

유방의 당원성 투명세포암종의 세침흡인 세포학적 소견

- 2예 보고 -

한양대학교 의과대학 병리학교실

김 완 섭 · 이 원 미 · 홍 은 경 · 박 문 향 · 이 중 달

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Glycogen-Rich Clear Cell Carcinoma of the Breast

- A Report of 2 Cases -

Wan Seop Kim, M.D., Won Mi Lee, M.D., Eun Kyung Hong, M.D.,
Moon Hyang Park, M.D., and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Hanyang University

Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast is an unusual variant of carcinoma with a recorded incidence of 1.4~3% of breast carcinomas. The cytologic characteristics have not been well described. We report two cases of glycogen-rich clear cell carcinoma with corresponding fine needle aspiration(FNA) cytologic findings and compare them to infiltrating ductal carcinoma and other clear cell malignancies with a review of literature. One was a 62-year-old woman exhibiting a palpable mass of the right breast. The smears showed atypical tight cell clusters and individually scattered single cells containing foamy or clear abundant cytoplasm with well defined cytoplasmic margins. Mild to moderate nuclear pleomorphism and a prominent nucleolus were present. The other was a 42-year-old woman who was admitted with a right breast mass. The smears showed moderately cellular, tightly cohesive tumor cells. The cytoplasmic outline was generally well demarcated. The tumor cells contained foamy to clear abundant cytoplasm with large and small vacuoles. The nuclear pleomorphism was marked. Both tumors resected by modified radical mastectomy, were diagnosed as glycogen-rich clear cell carcinoma. Histologically, the clear cell nature of tumor cells were not characteristic enough to predict this type of the tumor. Some cytologic features can be distinguished other clear cell breast cancer from glycogen-rich carcinoma. Recognition of these unusual patterns in a breast FNAC should raise the suspicion of a clear cell carcinoma including

glycogen-rich subtype. Cytological localization of glycogen using PAS and D-PAS staining may permit the correct identification and differential diagnosis of this tumor.

Key words: Breast, FNAC, Glycogen-rich clear cell carcinoma

서 론

유방의 당원성 투명세포암종은 전체 유방암의 약 1.4~3%를 차지하는 드문 종양으로^{1, 2)} 통상의 침윤성 관암종보다는 예후가 불량하거나^{1, 3)} 차이가 없는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 유방의 원발성 암종 중 투명세포로 나타나는 암종은 세포질내에 함유된 성분과 조직학적 유형에 따라 당원성, 지질성, 분비성, 그리고 인환세포형으로 구분하는데³⁾ 최근에 와서 이들의 세포학적 특징에 대한 기술이 소수 보고되었다^{5~10)}. 이 중 당원성 투명세포암종의 세침흡인 세포학적 소견을 기술한 것은 현재까지 4예에 불과하다^{8~10)}. 저자들은 유방의 당원성 투명세포암종 2예의 세침흡인 세포학적 소견을 보고하고 이들이 침윤성 관암종 및 다른 투명세포암종의 세침흡인 세포학적 소견과 구별되는 특징이 있는지 검토하였다.

증 례

증례 1

62세 여자가 내원 6개월 전부터 촉진된 우측 유방의 종물을 주소로 내원하였다. 가족력상 환자의 첫째 딸은 40세로 유방암으로 화학요법을 받았으며 둘째 딸은 유방의 경화성 선증으로 국소 절제술을 받았다. 환자는 우측 유방의 종괴에서 세침흡인 세포학적 검사를 받았다. 도말표본은 혈성 배경에 세포성분이 풍부했으며 크고 작은 군집 또는 유두상으로 분

포하거나 개개의 세포로 흩어져 있었다. 세포 사이에는 호산성의 피사성 물질과 조직구를 관찰할 수 있었다. 종양세포의 군집들은 분지되거나 유두상 모양으로 여러층으로 중첩되었고 때로는 느슨한 한층의 군집을 형성하는 등 다양한 형태를 취하였다(Fig. 1). 종양세포들은 과염성의 핵과 풍부하고 미세한 호산성의 과립성, 거품같은 세포질이나 때로 투명한 세포질을 보였으며 세포질 경계는 뚜렷하여 때로는 중첩된 모양이 모자이크 모양처럼 보였다(Fig. 2). 세포 군집의 변연부에서 흔히 뚜렷한 세포막의 경계를 관찰할 수 있었다. 일부 세포에서는 풍부한 세포질 중심부 또는 가장자리에 작은 수포가 있었다. 핵은 크기가 다양하였으며 둥글거나 난원형이었고 핵막은 약간 불규칙하고 염색질은 미세한 과립상이었다. 한개 내지 두개의 핵소체가 있었다. 환자는 세침흡인 세포학적 검사에서 관암종으로 진단 받고 변형 근치 유방 절제술을 시행받았다.

본 증례의 병리학적 소견은 이미 보고된 바 있는데¹¹⁾ 이를 간단히 요약하면, 우측 유방의 상외측에 4.3×2.5 cm 크기의 비교적 경계가 좋은 회백색의 종괴였다. 광학현미경상 대부분의 종양세포가 고형성의 판상배열을 이루거나 부분적으로 유두상 구조를 보였고, 주변에 같은 형태의 투명세포로 구성된 관내 암종이 있었다. 종양은 가느다란 혈관성 섬유심지나 소량의 간질을 보였다. 종양세포는 다각형으로 세포질간의 경계가 뚜렷하였고 풍부하고 투명한 세포질을 가지고 있었다. 세포질은 PAS 염색에 양성이었고 다이아스테이즈 처리 후 염색성을 소실하였다(Fig. 3).

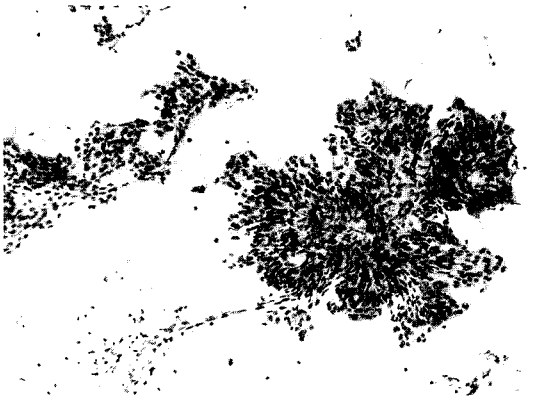
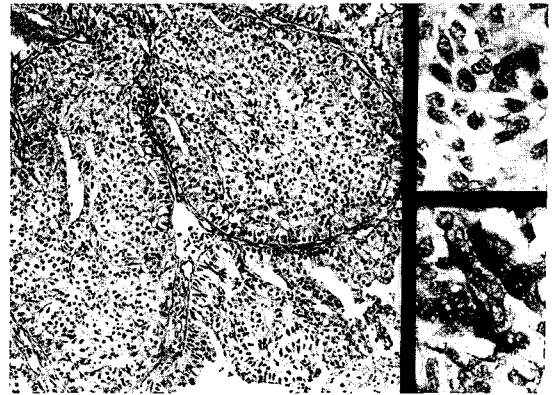


Fig. 1. FNAC finding of case 1. There are large papillary and tight cell clusters and individually scattered tumor cells on necrotic background(H-E, $\times 100$).



Fig. 2. High power view of a sheet of the tumor cell in case 1. The tumor cells show granular cytoplasm with well defined cytoplasmic membrane(H-E, $\times 400$).

이러한 투명세포가 전체 종양의 90% 이상을 차지하였다. 핵은 둥글거나 난원형으로 세포질의 중심부 또는 다소 치우쳐서 위치하였고 염색질은 거친 과염성이었고 핵소체는 분명하게 하나나 있었다. 유사분열은 고배율에서 한시야 당 3~4개를 관찰할 수 있었다. 포르말린에 고정한 조직으로 시행한 전자현미경 검사에서 세포질내에 산재한 당원과립들을 확인하였다.



환자는 수술 후 Tamoxifen[®]으로 항에스트로젠 치료를 받았으며 약 5년간의 추적조사 기간 동안 재발 또는 전이는 없었다.

증 례 2

42세 여자 환자가 내원 3년전부터 발생한 다발성 관절통을 주소로 내원하였다. 환자는 5년전 좌측 유방의 악성 종양으로 유방절제술을 받았으며 수술 6개월 후 재발하여 다시 한 차례의 수술을 받았다. 이 후 내원시까지 좌측 유방 종양의 재발 또는 전이의 소견은 없었다. 이학적 검사에서 환자의 우측 유방에 약 3cm 크기의 고형성 종괴가 촉지되어 종괴로부터 세침흡인 세포학적 검사를 실시하였다.

도말표본은 혈성 괴사성 배경에 소수의 종양세포가 작은 군집을 이루거나 개개의 세포로 흩어져 있었다. 군집은 크기와 모양이 다양하였으며 종양세포가 중복되어 치밀하게 밀집되거나 또는 한층으로 구성되었으며, 일부의 군집은 유두상이었다. 호산성 괴사물질의 덩어리를 자주 관찰할 수 있었으며 조직구를 포함한 여러 염증세포도 있었다. 종양세포는 호산

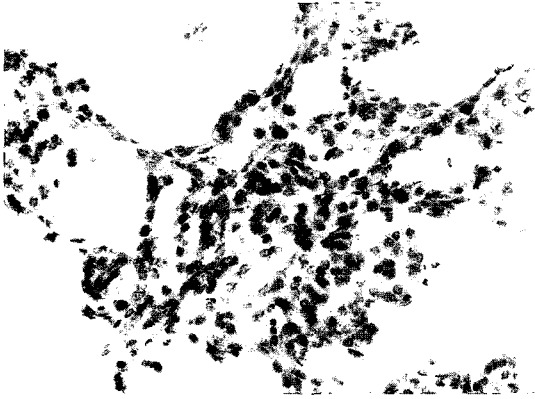


Fig. 4. FNAC finding of case 2. An irregular branching cluster shows large atypical tumor cells forming tubules or ductules. The neoplastic cells contain abundant clear to foamy cytoplasm with distinct cell borders(H-E, ×200).



Fig. 5. High power view of FNAC of case 2. A loose aggregate of tumor cells show prominent nuclear pleomorphism and abundant foamy or clear cytoplasm(H-E, ×400).

성의 풍부한 세포질을 가지고 있었고 세포질 내에 미세한 작은 공포 또는 드물게 경계가 분명한 커다란 공포를 볼 수 있었다. 그러나 세포질내 공포로 인한 핵 모양의 변조는 볼 수 없었다. 세포질간의 경계는 대부분 분명하여 간혹 모자이크 양상을 취하였으며, 이런 군집에서는 외측으로 세포질의 경계가 매우 뚜렷하였다(Fig. 4). 일부의 세포군집은 세포 경계가 불분명하여 합포체를 형성하였다. 염색질은 수포성이며 핵은 원형 또는 난원형으로 중등도 또는 심한 이형성과 다형성을 보였고 세포질의 외곽으로 치우쳐 있었다. 중심부에 1개의 핵소체를 가지고 있었으며 핵막은 대체로 두껍고 불규칙하였다(Fig. 5). 환자는 유방암종의 진화에 광범위 변형 유방 절제술을 시행하였다. 육안소견상 종양은 3.0×1.7 cm 크기의 비교적 경계가 좋은 갈색의 고형성 종괴로 절단면상 분엽상이었고 종괴의 중심부에 소량의 출혈 및 괴사부위가 있었다. 종괴 주변에 0.5 cm 크기의 작은 위성결절들이 있었다. 현미경 소견상 종양은 작은 소엽, 관 또는 유두상으로 자라면서 주위 정상 유방 조직으로 침윤하고

있었으며, 심한 결합조직 형성에 의해 두꺼운 유리질성 교원질 섬유 다발들이 종양세포들을 에워싸고 있었다. 또한 주변 정상 유방조직이나 지방조직으로 침윤하는 양상은 소엽 암종과 유사하였다. 종양세포는 둥글거나 난원형 또는 다각형으로 크기와 모양이 다양하였고, 세포질은 풍부하고 투명하였다. 핵은 과염색성으로 염색질은 거칠고 수포성이었으며 한 개의 크고 뚜렷한 핵소체가 있었다. 유사분열은 10개의 고배율 시야에서 약 8개를 관찰할 수 있었다. 종양의 주변부에 투명세포로 이루어진 소엽성 관내 암종을 동반하였다. 림프관내 종양색전이나 액와림프절로의 전이는 없었다. PAS 염색에서 종양의 세포질은 굵은 과립성으로 양성반응이었고 다이아스테이즈 처리 후 염색성을 소실하였다(Fig. 6). Mucicarmine과 alcian blue(pH 2.5) 염색에는 반응하지 않았다. 에스트로겐 수용체에 대한 면역조직화학적 염색에서 10% 정도의 종양세포가 양성반응이었고, 유세포 분석에서 DNA는 이배체이었다. 환자는 수술 후 cytoxan, methotrexate, 5-fluorouracil을 사용하여 6차례의 복합 화학치료를 받았으며

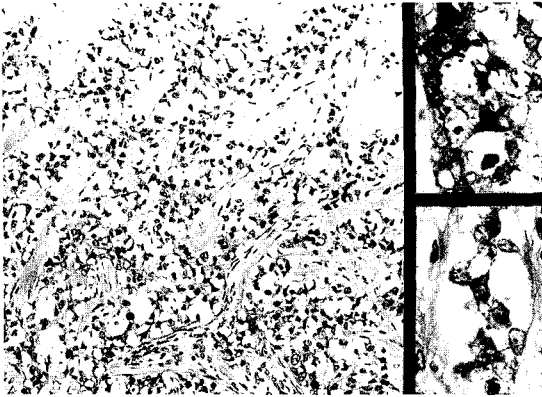


Fig. 6. Histologic finding of case 2. Infiltrating clear cell carcinoma has abundant clear cytoplasm(H-E, ×100); Inset, PAS positivity of cytoplasm(upper, PAS, ×400) is lost after treatment with diastase (lower, D-PAS, ×400).

현재까지 약 2년간의 추적조사 기간동안 재발 또는 전이의 흔적은 없다.

고 찰

유방의 투명세포암종은 1981년 Hull 등¹²⁾이 처음으로 기술한 당원성 투명세포암종을 포함하여, 세포질내에 함유된 성분의 종류에 따라 당원성, 지질성, 분비성 그리고 인환세포형으로 구분되는 이질적인 종양군이다. 당원성 투명세포암종의 현미경 소견의 진단기준은 저자마다 다소 차이가 있는데 Tavassoli²⁾는 당원을 함유하는 투명세포가 종양의 90% 이상을 차지하는 경우로 정의하였고, Fisher 등¹³⁾은 종양세포의 50% 이상을 차지하는 경우로 정의하였다. 본 증례는 2예 모두 두가지 진단기준에 모두 부합하는 비교적 전형적인 예의 당원성 투명세포암종이었다. 당원성 투명세포암종의 조직학적 양상은 분화가 좋은 유두상으로부터 분화가 나쁜 고형상으로 통상의 침윤성 관암종처럼 다양하다^{3, 4)}. 유방의 투명세포는 면역조

직화학적 염색으로 carcinoembryonic antigen, epithelial membrane antigen, keratin 및 α -lactalbumin에 양성이고 vimentin과 desmin에는 반응하지 않는다^{8, 14)}. 전자현미경 소견상 세포질내에 산재한 많은 수의 당원 입자를 관찰할 수 있다¹²⁾. 이 암종의 투명세포는 광학 및 전자현미경적으로 태령 13주 태아의 유선세포와 비슷하며 이들은 많은 양의 당원을 함유한다¹²⁾.

유방에서 투명세포는 다양한 조건에서 나타날 수가 있다. 통상의 관암종 뿐만 아니라 수질성, 관상 및 소엽성 암종에서도 나타난다. 유방의 양성 질환에서 투명세포가 나타날 수 있는 경우에는 섬유선종내 투명세포의 증식, 소엽 또는 관세포의 투명세포 화생 등이며 근상피세포도 투명세포로 나타날 수 있다. 여러 종양에서 투명세포를 관찰할 수 있는데 에크린 선단한공선종(eccrine acrospiroma), 투명세포 한선종, 선근상피종, 지질성 암종, 인환세포 암종, 조직구성 암종, 도관암종, 투명세포 육종, 그리고 신장등 다른 장기에서 전이한 투명세포암종 등이다^{3, 9, 15)}. 이들 모두 유방의 세포학적 진단에서 투명세포암종이 의심될 경우 감별진단해야 할 질환이지만 대부분 매우 드물게 발생하고, 전이성 암종인 경우 임상적 소견으로 감별할 수 있다. 그러나 가장 흔히 접하게 되는 통상의 침윤성 관암종의 경우 적은 비율이지만 투명세포가 종양의 일부분을 차지하는 경우가 있으므로 이런 경우 세포학적 감별진단이 어려울 수가 있다. 본 연구의 증례와 침윤성 관암종의 세포학적 소견을 비교해 보면 침윤성 관암종은 개개의 세포로 떨어져 도말되는 소견을 더 흔히 관찰할 수 있고 세포질이 투명세포암종보다 더 단단하고 균일하다. 그러나 관암종의 또다른 특징인 뚜렷한 세포변연부와 혈성/괴사성 도말배경은 두 암종에서 모두 관찰할 수 있기 때문에 상기한 차이점만으로는 두 암종을 세포학적으로 구별하기에는 어려움이 있었다. 따라서 정확한 감별 진단을

위해서는 세침흡인시 충분한 검체물을 획득하여 세포진을 제작하거나 조직화학적 염색을 위한 여분의 슬라이드를 제작하여 PAS 및 D-PAS 염색을 통한 당원의 확인이 필요할 것으로 생각한다.

다른 유형의 투명세포암종과의 세포학적 감별은 지질성 투명세포암종의 경우 크고 작은 여러개의 경계가 좋은 세포질내 공포를 잘 관찰할 수 있고 분비성 암종의 경우 세포질내 호산성의 분비물질을 함유하는 커다란 공포가 나타나고 세포 밖 도말배경에도 점액성 구(globule)가 관찰되므로 감별할 수 있다. 인환세포암종의 경우 세포질내 점액에 의해 핵이 초승달 모양으로 변형되는 점이 특징이다. 전이성 투명세포암종의 경우 세포학적 소견만으로는 감별하기 어렵고 임상적 소견을 고려하여 감별해야 한다⁹⁾. 본 증례인 당원성 투명세포암종 2예의 가장 특징적인 세포학적 소견은 종양세포가 가지는 투명하거나 호산성이고, 풍부한 세포질이었다. 세포질내 공포의 모양과 수, 핵의 변조 유무 등으로 다른 유형의 투명세포암종을 감별할 수 있었다.

당원성 투명세포암종의 세포학적 소견의 보고는 매우 드물었고 현재까지 영문으로 된 문헌을 검색해본 결과 3편의 문헌에서 보고한 4예에 지나지 않았다⁸⁻¹⁰⁾. Alexiev⁸⁾가 보고한 1예의 당원성 투명세포암종은 조직학적으로 유두상 성장을 하는 것으로 세포학적인 소견은 크고 작은 유두상 세포군집이 도말되고 종양세포의 선단부에 세포질의 돌기가 관찰되었으며, 특히 종양세포의 핵이 둥글고 규칙적이며, 미세한 과립상의 염색질과 불명확한 핵소체를 가지고 있어 세포학적 소견만으로는 당원성 투명세포암종으로 진단하기가 매우 힘들었다고 하였다. 따라서 세포질내 당원의 검출 및 면역조직화학적 염색을 통한 감별이 필요한 것으로 기술하고 있었다. 그러나 본 증례에서는 종

양세포의 이형성이 증례 1에서는 심하지 않았으나 증례 2는 중등도 이상이었기 때문에 비교적 쉽게 악성 종양으로 진단할 수 있었고 단지 풍부한 세포질을 가지는 통상의 침윤성 관암종과의 감별이 어려웠다. Kern과 Andrea⁹⁾가 발표한 유방의 당원성 투명세포암종 2예의 세포학적 소견에 대한 기술은 본 증례와 유사하였으며, 당원성 투명세포암종의 유일한 세포학적 특징은 종양세포의 풍부한 거품모양이나 투명한 세포질이고 이와 같은 소견으로 다른 유형의 투명세포암종들과 구별할 수 있다고 하였다. 그러나 세포학적 소견만으로 통상의 관암종과 감별할 수 있는 특징적 소견은 찾을 수 없다고 하였고 본 증례도 수술전 세침흡인 세포검사시 2예 모두 침윤성 관암종으로 진단하였으며 조직학적 소견과 비교해 보더라도 투명하고 풍부한 세포질과 뚜렷한 세포 경계 이외에는 관암종과의 차이점을 찾을 수 없었다. 이와 같은 문제점은 아직까지 종양의 발생 빈도가 낮고, 그 세포학적 소견이 잘 기술되어 있지 않아 이에 대한 인식이 없이 세포도말소견을 판독하는 것도 세포진단이 어려운 한 원인일 것이다. 그러므로 더 많은 증례의 세포학적 소견에 대한 분석이 필요하리라 생각한다. Satoh등¹⁰⁾이 보고한 당원성 투명세포암종 1예의 세포학적 소견은 종양세포들의 형태가 포말성 조직구와 유사하여 양성 질환으로 오진할 가능성이 있음을 지적하였다. 이런 경우 핵-세포질 비율, 군집의 형성, 유사분열 등의 소견을 관찰하여 감별해야 한다.

당원성 투명세포암종의 예후는 보고자에 따라 다양하다^{3, 4)}. 그리고 치료방법에 있어 현재까지 침윤성 관암종과 큰 차이점은 없으나 당원성 투명세포암종에 대한 세포학적 및 병리학적인 특징을 인지하여 따로 진단하여야 하며 앞으로 더 많은 예의 임상적인 추적이 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Rosen PP, Oberman H: Tumors of the Mammary Gland, 3rd series, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1993, pp 240-242
2. Tavassoli: Pathology of the Breast. Norwalk, Connecticut, Appleton and Lange. 1992, pp 379-381, 390-393
3. Hull MT, Warfel KA: Glycogen-rich clear cell carcinomas of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 10:553-559, 1986
4. Hayes MM, Seidman JD, Ashtom MA: Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 19:904-911, 1995
5. Insabato L, Russo R, Cascone A, Angrisani P: Fine needle aspiration cytology of lipid-secreting breast carcinoma. A case report. *Acta Cytol* 5:752-755, 1993
6. Gorczyca W, Olszewski W, Tuziak T, Kram A, Woyke S, Ucinski M: Fine needle aspiration cytology of rare malignant tumors of the breast. *Acta Cytol* 36:918-926, 1992
7. Aida Y, Takeuchi E, Shinagawa T, et al: Fine needle aspiration cytology of lipid-secreting carcinoma of the breast. A case report. *Acta Cytol* 37:547-551, 1993
8. Alexiev BA: Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: report of a case with fine-needle aspiration cytology and immunohistochemical and ultrastructural studies. *Diagn Cytopathol* 12:62-66, 1995
9. Kern SB, Andrea L: Cytology of glycogen-rich (clear cell) carcinoma of the breast. A report of two cases. *Acta Cytol* 41:556-560, 1997
10. Satoh F, Umemura S, Itoh H, et al. : Fine needle aspiration cytology of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. A case report. *Acta Cytol* 42:413-418, 1998
11. 김남훈, 김완섭, 고영혜, 이중달: 유방의 당원성 투명세포암종 1예. *대한병리학회지* 28:316-318, 1994
12. Hull MT, Priest JB, Broadie TA, Ransburg RC, McCarthy LJ: Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: A light and electron microscopic study. *Cancer* 48:2003-2009, 1981
13. Fisher ER, Tavares J, Bulatao IS, Sass R, Fisher B: Glycogen-rich, clear cell breast cancer: with comments concerning other clear cell variants. *Hum Pathol* 16:1085-1090, 1985
14. Sorensen FB, Paulsen SM: Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a solid variant with mucus. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of a case. *Histopathology* 11:857-869, 1987
15. Dina R, Eusebi V: Clear cell tumors of the breast. *Semin Diagn Pathol* 14:175-182, 1997