성을 보이는 분화가 좋은 선암종으로, 진단 후 재검색을 위해 사진촬영을 하는 과정에서 조금 더 늦게 염색된 3차원 구조의 세포군집의 내부에서 뚜렷한 핵소체와 증가된 핵대 세포질 비를 보이는 세포들을 발견할 수 있었다(Fig. 2). 진단이 유보되었던 2례의 만성 췌장염에서는 저도의 다형성과 삼차원 구조의 세포군집이 관찰되었으

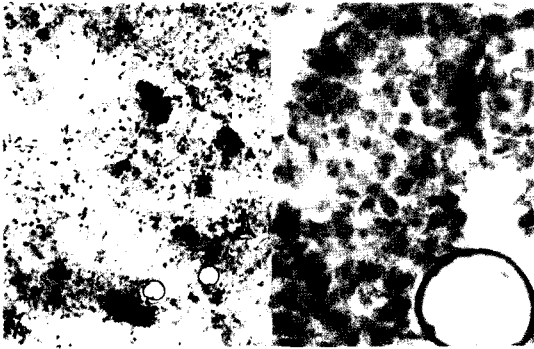


Fig. 2. The case of false negative. **A.** Low cellularity and dirty background. **B.** The inner portion of three dimensional cluster which stained later, shows increased nuclear/cytoplasmic ratio and prominent nucleoli (A; $\times 400$, B; $\times 400$, toluidine blue).

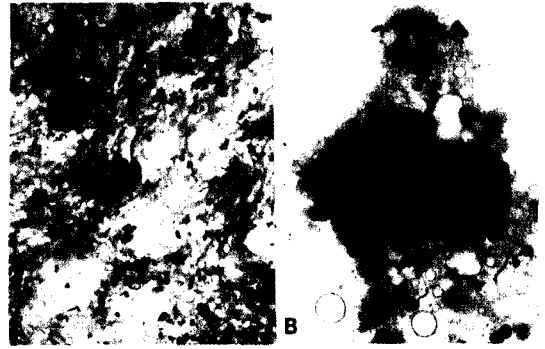


Fig. 3. The case of deferred diagnosis. Although three dimensional clusters are composed of cells showing mild pleomorphism and the background is dirty, the clusters are relatively regular, small sized and composed of well oriented cells. Increased nuclear/cytoplasmic ratio and prominent large nucleoli are not found (A; $\times 40$, B; $\times 200$, toluidine blue).

나, 세포군집의 모양이 대체로 균일하고 크기가 작았으며, 크고 뚜렷한 핵소체와 핵대 세포질 비가 증가된 세포는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

고 찰

췌장 병변에 대한 정확한 진단은 환자의 치료 방침 결정에 필수적이다. 췌장 병변의 병리학적인 진단을 위한 방법으로 생검과 세침흡인 검사가 이용될 수 있다. 굵은 침을 이용한 생검 방법은 합병증의 발생위험이 높아 약 7%에서 출혈, 췌장염, 누루, 가낭 형성 등이 발생할 수 있으며, 병변의 크기가 작거나 주변에 췌장염이 동반되어 있는 경우 병변이 잘 촉진되지 않으므로 정확히 병변 부위에서 생검되지 못하는 경우가 많아 약 27%에서 진단과오가 발생하는 것으로 알려져 있다^{2, 11)}. 세침흡인은 빠르고 간편한 검사 방법으로 22~23게이지의 가는 침을 사용함으로써 여러번 흡인하여도 합병증이 거의 발생하지 않으며, 초음파, 컴퓨터단층촬영 등의 최근 발달된 영상진단법의 도움으로 췌장과 같이 후복막강에 위치한 장기에도 용이하게 도달할 수 있고, 작은 크기의 병변에서도 흡인이 가능하며, 진단율도 높아 최

근 그 이용이 증가되고 있다^{4~10)}.

빠르고 간편한 세침흡인의 장점을 이용하여 수술시 조직을 생검하여 동결절편검사를 시행하는 대신에 세침흡인 검사를 이용하고자 하는 노력들이 시도 되었으며, 동결절편 검사와 같은 정도의 높은 진단율이 보고되었다^{17, 18)}. 특히 췌장 병변의 경우 수술시 조직을 생검하여 동결절편 검사를 시행하는 대신에 세침흡인 검사를 이용함으로써 생검에 의한 합병증의 발생을 줄일 수 있으며, 병변을 직접 보면서 여러번 세침흡인을 시행할 수 있어 병변을 대표하는 충분한 양의 흡인물을 얻을 수 있는 장점이 있다. 수술시 췌장 병변에서 세침 흡인을 시행한 경우 보고자에 따라서 민감도, 특이도 및 진단율을 각각 88~100%, 100%, 97~97.6%로 보고하고 있으며, 경피적 세침흡인의 경우는 민감도 58~92% 특이도 89~100%, 진단율 95%로 보고되어 있다^{4~16)}. 이와같이 수술시 세침흡인은 경피적 세침흡인에 비하여 민감도가 더 높다. 경피적 세침흡인에서 민감도가 낮은 이유는 정확히 병변 부위에서 세침흡인을 시행하지 못했기 때문으로 생각된다. 본 연구에서 민감

도와 특이도는 각각 94.7%와 100%로 가양성은 1례도 없었다. 특히 수술 세침흡인의 경우는 악성으로 진단되면 바로 수술이 시행되므로 가양성 진단의 경우 불필요한 수술을 하게 될 가능성이 있다. 따라서 진단이 어려운 경우는 주저하지 말고 과감하게 진단을 유보하여 동결절편 검사와 같은 검사를 시행하도록 하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 저자가 경험한 모든 예에서 검사에 필요한 충분한 양의 세포를 흡인할 수 있었으며, 합병증이 발생된 예는 없었다. 여러번 세침흡인을 시행한 경우 간혹 출혈이 되는 경우가 있었으나, 출혈이 경미하였고 수술중이었으므로 지혈이 용이하였다.

대부분의 예에서 세포학적 진단에 어려움이 없었으나, 가음성이었던 1례는 분화가 좋은 선암종이었으며, 진단이 유보되었던 3례는 만성췌장염이었다. 만성췌장염에 동반된 가량의 괴사물질에 의해 도말배경이 매우 지저분하게 염색되고, 상피세포에서 약간의 비정형이 관찰될 경우 만성췌장염과 선암종의 감별이 어려웠다. 그러나 만성췌장염에서는 상피세포에서 저도의 비정형이 관찰되는 경우에도 크고 뚜렷한 핵소체와 증가된 핵 대 세포질의 비는 관찰되지 않으며, 세포군집들이 비교적 작고 균일한 모습을 보였고 세포군집을 이루는 세포들도 비교적 극성을 유지하며 규칙적인 배열상태를 보였다. 선암종에서는 전예에서 증가된 핵 대 세포질의 비율이 관찰되었으며, 크고 불규칙한 배열을 하는 3차원 구조의 세포 군집과 크고 뚜렷한 핵소체는 선암종에서만 관찰되었다. 이상의 소견으로 보아 불규칙한 배열의 3차원 구조의 세포 군집, 증가된 핵 대 세포질의 비율과 크고 뚜렷한 핵소체가 선암종의 감별진단에 중요한 점으로 생각된다. 불규칙한 핵막도 선암종 진단에 중요한 소견의 하나로 알려져 있으나¹⁹⁾, toluidine blue로 염색한 슬라이드에서는 핵막의 상태를 자세히 관찰하기 어려웠다. 또한 toluidine blue로 염색하면 세포군집의 내부는 주변부 세포보다 조금 더 늦게 염색되므로 충

분히 염색될 때까지 기다린 후 세포군집의 내부 세포를 살펴보는 것이 중요하다고 생각된다. 가음성 1례와 진단이 유보되었던 3례는 모두 수술시 세침흡인 시행초기의 예들로서 경험부족도 진단과실의 원인의 하나로 생각된다. 세침흡인물의 염색방법으로는 toluidine blue 염색 이외에 Papanicolaou, Giemsa, H-E 등의 염색법이 이용될 수 있으나, 본 연구에서 이용한 toluidine blue 염색방법은 1단계의 간단한 조작으로 염색이 가능하여 간편하고 매우 빠른 이점이 있다. 반면 toluidine blue로 염색시는 괴사물질이 있는 경우 도말배경이 매우 지저분하게 염색되어 세포를 자세히 관찰하기 어려우며, 영구 보관이 불가능하다는 단점이 있다. 따라서 toluidine blue 염색은 세침흡인시 검사물이 충분한가의 여부와 병변의 악성 여부를 빨리 알기위한 정도의 목적에 더욱 많이 이용되고 있다. Giemsa 염색은 핵막과 핵의 염색질을 관찰하기에 용이하며, 비교적 염색이 간단하고 영구보관이 가능하므로 수술시 세침흡인 검사에서 toluidine blue와 같이 시행하는 것이 진단에 도움이 되리라고 생각된다.

수술시 췌장 병변에 대한 세침흡인은 수술시 시행할 수 있는 유용한 진단방법으로, 수술전 세침흡인을 시행하였으나 진단을 얻지 못한 경우, 응급수술 또는 수술 중 우연히 췌장에서 종괴가 발견되는 경우, 수술적 치료를 요하는 췌장병변이 있는 환자에서 병리학적 진단을 위해 수술시 가치있는 진단방법으로 생각된다.

결 론

30례의 췌장 병변에 대해 수술시 세침흡인을 시행한 결과 민감도 94.7%, 특이도 100%로 가양성은 1례도 없었다. 모든 예에서 병변을 대표하는 충분한 양의 세포가 흡인되었으며, 합병증은 발생되지 않았다. Toluidine blue 염색 슬라이드의 세포병리학적 소견을 검색하여 본 결과, 불규칙한 배열의 삼차원적 구조의 세포군집, 증가된 핵

대 세포질 비 및 크고 뚜렷한 핵소체의 존재가 선암종을 진단하는데 중요한 소견으로 생각되었다. 이상의 소견으로 수술시 세침흡인 검사법은 간편하고 안전하며 진단율도 높아 수술시 췌장 병변의 병리학적 진단을 위한 유용한 방법으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Cooperman AM : Cancer of the pancreas; A dilemma in treatment. *Surg Clin N Am* 61 : 115, 1981
2. Cote J, Dockerty MB, Priestly JT : An evaluation of pancreatic biopsy with the Vim-Silverman needle. *Arch Surg* 79 : 588-596, 1959
3. Frederiksen P, Thommesen P, Skjoldborg H : Fine needle aspiration biopsy of the pancreas. *Scand J Gastroenterol* 11 : 785-791, 1976
4. Hencke S, Holm HH, Koch F : Ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 140 : 61-364, 1975
5. Tao L, Ho C, McLoughlin MJ, McHattie J : Percutaneous fine needle aspiration biopsy of the pancreas; Cytodiagnosis of pancreatic carcinoma. *Acta Cytol* 22 : 215-220, 1978
6. Tyleu U, Arnejo B, Lindberg LG, Lunderquist A, Ackerman M : Percutaneous biopsy of carcinoma of the pancreas guided by angiography. *Surg Gynecol Obstet* 142 : 737-739, 1976
7. Evander A, Ihse I, Lunderquist A, Tyleu U, Ackerman M : Percutaneous cytodiagnosis of carcinoma of the pancreas and bile duct. *Ann Surg* 188:90-92, 1978
8. Alpern CA, Dekker A : Fine needle aspiration cytology of the pancreas. An analysis of its use in 52 patients. *Acta Cytol* 29 : 873-878, 1985
9. Pinto MM, Avila NA, Criscuolo EM : Fine needle aspiration of the pancreas. *Acta Cytol* 32 : 39-42, 1988
10. Mitchell ML, Bittner CA, Wills JS, Parker FP : Fine needle aspiration cytology of the pancreas. A respective study of 73 cases. *Acta Cytol* 32 : 447-451, 1988
11. Arnesjo B, Stormby N, Akerman M : Cytodiagnosis of pancreatic lesions by smears of fine-needle biopsy during operation. *Acta Chir Scand* 138 : 363-369, 1972
12. Kline TS, Abramson J, Goldstein F, Neal HS : Needle aspiration biopsy of the pancreas at laparotomy. *Am J Gastroenterol* 68 : 30-33, 1977
13. An-Foraker SH, Fong-Mui KK : Cytodiagnosis of lesions of the pancreas and related areas. *Acta Cytol* 26 : 814-818, 1982
14. Oland J, Rosen A, Rief R, Sayfan J, Kent V, Orda R : Fine needle aspiration cytology of the pancreas. *J Surg Oncol* 38 : 14-15, 1988
15. Edoute Y, Lemberg S, Malberger E : Preoperative and intraoperative fine needle aspiration cytology of pancreatic lesions. *Am J Gastroenterol* 86 : 1015-1019, 1991
16. Malberger E, Lemberg S, Edout Y : Intraoperative fine needle aspiration cytology of pancreatic lesions. *J Surg Oncol* 46 : 241-245, 1991
17. Sakai Y, Lauslahti K : Comparison and analysis of the results of cytodiagnosis and frozen sections during operation. *Acta Cytol* 13 : 359-368, 1969
18. Guarda LA : Intraoperative cytologic diagnosis. Evaluation of 370 consecutive intraoperative cytologies. *Diagn Cytopathol* 6 : 235-242, 1990
19. Mitchell ML, Carney CN : Cytologic criteria for the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Am J Clin Pathol* 83 : 171-176, 1985