

## 유방 섬유낭성 질환의 세포학적 진단의 분류

- 세포학적 소견에 의한 등급점수표의 이용에 대한 제안 -

인제대학교 의과대학 부산백병원 해부병리과 및 원자력병원 해부병리과\*

윤혜경·김찬환·주종은·강신광\*

= Abstract =

### Cytologic Classification of Fibrocystic Disease of the Breast

- A Proposal for Use of Cytologic Criteria Grading System -

Hye Kyoung Yoon, M.D., Chan Hwan Kim, M.D., Jong Eun Joo, M.D.,  
and Shin Kwang Khang\*, M.D.

Department of Pathology, Pusan Paik Hospital, Inje University and  
Department of Anatomical Pathology, Korea Cancer Center Hospital\*

*Fine needle aspiration biopsy has been proved as a safe, accurate and cost-effective diagnostic modality in palpable breast lesions. Cytologically, fibrocystic disease can be classified into 3 categories as nonproliferative breast disease, proliferative breast disease without atypia, and proliferative breast disease with atypia. This terminology for fine needle aspirates is compatible with that of diagnostic histopathology. Cytologic differentiation of nonproliferative disease from proliferative breast disease is important, since the risk of cancer development in cases of atypical hyperplasia is 4-5 times higher than that of general population.*

Twenty five fine needle aspirates of fibrocystic disease confirmed by subsequent histopathology were re-evaluated and classified into 3 categories depending on their architectural and nuclear features. In addition, these aspirates were scored according to the cytologic grading system, devised by Masood et al. and based on six cytologic criteria. Concordance rates between cytomorphologic diagnosis and cytologic diagnosis using the cytologic criteria grading system and histologic diagnosis were 88% and 92%, respectively.

---

**Key words:** Cytologic classification, Fibrocystic disease, Fine needle aspirates, Breast

---

† 본 논문의 요지는 1994년 6월 11일 대한세포병리학회 제8차 춘계학술대회에서 발표되었음.

## 서 론

유방 종괴에 대한 세침흡인세포검사는 안전하면서도 경제적이며 정확한 진단법으로 우리나라에서도 이용도가 증가되고있다. 섬유낭성 질환(fibrocystic disease, 이하 FCD로 약함)은 촉지되는 여성 유방 종괴 중 가장 흔하여 40%를 차지하며 다양한 현미경적 소견을 보인다<sup>1)</sup>. Page는 1986년 조직 소견상 상피의 증식성 변화에 따른 유방암 발생의 상대적 위험도를 발표하였는데(Table 1) 비정형성 증식을 지닌 경우 4~5배 암 발생 빈도가 높으며 상피내 선암종의 소견이 존재하면 암 발생이 8~10배 증가된다고 하였다<sup>2)</sup>. 유방조직에 있어서 암발생의 상대적 위험도를 고려한 조직학적 진단을 하고자 하는 경향에 부응하여 세침흡인표본에서도 이에 준하는 진단을 하고자 하는 추세이다. 이에 저자들은 FCD로 확진된 25예의 세침흡인표본을 재검경하여 진단을 세분화하였으며, 각 증례의 생검 조직을 재검색하여 Page의 기준에 따라 진단하여 세포학적 진단과 비교하였으며,

Masood 등<sup>3)</sup>에 의해 보고된 세포학적 소견들을 이용한 등급점수표를 본 증례들에 대해 적용하여 얻은 진단과 세포형태학적 진단 및 조직 진단과의 일치성을 검토하였다.

## 연구 대상 및 방법

1993년 3월이후 부산백병원 해부병리과에 의뢰된 유방 세침흡인검사에 중 FCD로 진단되고 이후 생검으로 확진된 25예를 대상으로 하였으며, 동일 기간에 얻어진 유방암 16예의 세침흡인 및 조직 소견을 재검경하여 비교하였다. 우선 각 증례의 세침흡인표본을 두 병리의사가 개별적으로 판독하여 흡인된 상피세포의 양, 구조 및 핵의 양상을 기준으로 비증식성 유방 질환(nonproliferative breast disease, 이하 NP로 약함), 비정형이 동반되지 않은 증식성 유방 질환(proliferative disease without atypia, 이하 PD로 약함), 비정형 증식성 유방 질환(proliferative disease with atypia, atypical hyperplasia, 이하 AH로 약함)의 세분화된 진단을 주었다.

이들의 진단 기준을 살펴보면(Table 2) 우선 NP의 경우 흡인된 상피세포나 조직이 많지 않으며 소수의 상피세포 덩어리들이 단층의 판상구조를 보이고 상피세포의 핵은 둥글며 균질한 염색질을 보이며 핵소체가 드물게 관찰되는 반면 근상피세포는 쉽게 발견되며, 아포크린 세포나 기질 조직도 종종 섞여 나온다. PD의 경우 흡인된 조직의 양이 NP에 비해 많으며 상피세포들이 응집력이 좋은 단 층의 판상구조로 보이나 때로 핵의 중첩이 나타나기도 한다. 핵의 염색질은 다소 거친 과립상으로 보이며 작은 핵소체가 관찰되기도 하며 근상피세포를 잘 볼 수 있다. AH인 경우 상피세포가 상당히 많이 흡인되며 상피세포들이 삼차원적 구조를 보일 수 있고 핵의 비정형 양상이 뚜렷하며 핵소체가 잘 보이지만 근상피세포는 드물게 관찰되어 유방암과의 구별이 용이하지 않을 때도 있다.

**Table 1.** Relative risk for invasive breast carcinoma based on histologic examination of breast tissue without carcinoma

No risk (nonproliferative disease)
Adenosis, sclerosing or florid
Apocrine change
Duct ectasia
Mild epithelial hyperplasia of usual type
Slightly increased risk (1.5~2 times)
(epithelial proliferative disease without atypia)
Hyperplasia of usual type, moderate or florid
Moderately increased risk (4~5 times)
(atypical hyperplasia)
Atypical ductal hyperplasia
Atypical lobular hyperplasia
High risk (8~10 times) (carcinoma in situ)
Lobular carcinoma in situ
Ductal carcinoma in situ (noncomedo)

**Table 2.** Cytologic findings of 3 categories of benign mastopathy

Nonproliferative breast disease
Scanty or moderate aspirates
A few clusters of cohesive epithelial cells with monolayered arrangement
Epithelial cells:
little or no variation of nuclei
round to oval nuclei with fine chromatin
infrequent micronucleoli
moderate cytoplasm
Myoepithelial cells: easily found
Foam cell & apocrine cells: occasionally seen
Stromal tissue & microcalcified particles
Proliferative breast disease without atypia
Cellular yield: more than nonproliferative disease
Cellular cohesiveness with sheetlike arrangement
Epithelial cells:
nuclear overriding
occasional loss of nuclear polarity
some degree of nuclear variation
presence of uniform coarsely granular chromatin pattern
occasional small micronucleoli
Myoepithelial cells: visible
Proliferative breast disease with atypia
Rich cellular aspirates
Crowded three-dimensional clusters
Epithelial cells:
some loss of nuclear polarity
conspicuous overriding
nucleoli(+)
coarse chromatin pattern
nuclear size variation & pleomorphism
Myoepithelial cells: few

동일 증례들에 대해 Masood 등에 의해 고안된 등급점수표를 이용한 세포학적 진단을 실시하였는데 (Table 3), 상피세포 덩어리의 배열 상태, 상피세포의 다형성증, 근상피세포의 존재정도, 핵의 크기의 다양성, 핵소체 양상, 염색질의 형태 등 여섯 가지 세포학적 소견을 각 항목별로 1~4점의 점수를 매긴 다음 합산하여 전체

점수에 의해 FCD의 진단을 세분화하였다<sup>3)</sup>.

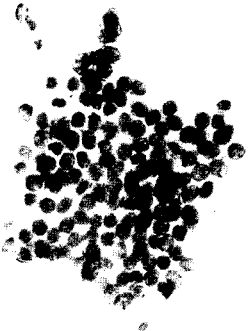
## 결 과

FCD 25예의 유방 세침흡인표본을 재검정한 결과 NP가 14예, PD가 11예였으며, AH는 없었다. NP 14예는 모두 생검 조직 소견이 일치하였으며 (Fig. 1) PD의 경우 11예 중 8예에서 (73%) 조직학적으로 일치된 소견을 보여 전체적으로 볼 때 88%의 일치율을 나타내었다 (Table 4). NP 14예에 대해 등급점수표를 적용시킨 결과 모두 6~10점 범위였으며 평균 8.6점이었고, PD 11예는 11~13점의 분포를 보였으며 평균 점수는 11.8점이었다. 이와 비교하여 유방암 16예는 20~24점의 분포를 보이며 평균 22.4점이었다.

등급점수표의 점수에 따른 FCD 25예의 진단의 분포를 살펴보면 NP가 15예로서 모두 조직학적으로 일치하였으며 PD는 10예이며 이 중 8예에서 (80%) 조직소견과 일치하여 전체적으로 92%의 일치율을 나타내었다. 유방 세침흡인표본상 상피조직의 구조나 핵의 특징 등에 의한 통상적인 세포학적 진단과 등급점수표에 의한 진단을 비교해보면 총 25예 중 24예에서 (96%) 일치하였으며 세포학적 진단에 비하면 등급점수표에 의한 진단이 조직 진단과 약간 높은 일치율을 보여주었다. 조직진단이 일치하지 않았던 PD 3예 중 2예는 조직소견에서 증식성 변화가 현저하지 않았지만 점수는 12점으로 PD 범주에 속했던 1예는 선증(adenosis)을 보여 주었으며 (Fig. 2) 다른 1예는 점수 역시 10점으로 NP에 해당되었지만 세침흡인소견상 PD로 진단되었다. 나머지 1예는 세침흡인소견상 PD로 진단되었으나 몇몇 개의 역형성을 지닌 세포가 관찰되었던 예로 조직소견상 부분적으로 경도의 비정형 증식 병소가 나타났다 (Fig. 3).

**Table 3.** Cytologic criteria grading system for interpretation of breast fine needle aspirates

Score	Cellular arrangement	Cellular Pleomorphism	Myoepithelial cells	Anisonucleosis	Nucleoli	Chromatin clumping
1	Monolayer	Absent	Many	Absent	Absent	Absent
2	Nuclear overriding	Mild	Moderate	Mild	Rare micronucleoli	Rare
3	Nuclear overriding and clustering	Moderate	Few	Moderate	Frequent micronucleoli	Occasional
4	Loss of cohesion	Conspicuous	Absent	Conspicuous	Predominantly macronucleoli	Frequent
Total score: Nonproliferative breast disease				6 ~ 10		
Proliferative breast disease without atypia				11 ~ 14		
Proliferative breast disease with atypia				15 ~ 18		
Cancer				19 ~ 24		



**Fig. 1.** Relatively small epithelial cluster with monotonous nuclear features and well visible myoepithelial cells(Upper, Papanicolaou stain, X200). No concerning epithelial proliferation is noted(Lower, H&E, X 100).

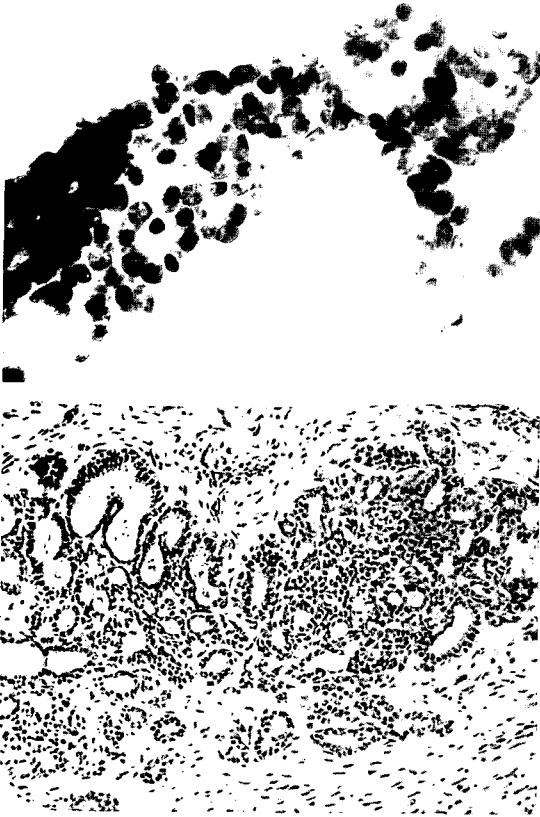
**Table 4.** Comparison between cytologic diagnosis and histologic diagnosis in 25 fibrocystic disease cases

Cytology	No. of Cases	Histology		
		NP	PD	AH
NP	14	14	0	0
PD	11	2	8	1
AH	0	0	0	0
Total	25	16	8	1

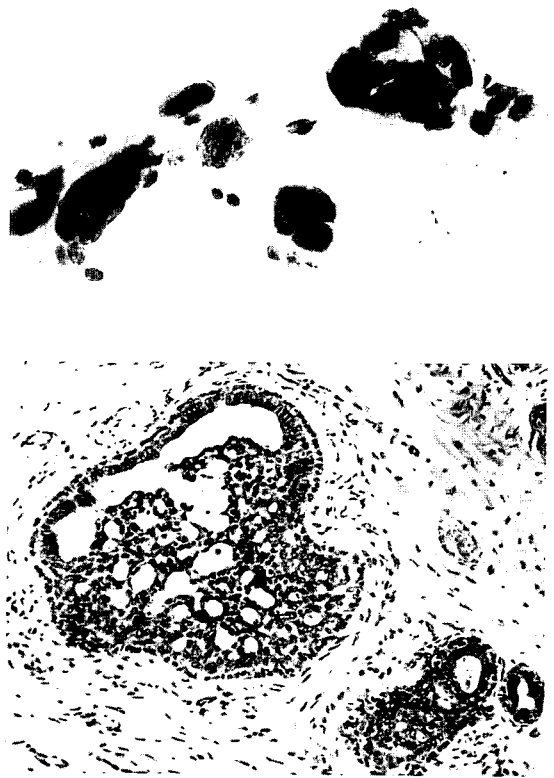
\* NP: Nonproliferative breast disease  
 PD: Proliferative breast disease without atypia  
 AH: Proliferative breast disease with atypia (Atypical hyperplasia)

**고 찰**

FCD는 젊은 여성에서 비교적 흔한 유방 질환이며, 간단하고 경제적이며 또한 정확도가 높은 진단 방법인 세침흡인 세포검사를 실시하면 대부분의 경우 진단이 가능하다. FCD의 현미경 소견상 상피 증식의 정도와 양상에 따라 암 발생의 상대적 위험도에 차이가 있다고 알려짐에 따라<sup>1,2,6,7)</sup> 조직진단에서 상피의 증식성 변화를 중요시하는 점에 부응하여 세침흡인표본판독에 있어서도 상피의 증식 정도를 흡인된 유방조직의 구조나 핵의 특징 등에 의해 구분하



**Fig. 2.** The epithelial cells show occasional prominent micronucleoli and nuclear overriding (Upper, Papanicolaou stain,  $\times 200$ ). Adenosis is found, but ductal epithelial proliferation is not accompanied (Lower, H&E,  $\times 100$ ).



**Fig. 3.** Aggregates of pleomorphic cells are seen (Upper, Papanicolaou stain,  $\times 400$ ). On subsequent biopsy section, florid intraductal epithelial proliferation is noted (Lower, H&E,  $\times 100$ ).

고자 하는 추세이며 세포학적 진단과 추후 각종례의 유방 생검 조직소견을 비교한 연구들을 살펴보면 상당한 일치율을 보여 임상적 유용성이 있다고 보고하고 있다<sup>4,5)</sup>.

Masood 등<sup>3)</sup>의 연구에서는 세침흡인표본상 상피세포의 배열 양상, 핵의 과염색성, 다형성, 염색질 양상, 핵소체 양상 및 근상피세포의 존재 정도가 중요한 진단 기준이 된다고 주장하였으며, 여섯 가지를 기준으로 얻어진 점수로서 FCD를 3군으로 분류하였고, 유방암은 FCD에 속하는 AH 보다 높은 점수를 보인다고 하였

다. Masood 등<sup>3)</sup>은 촉지되지는 않으면서 유방조영술상 이상소견을 보인 환자의 세침흡인표본의 진단을 추후 실시한 생검 진단과 비교해 본 결과 감수성 89%, 특이성 100%, 정확도 96% 및 90%의 일치율을 보인다고 하였으며, 등급 점수제를 이용한 진단이 보다 객관적이며 재현성이 좋으며, 특히 유방의 증식성 변화와 악성 변화를 구별할 수 있는 이점이 있다고 하였다. Dziura와 Bonfiglio의 보고<sup>5)</sup>에서는 핵 중첩의 정도가 조직학적으로 관내 상피 증식 정도를 예견할 수 있는 세포학적 소견 중 가장 도움이 된

다고 하였다.

본 연구에서 조직 진단과 세포학적 진단의 차이를 보인 3예 중 2예는 세포학적으로 PD로 진단되었으나 조직소견상 증식성 변화가 인지되지 않았다. 그 중 1예는 조직소견상 선상피의 증식성 변화는 현저하지 않았으나 선증(adenosis)의 소견이 뚜렷한 경우로서 이런 종피의 세침흡인시 상당히 많은 양의 상피조직이 얻어지므로 PD로 진단될 수 있을 것으로 생각된다. Kreuzer<sup>8)</sup>도 증식성 섬유낭성질환의 세포학적 및 조직학적 소견을 비교하면서 증식성 변화는 조직학적으로 선증, 관내 상피 증식 혹은 상피 두 병변 모두를 지닌 경우에 해당된다고 하였으며 Silvermann 등<sup>9)</sup>의 보고에서는 선증을 보인 유방 종양의 경우 양성 증식성 유방 질환의 세침흡인소견을 보인다고 하였다. 다른 1예는 세침흡인된 상피조직의 양이 증식성 질환에 준하였으나 상피세포의 특징을 주된 기준으로 고안된 등급점수제에 의하면 10점으로 NP에 해당되었다. 이로서 유방 종피에서 흡인된 상피 세포나 조직의 양이 세포학적 진단에 있어서 중요한 관점이긴 하나 절대적인 기준이 되지 못함을 알 수 있었고, Maygardern 등<sup>10)</sup>의 연구에서도 상피의 증식이 있는 경우 그렇지 않은 경우에 비해 흡인된 상피세포의 양이 많지만 통계적인 유의성은 없다고 하였다.

세포학적 소견 및 등급점수표에 의해서 PD로 진단되었으나 조직 소견상 부분적인 비정형 증식을 보인 1예의 경우 세침흡인표본 소견상 소수의 상피세포가 분명한 비정형을 보였다. 이와 같이 소수이지만 분명한 핵의 비정형을 지닌 세포가 관찰될 경우 조직학적으로 상피의 비정형 증식을 동반하고 있음을 암시하므로 충분한 경고나 추후 조직 검사로 확인이 필요함을 지적하고 있다. 본 연구에서는 세포학적으로 AH로 진단된 예가 없어서 암 발병 위험도가 높은 군에서의 세포학적 특성을 살펴볼 수 없었

으나, 유방암 16예의 경우 세포형태학적으로도 모두 암으로 진단되었으며 등급점수표를 적용시킨 결과 20~24점사이에 위치하며 평균 22.4점으로 잘 부합되어 유방암 진단에 있어서도 등급점수표 이용이 도움이 되리라고 생각되었다.

Masood 등<sup>3)</sup>은 등급점수제에 의한 세포학적 진단과 조직 진단과의 일치율이 높다고 보고하였지만 Maygarden 등<sup>10)</sup>은 Masood 등<sup>3)</sup>의 연구에서는 통계학적 유의성에 대한 처리를 하지 않았다고 지적하며, 증식성 여부를 구별하는데 이용한 세포학적 특징들의 통계학적 유의성의 차이를 찾을 수 없다고 보고하였다. King 등<sup>11)</sup>은 현미경 소견 및 화상분석기를 이용하여 증식성 및 비증식성 유방질환을 세포학적으로 구별하고자 한 결과 화상분석기에 의한 경우 대부분에서 구별이 가능했으나 일반적인 현미경 소견에 의한 경우 거의 불가능하였다고 하였다. 그리하여 조직 소견상에서도 몇몇 잘 정립된 기준이 있긴하나<sup>12)</sup> 상피 증식에 의한 FCD의 구분이 실제 용이하지 않다고 주장하며, 유방세침흡인 표본상에서 상피의 증식유무 및 양상을 판별하는 것이 의문시된다고 하였다<sup>10)</sup>.

그러나 본 연구에서 나타난 대로 생검 조직 소견상 확인된 25예의 FCD에 있어서 비록 AH에 해당되는 증례가 없긴 하였으나 세침흡인표본의 등급점수표를 이용한 세포학적 진단과 조직 진단에 있어서 92%의 일치율을 보이므로 젊은 여성에서 흔한 유방 종피인 FCD의 세침흡인소견으로 조직 진단에 준하는 세분화된 진단이 가능하리라 여겨지며, 암 발생의 상대적 위험도를 추정할 수 있는 증식성 변화유무를 판별하는데 도움을 받을 수 있으리라 기대된다. 그러나 이들 세포학적 특징들이 통계학적 유의성을 보여주지 못한다고 보고되어 있으므로 추후 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

최근 부산 백병원 병리과에서 얻어진 유방 세침흡인검사서 양성 섬유낭성 질환으로 진단되고 추후 생검으로 확진된 25 예를 대상으로 세침흡인표본을 재검경하여 섬유낭성 질환을 조직소견상 상피 증식 변화를 중요시하는 것에 준해 세포학적 진단을 비증식성 유방 질환(NP), 증식성 유방 질환(PD), 비정형 증식성 유방 질환(AH)의 세 군으로 분류하였다. 흡인된 상피조직의 구조나 핵의 특징 등을 고려한 세포학적 소견에 의한 진단과 조직 진단을 비교해 본 결과 NP에서는 100%, PD에서는 77%의 일치율을 보여 전체적으로 88%의 일치율을 보였다. Masood 등<sup>3)</sup>에 의해 고안된 등급점수에 의한 세포학적 진단과 조직 진단과의 일치율은 NP에서는 100%, PD에서는 80%로서 전체적으로 92%의 일치율을 보여주었다.

이상과 같이 유방 섬유낭성 질환의 세침흡인 표본에서 상피 증식을 고려한 세분화된 진단이 조직소견과 비교적 높은 일치율을 보이므로 세침흡인 검사소견이 암 발생의 상대적 위험도를 추정하는데 도움을 줄 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins S: Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia. WB Saunders, 1994, pp 1093-1097
2. Page DL: Cancer risk assessment in benign breast biopsies. *Hum Pathol* 17: 871-874, 1986
3. Masood S, Frykberg ER, McLellan GL, Scalapino C, Mitchum DG, Bullard JB: Prospective evaluation of radiologically directed fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions. *Cancer* 66:1480-1487, 1990
4. Masood S, Frykberg ER, McLellan GL, Dee S, Bullard JB: Cytologic differentiation between proliferative and nonproliferative breast disease in mammographically guided fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 7:581-590, 1991
5. Dziura BR, Bonfiglio TA: Needle aspiration cytology of the breast: A quantitative and qualitative study of the cells of benign and malignant ductal neoplasia. *Acta Cytol* 23:332-340, 1979
6. Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in woman with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:136-141, 1985
7. Page GL, Anderson TJ, Rogers LW: Diagnostic Histopathology of the Breast. New York, Churchill-Livingston, 1987, pp 120-156
8. Kreuzer G: Aspiration biopsy cytology in proliferating benign mammary dysplasia. *Acta Cytol* 22:128-132, 1978
9. Silvermann JF, Dabbs DJ, Gilbert CF: Fine niddle aspiration cytology of adenosis tumor of the breast. With immunohistochemical and ultrastructural observations. *Acta Cytol* 33:181-187, 1989
10. Maygarden SJ, Novotny DB, Johnson DE, Frable WJ: Subclassification of benign breast disease by fine needle aspiration cytology. Comparison of cytologic and histologic findings in 265 palpable breast masses. *Acta Cytol* 38:115-129, 1994
11. King EB, Chew KL, Duarte L, et al: Image cytometric classification of premalignant breast disease in fine needle aspirates. *Cancer* 62:114-124, 1988
12. Rosai J: Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 15:209-221, 1991