

유방 세침흡인 세포검사의 진단적 함정: 위양성과 위음성

인제대학교 의과대학 병리과

박 경 미

Diagnostic Pitfalls in Breast Fine Needle Aspiration Cytology: False Positive and False Negative

Kyeongmee Park, M.D.

Department of pathology,
Inje university Sanggye Paik hospital, Seoul, Korea

논문접수 : 2007 년 7월 24일
게재승인 : 2007 년 7월 25일

책임저자 : 박 경 미
주 소 : (139-797) 서울특별시 노원구 상계 7동 761-1
인제대학교 의과대학 상계백병원 병리과
전 화 : 02-950-1263
팩 스 : 02-951-6964
E-mail address : kmpark@sanggyepaik.ac.kr

Fine needle aspiration cytology (FNAC) has become a highly preferred, minimally invasive diagnostic tool of choice in the diagnosis of a palpable breast mass owing to its sensitivity, specificity, cost-effectiveness, and expediency. Although breast needle biopsies have been widely employed recently due to the increased detection rate of non-palpable early lesions, the importance of the use of FNAC cannot be underestimated. It comprises part of the diagnostic triad for the breast along with a physical examination and mammography, which together contribute to an increasing diagnostic accuracy.

The differential diagnosis of a benign and malignant lesion is of the utmost importance in the diagnosis of breast lesions, and therefore the understanding of the possible diagnostic pitfalls is of great importance.

(*Korean J Cytopathol* 2007;8(2):112-118)

Key Words : Breast, Fine needle aspiration cytology

서 론

유방질환의 세침흡인 세포검사는 높은 민감도와 특이도, 접근성의 편리함, 경제성 및 안정성 등으로 진단적 기여가 크다.^{1,4} 최근 방사선학적 진단의 발전과 자가 검진에 대한 인식도의 증가로 인하여 비축지성 조기 병변이 증가함에 따라 유방의 조직 생검이 늘어나는 추세이지만 세침흡인 세포검사의 중요성은 지속적으로 강조되고 있다. 세침흡인 세포검사는 이학적 검사, 유방촬영술(mammography) 과 함께 유방의 진단적 3요소라 알려져 있고 세 가지 방법이 병행할 때 진단적 정확도가 높다.⁵⁻¹¹ 유방질환의 진단 중 악성과 양성 병변의 감별이 가장 우선이며 따라서 감별 진단에 있어 실수하기 쉬운 함정을 파악하는 것이 중요하다.

본 론

유방의 세침흡인 세포검사의 적절성

유방의 세포소견을 진단하기에 앞서 흡인된 세포의 양과 도말 표본 상태의 적절성을 정확하게 판단하는 일이 중요하다. 각 세포를 자세히 관찰하기 전 저배율에서 세포들의 전반적 형태를 파악하여 도말된 세포 군집이 3차원 또는 2차원 구조를 이루었는지 살펴보고 세포 군집 내에 섬유허관성 중심을 갖는 유두상 구조가 관찰되는지 등의 전반적 인상을 파악한다. 흡인된 세포들이 군집을 이루었는지 날개로 흩어져 있는지 관찰하는 것도 중요하다. 세포의 핵모양과 세포질 뿐만 아니라 아포크린 화생과 같은 2차적 변화의 동반 유무도 관찰한다. 유방의 세침흡인 세포검사

의 중요한 소견 중의 하나가 근상피세포의 존재 유무이다. 세포 군집내에서 상피세포와 근상피세포의 두 종류가 관찰되는 경우 양성으로 간주할 수 있는 좋은 근거가 된다. 배경에 기질 조직이나 낭성 변화를 의심할만한 액체성 물질이나 조직구를 관찰하는 것도 도움이 된다.

악성진단의 근거

악성으로 진단할 수 있는 근거로 제시된 네가지 소견으로 첫째, 흡인된 세포의 밀도가 매우 높은 경우 둘째, 세포의 응집력이 감소한 경우 셋째, 세포학적 비정형성 넷째, 비정형적 세포들이 개개로 산재되어 있는 소견이다.^{12,13} 만약 위의 네 가지 중 세 가지 소견만 관찰되는 경우에는 암종이 의심된다고 판독하며 두 가지 소견만 관찰된다면 세포학적 비정형성을 동반한 상피 증식성 병변으로 판독하는데 만약 세포학적 비정형성이 확실히 관찰되면 세가지 소견을 충족시키지 못하더라도 세포학적 비정형성을 동반한 상피 증식성 병변으로 판독한다. 만약 세포밀도의 증가만 관찰된다면 세포학적 비정형성을 동반하지 않은 상피 증식성 병변으로 판독한다. 상기 네 가지 소견이 전혀 없는 경우에는 세포 소견만을 기술하여 보고한다.

감별진단

1. 섬유낭성 변화

종괴가 촉지되어 병원을 방문하는 경우 중 가장 흔한 병변으로 진단되는 섬유낭성 변화에서는 세침흡인시 고무를 찌르는 것처럼 느껴지며 병변 내에서 바늘이 잘 움직여지지 않을 뿐만 아니라 실제로 얻어지는 세포의 양이 적으므로 검체 채취 실패의 경우와 감별해야 한다.

2. 섬유선종

섬유선종은 저배율에서 세포의 군집이 유두상 구조와 비슷하게 보이는 경우가 있는데 이때 유두상 종양과 감별이 필요하다.¹⁴ 세포의 군집이 3차원으로 겹쳐 보이며 군집의 가장자리가 뾰족하고 군집의 중심에 섬유혈관성 구조를 가지면 유두상 구조로 판독한다(Fig. 1). 그러나 군집을 이루는 세포들이 얇게 한층으로 되어 있으며 군집의 가장자리가 둥글고 부드럽게 이어지는 사슴뿔 모양을 나타내면 유두상 구조로 판단하지 않고 섬유선종으로 판독한다(Fig. 2). 이때 점액성 간질 조직과 함께 배경에 다수의 나핵이 산

재된다면 섬유선종으로 진단한다.¹⁵ 섬유점액성 간질 조직은 섬유선종에서 관찰할 수 있는 세포학적 소견이지만 엽상 종양에서도 이러한 소견을 관찰할 수 있다(Fig. 3).

3. 엽상 종양

임상적으로 종괴의 성장 속도가 빠르며 밖으로 돌출되는 현상을 보이면 섬유선종보다는 엽상 종양으로 진단하는 것이 좋다. 엽상 종양으로 진단하는 데 있어 유사분열의 정도에 따라 양성에서 악성까지 등급을 나눈다. 즉, 간질 조직내에서 유사분열이 흔히 관찰되면 악성의 가능성이 높다.

4. 신경초종

신경초종에서도 저배율에서 세포 군집의 양상이 섬유선종의 간질 조직과 유사하게 보일 수 있는데 확대하여 관찰해 보면 방추형 세포들의 핵은 길고 구불구불한 모양을 가지며 책상 배열의 고밀도 부위와 세포의 밀도가 떨어지는 부위로 나누어져 있다(Fig. 4).

5. 점액성병변

점액을 생성하는 병변에는 양성 병변부터 암종까지 다양하다. 이들의 감별은 주요 상피세포 군집에 근상피 세포가 동반되는지의 여부가 가장 중요하다. 상피세포와 근상피세포로 구성되어 있는 군집이 질서정연한 형태를 취하고 있으면 점액류유사종양(mucocele-like tumor)으로 진단할 수 있지만(Fig. 5) 상피세포로만 구성되어 있고 세포가 여러 겹으로 중첩되며 핵의 과염색상이나 다형성을 보이고 주변에 풍부한 혈관이 흡인되는 경우 암종으로 진단할 수 있다(Fig. 6).

6. 유방의 소엽암종

유방의 소엽암종은 종양세포가 비교적 균일한 크기와 모양을 가지는 경우가 흔하기 때문에 악성 림프종과의 감별이 어려운 경우가 많다. 그러나 소엽암종의 경우에는 일렬로 이어지는 군집을 관찰할 수 있고(Fig. 7) 악성 림프종에서는 개개로 산재해 있는 소견이 특징적이다(Fig. 8).

유방 세침흡인 세포검사의 위음성

문헌보고에 의하면 유방 세침흡인 세포검사의 위음성률은 2~18%까지 다양하게 보고되어 있는데 그 원인은 크게

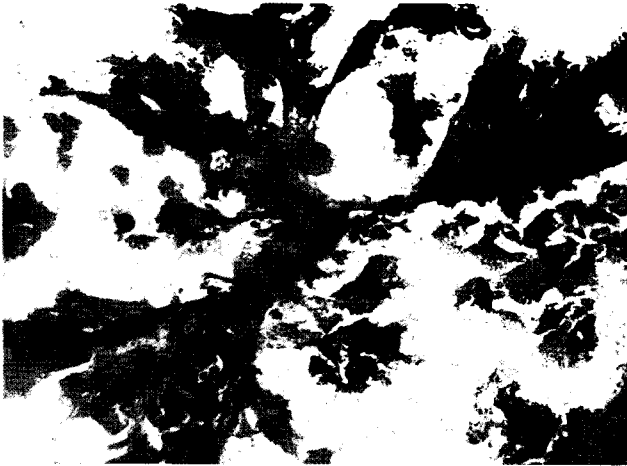


Fig. 1. Papillary clusters. Three-dimensional projections have fibrovascular core, (Papanicolaou).

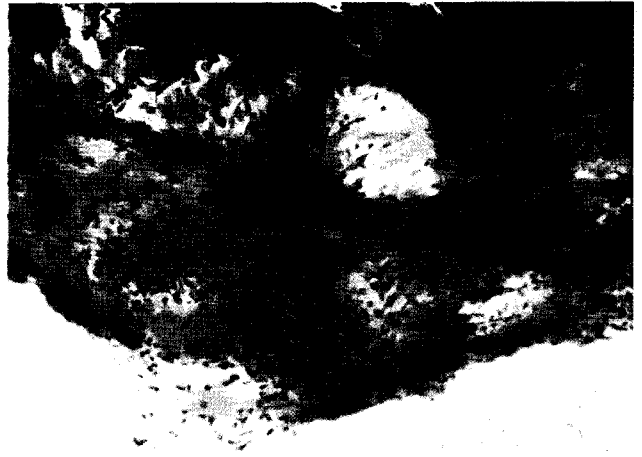


Fig. 4. Schwannoma. Spindle cells of hypercellular area reveal nuclear palisading, (Papanicolaou).



Fig. 2. Fibroadenoma. Cell clusters reveal staghorn configuration and many naked nuclei in the background, (Papanicolaou).

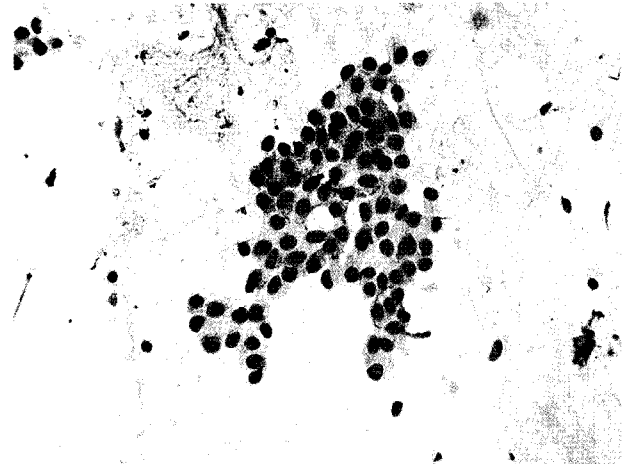


Fig. 5. Mucocoele-like tumor. Monotonous epithelial and myoepithelial cells are noted in mucoid background, (Papanicolaou).

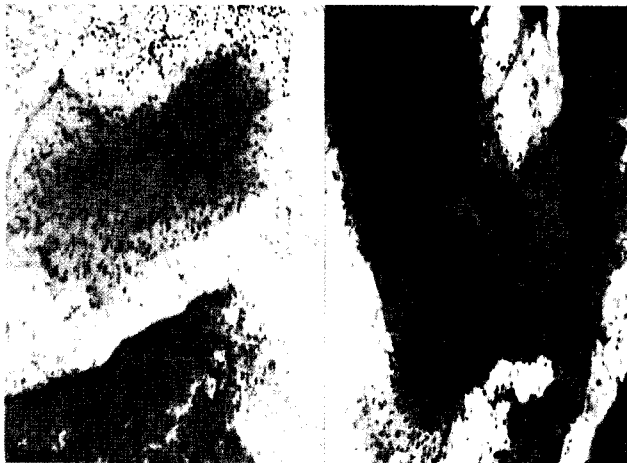


Fig. 3. Stromal tissue. Clusters composed of spindle cells and fibromyxoid stroma from a fibroadenoma (left). Clusters show high cellularity of spindle cells from a phyllodes tumor (right), (Papanicolaou).

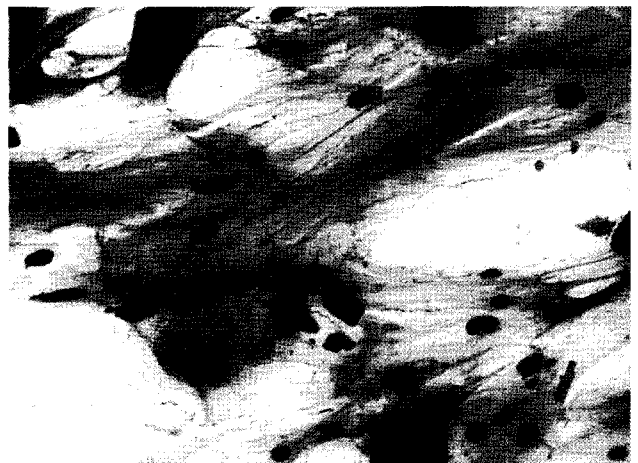


Fig. 6. Mucinous carcinoma. Hyperchromatic and pleomorphic cell clusters are present in mucinous background, (Papanicolaou).

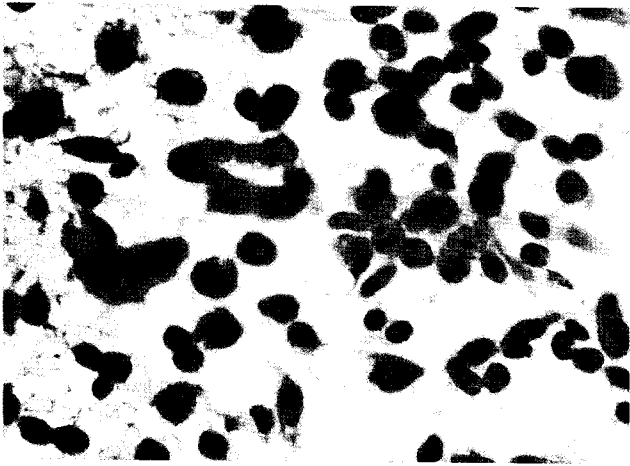


Fig. 7. Lobular carcinoma. Small, monomorphic cells and loosely cohesive small groups are noted. (Papanicolaou).

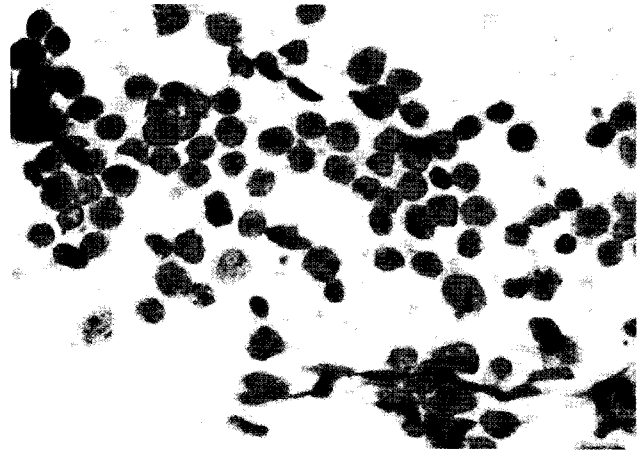


Fig. 8. Non-Hodgkin's lymphoma. Monotonous neoplastic cells are individually scattered with no organoid arrangement. (Papanicolaou).

검체 습득의 실수¹⁶⁻¹⁸ 와 판독의 실수¹⁹ 두 가지로 나누어 볼 수 있다.

검체 습득의 실수에 대한 예를 들면 다음과 같다. 종괴의 크기가 매우 작거나 다발성 병변인 경우 세침흡인 검사가 정확한 부위에서 이루어지지 않을 수 있다. 양성 병변을 동반한 질환인 경우에 양성 물질만 흡인되어 중요한 병변을 간과하게 된다면 오진을 초래할 수 있다. 이와 같이 양성 물질이 흡인되는 경우에는 가능한 한 액체를 모두 흡인한 후 다시 한번 촉지하여 남아 있는 고형성 병변의 유무를 확인하여 다시 흡인하는 것이 중요하다. 심한 섬유화나 경화성 변화를 동반한 경우에도 세포를 충분히 얻지 못할 수 있으며 유방의 크기가 커서 바늘이 병변에 도달하지 못하는 경우에도 검체 습득의 실수가 초래된다.

판독의 실수에 대한 예를 들면 소엽암처럼 핵모양이 작고 균일한 경우, 양성으로 잘못 인식할 수 있다. 세침흡인이 피사부위에서 시행되는 경우 악성의 진단이 이루어지지 못할 수 있다. 이와 같은 이유 때문에 충분한 세포학적 경험이 강조되고 있고²⁰ 실제로 숙련된 세포병리 전문의에 의하여 세침흡인 검사와 판독이 이루어지는 경우 민감도, 특이도, 양성 예측률 및 음성 예측률이 높다고 보고된 바 있다.^{18,21-25} 위음성에 비해 위양성의 확률은 매우 적게 보고되어 있다. 세포가 건조되면 크기가 커지고 핵의 염색질이 제대로 보존되지 않아 과염색상처럼 보이기 때문에 세포를 얻은 직후 신속한 도말과 고정을 하는 것이 중요하다. 세포학적 오진을 피하기 위해서는 가장 흔한 병변들의 세포학적 소견을 잘 습득하고 유사한 세포 소견을 갖는 다른 병변들을 이해하는 것이 중요하다.

유방 세침흡인 세포검사의 위양성

1. 섬유선종과 관상암증

양성 종괴가 악성으로 진단되는 경우 중 가장 흔한 예가 섬유선종으로 알려져 있다.²⁶⁻³⁰ 섬유선종의 위양성 결과의 원인은 세포의 고밀도, 핵의 비정형성, 상피세포 군집의 가장자리의 세포가 개개로 떨어져 있는 소견 때문이다. 그러나 핵의 배열이 한층으로 균일하게 질서를 이루고 있고 배경에 피사의 소견이 동반되어 있지 않으며 양성 간질 조직의 군집과 같은 소견이 동반되면 섬유선종으로 진단한다. 저배율상 섬유선종에서와 같이 작고 균일한 세포로 구성된 도말 표본을 나타내는 악성 종양이 있는데 대표적으로 관상암증이 이에 속한다.¹⁴ 그러나 고배율로 자세히 관찰하면 구성하고 있는 상피세포가 한 종류로 되어 있고 근상피세포의 존재가 없음을 확인할 수 있다(Fig. 9).

2. 유두상 증양

유방 종괴의 감별 진단 중 어려운 경우의 하나가 유두상 증양에서 악성과 양성을 감별하는 일이다. 실제로 세포 소견만으로 악성과 양성을 단정지을 수 없다는 의견이 압도적이며 조직 검사가 절대적으로 중요한 종양이기도 하다.³¹ 그러나 악성도를 의심할 수 있는 세포학적 소견으로 몇 가지를 예로 든다면 핵의 과염색상과 중첩 및 개개로 흩어지는 경향을 들 수 있다.³¹ 배경에 종양세포의 나핵이 풍부하게 관찰되며 날개로 흩어져 있는 원주상 세포도 악성으로 의심하는 중요한 소견이다(Fig. 10).^{26,32} 특이하게 유두상 암증의 경우에는 양성인 경우에 비해 세포의 모양이 균일



Fig. 9. Tubular carcinoma, Monotonous neoplastic cells consist of epithelial cells only with lumen formation. (Papanicolaou).



Fig. 10. Papillary carcinoma, Papillary clusters with abundant isolated columnar cells are noted. (Papanicolaou).

하다. 종양 세포가 아포크린 화생을 동반한 경우에는 양성 병변의 가능성이 더 높다.^{14,26,31} 양성 유두종이 출혈성 괴사를 동반하는 경우도 있으므로 괴사의 소견만으로 악성을 진단할 수 없으며^{26,33} 그 외에 핵내 붕입체, 미세 석회화 등이 감별 진단에 도움이 되지 않는다.¹⁴

3. 선증

선증(adenosis)은 악성으로 오진되기 쉬운 양성 병변의 하나인데 그 이유는 세침흡인시 다량의 상피세포가 흡인되기 때문이다. 그러나 고배율로 관찰해 보면 상피세포와 함께 근상피세포가 흡인되는 것을 볼 수 있으며 균집을 이루는 세포들이 질서정연하게 일정한 간격을 유지하며 한층을 만들고 있다(Fig. 11).



Fig. 11. Adenosis. Monolayered clusters show orderly arrangement of epithelial and myoepithelial cells. (Papanicolaou).

4. 관확장

세침흡인시 괴사와 유사한 무형태의 물질이 흡인되는 경우가 있는데 관확장(duct ectasia)이 이에 속한다. 이와 같은 물질은 진정한 괴사물질이 아닌 확장된 관구조에 축적된 물질이다. 이때 관찰되는 상피세포는 근상피세포와 함께 질서정연한 세포 균집을 이루고 있다(Fig. 12).

5. 지방 괴사

지방 괴사의 경우에 괴사 물질이 흡인될 수 있지만 주변에 염증 세포와 다핵 거대세포를 동반한다(Fig. 13). 활성화된 조직구나 상피세포가 뚜렷한 핵소체를 가지고 있어 악성으로 오인하기 쉽지만 핵의 염색상이 정상이다.

6. 임신과 관련된 병변

임신이나 수유 중인 경우 정상에 비해 핵의 크기가 증가하고 핵소체가 관찰되며 염색상이 진해서 악성과의 감별이 매우 어렵다. 무엇보다 환자의 병력이 중요하지만 세포학적으로 암중에 비해 세포의 모양과 크기가 일정하며 핵막이 부드럽고 염색상이 고르게 분포되어 있으며 핵소체가 뚜렷하지만 하나씩 고르게 있다(Fig. 14). 이에 반해 암중의 경우에는 핵의 다형성과 핵막이 불규칙하고 염색상의 분포가 일정하지 않으며 핵소체의 크기와 개수가 불규칙하다.



Fig. 12. Duct ectasia. Benign clusters of epithelial and myoepithelial cells with amorphous degenerating material are noted. (Papanicolaou).

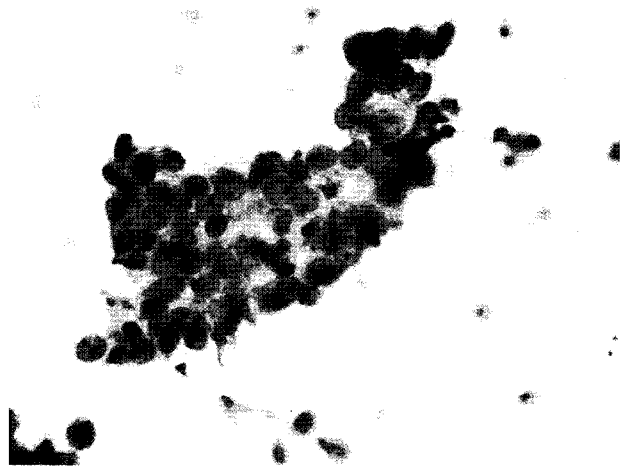


Fig. 14. Lactation adenoma. Slightly enlarged monotonous nuclei have dark but uniform chromatin and nucleoli. (Papanicolaou).



Fig. 13. Fat necrosis. Activated epithelial cells and macrophages are present in inflammatory background. (Papanicolaou).

결 론

이상과 같이 유방병변의 세포학적 진단은 난이도가 매우 높고 함정이 많기 때문에 많은 시간의 훈련이 필요하며 결국 경험이 풍부한 세포병리전문의를 시행하고 판독하는 것이 바람직하다. 그리고 임상 소견과 방사선 소견이 병행될 때 진단 정확도가 높다.

참 고 문 헌

1. Ariga R, Bloom K, Reddy VB, et al. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with

histopathologic correlation. *Am J Surg* 2002;184:410-3.

2. Smith TJ, Safali H, Foster EA, Reinhold RB. Accuracy and cost effectiveness of fine needle aspiration biopsy. *Am J Surg* 1985;149:540-5.

3. Lannin DR, Silverman JF, Pories WJ, Walker C. Cost effectiveness of fine needle aspiration biopsy of the breast. *Ann Surg* 1986;203:474-80.

4. Wanebo H, Feldman PS, Wilhelm MC, Covell JL, Binns RL. Fine needle aspiration cytology in lieu of open biopsy in management of primary breast cancer. *Ann Surg* 1984;199:569-79.

5. 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.

6. Negri S, Bonetti F, Capitanio A, Bonzanini M. Preoperative diagnostic accuracy of fine-needle aspiration in the management of breast lesions: comparison of specificity and sensitivity with clinical examination, mammography, echography, and thermography in 249 patients. *Diagn Cytopathol* 1994;11:4-8.

7. Hermansen C, Poulsen HS, Jensen J, et al. Diagnostic reliability of combined physical examination, mammography, and fine-needle picture("triple test") in breast tumors: a prospective study. *Cancer* 1987;60:1866-71.

8. Boquoi E, Kreuzer G. Aspiration biopsy cytology, mammography and clinical exploration: a modern set up in diagnosis of the breast[abstract]. *Acta Cytol* 1981;25:45.

9. Thomas JM, Fitzharris BM, Redding WH, et al. Clinical examination, xeromammography, and fine-needle aspiration cytology in diagnosis of breast tumors. *BMJ* 1978;2:1139-41.

10. Choi YD, Choi YH, Lee JH, Na JH, Juhng SW, Choi C. Analysis of fine needle aspiration cytology of the breast: a review of 1,297 cases and correlation with histologic diag-

- nosis. *Acta Cytol* 2004;48:801-6.
11. Van Bogaert LJ, Mazy G. Reliability of the cyto-radioclinical triplet in breast pathology diagnosis. *Acta Cytol* 1977;21:60-2.
 12. Gornstein B, Jacobs T, Bedard Y, et al. Interobserver agreement of a probabilistic approach to reporting breast fine-needle aspirations on ThinPrep. *Diagn Cytopathol* 2004;30:389-95.
 13. Wang HH, Ducatman BS. Fine needle aspiration of the breast. A probabilistic approach to diagnosis of carcinoma. *Acta Cytol* 1998;42:285-9.
 14. Nayar R, De Frias DVS, Bourtsos EP, Sutton V, Bedrossian C. Cytologic differential diagnosis of papillary pattern in breast aspirates: correlation with histology. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:34-42.
 15. Mori I, Han B, Wang X, et al. Mastopathic fibroadinoma of the breast: a pitfall of aspiration cytology. *Cytopathology* 2006;17:233-8.
 16. Scopa CD, Koukoruras D, Androulakis J, Bonikos D. Sources of diagnostic discrepancies in fine-needle aspiration of the breast. *Diagn Cytopathol* 1991;7:546-8.
 17. Kline TS, Joshi LP, Neal HS. Fine-needle aspiration of the breast: diagnosis and pitfalls. A review of 3,545 cases. *Cancer* 1979;44:1458-64.
 18. Zajdella A, Ghossein NA, Pillereni JP, Enuyer A. The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1975;35:499-506.
 19. Zarbo RJ, Howantiz PJ, Bachner P. Interinstitutional comparison of performance in breast fine-needle aspiration cytology. A Q-probe indicator study. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:743-50.
 20. Zuk JA, Maudsley G, Zakhour HD. Rapid reporting on fine needle aspiration of breast lumps in outpatients. *J Clin Pathol* 1989;42:906-11.
 21. Frable W. Needle aspiration of the breast. *Cancer* 1984;53:671-6.
 22. Lazda EJ, Kocjan G, Sams VR, Wotherspoon AC, Taylor I. Fine needle aspiration (FNA) cytology of the breast: the influence of unsatisfactory samples on patient management. *Cytopathology* 1997;7:262-7.
 23. de Souza RP, Nadkarni NS, Menezes S. Fine needle aspiration biopsy of breast lesions and histopathologic correlations. *Acta Cytol* 1997;41:705-12.
 24. Dray M, Mayall F, Darlington A. Improved fine needle aspiration (FNA) cytology results with a near-patient diagnosis service for breast lesions. *Cytopathology* 2000;11:32-7.
 25. Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A, et al. Fine needle aspiration biopsies of breast masses. *Cancer* 1988;61:2273-7.
 26. Dawson AE, Mulford DK. Benign versus malignant papillary neoplasms of the breast. Diagnostic clues in fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1994;38:23-8.
 27. Al-Kaisi N. The spectrum of the "grey zone" in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol* 1994;38:898-908.
 28. Mulford DK, Dawson AE. Atypia in fine needle aspiration cytology of non-palpable and palpable mammographically detected breast lesions. *Acta Cytol* 1994;38:9-17.
 29. Kline TS. Masquerades of malignancy. A review of 4,241 aspirates from the breast. *Acta Cytol* 1981;25:263-6.
 30. Benoit JL, Kara R, McGregor SE, Duggan MA. Fibroadenoma of the breast: Diagnostic pitfalls of fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1992;8:643-8.
 31. Jayaram G, Elsaed EM, Yaccob RB. Papillary breast lesions diagnosed on cytology. Profile of 65 cases. *Acta Cytol* 2007;51:3-8.
 32. Gomez-Aracil V, Mayayo E, Azua J, Arraiza A. Papillary neoplasms of the breast: clues in fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2002;13:22-30.
 33. Kobayashi TK, Ueda M, Nishino T, Watanabe S, Yakushiji M. Spontaneous infarction of an intraductal papilloma of the breast: Cytologic presentation on fine needle aspiration. *Cytopathology* 1992;3:379-84.