

유방의 양성엽상종양 및 섬유선종에 대한 세포학적 비교 검색

울산의대 서울중앙병원 진단병리과, 진단방사선과* 및 일반외과**

서재희·공경엽·박정미*·안세현**·김은자

= Abstract =

Cytologic Features of Benign Phyllodes Tumors as Compared to Fibroadenomas of the Breast

Jae Hee Suh, M.D., Gyung Yub Gong, M.D.,
Jeong Mi Park, M.D.*, Sei Hyun Ahn, M.D.** , and On Ja Kim, M.D.

Departments of Diagnostic Pathology, Diagnostic Radiology*, and General Surgery**,
Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine

Phyllodes tumor(PT) is a rare distinctive fibroepithelial breast tumor that occasionally shows unpredictable clinical behavior. Wide excision should be the primary treatment of PT and enucleation, the standard procedure for fibroadenoma(FA), is proscribed due to high frequency of local recurrence. Therefore an accurate pre-operative diagnosis of PT is essential in order to ensure proper surgical treatment. However, the differentiation between benign PT and FA is often difficult on the basis of cytologic findings.

In an attempt to better understand the cytologic features of benign PT and possibly to differentiate PT from FA on the findings of fine needle aspiration(FNA) smears, we reviewed cytologic smears from 22 histologically diagnosed cases each of benign PT and FA, respectively. The cytologic features assessed were cellularity and atypia of both epithelial and stromal components, and shape of epithelial cell clusters. Atypia of stromal cells was more frequent in PT, while blunt branching pattern of epithelial cells was more frequent in FA.

The specific cytologic diagnosis of PT is not possible in many cases, but the abundance of stromal cells with moderate nuclear atypia in the correct clinical setting such as older age and larger size(>4cm) allows the diagnosis.

Key words: Fine needle aspiration cytology(FNAC), Phyllodes tumors, Fibroadenomas

* 본 논문의 요지는 1996년 춘계 대한세포병리학회 학술대회에서 발표되었음.

서 론

엽상종양은 양성, 경계성(borderline), 그리고 악성 등의 넓은 형태학적 스펙트럼으로 분류할 수는 있지만 그 생물학적 동태를 예측하기가 아주 어렵다. 조직학적으로는 양성 엽상종양으로 분류되는 병변도 임상적으로 악성의 생물학적 동태(국소재발 및 원격전이)를 보일 수 있는 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 그렇지만 대부분의 양성 또는 경계성 엽상종양은 주위 정상 유방조직을 충분히 포함하는 광범위 국소 절제로 완치될 수 있기 때문에 정확한 진단은 치료적 측면에서 중요하다^{1~4)}. 근래 세침흡인 검사는 신속하고, 경제적이며, 마취가 불필요하고 외래환자에서도 쉽게 시행할 수 있다는 장점 때문에 모든 측정 가능한 유방병변을 대상으로 널리 이용되고 있다⁵⁾. 특히 유방조영술과 같은 영상진단 수단의 발달과 이에 병행한 세침흡인검사는 일차 검사로써 뿐만 아니라 생검을 대신할 수 있는 수단으로까지 이용되고 있다. 따라서 세침흡인검사로 사전에 엽상종양을 진단할 수 있으면 처음 수술시에 섬유선종과 같이 종양만을 단순히 제거할 것이 아니라 경계부에 2cm 이상의 충분한 정상 유방조직을 포함한 광범위 절제를 함으로써 재발을 줄일 수 있고 재수술로 인한 합병증을 해소할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 몇몇 서구의 보고들^{6~9)}과 저자들의 간헐적 경험에 비추어 볼 때 심한 이형성 등 악성 종양세포의 특성을 잘 보여주는 소수의 악성 엽상종양 이외의 경계성 또는 양성 엽상종양은 세포학적으로 섬유선종과의 감별이 쉽지 않음을 알 수 있었다.

따라서 저자들은 양성 엽상종양의 세침흡인 세포학적 특성을 비교적 많은 증례를 통하여 자세히 알아보고 이를 섬유선종에서의 특성과 비교 검토하여 봄으로써 각각의 병변에 특징적이거나 우세한 세침흡인 세포학적 소견을

찾아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

1992년 4월부터 1996년 2월까지 약 4년간 서울중앙병원 진단병리과에서 세침흡인검사가 실시되고 조직학적으로 확인된 37예의 엽상종양 중 조직학적으로 양성이고 임상적 정보와 세포 및 조직학적 표본을 모두 검색할 수 있었던 22예 그리고 이 기간 중 세침흡인 및 조직학적 검사가 시행된 174예의 섬유선종 중 무작위로 선정된 22예를 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

모든 세침흡인 검체는 본원 세침흡인 외래 검사실에서 숙련된 병리의사들에 의해 채취되었다. 기왕에 기술된 방법¹⁰⁾에 따라 23-gauge 침을 장착한 10ml 주사기를 흡인기구에 끼워 사용하였다. 흡인된 검체는 신속하게 유리 슬라이드에 도말하고 95% 알코올에 즉각 고정하여 통상의 Papanicolaou(Pap)염색 또는 hematoxylin-eosin(H&E)염색을 시행하였다. 검체의 일부는 도말후 공기 건조하여 Giemsa(Diff-Quik[®]) 또는 May-Grünwald-Giemsa)염색을 하였다.

두 종양 모두 상피세포 및 기질의 세포밀집도와 비정형성에 대하여 각각의 정도에 따라 상대적 3등급(+; mild, ++; moderate, +++; marked)으로 나누었다. 상피세포들의 군집에 대하여는 또한 도말된 모양을 단순판상, 단순가지상, 그리고 겹친판상으로 나누고 각각을 역시 상대적 3등급으로 정하였다. 자료의 분석은 Microsoft Excel[®]의 분석도구를 사용하여 student t-test(양측 검정)를 실시하였다.

결 과

1. 임상적 소견(Table 1)

양성 엽상종양은 크기가 평균 4.3cm(1.2~15.5), 나이는 평균 39.4세(26~54)이었고, 섬유선종은 평균 크기가 2.1cm(0.7~3.5)이며 나이는 평균 34.3세(20~44)였다. 나이 및 크기에 있어 모두 양성 엽상종양이 섬유선종에 비해 유의있게 크고 발생 연령도 높았다(각각 p=0.004, 0.015).

2. 세포학적 소견(Table 2)

상피세포의 밀집도는 비슷하였고(p=0.302), 상피세포들의 증등도 이상 비정형성은 양성 엽상종양의 경우 59%, 섬유선종의 경우는 32%로 엽상종양에서 높은 빈도로 관찰되는 경향

은 있었으나 통계학적 유의성은 인정되지 않았다(p=0.259)(Fig. 1). 상피세포의 배열양상은 섬유선종은 주로 단순판상 또는 단순가지상(각각 증등도 이상 73% 및 91%)을 보이는 반면, 양성 엽상종양은 단순가지상 및 겹친판상 배열이 우세하였다(증등도 이상 각각 73% 및 55%)(Fig. 2~4). 단순판상 배열과 겹친판상 배열에 있어 두 종양간의 의미있는 차이는 인정되지 않았다(각각 p=1.0, 0.340). 그러나 단순가지상 배열은 두 종양 모두에서 흔히 관찰되는 소견이었지만 양성 엽상종양에 비해 섬유선종에서 의미있게 더 자주 관찰되었다(p=0.003). 기질세포들의 밀도는 섬유선종에 비해 양성

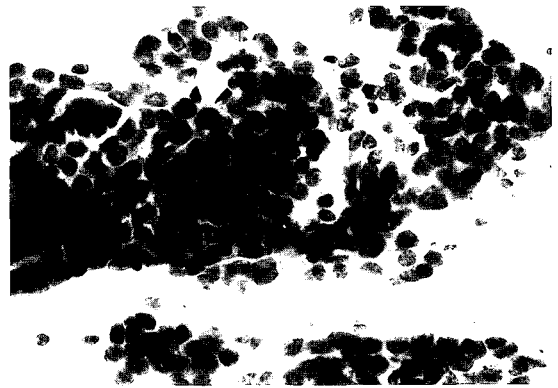


Fig. 1. Benign PT with tight epithelial cell groups showing some nuclear pleomorphism and overlapping (H & E, ×400).

Table 1. Age and size of PT and FA

	PT	FA
Size:mean	4.3cm	2.1cm
(range)*	(1.2-15.5)	(0.7-3.5)
Age:mean	39.4yrs	34.3yrs
(range)**	(26-54)	(20-44)

PT: phyllodes tumor, FA: fibroadenoma

*p=0.004, **p=0.015

Table 2. Cellularity and atypia of epithelial and stromal cells

Degree	Epithelial cells(%)				Stromal cells(%)			
	Cellularity*		Atypism**		Cellularity ^{\$}		Atypism ^{\$\$}	
	+	++/+++	+	++/+++	+	++/+++	+	++/+++
PT	18	82	41	59	41	59	41	59
FA	9	91	68	32	55	45	73	27

PT: phyllodes tumor, FA: fibroadenoma

*p=0.302, **p=0.259, \$p=0.127, \$\$p=0.014

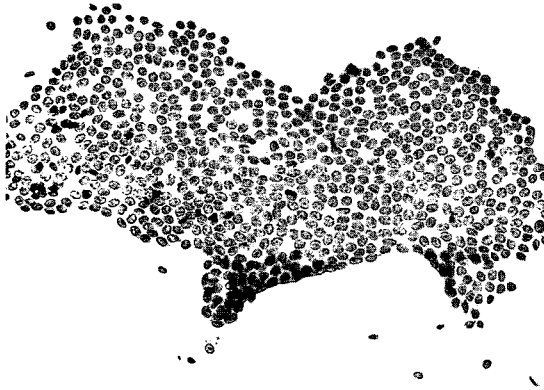


Fig. 2. Benign PT with epithelial cells regularly arranged in monolayered sheet resembling honeycomb sheet(Papanicolaou, $\times 400$)

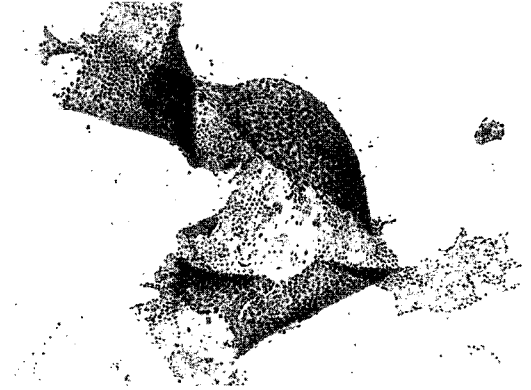


Fig. 4. Benign PT showing folded epithelial cell sheets(Papanicolaou, $\times 200$).

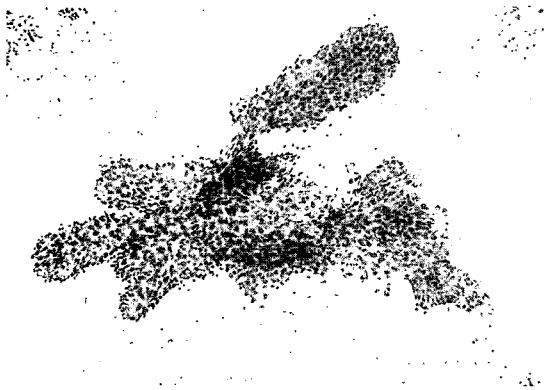


Fig. 3. FA showing blunt, branching epithelial clusters with nuclear overlapping(Papanicolaou, $\times 200$)

엽상종양에서 약간 높은 빈도로 관찰되었지만 의미있는 차이는 인정되지 않았다(중등도 이상 각각 45% 및 59%, $p=0.127$). 그러나 기질세포들의 비정형성은 양성 엽상종양에서 의의있게 높은 빈도로 관찰되었다($p=0.014$)(Fig. 5, 6).

고 찰

엽상종양과 섬유선종 둘다 동종이형의 상피

및 기질조직으로 구성되는 서로 유사한 유방 종양이다. 섬유선종에 대하여는 많이 알려져 있지만 상대적으로 엽상종양의 조직학적 소견과 세포학적 소견에 대한 상호관계 및 섬유선종과의 감별에 대한 세포학적 연구는 과히 많지 않다^{6~9}). 이들 보고들에 따르면 엽상종양을 시사하는 주요 세포학적 소견으로 세포밀도가 높은 기질조직편, 큰 핵을 가진 날개로 흩어진 기질세포, 큰 겹친판상 구조를 보이는 상피세포들, 그리고 포말성 대식세포들의 침착등을 들고 있고 이는 주로 경계성 또는 악성 엽상종양에서 중요한 소견이나, 실제적으로 양성 엽상종양과 섬유선종과의 감별은 어렵다고 하였다^{6~8}). 특히 Shimizu등⁷)은 양성 엽상종양과 섬유선종은 상피세포들의 집락 양상, 기질조직의 양과 세포밀도, 그리고 기질세포들의 균일성 등은 신뢰할 만한 감별진단의 소견이 되지 못한다고 하였고, 임상적으로 최근에 급속히 자랐거나 진단시 크기가 크면(대개 4cm 이상) 치료적 측면에서 충분히 고려해야 할 것이라 했다. 본 연구에서도 대부분의 세포학적 소견이 서로 중복되었으며 감별 가능한 특이적 소견은 없었다. 임상적으로 양성 엽상종양이 섬유선종에 비해 5세 정도 고령에서 발견되었는데

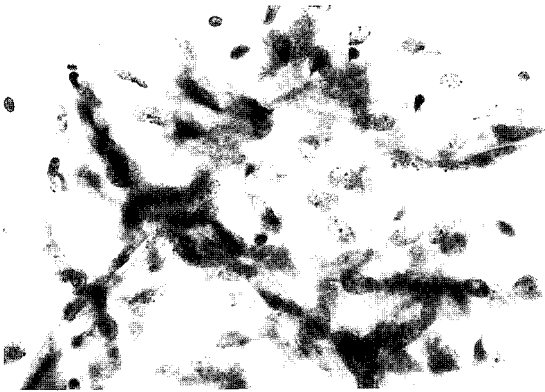


Fig. 5. Stromal fragment of FA with bland nuclei (Papanicolaou, ×400).

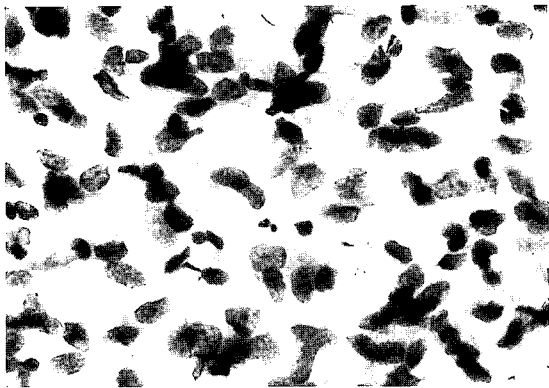


Fig. 6. Stromal fragment of PT with nuclear pleomorphism and hyperchromasia(Papanicolaou, ×400).

다른 보고들^{1,2)}에서의 10~20세 차이 보다는 상대적으로 적었다. 이는 엽상종양의 발생 연령층은 유사한데 반해 수술로 확인된 섬유선종의 경우가 대부분 상대적으로 고령이 많았기 때문으로 생각된다. 이러한 호발 연령차는 두 종양의 감별에 의미있는 임상 소견으로 생각된다. 종양의 크기 또한 엽상 육종이 크며 평균 4cm 이상이었는데 이는 Shimizu 등⁷⁾의 6.7cm에 비하면 약간 작지만 그들의 보고에는 악성 및 경계성 병변이 함께 포함되었기 때문

Table 3. Clustering patterns of epithelial cells

	Monolayered sheets*		Blunt branching cluster**		Folded sheets***	
	+	++/+++	+	++/+++	+	++/+++
PT	36	64	27	73	45	55
FA	27	73	9	91	45	55

PT: phyllodes tumor, FA: fibroadenoma

일 것으로 생각된다. 세포학적으로는 기질조직의 비정형성이 유의있는 차이를 보였는데, 이는 두 종양간에 감별이 어렵다는 보고들^{6~9)}과는 약간 다른 견해로 섬유선종에 비해 양성 엽상종양의 기질조직에서 세포학적 비정형성이 통계학적으로 유의있게 높은 빈도로 관찰되었다. 이는 이들의 상대적 평가에 있어 주관적인 요소를 완전히 배제할 수는 없으나 도말 표본의 한 국소적인 소견이 아니라 전반에 걸쳐 관찰되는 소견을 중심으로한 결과이므로 의의가 있다고 하겠다. 상피세포들의 비정형성이 통계적 의의는 없으나 양성 엽상종양에서 다소 높은 빈도로 관찰되었는데 이는 Dusenbery 등⁶⁾의 보고에서 지적된 바와 유사하였다. 그러나 암종과의 감별 문제가 심각히 고려되어야 할 정도의 심한 상피세포의 비정형성은 관찰되지 않았다. 상피세포들의 도말 양상에서 가지상 배열이 두 종양 모두에서 보였지만 섬유선종에서 유의있게 더욱 자주 관찰되었다. 이의 의의에 대해서는 의문이지만 이러한 것은 박동¹¹⁾의 보고에서와 유사하였다.

결론

세침흡인 세포학적 표본에서 양성 엽상종양과 섬유선종의 감별은 쉽지 않다. 그러나 섬유선종에 비해 양성 엽상종양은 많은 수의 간질조직편과 간질세포들의 높은 세포밀도 및 비

정형성을 보였다. 특히 기질세포들의 비정형성은 통계학적 의의가 인정되는 중요한 소견으로 생각된다. 상피세포의 비정형성이 양성 엽상종양에서 다소 높은 빈도로 관찰되고 겹친 판상구조도 상대적으로 우세하였다. 단순가지상 구조는 두 종양 모두에서 흔히 볼 수 있는 소견이지만 양성 엽상종양 보다 섬유선종에서 의미있게 자주 관찰되었다. 임상적으로는 상대적으로 고령 및 큰 크기가 섬유선종에 비해 양성 엽상종양을 더욱 시사하는 주요 소견으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S: Diseases of the Breast. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp 863-869
2. Page DL, Anderson TJ: Diagnostic Histopathology of the Breast. 1st ed, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987, pp 341-350
3. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al: Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 63:2532-2536, 1989
4. Chua CL, Thomas A: Cystosarcoma phyllodes: A review of surgical options. *Surgery* 105:141-147, 1989
5. Koss LG, Woyke S, Olszewski W: Aspiration Biopsy: Cytologic Interpretation and Histologic Bases. 2nd ed, New York, Igaku-Shoin Inc, 1992, pp 141
6. Dusenbery D, Frable WJ: Fine needle aspiration cytology of phyllodes tumor. Potential diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 36:215-221, 1992
7. Shimizu K, Masawa N, Yamada T, Okamoto K, Kanda K: Cytologic evaluation of phyllodes tumors as compared to fibroadenomas of the breast. *Acta Cytol* 38:891-897, 1994
8. Rao CR, Narasimhamurthy NK, Jaganathan K, Mukherjee G, Hazarika D: Cystosarcoma phyllodes: Diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 36:203-207, 1992
9. Simi U, Moretti D, Iacconi P, et al: Fine needle aspiration cytopathology of phyllodes tumor: Differential diagnosis with fibroadenoma. *Diagn Cytopathol* 32:63-66, 1988
10. Koss LG, Woyke S, Olszewski W: Aspiration Biopsy: Cytologic Interpretation and Histologic Bases. 2nd ed, New York, Igaku-Shoin Inc, 1992, pp 13-18
11. Park IA, Ham EK, Lee SK: Fine needle aspiration cytology of the phyllodes tumor of the breast: An analysis of 6 cases. 제7차 춘계학술대회 초록집, 대한세포병리학회지 4:부록16, 1993