Korean Society for
Clinical Laboratory ScienceKorean Journal of
CLINICAL LABORATORY SCIENCE

ORIGINAL ARTICLE

A Study on the Quality of a Frozen Section of Breast Resection Margin during Breast-Conserving Surgery

Byung-Il Choi, Su-Sie Chin

Department of Pathology, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, Korea

유방 보존술 중 절제면 동결절편검사의 질 향상에 관한 연구

최병일, 진수지

순천향대학교 부천병원 병리과

ARTICLE INFO

Received June 7, 2021
 Revised 1st June 23, 2021
 Revised 2nd June 29, 2021
 Revised 3rd July 4, 2021
 Revised 4th July 5, 2021
 Accepted July 7, 2021

Key words

Breast-conserving surgery
 Frozen sections
 Lumpectomy

ABSTRACT

Evaluation of the resected margins of the frozen section during breast-conserving surgery can determine the presence of cancer cells in a short time and have a significant impact on the scope of surgery and the prognosis of the patient. However, breast tissue is composed of adipose tissue, which affects the accuracy of the test. In this study, a new method was applied to the resected surface of the frozen section in which wiping the surface of the frozen section block with alcohol was expected to expose the parenchyma to the surface as the adipose tissue would melt momentarily. Indeed, of the total of 98 cases, 37 cases showed a better exposure ratio of the parenchyma in the improved frozen section test than in the previous frozen section test. Of the 37 cases with increased visibility of parenchymal sections obtained by this method, two cases of ductal carcinoma in situ (DCIS) were detected. Although there are limitations such as turnaround time (TAT), the diagnostic accuracy of histopathologic examination of the frozen section may improve through this method and may have a direct impact on patient safety, and should therefore be researched further.

Copyright © 2021 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

유방암은 최근 여성에서 발생하는 가장 흔한 침습성 암으로, 수술 중 감시림프절 생검(sentinel lymph node dissection)과 유방암 덩어리의 주변 절제면에 대하여 동결절편검사를 실시하고 있다. 또한, 유방암 치료에서 병리조직학적 진단은 필수적이며, 동결절편 조직검사는 수술 중에 감별하여 치료방침을 결정하는데 중요한 자료로 활용되고 있는 실정이다[1].

동결절편검사는 빠른 시간 내에 암세포의 유무를 판단할 수 있으며 그에 따라, 수술의 범위 및 환자의 예후에도 영향을 미칠

수 있는 중요한 검사이다[2]. 때로는 침생검으로 유방 덩어리에 대한 동결절편검사를 시행하기도 하지만, 주로 암 조직의 절제면에 대해서 동결절편검사를 시행하고 있다[3, 4]. 또한 절제면에서 양성 결과가 나오는 것은 국소 유방암이 재발하는 가장 중요한 위험 요소 중 하나이다[5]. 일반적으로 동결절편검사는 그 정확도가 98%로 보고되고 있으나, 위음성 결과로 인해 치료가 지연되고, 환자와 의사 모두에게 혼란과 불신을 초래할 수 있다. 또한 위양성의 결과로 불필요한 광범위 절제술을 시행하게 되는 치명적인 결과를 초래할 수 있다[6, 7]. 최근 유방암 환자의 삶의 질에 대한 관심 증가에 따라 유방 수술 시 미용에 대한 요구는 점점 증가하고 있으며 항암, 방사선 그리고 호르몬 치료 등의 발전으로 국내에서의 유방 보존술(breast-conserving surgery)의 적용 역시 증가 추세에 있다[8].

동결절편검사에서 위음성으로 인한 재절제는 다양한 부정적

Corresponding author: Su-Sie Chin

Department of Pathology, Soonchunhyang University Hospital, 170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea

E-mail: susiechin@schmc.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2754-1483>

pISSN 1738-3544 eISSN 2288-1662

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

결과를 초래하는데, 환자가 병원에 입원하는 기간이 길어져서 수술 후 감염의 위험이 증가하고, 외형의 변화로 부정적 영향과 추가적인 의료 비용을 발생시킨다[9, 10]. 이러한 것을 미루어 볼 때, 유방 보존술에서 시행하는 절제면 동결절편검사의 질은 환자의 치료에 직접적인 영향을 주는 유의미한 관계라고 본다.

유방조직은 많은 양의 지방세포로 구성되어 있기 때문에 모든 절제면에는 실질조직뿐만 아니라 다량의 지방조직이 함께 존재한다. 만약 실질조직이 많은 절제면이라면 절편을 얻는데 문제가 없겠지만, 다량의 지방조직 사이에 실질조직이 포함되어 있는 경우에는 동결절편검사로 좋은 질의 슬라이드를 만들기 어려운 실정이다. 실제로 지방조직은 동결시키기 힘들기 때문에, 병리의사 또한 지방조직에 있는 작은 종양세포를 해석하는데 어려움을 겪고 있다[11].

유방조직의 동결절편 검사시 권장하고 있는 온도는 -25°C 이지만 유방조직과 지방조직을 함께 검사할 때에는 -30°C 또는 더 낮은 온도를 권장하고 있다[12]. 실제로 -25°C 이하로 조직을 얼릴 경우 지방조직에 대한 절편을 얻을 수 있지만, 실질조직은 너무 얼어 붙어 절편이 더 두껍게 나올 수 있고 동결절편 슬라이드에서 절편의 말림 현상이 생길 수 있다. 이에 본 연구는 양친매성 용매인 무수알코올을 동결절편검사에 적용하여 유방 보존술 중에 시행하는 절제면의 동결절편검사에서 최적의 실질조직 절편을 얻기 위한 방법과 그 효용성에 대해 알아보고자 실시하였다.

재료 및 방법

1. 검체

본 연구에 사용된 자료는 2018년 3월부터 2019년 7월까지 순천향대학교 부천병원에서 자기공명영상과 침생검 검사를 통해 유방암을 확진을 받고, 수술적 치료로 유방 보존술을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 순천향대학교 부천병원의 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 승인 받았다(IRB No. 2021-02-008-001).

슬라이드는 한 명의 숙련된 병리의사에 의해 진단된 병리검사결과를 후향적으로 조사하였다. 유방암으로 인해 수술을 받은 환자는 394례였고, 유방절제술(mastectomy)을 받은 환자를 제외한 유방 보존술을 받은 환자는 210례로 전체의 53.29%에 해당하였다.

표본은 동결절편검사 시 다량의 지방조직으로 인해 절제면의 실질조직을 얻기 힘들었던 37명의 환자를 대상으로 하였으며 ($P=37$), 이러한 수치는 유방 보존술을 받은 환자의 17.72%에

해당하였다. 표본들을 절제면의 위치에 따라 기존의 동결절편 검사, 새로운 동결절편검사, 그리고 포르말린고정파라핀포매(formalin-fixed paraffin embedded, FFPE) 조직 슬라이드를 제작하여 총 98례를 제작 및 비교 분석하였다($N=98$).

2. 검체처리과정

수술방에서 유방 보존술의 절제면을 적출 후에 병리과에 의뢰하면 optimal cutting temperature compound (OCT compound)로 포매하여 cryostat (-25°C)내에서 동결하였다. 동결 완료된 블록은 $35\ \mu\text{m}$ 로 표면을 삭정한 후에 $4\ \mu\text{m}$ 로 박절하여 동결절편 슬라이드를 제작하였다(Figure 1).

새로운 동결절편 슬라이드는 기존의 동결절편검사 방법으로 박절한 표면을 무수 알코올을 묻힌 거즈를 이용하여 격자로 닦아내었으며, 그 위에 OCT compound를 이용하여 재포매하여 -25°C 로 설정된 cryostat (Leica, Heidelberg, Germany)내에서 동결 완료하였다(Figure 2). 동결 완료된 블록은 $35\ \mu\text{m}$ 로 삭정한 후 $4\ \mu\text{m}$ 로 박절하여 동결절편 슬라이드를 제작하였다. 박절시에 이전의 동결절편 슬라이드 제작과 같은 각도로 맞추어 조직의 손실을 최소화하였으며, 이전의 동결절편 슬라이드와 새로운 동결절편 슬라이드가 최대한 같은 면이 되도록 하여 검

Figure 1. Sample processing. Embedded breast margin block in the routine frozen section (A). Re-embedded breast margin block for new frozen section (B). Slide prepared for comparing routine frozen section, new frozen section and FFPE section (C, D).

Figure 2. The process of making a new frozen slide. Trimming surface of routine frozen section (A). Wipe the trimming surface for gauze with absolute alcohol (B). Surface that fat tissue dissolved by alcohol (C). Re-embedding by OCT compound at fat tissue dissolved by alcohol (D). Completely re-embedded frozen block (E). Red represents parenchyma, yellow represents adipose tissue, blue represents OCT compound, and gray represents mold.

사의 신뢰도를 높이고자 하였다.

FFPE 조직 슬라이드 제작은 동결절편검사를 완료한 조직을 녹여 OCT compound를 제거한 후, 10% neutral buffered formalin (10% NBF)에 즉시 고정하였다. 고정된 조직은 탈수, 투명 그리고 파라핀 침투를 위하여 tissue processing (Leica) 장비로 조직을 처리하였다. 처리가 완료된 조직은 포매센터 (Sakura, Tokyo, Japan)에서 포매한 뒤, 박절기(Thermo fisher scientific, Waltham, MA, USA)로 박절하였다. 박절이 완료된 슬라이드는 자동염색기(Leica)를 이용하여 hematoxylin and eosin 염색을 시행하였다. 이러한 과정을 통하여 완성된 기존의 동결절편검사, 새로운 동결절편검사 그리고 FFPE 조직 슬라이드를 각 조직당 3장씩, 총 294장의 제작을 완료하였다(Table 1).

3. 제작 슬라이드 평가

표본은 기존의 동결절편검사, 새로운 동결절편검사, 그리고 FFPE 조직으로 각각 98장의 슬라이드를 제작하였다. 제작된 슬라이드는 현미경(Nikon, Tokyo, Japan)으로 검경하여 비교 분석하였다. 현미경 상에서 보이는 유방조직 절제면 중 실질조

Table 1. List of patients and slides number (P=37, N=98)

PN	SN	FFPE	RF	NF
P1	N1	NFM	NFM	NFM
	N2	NFM	NFM	NFM
	N3	NFM	NFM	NFM
	N4	NFM	NFM	NFM
P2	N5	NFM	NFM	NFM
	N6	NFM	NFM	NFM
	N7	NFM	NFM	NFM
P3	N8	NFM	NFM	NFM
	N9	NFM	NFM	NFM
	N10	NFM	NFM	NFM
P4	N11	NFM	NFM	NFM
	N12	NFM	NFM	NFM
	N13	NFM	NFM	NFM
P5	N14	NFM	NFM	NFM
	N15	NFM	NFM	NFM
	N16	NFM	NFM	NFM
P6	N17	NFM	NFM	NFM
	N18	NFM	NFM	NFM
	N19	NFM	NFM	NFM
P7	N20	NFM	NFM	NFM
	N21	NFM	NFM	NFM
	N22	NFM	NFM	NFM
P8	N23	NFM	NFM	NFM
	N24	NFM	NFM	NFM
	N25	NFM	NFM	NFM
P9	N26	NFM	NFM	NFM
	N27	NFM	NFM	NFM
	N28	NFM	NFM	NFM
P10	N29	NFM	NFM	NFM
	N30	NFM	NFM	NFM
	N31	NFM	NFM	NFM
P11	N32	NFM	NFM	NFM
	N33	NFM	NFM	NFM
	N34	NFM	NFM	NFM
P12	N35	NFM	NFM	NFM
	N36	NFM	NFM	NFM
	N37	NFM	NFM	NFM
P13	N38	NFM	NFM	NFM
	N39	NFM	NFM	NFM
	N40	NFM	NFM	NFM
P14	N41	NFM	NFM	NFM
	N42	NFM	NFM	NFM
	N43	NFM	NFM	NFM
P15	N44	NFM	NFM	NFM
	N45	NFM	NFM	NFM
	N46	NFM	NFM	NFM
P16	N47	NFM	NFM	NFM
	N48	NFM	NFM	NFM
	N49	NFM	NFM	NFM
P17	N50	NFM	NFM	NFM
	N51	NFM	NFM	NFM
	N52	NFM	NFM	NFM
P18	N53	NFM	NFM	NFM
	N54	NFM	NFM	NFM
	N55	NFM	NFM	NFM
P19	N56	NFM	NFM	NFM

Table 1. Continued

PN	SN	FFPE	RF	NF
P20	N57	NFM	NFM	NFM
	N58	NFM	NFM	NFM
P21	N59	NFM	NFM	NFM
	N60	NFM	NFM	NFM
	N61	NFM	NFM	NFM
P22	N62	NFM	NFM	NFM
P23	N63	NFM	NFM	NFM
	N64	NFM	NFM	NFM
	N65	NFM	NFM	NFM
P24	N66	NFM	NFM	NFM
	N67	DCIS	NFM	DCIS
	N68	NFM	NFM	NFM
P25	N69	NFM	NFM	NFM
P26	N70	NFM	NFM	NFM
	N71	NFM	NFM	NFM
	N72	NFM	NFM	NFM
	N73	NFM	NFM	NFM
	N74	NFM	NFM	NFM
P27	N75	NFM	NFM	NFM
	N76	NFM	NFM	NFM
P28	N77	NFM	NFM	NFM
	N78	NFM	NFM	NFM
	N79	NFM	NFM	NFM
P29	N80	NFM	NFM	NFM
	N81	NFM	NFM	NFM
	N82	NFM	NFM	NFM
P30	N83	NFM	NFM	NFM
	N84	NFM	NFM	NFM
	N85	NFM	NFM	NFM
P31	N86	NFM	NFM	NFM
	N87	NFM	NFM	NFM
P32	N88	NFM	NFM	NFM
	N89	NFM	NFM	NFM
P33	N90	NFM	NFM	NFM
P34	N91	NFM	NFM	NFM
P35	N92	DCIS	NFM	DCIS
	N93	NFM	NFM	NFM
	N94	NFM	NFM	NFM
P36	N95	NFM	NFM	NFM
	N96	NFM	NFM	NFM
	N97	NFM	NFM	NFM
P37	N98	NFM	NFM	NFM

Abbreviations: ADH, atypical ductal hyperplasia; IDC, intraductal carcinoma; DCIS, ductal carcinoma in situ; NFM, negative for malignancy; FFPE, formalin-fixed paraffin embedded; PN, patient number; SN, slide number; RF, routine frozen; NF, new frozen.

직의 비율을 확인하여 새로운 동결절편검사가 이전의 동결절편 검사와 비교하였을 때, 유의미한 결과가 도출되었는지를 확인하였다.

실질조직의 비율은 20배율의 현미경 상에서 보이는 면적을 임의로 구획화하여 10% 단위로 측정하였다. 이전의 동결절편 검사 결과와 새로운 동결절편 검사 결과가 FFPE 조직으로 제작

Table 2. List of increased breast resection margin parenchyma

SN	FFPE (%)	RF (%)	NF (%)
N3	50	20	30
N5	70	50	60
N7	30	20	30
N13	30	20	30
N14	40	20	30
N16	30	20	30
N17	50	20	40
N18	60	30	50
N19	50	30	40
N20	40	20	40
N28	50	30	40
N29	40	30	40
N30	50	30	40
N31	50	40	50
N34	20	10	20
N36	40	20	40
N37	50	20	40
N39	40	30	40
N41	60	30	50
N44	60	40	60
N45	40	20	30
N49	30	10	20
N50	30	10	20
N64	20	10	20
N65	30	10	30
N66	20	10	20
N67	20	10	20
N70	30	10	20
N72	50	30	50
N76	30	20	40
N79	20	10	20
N86	30	20	30
N88	30	20	30
N90	30	20	30
N92	40	20	40
N96	30	20	30
N98	30	10	30

Abbreviations: See Table 1.

한 슬라이드 결과와 어떠한 관계를 보이는지를 확인하고 그 정확도를 비교 분석하였다.

4. 통계처리

모든 데이터는 평균 표준오차(mean±SEM)로 표시하였으며, 통계학적 유의성 검증은 GraphPad PRISM Version 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 분석프로그램을 이용하였고, $P<0.05$ 이하인 경우 유의성 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 표본 분석

표본으로 선정된 98례를 대상으로, 기존의 동결절편검사와 새로운 동결절편검사에서 동일한 실질조직 비율을 얻은 경우는 59례였다. 기존의 동결절편검사보다 새로운 동결절편검사에서 더 높은 실질조직 비율을 얻은 경우는 37례였으며, 기존의 동결절편검사보다 새로운 동결절편검사에서 더 많은 실질조직 비율을 얻은 경우는 전체의 37.75%였다(Table 2). 이러한 결과는 이전의 동결절편검사와 동일한 결과를 얻은 60.20%와 비교했을 때 상대적으로 낮은 수치였다.

실험의 유의성을 확인하기 위하여 T-test로 확인한 결과, 새로운 동결절편검사군과 FFPE 군 모두 기존의 동결절편검사군에 비해 실질조직 비율의 증가가 통계적으로 유의하게 나타났다(Figure 3). 그리고 새로운 동결절편검사군과 FFPE 군 간에는 큰 차이가 없었다.

반면, 기존의 동결절편검사보다 FFPE 조직으로 제작된 슬라이드와 새로운 동결절편 슬라이드에서 더 낮은 실질조직 비율을 보인 경우도 있었다(Table 3). 이러한 결과들은 기존의 동결절편 슬라이드를 제작하고 다시 새로운 동결절편 슬라이드를 제작하는 과정에서 과한 삭정으로 인하여 발생하였다. 그리고 새로운 동결절편검사에서 더 낮은 실질조직 비율을 보인 경우는 총 2례로, 전체의 2.04%였다. 이 외에 재포매 과정에서 발생할 수 있는 crack 또는 crystal 등의 추가적인 문제점은 발생하지 않았다.

Table 3. List of decreased breast resection margin parenchyma

SN	FFPE (%)	RF (%)	NF (%)
N51	70	60	40
N84	70	50	40

Abbreviations: See Table 1.

Figure 3. Correlation about parenchyma comparing FFPE, new frozen and routine frozen. Significant results comparing FFPE and routine frozen (A). No significant results comparing FFPE and new frozen (B). Significant results comparing new frozen and routine frozen (C). Abbreviations: NF, new frozen; RF, routine frozen; FFPE, formalin-fixed paraffin embedded.

2. 새로운 동결절편검사에 의한 절제면의 질 향상

Figure 4에서 보는 바와 같이, 기존의 동결절편검사와 새로운 동결절편검사를 비교하였을 때 단순히 실질조직의 면적만 증가한 것은 아니었다. 특히, 같은 조직으로 제작한 두 개의 슬라이드를 비교하였을 때 새로운 동결절편검사를 적용한 슬라이드에서 더 많은 실질조직을 얻을 수 있을 뿐만 아니라 현미경 상의 조직 접합 현상 또한 개선된 결과를 보였다.

기존의 동결절편검사로 제작하였을 때는 지방조직의 밀립현상으로 인하여 원하는 부위의 조직이 슬라이드 상에 보이지 않았다. 또한, 보이는 경우에도 접합 현상으로 인하여 좁은 지역에서 발생하는 병변을 진단하는 데 어려움이 있었다. 그러나 새로운 동결절편검사를 적용하였을 때는 알코올에 의해 주변 지방조직이 용해되어 실질조직이 표면으로 노출되었다. 이들 조직을 박절한 결과, 지방조직으로부터 영향을 적게 받은 실질조직이 다수 포함된 절편을 얻을 수 있었으며, 슬라이드 상에서 또한 접합 현상이 감소된 슬라이드를 얻을 수 있었다.

3. 위음성 결과

새로운 동결절편검사에서 더 많은 실질조직 비율을 얻은 37례(37.75%) 중 이전의 동결절편검사에서 음성으로 진단되었으나, 새로운 동결절편검사에서 양성으로 결과가 나온 경우는 2례였다(Table 4). 새로운 동결절편검사에서 양성으로 결과가 나온 경우는 전체 슬라이드 중 2.04%였으며, 새로운 동결절편검사에서 더 많은 실질조직 비율을 얻은 경우 중 5.40%를 보였다.

이전의 동결절편검사에서 지방조직과 함께 밀려나가 보이지 않았던 실질조직은 새로운 동결절편검사를 통해 슬라이드를 제작했을 때 더 많은 실질조직 면적을 확인하였다. 특히, N67에서는 새로운 동결절편검사를 통해 이전의 동결절편검사보다 10% 향상된 실질조직 면적을 얻을 수 있었으며, N92에서는 새로운 동결절편검사를 통해 기존의 동결절편검사보다 20% 향상된 실질조직 면적을 얻을 수 있었다. N67과 N92에서는 이전의

Figure 4. The result of hematoxylin and eosin staining for new frozen section and routine frozen section (A~F, $\times 20$). Routine frozen section slide (A~C). New frozen section slide (D~F). N64 (A, D), N67 (B, E), and N92 (C, F).

Table 4. False negative in breast resection margin parenchyma

SN	FFPE	RF	NF
N67	DCIS	NFM	DCIS
N92	DCIS	NFM	DCIS

Abbreviations: See Table 1.

동결절편검사에서 음성으로 결과가 나왔으나, 새로운 동결절편검사와 FFPE 슬라이드에서는 관상피내암(ductal carcinoma in situ; DCIS)으로 진단되었다(Figure 5).

고 찰

본 연구에서는 유방 보존술 중에 시행하는 동결절편검사의 질 향상을 위하여 기존의 동결절편검사에 하나의 단계를 추가하여 새로운 동결절편검사를 시행하였다. 또한, 새로운 동결절편검사를 적용했을 때 기존의 동결절편검사보다 향상된 실질조직을 얻을 수 있다는 결과를 얻었다.

최근 수술 중에 시행하는 동결절편검사는 종양의 절제면을 평가하는데 중요한 역할을 하며, 절제면 동결절편검사에서 양성이나 다면 유방암 재발 가능성이 2~3배로 높아진다는 보고가 있다[13]. FFPE 슬라이드 제작은 일반적으로 동결절편검사보다 제작시간이 1일 정도 추가적으로 소요되지만 더 나은 품

Figure 5. The result of hematoxylin and eosin stain. False negative for breast resection margin. DCIS in N67 new frozen section slide on the microscopy (A, B). DCIS in N92 new frozen section slide on the microscopy (C, D). (A, C, $\times 20$) and (C, D, $\times 40$).

질의 현미경 슬라이드를 제작할 수 있다[14]. 유방 보존술에서 절제면을 평가하는 가장 정확하고 안전한 방법은 수술 검체를 포르말린 고정 후 FFPE로 만들어 절제면의 종양침범유무를 관찰하는 것이지만, 이 방법은 수술 중 결과를 얻을 수 없는 단점이

지적 되었다[15]. 따라서 동결절편검사에서 FFPE 조직 슬라이드와 비슷한 정도의 실질조직을 확보한다면 검사의 정확도와 신뢰도가 매우 높아지며, 유방암 재발 가능성을 낮출 수 있다고 사료된다.

이전의 연구들에서는 동결절편검사 중 발생하는 박절 오류나 신속한 검사를 위한 시간 단축 등이 주를 이루었다. 그 중 박절 오류 개선을 위한 활동으로는 여러 조직의 포매 중 발생하는 높낮이에 따른 오류 외에도 ice artifact를 위한 개선활동 등이 있었으나[16], 유방조직 동결절편검사 질 향상을 위한 연구 중 본 연구와 동일한 방법으로 연구 진행한 사례는 존재하지 않았다.

본 연구를 시작하기에 앞서, 삭절된 유방조직 절제면 동결절편블록의 표면을 알코올을 묻힌 거즈로 닦아내면 순간적으로 지방조직이 용해되면서 지방조직으로 둘러 쌓여 있던 실질조직이 표면 위로 노출될 것이라고 생각하였다. 노출된 실질조직들을 OCT compound로 재포매하면 지방조직이 제거된 표면을 확보한 동결절편블록이 완성되며, 이를 박절하였을 때 순수한 실질조직 표면만 얻을 수 있을 것이라고 보았다.

본 연구에서 적용한 방법은 기존 동결절편검사의 한계를 보완할 수 있을 것으로 보여진다. 실제로 Figure 3을 토대로 하였을 때, 새로운 동결절편검사가 기존의 동결절편검사에 비하여 검사의 정확도가 높은 것을 보여주었다. 이러한 통계를 바탕으로 유방조직의 절제면 동결절편검사 시 더 많은 실질조직을 현미경적 검경하여 위음성 결과를 줄이고, 환자의 수술 예후에 직접적인 영향을 미칠 것이라고 사료된다. 실제로 Figure 1에서 언급한 슬라이드 상에서 유방조직 절제면의 동결절편검사 시 새로운 동결절편 조직검사를 시행했을 때, 더 많은 실질조직을 얻을 수 있었으며, 그에 따라 검사의 질을 향상되었음을 보여주었다.

새로운 동결절편검사에서 더 많은 실질조직 비율을 얻은 37례(37.75%) 중 이전의 동결절편검사에서 음성으로 결과가 나왔으나 새로운 동결절편검사에서 양성으로 결과가 나온 경우는 2례(5.40%)였다. 악성조직을 진단할 때 실질조직을 검경하여 진단해야 한다는 점을 고려한다면, 2례는 적지 않은 수치라고 사료된다. Table 4와 Figure 4에서 보여주듯이 동결절편검사에서 위음성 결과가 나올 수 있는 위험성이 항상 존재한다. 이러한 사례는 이전의 동결절편검사에서 정확히 평가되지 않았던 지방조직 사이의 실질조직을 본 연구의 방법을 적용하여 검사한다면 병리진단의 정확도를 높일 수 있음을 보여주는 것이다. 따라서 더 많은 표본을 대상으로 하여 실험을 진행하였을 때 많은 환자의 위음성 결과를 개선하고 환자의 수술 및 예후에 직접적인 영향을 미칠 것이라 판단된다.

본 연구에서는 기존의 동결절편검사에 새로운 단계를 추가하여 더 우수한 동결절편검사 결과를 얻을 수 있었지만 추가적으로 논의해야 할 부분 또한 존재한다. 첫 번째, 동결절편블록을 재포매하고 절편을 얻는 과정에서 기존의 절편보다 삭절을 많이 하여 더 적은 양의 실질조직을 얻은 경우가 있었으며, 이러한 결과는 Table 3에서 보여주고 있다. 이러한 경우에는 기존의 동결절편검사 중 확인되지 않은 부분을 FFPE 조직 슬라이드에서도 확인할 수 없기 때문에 주의를 기울여야 할 필요가 있을 것이다. 이러한 부분은 검사자의 숙련도에 따라 차이를 보일 수 있기 때문에 객관적인 기준을 잡기가 어렵고, 개인에 따라 다양한 결과값을 보일 수 있을 것이라 사료된다. 두 번째, 동결절편검사의 일반적인 검사 진행시간은 약 20분 정도 소요된다. 동결절편검사는 빠른 시간 내에 슬라이드를 제작하여 결과를 보고해야 하지만 본 연구의 방법은 알코올에 적신 거즈로 표면을 닦고 재포매하는 과정을 거치면서 약 1~2분 정도의 추가적인 시간이 소요되기 때문에 turn around time (TAT)이 지연될 가능성이 있다. 따라서 신속한 검사를 해야 하는 동결절편검사의 특성 상 모든 절제면에 적용하기에는 어려움이 따를 수 있다. 그러나 N67과 N92의 결과로 미루어 볼 때 동결절편검사에서 위음성과 같은 잠재적인 위험성이 존재하며, 이것은 환자의 치료 및 예후 판단에 중요한 영향을 미친다고 사료된다.

결론적으로 유방 보존술 중에 시행하는 절제면의 동결절편검사는 속도뿐만 아니라, 정확도에도 초점을 맞추고 상황에 따라 본 연구에서 수행한 검사 방법을 적용하는 것이 검사의 질 향상에 도움이 된다고 판단된다. 향후, 동결절편검사 판독 중 슬라이드 재 제작 요청에 한하여 방법을 적용하는 등 본 연구 결과를 효과적으로 적용할 수 있는 방법에 대한 논의를 지속적으로 이어 나야 할 것이라고 본다.

요 약

유방 보존술 중 절제면 동결절편검사는 빠른 시간 내에 암세포의 유무를 판단하고 환자의 수술 범위 및 예후에 중요한 영향을 미친다. 그러나 유방조직의 특성상 많은 지방조직으로 구성되어 있고, 지방조직의 양에 따라 유방조직 동결절편검사의 정확도에 많은 영향을 미칠 수 있다. 이에 본 연구에서는 유방 보존술에서 시행하는 절제면 동결절편검사에 새로운 방법을 적용하여 기존의 동결절편검사와 비교 분석하였다. 동결절편블록의 표면을 알코올로 닦아내면 지방조직이 순간적으로 용해되면서 실질조직이 표면으로 노출될 것이라 예상하였다. 실제로 총 98례 중 기존의 동결절편검사보다 개선된 동결절편검사에서 더 높

은 실질조직 비율을 얻는 경우는 37례였다. 또한 개선된 동결절편검사에서 더 높은 실질조직 비율을 얻은 37례 중 이전의 동결절편검사에서는 음성으로 진단되었으나, 개선된 동결절편검사와 영구표본조직 슬라이드에서 관상피내암으로 진단이 나온 경우는 2례였다. 비록 turn around time (TAT) 등의 한계점이 존재하지만, 본 연구 결과의 적용에 대한 논의를 계속한다면 동결절편검사 시 조직학적 병리검사의 진단 정확성을 재고할 것이라고 사료되며, 환자 안전에도 직접적인 영향을 미칠 것이라고 판단된다.

Acknowledgements: This article is based on a part of the first author's master's (doctoral) thesis from University.

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Choi BI, M.T.; Chin SS, M.D.

REFERENCES

- Kim HJ, Park WC, Park KS, Jeong SS. Frozen section diagnosis of breast lesions. *J Korean Surg Soc.* 2002;63:445-448.
- Li R, Lan L, Xia Y, Wang P, Han LK, Dunnington GL, et al. High-speed intraoperative assessment of breast tumor margins by multimodal ultrasound and photoacoustic tomography. *Med Devices Sens.* 2018;1:e10018. <https://doi.org/10.1002/mds3.10018>
- Karve PV, Jambhekar NA, Desai SS, Chinoy RF. Role of frozen section evaluation in patients with breast lumps: a study of 251 cases. *Indian J Surg.* 2005;67:241-245.
- Kim YJ, Chun YK, Hong SR, Kim HS, Kang SS, Lee JH, et al. Usefulness of frozen section examination of core needle biopsy in the breast carcinoma. *Korean J Pathol.* 2002;36:163-166
- Hisada T, Sawaki M, Ishiguro J, Adachi Y, Kotani, H, Yoshimura A, et al. Impact of intraoperative specimen mammography on margins in breast-conserving surgery. *Mol Clin Oncol.* 2016; 5:269-272. <https://doi.org/10.3892/mco.2016.948>
- Scopa CD, Melachrinou M, Panagiotopoulou C, Grekou AN. Frozen section diagnosis: a quality control study. *Int Surg.* 1990;75:195-197.
- Arora HL, Solanki RL, Gupta R. Evaluation of cryostat frozen section in the diagnosis of surgical biopsies. *Indian J Pathol Microbiol.* 1991;34:136-139.
- Kim JH, Han W, Moon HG, Ko E, Lee JW, Kim EK, et al. Factors affecting the ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving therapy in patients with T1 and T2 tumors. *J Breast Cancer.* 2009;12:324-330. <https://doi.org/10.4048/jbc.2009.12.4.324>
- Thill M, Röder K, Diedrich K, Dittmer C. Intraoperative assessment of surgical margins during breast conserving surgery of ductal carcinoma in situ by use of radiofrequency spectroscopy. *Breast.* 2011;20:579-580. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.08.134>
- Jorns JM, Visscher D, Sabel M, Breslin T, Healy P, Daignaut, S, et al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:657-669. <https://doi.org/10.1309/AJCP4IEMXCJ1GDTS>
- Cendán JC, Coco D, Copeland EM 3rd. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg.* 2005;201:194-198. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.014>
- Sato Y, Mukai K, Watanabe S, Goto M, Shimosato Y. The AMeX method. A simplified technique of tissue processing and paraffin embedding with improved preservation of antigens for immunostaining. *Am J Pathol.* 1986;125:431-435
- Althoubaity FK, Merdad A, Akeel, NY, Zaidi NH, Sultan AO. Frozen section analysis of breast lumpectomy margins. *Surgical Science.* 2017;8:269-227. <https://doi.org/10.4236/ss.2017.86029>
- Brender E, Burke A, Glass RM. Frozen section biopsy. *JAMA.* 2005;294:3200. <https://doi.org/10.1001/jama.294.24.3200>
- Bae YK. Methods of margin assessment in breast conserving surgery. *Yeungnam Univ J Med.* 2007;24:262-269. <https://doi.org/10.12701/yujm.2007.24.2S.S262>
- Rosene DL, Rhodes KJ. Cryoprotection and freezing methods to control ice crystal artifact in frozen sections of fixed and unfixed brain tissue. *Methods in Neurosciences.* 1990;3:360-385. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-185255-9.50026-2>