

유방의 비정형 증식성 병변의 세침흡인 세포학적 소견

- 1에 보고 -

연세대학교 의과대학 병리학교실

송 건 창, 이 광 길

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Atypical Proliferative Lesion of the Breast

Kun Chang Song, M.D., and Kwang Gil Lee, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

We experienced a case of fine-needle aspiration (FNA) cytology of breast which showed atypical proliferative lesion. It was very difficult to differentiate this case from malignancy, because of hypercellular smear and many clusters composed of large, atypical ductal cells. However, it showed other features favoring benignancy, such as tendency of cellular cohesiveness, only slightly increased nucleus/cytoplasm ratio and most importantly presence of myoepithelial cells. It's histologic diagnosis was intraductal hyperplasia with atypia. This case indicates that all atypical breast FNA specimen should lead to the suggestion of surgical biopsy for avoiding over- or under-diagnosis.

Key words: Breast, Aspiration cytology, Atypical proliferative lesion, Intraductal hyperplasia with atypia

서 론

세침흡인술은 종양성 유방질환을 진단하는데 매우 유용한 방법이다. 최근 유방암의 치료에서 수술적 방법보다는 약물요법이나 방사선요법이 선호되고 있는 상황에서 종괴절

제술에 따른 조직진단보다 세침흡인술의 진단적 가치는 매우 높다¹⁻³⁾.

양성 유방질환의 경우 외상, 호르몬의 영향 또는 수유 등의 영향으로 인해 기존의 양성병변이 비정형병변으로 변화될 수 있으며, 이러한 결과로 발생하는 비정형세포의 출현은 악성병

변과의 감별을 어렵게 한다^{4,5)}. 이외에도 비정형세포의 출현은 섬유선종이나 섬유낭성 질환에서도 자주 보고되고 있다^{6,7)}. 또한 전암병소로 알려진 비정형 관세포증식증(atypical ductal hyperplasia, ADH)의 경우, 조직학적 진단기준이 학자간에 여전히 일치되지 않고 있으며 이에 대한 세침흡인 도말소견의 경험은 매우 적고 또한 제한적이어서 관상피내암증(ductal carcinoma in situ, DCIS)과의 감별이나 전암병소와는 무관한 양성 증식성 병변과의 감별진단은 세포도말 소견만으로는 어려울 것으로 생각된다⁸⁻¹⁰⁾.

저자들은 30세 여자환자의 우측 유방종괴의 세침흡인도말 소견상 다수의 비정형세포로 구성된 집단이 관찰되어 악성을 의심하였지만, 절제된 조직에서 비정형 관내상피증식으로 진단된 1예를 경험하여, 세포도말소견과 조직소견과의 연관성 그리고 임상적 의의를 알아보고자 한다.

증 례

환자는 30세 여자이며, 유방종괴는 6개월 전부터 만져졌고, 약 3개월 전부터 크기가 약간 커지기 시작하였다. 이학적 소견상 종괴는 2개로 분리되어 있었고, 각각의 크기는 직경 3cm과 1.5cm이었다. 종괴의 경계는 불분명하였고, 만져보았을 때 단단하였다. 주변 피부표면의 변화는 없었고 액와 림프절의 종대도 관찰되지 않았다. 유방조영소견상 악성이 의심되어 3cm 크기의 종괴를 세침흡인생검하였다.

세포도말소견

도말표본에는 풍부한 세포집단이 산재하였으며, 주변 배경은 비교적 깨끗하였다. 일부의 세포집단은 유두상 형태를 보이기도 하였다(Fig. 1). 세포집단의 변연부는 매끄러웠고, 세포간 결집력은 비교적 잘 유지되어 있다. 세포

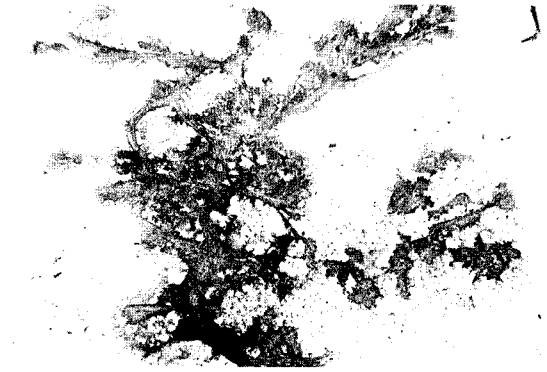


Fig. 1. The FNA specimen shows hypercellular smear with papillary growth (Papanicolaou, X40).

간 경계는 불분명하였고 세포질은 비교적 많은 편이었다. 핵의 크기는 다양하였고, 크기는 정상 관세포핵에 비해 커져 있지만 핵/세포질 비율은 일부의 세포를 제외하고는 비교적 정상이었다. 많은 수의 핵에서는 한 개의 분명한 핵소체를 관찰할 수 있었다. 핵막은 매끄럽고, 미세과립 또는 거친 과립형의 핵질을 나타내었다(Fig. 2). 일부의 세포집단내에서 소수의 길쭉한 형태의 근상피세포들이 상피세포사이에서 관찰되었다(Fig. 3). 또한 세포집단내에서 다양한

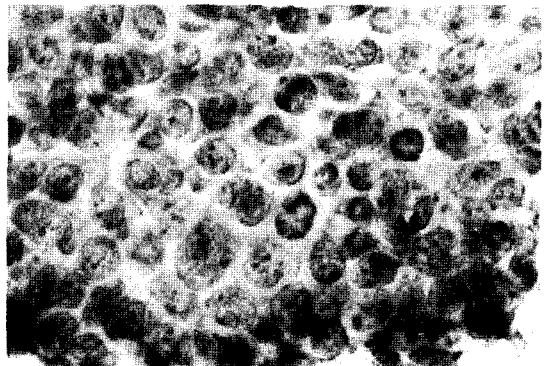


Fig. 2. Many clusters are composed of atypical, large ductal cells with relatively intact cellular cohesiveness (Papanicolaou, X400).

크기의 내강이 관찰되었는데 이들은 주로 세포 집단의 변연부에 위치하고 있었다. 암중에서 흔히 볼 수 있는 날개로 떨어져서 배열하는 세포나 피사물질은 관찰되지 않았다. 높은 세포밀도, 크고 중복배열하는 핵, 뚜렷한 핵소체 등을 근거로 악성이 의심한다고 보고하였으며, 조직 생검을 권유하였다. 이후 3cm 크기의 종괴를 절제하였다.

조직소견

조직소견상 병변의 경계는 매우 불분명하였고, 크고 작은 크기의 관들이 세포증식에 의해 불규칙하게 넓혀져 있었다. 관을 넓히며 증식하고 있는 세포집단은 관상구조나 유두상 구조를 보이고 있었다. 관주변에서는 소수의 세포집단이 관구조를 형성하면서 발아 형태로 증식하고 있어서 마치 주변 기질조직내로 침윤하는 듯하였다(Fig. 4). 세포들의 크기는 매우 다양하였고, 핵의 크기는 커졌지만 핵/세포질 비율은 비교적 정상적으로 유지되었다. 아주 적은 수의 핵분열이 관찰되었지만 세포집단내 피사나 석회화 소견은 관찰되지 않았다. 모든 증식성 병변내에는 근상피세포가 포함되어 있었다. 몇 개



Fig. 4. Atypical proliferative lesion is noticed in the histologic section (H-E, X200).

의 작은 크기의 관들은 비교적 균일한 세포들에 의해 채워져 있었는데, 집단내 세포들의 배열은 불규칙적이고 다양한 크기의 낭구조도 포함되어 있었다. 낭들은 내강이 매끄러웠고, 주로 변연부에 위치하고 있었다. S-100 단백질에 대한 면역조직화학염색상 기저막부위에서 근상피세포의 존재가 다수 관찰되었다.

이상의 조직소견에 근거하여 비정형 관내상피증식으로 진단하였다.

고 찰

유방암의 진단에 있어서 세침흡인술은 진단의 정확성이 점차 높아지면서 더욱 자주 이용되고 있다. 그러나 비정형 세포증식성 병변에서 악성과 양성을 감별하는데 세침흡인술의 진단적 가치는 여전히 제한적이다^{5,8,10,11}). 그 이유는 비정형 세포증식성 병변의 도말소견인 높은 세포밀도, 크고 중복배열된 핵, 국소적인 세포결집력의 소실, 날개로 배열된 세포, 균일한 세포 집단, 핵질의 변화 등이 양성병변에서도 비특이적으로 발견되고, 외상, 호르몬, 수유 등의 영향으로도 기존의 양성병변에서 비정형세포가 나타날 수 있기 때문이다. 특히 나이가 많은 환자

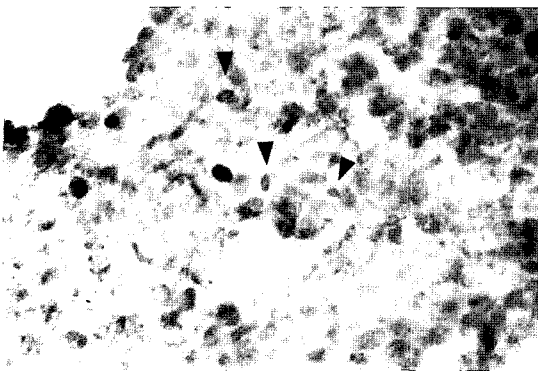


Fig. 3. A few myoepithelial cells (arrow head) are included in the central portion of the cluster (Papanicolaou, X400).

에서 이러한 소견들이 관찰되는 경우 암종과의 감별은 매우 어렵다. 이와는 반대로 일부의 암종에서도 비교적 비정형성이 적은 세포들이 나타날 수 있기 때문에, 유방의 세침흡인도말에서 일반적으로 비정형이라고 알려진 진단기준은 오히려 비특이적이라고 생각할 수 있다⁵⁾. 일부 보고에 의하면 비정형성 세포증식성 도말소견들이 조직학적인 소견이나 임상적인 예후와 큰 연관이 없다는 주장도 있는 만큼, 유방에서 비정형 세침흡인도말 소견을 보이는 경우에는 반드시 조직학적인 진단이 동반되어야 할 것이다^{5,11)}.

전암병소로 여겨지는 ADH의 경우 DCIS와 조직학적 감별진단이 여전히 모호하며, 이에 대한 세포도말 소견의 경험은 매우 적고 또한 진단에 제한이 따른다. DCIS의 세포도말소견은 침윤성 관세포암종과 크게 다르지 않기 때문에 대부분의 경우에는 ADH와 DCIS간의 감별진단이 가능할 것으로 생각한다¹²⁾. 그런데 더욱 중요한 문제는 전암병소로 여겨지는 ADH를 전암병변과 무관한 양성증식성 병변과 감별하는 것인데, 이 경우 세포도말소견에만 의거한 감별진단은 사실상 불가능할 것으로 생각된다.

본 증례의 경우 도말소견상 매우 높은 세포 밀도, 크고 중첩배열된 핵 그리고 크고 뚜렷한 핵소체 등은 악성을 의심하게 하는 소견이다. 그러나 세포간 결집력이 비교적 잘 유지되어 있고, 핵/세포질의 비율이 비교적 정상적인 점, 핵질의 과염색상이 없는 점, 집단내 존재하는 내강의 크기가 다양하고 주로 변연부에 위치하는 점, 집단내에 근상피세포가 함께 존재하는 점 등은 본 병변이 양성에 더 가까운 병변임을 시사한다고 생각했다.

비정형핵들로 이루어진 세포집단이라 하더라도, 특히 집단내 세포결집력의 유지는 그 세포집단을 악성이라고 오진하지 못하게 하는 좋은 지표라고 생각한다. 또한 어느 세포집단내에

서도 분명한 괴사부위가 관찰되지 않는 점, 날개로 배열된 비정형세포가 존재하지 않는 점도 본 예가 양성병변일 가능성이 높을 것으로 판단할 수 있는 근거라 하겠다¹¹⁾.

근상피세포의 유무가 악성과 양성을 감별할 수 있는 중요한 소견으로 생각하기도 하였으나¹⁰⁾, DCIS에서도 근상피세포가 존재할 수 있기 때문에 악성과 양성을 감별하는데 근상피세포의 유무가 결정적이지 아니라는 주장도 있다⁵⁾. DCIS에서도 존재할 수 있다는 근상피세포의 세포집단내 위치가, 세포집단의 중심부에서도 나타날 수 있는 것인지 아니면 기저막 가까이에만 위치할 수 있는 것인지에 대한 자세한 세포도말소견이 설명되어 있지는 않지만, 저자들은 근상피세포가 도말세포집단의 중심에 위치하는지 아니면 집단의 변연부에 위치하는지가 악성과 양성을 감별하는데 도움이 될 수 있다고 생각한다. 본 예에서의 근상피세포의 위치는 주로 세포집단의 중심부위에서 관찰되어 양성인 세포집단으로 판단하였다.

이러한 점들을 종합하여 볼 때, 유방의 비정형성 증식성 병변의 세침흡인도말 진단시 어느 하나의 비정형 소견에 집착해서 진단하는 것은 위험하며 반드시 여러가지 소견들을 종합하여야 할 것이다^{5,10,11)}. 또한 일부 보고에 의하면 세포도말 소견에서의 비정형 세포 또는 비정형 배열이 임상적인 예후와 깊은 연관성이 없다는 보고가 있는 만큼, 암종이 아닌 비정형적 도말소견을 접하였을 때에는 종괴절제술에 따른 조직진단이 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Eisenberg AJ, Hajdu SI, Wilhelmus J, Melamed MR, Kinne D: Preoperative aspiration cytology of breast tumors. *Acta Cytol* 30:135-46, 1986
2. Calle R, Vilcog JR, Pilleron JP: Conservative Treatment of operable breast carcinoma by irradiation with and without limited surgery-ten year results. In:

- Harris JR, Hellman SR, Silen W ed: Conservative Techniques. Philadelphia, JB Lippincott Co. 1982, pp 3-9
3. Zafrani B, Fourquet A, Vilcog JR, Legal M, Calle R. Conservative management of intraductal breast carcinoma with Tumorectomy and radiation therapy. *Cancer* 57: 1299-301, 1986
 4. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual Cycle. *Am J Surg Pathol* 10:382-93, 1986
 5. Stanley MW, Henry-Stanley MJ, Zera R: Atypia in breast fine-needle aspiration smear correlates poorly with the presence of a prognostically significant proliferative lesion of ductal epithelium. *Hum Pathol* 24: 630-5, 1993
 6. Stanley MW, Tani EM, Skoog L: Fine-needle Aspiration of fibroadenomas of the breast with atypia: A spectrum including cases that cytologically mimic carcinoma. *Diagn Cytopathol* 6:375-82, 1990
 7. Matsuda M, Wada A, Nagumo S, Ichida K: Pitfalls in fine needle aspiration cytology of breast tumors. A report of two cases. *Acta Cytol* 37:247-51, 1993
 8. Page DL, Rogers LW: Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 23: 1095-7, 1992
 9. Rosen PP, Oberman HA: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Mammary Gland. In: Intraepithelial (Preinvasive or In Situ) Carcinoma. 3rd ed. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1993, pp 119-55
 10. Bibbo M, Scheiber M, Cajulis R, Keebler CM, Wied GL, Dowlatshahi K: Stereotaxic fine needle aspiration cytology of clinically occult malignant and premalignant breast lesion. *Acta Cytol* 32:193-201, 1988
 11. Peterse JL, Koolman-Schellekens MA, Ham TP, Heerde P: Atypia in fine-needle aspiration cytology of the breast: A Histologic follow-up study of 301 cases. *Semin Diagn Pathol* 6: 126-34, 1989
 12. Sneige N, White VA, Katz RL, Troncoso P, Libshitz H, Hortobagyi GN: Ductal carcinoma-in-situ of the Breast: Fine-needle aspiration cytology of 12 cases. *Diagn Cytopathol* 5:371-7, 1989