

유방보존술식에서 절제연의 평가방법

배 영 경

영남대학교 의과대학 병리학교실

Methods of Margin Assessment in Breast Conserving Surgery

Young Kyung Bae

Department of Pathology, College of Medicine,
Yeungnam University, Daegu, Korea

—Abstract—

Breast conserving surgery has become the preferred method of treatment for breast cancer. Therefore clear surgical margin is critical to minimize the risk of local recurrence. Although paraffin section of inked surgical margin is the gold standard for margin assessment, this process is time consuming, and results are not available until after the operation. Several methods of intraoperative margin assessment are available including gross evaluation of the tumor specimen, specimen slice radiography, pathologic evaluation with touch preparation cytology or frozen section analysis. Here I review three methods of pathologic evaluation—macroscopic evaluation, touch preparation cytology, and frozen section—and deal with problems and pitfalls that can happen in routine diagnostic fields.

Key Words: Surgical margin, Breast cancer, Intraoperative

서 론

최근 유방암의 수술적 치료는 유방조직의 최소절제를 원칙으로 하는 유방보존술식에 의해 많이 이루어지고 있다. 따라서 수술 중 깨끗한 절제연을 확보하는 것이 수술 후 유방암

의 재발을 낮추는데 가장 중요한 요소가 되었다. 유방보존술식에서 절제연을 평가하는 가장 정확하고 안전한 방법은 수술검체를 포르말린 고정 후 파라핀포매조직절편을 만들어 현미경으로 절제연의 종양침범유무를 관찰하는 것이지만 이 방법은 시간이 다소 걸리므로 수술 중

결과를 얻을 수 없는 단점이 있다. 따라서 수술 중 절제연 상태를 평가하여 절제연에 종양의 침범이 확인되거나 강력하게 의심되는 경우 즉각적인 추가 절제를 시행하여 재수술에 따른 외과 의사의 부담과 환자의 고통을 줄이고 미용적인 측면에서 좋은 결과를 얻으려는 여러 시도들이 있어왔다. 수술 중 절제연 상태를 평가하는 방법으로는 수술검체의 방사선촬영, 절제연의 육안검색, 절제연의 압착도말 세포검사, 절제연의 동결절편검사 등이 있다. 수술검체의 방사선 촬영은 종괴를 형성하지 않는 관상피내암종 환자에서 미세석회화를 종종 동반하기 때문에 그 유용성이 보고되어 있다.^{1,2)} 여기서는 병리과에서 시행하는 육안 또는 조직학적 평가 방법인 절제연의 육안검색, 절제연의 압착도말 세포검사, 절제연의 동결절편검사에 대한 고찰과 함께 현재 영남대학교병원에서 시행하는 동결절편검사를 이용한 절제연 평가방법의 장점과 한계에 대해서도 언급하고자 한다.

절제연의 육안검색

육안 검색은 수술을 시행하는 외과 의사에 의해 일차적으로 이루어지고, 검체를 병리과로 보내면 병리의사가 다시 평가한다. 유방조직은 적출될 당시 환자의 몸에 존재했던 방향에 따라 상부, 하부, 내측, 외측을 봉합사나 컬러잉크로 표시하고, 병리의사가 5~10 mm 두께로 조직을 연속적으로 썰어서 다수의 조직 절편을 얻는다. 조직 절단면에서 종괴의 위치와 크기를 확인한 다음 각 절제연과의 수직거리를 육안으로 측정하여 수술을 집도하는 외과 의사에게 보고한다. 외과 의사는 이 결과에 따라 추가 절제를 시행하거나 수술을 마무리한다. 수술 후 종양을 포함한 수술검체와 추가절제를 한

유방조직은 포르말린 고정 후 통상적인 영구표본제작 방법에 따라 슬라이드를 만들어 조직학적으로 절제연의 상태를 최종 평가한다.

Fleming 등³⁾은 220명의 유방보존술식을 시행한 침윤성 유방암 환자에서 수술중 절제연의 육안검색만으로도 47(21%)명의 환자에서 추가 절제를 시행하여 깨끗한 절제연을 확보할 수 있었고, 재수술 피할 수 있었다고 하였다. 그러나 20(9.1%)명의 환자는 수술 중 육안검색에서 종양이 절제연으로부터 10 mm 이상 떨어져 있어 추가절제를 하지 않고 수술을 끝냈으나, 조직학적 검색에서 종양이 절제연으로부터 5 mm 이내에서 관찰되어 재수술이 필요하였다고 보고하였다. 그리고 수술중 육안검색 방법의 민감도는 73%, 특이도는 88%라고 하였다.

육안검색은 경계가 좋은 침윤성 유방암에서는 비교적 정확하게 절제연 상태를 평가할 수 있으나, 뚜렷한 종괴를 만들지 않는 관상피내암종이 존재하거나 종괴의 변연이 불명확한 침윤성 유소엽암종의 경우는 육안검색만으로 절제연 상태를 평가하는데 한계가 있다. 관상피내암종 가운데 면포양피사를 동반하거나 석회화를 동반하는 경우는 육안 또는 촉진에 의해 어느 정도 인지할 수는 있다. 따라서 경계가 명확하고 주변에 관상피내암종을 동반하지 않은 침윤성 유방암은 수술 중 검체의 육안검색만으로도 비교적 정확한 절제연 상태를 추정할 수 있을 것으로 생각한다.

압착도말 세포검사

절제연을 조직학적으로 평가하는 방법 가운데 압착도말 세포검사(touch preparation cytology 또는 imprint cytology)가 있다. 이 방법은 유방절제조직에서 각 절제연에 유리슬라이드를

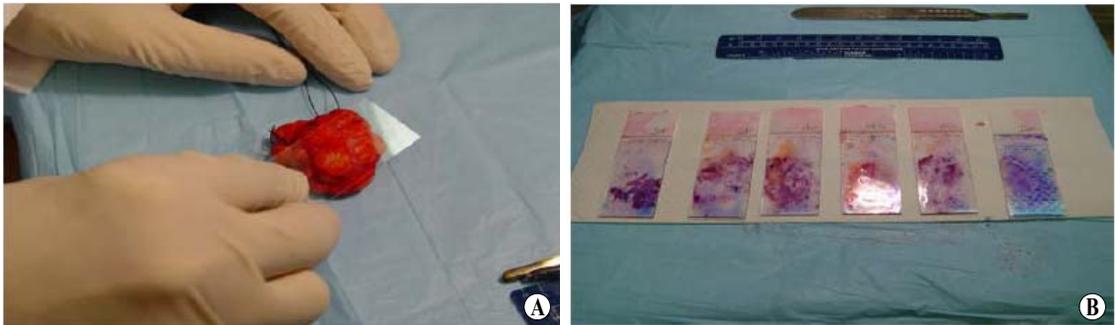


Fig. 1. Touch preparation cytology. (A) Pathologist is touching the surgical margin onto the glass slide. (B) Air-dried samples were stained using Diff-Quik stain. From four to six slides corresponding to each margin (superior, inferior, medial, lateral, superficial, and deep) are routinely made for microscopic examination.

압착시켜 묻어나는 세포를 Diff-Quik 염색 또는 헤마톡실린-에오진 염색을 통해 관찰하는 방법으로(Fig. 1), 암세포가 절제연에 노출되어 있으면 슬라이드에 묻어나고, 지방조직과 정상 유방세포는 세포 사이의 단단한 결속력에 의해 슬라이드에 거의 묻어나지 않는 원리를 이용한 것이다. 각 절제연마다 한 장씩 압착도말 슬라이드가 제작되고, 병리의사는 한 명의 환자에서 검체의 상부, 하부, 내측, 외측, 피하측, 그리고 심부에 해당하는 통상 4~6장의 슬라이드를 판독한다. 서구에서 압착도말 세포검사를 이용한 절제연 평가의 유용성에 대한 보고가 많이 나오고 있으며 이 방법의 장점으로 빠르고 비용이 적게 들며 넓은 절제연을 관찰할 수 있다는 점 등을 들고 있다.⁴⁾ 이 검사의 민감도와 특이도는 보고자마다 차이가 있으며 민감도는 38~100%, 특이도는 69~100%로 다양하다.⁵⁻¹³⁾ 그러나 이 검사의 한계는 종양이 아무리 절제연 가까이 있어도 절제연에 노출되지 않으면 슬라이드에 종양 세포가 묻어나지 않으며, 절제연을 침범한 범위가 아주 작을 때는 압착도말 슬라이드에 묻은 세포밀도가 낮아

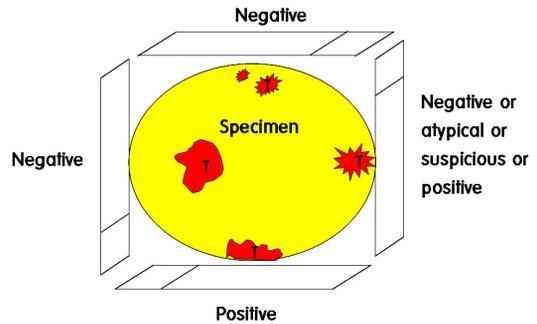


Fig. 2. Expected results of touch preparation cytology in each margin according to the tumor location (T: tumor).

서 음성, 비정형세포, 악성의심, 또는 악성과 같은 다양한 판독 결과를 낼 수 있다(Fig. 2).

Creager 등¹⁴⁾과 Valdes 등⁴⁾은 수술 중 압착도말 세포검사의 결과를 절제연의 병리조직학적 결과와 비교하였는데 민감도와 특이도는 기존 연구결과와 큰 차이가 없었으나 양성예측율이 각각 48%, 21%로 매우 낮았다. 즉 압착도말 세포검사에서도 절제연에 종양 침범이 있다고 보고된 증례의 48%, 21%만이 조직학적으로 종양 침범이 확인되었다는 것은, 높은 위음성율로 인해 불필요한 유방조직 절제가 시행될

수 있음을 의미하고 이는 유방보존술식의 원래 목적을 훼손할 수 있다.

동결절편검사

동결절편검사는 수술 중 절제연의 상태나 수술방향 결정을 위한 병변의 진단에 이용되는 방법으로 유방 외에 다른 장기나 조직에서도 널리 이용되고 있다. 유방보존술식에서 동결절편검사로 절제연을 확인하는 방법은 두 가지로 나눌 수 있는데, 그 중 하나는 종양을 포함한 수술 검체의 가장 바깥부분을 검사하는 것이고 (lumpectomy margin, LM), 다른 하나는 종양을 절제한 후 생긴 공동(cavity)의 안쪽에서 공동의 벽에 해당하는 유방조직(cavity margin, CM)을 절제해서 검사하는 방법이다. 그리고 절제연을 절단하는 방향에 따라서 관찰할 수 있는 조직학적 소견에도 차이가 있는데 평행절단(parallel sectioning)은 절제연 표면을 따라 평행하게 절단된 조직절편을 얻는 것으로 가장 첫 번째로 얻는 절편이 참 절제연(true resection margin)이고, 이후 얻어진 연속절편에서 종양이 발견되더라도 절제연과 종양 사이의 정확한

거리를 알 수 없는 단점이 있다. 그러나 절제연의 넓은 부위를 관찰할 수 있는 장점은 있다. 이에 반해 수직절단(perpendicular sectioning)은 절제연 면에 수직 방향으로 절단된 조직절편을 얻는 방법으로 극히 일부분에 해당하는 절제연이 슬라이드 제작에 포함되는 단점이 있는 반면, 종양이 절제연과 가까이 있을 때 절제연과 종양 사이의 거리를 현미경하에서 측정 가능하다는 장점이 있다(Fig. 3).

본 기관에서는 동결절편검사에서 종양이 절제연에 노출되어 있는 경우 양성으로 보고하고, 노출되어 있지는 않으나 절제연과 가까운 경우는 mm 단위로 거리를 측정하여 보고하고, 5 mm 이상 떨어져 있는 경우는 음성으로 보고한다. 그러나 현미경 시야에서 측정 가능한 범위 내에 종양이 있는 경우는 음성이라 하더라도 통상적으로 절제연과 종양 사이의 거리를 측정하여 병리보고서에 기록하고 있다. 동결절편을 제작하고 남은 조직은 실온에서 해동하여 포르말린 고정 후 영구조직표본 슬라이드를 제작하여 절제연의 상태를 다시 한 번 평가한다.

여러 문헌에서 보고하는 동결절편검사의 민

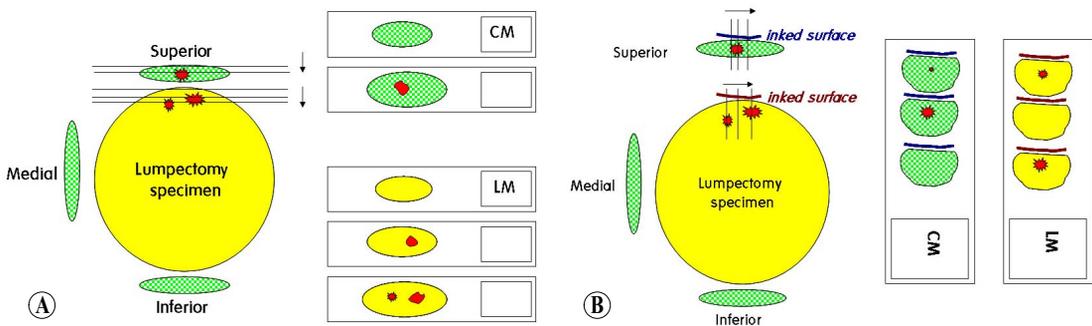


Fig. 3. Different methods of frozen section biopsy according to the type of tissue and direction of sectioning. (A) parallel sectioning (B) perpendicular sectioning. (CM: cavity margin taken from the wall of the surgical cavity, LM: lumpectomy margin taken from the surgical specimen containing main tumor, dark circled figure: tumor)

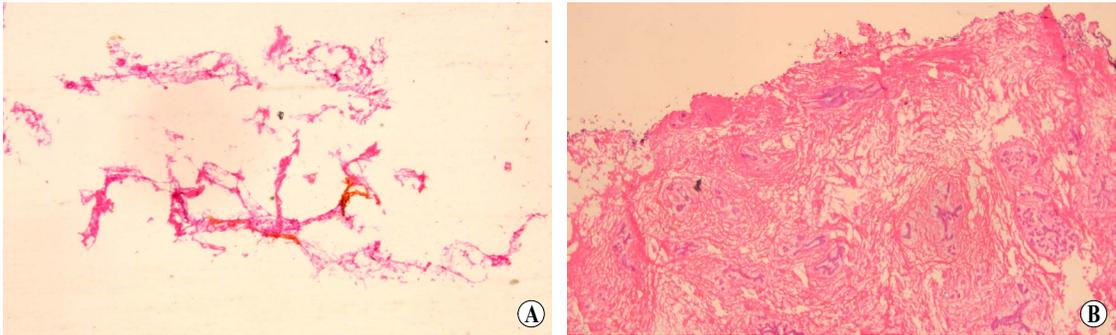


Fig. 4. Frozen section slides. (A) Large amount of fat makes a poor quality of frozen section slide due to technical problems in freezing fat tissue. It can make a false negative margin by missing tumor focus in the frozen section slide. (B) In contrast to A, breast parenchyma without fat tissue make a good quality of frozen section slide.

감도와 특이도는 각각 65~91%, 97~100%로 절제연의 육안검색이나 압착도말 세포검사에 비해 비교적 안정적인 결과를 보여 준다.¹⁵⁻¹⁹⁾ 그리고 Olson 등¹⁹⁾의 연구에서 동결절편검사의 양성예측율은 92%, 음성예측율은 98%로 나타나 압착도말 세포검사와 비교해 볼 때 위양성과 위음성이 상당히 낮음을 알 수 있다.

유방은 정상적으로 많은 지방조직으로 가지고 있으며 지방조직은 잘 얼지 않는 특성이 있다. 지방조직이 많이 포함된 절제연은 온전한 조

직절편을 얻기 힘들고 종양부위가 슬라이드 제작에 포함 안 되어 위음성 결과를 나타낼 수 있다(Fig. 4). 또한 수술 기구에 의한 조직 손상도 절제연의 평가에 어려움을 야기한다(Fig. 5).

반대로 동결절편검사에서 절제연에 종양침범이 있다고 보고되어 추가로 유방조직을 더 절제하였으나 추가 절제한 유방조직에서는 종양이 관찰되지 않는 경우가 종종 있다. Cao 등²⁰⁾은 잉크를 칠한 절제연에 종양이 노출된 증례의 45%와, 잉크를 칠한 절제연으로부터 1 mm

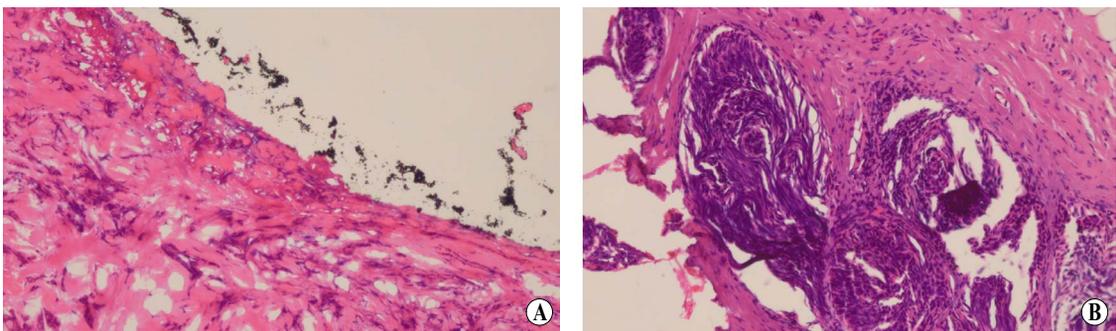


Fig. 5. Distortion of cell morphology due to diathermy effect. (A) Elongated and squeezed cells are present in the surgical margin. However it is difficult to discriminate whether they are inflammatory cells or infiltrating tumor cells. (B) At the surgical margin, there are several dilated ducts filled with proliferating epithelial cells. However, severe diathermic effects unmask the epithelial nature. Differential diagnosis between peripheral papilloma with florid ductal hyperplasia and intraductal papillary carcinoma is impossible in this slide.

이내에 종양이 있었던 증례의 50%, 그리고 절제연으로부터 1~2 mm 떨어진 증례의 100%에서 추가로 절제한 유방조직에서 종양을 관찰할 수 없었다고 하였다. 따라서 종양침범이 있다고 보고된 절제연의 상당수가 위양성임을 의미한다고 주장하였다. 유방조직은 지방조직과 유방실질 조직의 구성성분 차이로 인해 절단면이 울퉁불퉁한 특성을 가지며 절제연을 표시하기 위해 묻히는 잉크가 조직 틈사이로 스며들어 실제로 절제연이 아님에도 불구하고 양성으로 판단될 수 있다(Fig. 6A). 또한 잘 부서지고 탈락되는 종양 세포의 특성으로 인해, 종양 조직 파편이 칼날에 묻었다가 잉크를 칠한 절제연으로 전위되어 마치 절제연에 종양세포가 노출된 것처럼 보이기도 한다(Fig. 6B). 위 두 경우 모두 병리의사 입장에서는 인위적 요소를 의심하기도 하나 환자의 몸에 종양이 남아 있을 수도 있다는 부담감에 대체로 양성으로 보고하게 된다.²⁰⁾

동결절편검사는 수술 중 신속하게 결과를 알려주어야 한다는 시간적인 제약에 의해 많은 조직 절편을 제작하지 못하는 한계가 있지만,

병리의사가 수술검체를 육안검색하고 가장 의심되는 부위를 선별하여 동결절편 슬라이드를 제작하여 조직학적 검사를 시행한다면 비교적 정확한 절제연 평가가 이루어질 수 있다고 생각한다. 그러나 동결절편 슬라이드가 영구조직 표본 슬라이드에 비해 세포나 조직 형태학을 관찰하기에 불량하고, 어느 부위를 선별하여 슬라이드를 제작하느냐에 따라 결과에 큰 영향을 미치기 때문에 병리의사의 풍부한 경험과 신중함을 필요로 한다.

요 약

유방보존술식에서 수술 중 절제연의 종양 침범 유무를 평가하는 방법은 여러 가지가 있으며 어느 방법을 선택하느냐는 외과의사와 병리의사가 서로 긴밀하게 논의하여 각 기관의 상황에 적합한 방법을 선택할 수 있다. 그러나 어느 방법을 선택하더라도 기술적인 한계가 있고, 조직학적 평가를 시행하는 경우에는 수술 중 검사라는 시간적 제약에 의해 절제연 전체를 평가하지 못하기 때문에 수술 중에 완벽하

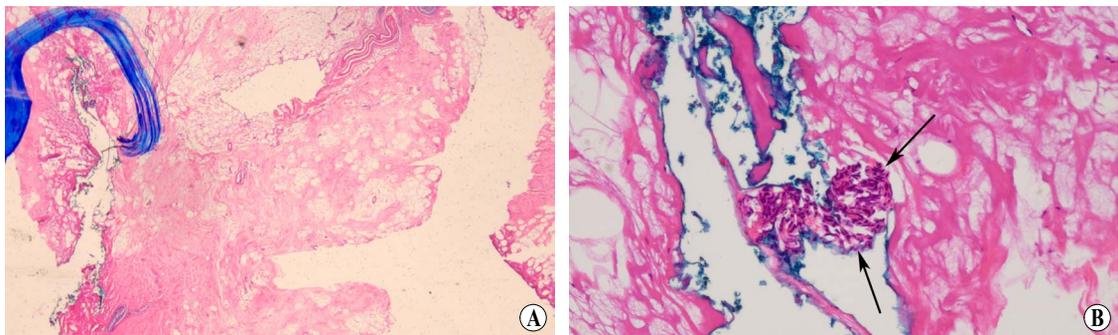


Fig. 6. Possible factors for false positive surgical margin. (A) Seepage of ink into tissue cervix can introduce false positive result. (B) A fragment of friable tumor tissue (arrows) can be detached from the original site during specimen manipulation for frozen section and displaced to the inked surgical margin.

계 절제연을 평가하는 것은 대단히 어렵다. 본 기관과 대부분의 기관에서는 동결절편검사를 시행하고 있는데, 이 경우 동결절편검사에서 발생할 수 있는 위음성 및 위양성의 다양한 예를 외과의사와 병리의사 모두 잘 숙지하여 동결절편검사의 한계를 이해한다면 좀 더 객관적이고 정확한 절제연 상태를 평가하여 수술 방향 결정에 반영할 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Ishida T, Furuta A, Moriya T, Ohuchi N. Pathological assessment of intraductal spread of carcinoma in relation to surgical margin state in breast-conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 Apr;33(4):161-6.
2. Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol.* 1992 Jul;98(1):125-37.
3. Fleming FJ, Hill ADK, Mc Dermott EW, O'Doherty A, O'Higgins NJ, Quinn CM. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2004 Apr;30(3):233-7.
4. Valdes EK, Boolbol SK, Cohen JM, Feldman SM. Intra-operative touch preparation cytology; does it have a role in re-excision lumpectomy? *Ann Surg Oncol* 2007 Mar;14(3):1045-50.
5. Cox CE, Ku NN, Reintgen DS, Greenberg HM, Nicosia SV, Wangenstein S. Touch preparation cytology of breast lumpectomy margins with histologic correlation. *Arch Surg.* 1991 Apr;126(4):490-3.
6. Ku NN, Cox CE, Reintgen DS, Greenberg HM, Nicosia SV. Cytology of lumpectomy specimens. *Acta Cytol.* 1991 Jul-Aug;35(4):417-21.
7. Gal R. Scrape cytology assessment of margins of lumpectomy specimens in breast cancer. *Acta Cytol.* 1988 Nov-Dec;32(6):838-9.
8. Klimberg VS, Westbrook KC, Korourian S. Use of touch preps for diagnosis and evaluation of surgical margins in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998 Apr-May;5(3):220-6.
9. Cox CE, Hyacinthe M, Gonzalez RJ, Lyman G, Reintgen D, Ku NN, et al. Cytologic evaluation of lumpectomy margins in patients with ductal carcinoma in situ: clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 1997 Dec;4(8):644-9.
10. England DW, Chan SY, Stonelake PS, Lee MJR. Assessment of excision margins following wide local excision for breast carcinoma using scrape cytology and tumour bed biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 1994 Aug;20(4):425-9.
11. Saarela AO, Paloneva TK, Rissanen TJ, Kivineimi HO. Determinants of positive histologic margins and residual tumor after lumpectomy for early breast cancer: a prospective study with special reference to touch preparation cytology. *J Surg Oncol.* 1997 Dec;66(4):248-53.
12. Cramer H, Younger C, Miller K, Goulet R. Intraoperative imprint cytology (IIC) of breast lumpectomy margins: an evaluation of false positive (FP) diagnoses. *Mod Pathol* 2001 Mar;13:43A.
13. Tohnosu N, Nabeya Y, Matsuda M, Akutsu N, Watanabe Y, Sato H, et al. Rapid intraoperative scrape cytology assessment of surgical margins in breast conservation surgery. *Br Cancer* 1998 Apr 25;5(2):165-169.
14. Creager AJ, Shaw JA, Young PR, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of lumpectomy margins by imprint cytology with histologic correlation. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Jul;126(7):846-8.
15. Cox CE, Ku NN, Reintgen DS, Greenberg HM, Nicosia SV, Wangenstein S. Touch preparation cytology of breast lumpectomy

- margins with histologic correlation. Arch Surg 1991 Apr;126(4):490-3.
16. Sauter ER, Hoffman JP, Ottery FD, Kowalyshyn MJ, Litwin S, Eisenberg BL. Is frozen section analysis of reexcision lumpectomy margins worthwhile? Cancer. 1994 May 15;73(10):2607-12.
 17. Weber S, Storm FK, Stitt J, Mahvi DM. The role of frozen section analysis of margins during breast conserving surgery. Cancer J Sci Am 1997 Sep-Oct;3(5):273-7.
 18. Cendán JC, Coco D, Copeland EM 3rd. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy margins. J Am Coll Surg 2005 Aug;201(2):194-8.
 19. Olson TP, Harter J, Muñoz A, Mahvi DM, Breslin TM. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of re-excision and local recurrence. Ann Surg Oncol 2007 Oct;14(10):2953-60.
 20. Cao D, Lin C, Woo SH, Vang R, Tsangaris TN, Argani P. Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions. Am J Surg Pathol 2005 Dec;29(12):1625-32.