

## 세침흡인 세포검사상 고위험군 유방병변으로 진단한 섬유선종의 세포학적 분석

울산대학교 서울중앙병원 진단병리과

박 성 혜 · 윤 길 숙 · 최 미 선 · 강 신 광

= Abstract =

### Cytologic Analysis of Fibroadenomas of Breast Overdiagnosed as High Risk Group in Fine Needle Aspiration Cytology

Sung-Hye Park, M.D., Gil-Sook Yoon, M.D., Misun Choi, M.D., and Shin Kwang Khang, M.D.

Department of Pathology, Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

Among total 108 cases of biopsy-proven fibroadenomas of the breast, which obtained from the files of the Asan Medical Center during one year period from October 1998 to September 1999, 23 cases cytologically diagnosed as high risk group were reviewed to retrieve the mis-leading factors. Initial cytologic diagnoses of 23 cases were proliferative breast lesion with atypia(high risk) in 21 cases(91.3%) and papillary neoplasm in 2 cases(8.7%). When we reanalysed 23 cases by Masood scoring system, they were classified as one non-proliferative breast lesion(4.3%), 16 proliferative breast lesions without atypia (69.6%), and 6 proliferative breast lesions with atypia(26.1%). None were subject to the category of carcinoma. Cytologic features leading to the overdiagnosis of high grade epithelial lesions were as follows; cellular dissociation without nuclear atypia, nuclear pleomorphism, anisonucleosis, and occasional macronucleoli without nuclear enlargement, lack of myxoid stroma, and few naked stromal cells. To avoid cytologic overdiagnosis of fibroadenoma, mild to moderate nuclear pleomorphism without nuclear enlargement, and cellular dissociation without nuclear atypia should not be regarded as criteria of high risk group.

**Key words:** Breast, Fibroadenoma, Proliferative breast lesions with atypia, Fine needle aspiration cytology, Overdiagnosis

책임저자 : 강신광

주 소 : (138-736) 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 서울중앙병원 진단병리과.

전 화 : 02-2224-4560

팩 스 : 02-472-7898

E-mail adress : skkhang@www.anc.seoul.kr

## 서 론

대부분의 질환에서 세침흡인 세포검사를 중요한 진단 수단으로 활용하고 있다. 유방은 갑상선 다음으로 세침흡인 세포검사를 활발히 시행하는 장기로 세침 흡인술을 시행하는 의사의 숙련도나 판독하는 병리사의 진단 기준에 대한 숙지도에 따라 다양하나 세포학적 진단의 민감도는 72~99%(평균 87%)로 정확도가 높으나<sup>1-2)</sup> 아직도 오진율이 1~28%이다.

본원에서는 분기별로 세침흡인 세포검사의 세포학적 진단에 대한 정도관리를 시행하고 있는데, 유방질환 중 섬유선종의 오진율이 다른 질환에 비해 매우 높다는 것을 발견하였다. 섬유선종은 세포학적 진단기준이 비교적 잘 확립되어 있어 유방의 양성 병변 중 세포학적으로 확진이 가능한 질환 중의 하나이다.<sup>3)</sup> 그러나 섬유선종의 상피세포들은 핵의 비정형성이 있을 수 있어 유방의 양성 병변 중 가장 악성 종양으로 오진하기 쉬운 병변이기도 하다.<sup>4,5)</sup> 최근 섬유선종으로 진단한 405예를 대상으로 세포학 진단의 정확성에 관한 연구<sup>6)</sup>에 의하면, 세포학적 진단의 민감도는 86.9%이었고, 양성 예측도는 79.3%, 특이도는 93.8%이었으며, 음성 예측도는 96.3%이었다. 본 병원의 지난 1년간의 섬유선종의 세침흡인 세포검사에 의한 세포학적 진단의 민감도는 75.9%로, 타 연구보다 낮았다. 특히 암종으로 진단한 1예를 포함해서 전체 섬유선종 중 26.1%를 고위험군 유방병변으로 진단하였다.

따라서 섬유선종을 고위험군 이상으로 오진한 세포학적 원인을 알기위해 1년간 시행한 유방의 세침흡인 세포검사 예를 대상으로 세포학적 및 조직병리학적 분석을 하였다.

## 재료 및 방법

1998년 10월부터 1999년 9월까지 1년간 서울

Table 1. Cytodiagnoses of histologically confirmed fibroadenomas.

Initial cytologic diagnoses	No. of cases (%)
Fibroadenoma	54 ( 50.0)
Benign	5 ( 4.6)
Phyllodes tumor	2 ( 1.9)
Proliferative lesion without atypia	21 ( 19.4)
Proliferative lesion with atypia	22 ( 20.4)
Papillary neoplasm	3 ( 2.8)
Carcinoma	1 ( 0.9)
Total	108 (100.0)

중앙병원 진단병리과에서 조직학적으로 확진한 108예를 연구대상으로 하였다. 환자의 연령은 19세에서 64세였으며 평균 연령은 36.5세이었다. 유방 종괴의 크기는 0.7~10.0 cm이었다. 총 108예의 세포학적 진단은 섬유선종 54예(50%), 양성 병변 5예(4.6%), 엽상종양 2예(1.9%), 저위험군 유방병변 21예(19.4%), 고위험군 유방병변 22예(20.4%), 유두상종양 3예(2.8%), 관암종 1예(0.9%)로, 고위험성 유방병변이상으로 진단한 예들은 26예로서 위양성율은 24%이었다(Table 1). 총 26예 중 23예가 슬라이드의 재검색이 가능하였다.

Masood 등<sup>7)</sup>은 양성 유방질환의 세부 분류의 가능성을 높이고, 세포학적 진단율을 높이기 위하여 수리적 진단법을 고안하였다(Table 2). 이 기준은 세포학적 진단과 조직학적 진단간에 일치율이 높다고 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 객관적 지표로서 Masood의 기준을 적용하였다.

## 결 과

위양성으로 진단한 26예중, 재검색이 가능한 23예를 대상으로 Masood 등급체계로 재등급하였을 때, 비증식성 유방질환 1예, 이형성을 동반하지 않은 증식성 유방질환 16예로 17예를

**Table 2.** Cytologic criteria of Masood scoring system<sup>7)</sup> for fine needle aspirates of the breast.

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	Predominant macronucleoli	Frequent

Total score 6~10 : nonproliferative breast disease  
 11~14 : proliferative breast disease without atypia  
 15~18 : proliferative breast disease with atypia  
 19~24 : carcinoma

**Table 3.** Reclassification of overdiagnosed fibroadenomas by Masood scoring system<sup>7)</sup>

Revised cytologic diagnoses	No. of cases(%)
Nonproliferative lesion	1 ( 4.4)
Proliferative lesion without atypia	16 ( 69.6)
Proliferative lesion with atypia	6 ( 26.1)
Total	23 (100.0)

저위험군 유방병변으로 재분류할 수 있었으며, 6예만이 고위험군 유방병변이었다(Table 3).

최초 세포학적 진단이 고위험군 유방병변이었던 23예를 분석한 결과 유방의 섬유선종을 고등급으로 오진하게 하는 소견은 다음과 같았다. 세포의 이형성은 없으나 세포응집력을 소실한 과세포성 도말이 8예(34.8%), 핵은 커지지 않은 채 3점 이상의 심한 다형성이 3예(13.0%), 2점 이상의 핵의 대소부동증이 8예(34.8%), 거대 핵소체가 5예(21.7%), 염색질 농축이 3점 이상인 예가 3예(13.0%) 있었다(Table 4).

그 외의 인자로서 불충분한 흡인 천자로 인해, 간질세포 나핵의 수가 적었던 예가 10예(43.5%), 전형적인 점액성 간질조직이 거의 없었던 예가 9예(39.1%), 핵이 과염색되었던 5예

**Table 4.** Frequency of unusual cytologic features in 23 cases of fibroadenomas

Cytologic features	No of cases(%)
Dispersed epithelial cells	8 (34.8)
Nuclear pleomorphism	3 (13.0)
Nuclear hyperchromasia	3 (13.0)
Anisonucleosis	8 (34.8)
Macronucleoli	5 (21.7)
Absence of myxoid stroma	9 (39.1)
Low cellularity of naked stromal cells	10 (43.5)

(21.7%)가 있었다(Table 4).

## 고 찰

유방 섬유선종의 세침흡인 세포검사시 상피세포는 응집력이 강한 커다란 세포판으로 도말되며, 흔히 세포도가 높다. 일반적으로 섬유선종의 특징적인 세포학적 소견은 사슴뿔 모양의 상피세포 덩어리, 별집모양의 세포판, 나핵으로 나타나는 다수의 간질세포와 점액성 간질 절편이다.<sup>3,6,8) Bottles 등<sup>3)</sup>이 주장한 바와 같이 분지하는 사슴뿔 모양의 상피세포 덩어리는 섬유선</sup>

종의 매우 특징적인 소견이나, 이 병변에 특이한 것은 아니다. 상피 세포는 보통 둥글며, 간혹 작은 핵소체가 있다. 양끝이 가늘면서 세포질이 없는 나핵들이 상피세포 위에 얹히거나 배경에 도말되는데 이는 방추형 기질세포이거나 근상피세포이며 점액성 간질 세포 조각들이 함께 도말 되기도 한다.

섬유선종은 일반적으로 세포학적 소견이 특징적이어서 세포학적 진단이 어렵지 않다. 섬유양성 질환과는 세포도가 높은 점으로 감별할 수 있으며, 관암종과는 벌집모양의 세포관, 점액성 간질 조직, 사슴뿔 모양의 상피세포 덩어리 등으로 감별할 수 있다. 그러나, 위의 모든 특징적인 세포학적 소견이 반드시 나타나는 것은 아니어서, 세침흡인 세포검사상 고위험군이냐 악성으로 분류하는 경우가 있다. Dejmek과 Lindholm<sup>8)</sup>에 의하면, 세포 검사상 간질 조직은 57%에서, 상피 세포의 사슴뿔 모양은 90%에서, 벌집모양의 세포관은 81%에서 관찰하였다. 또한 드물게 섬유선종에서 암이 발생하기도 하므로 섬유선종의 배경에 이형성 핵이 나타날 때 진단의 어려움이 있다.<sup>9-11)</sup>

본 연구 결과 악성으로 오진하게 하는 세포학적 소견은 다음과 같았다. 첫째 세포의 이형성이 없는 세포응집력 소실은 Masood 등급 체계에서 4점으로 매우 높고, 유방 병변에서는 악성을 시사하는 소견으로 알려져 있다. 그러나 본 검색 결과 세포응집력 소실이 34.8%에서 나타나 섬유선종에서도 드물지 않게 볼 수 있는 소견이었다. 이는 아마도 세침흡인 세포검사를 시행하는 의사의 도말기술과 관련이 있을 것으로 생각한다. 따라서 세포응집력 소실을 과대 해석한 것으로 생각하였다. 둘째, 핵의 중등도 이하의 다형성, 핵의 대소부동증, 소수의 거대 핵소체와 세포분열이 있을 때 이를 과대 해석하였다. 이러한 예들을 모아 본 결과 핵의 크기는 증가되어 있지 않음을 알 수 있었다. 따라서 핵 크기의 증가가 없는 위와 같은 변화는 다른

세포학적 소견을 감안하여 신중히 판단하는 것이 좋겠다. 셋째 흡인을 불충분하게 하였거나 섬유선종의 간질이 전형적인 점액성이 아니고 섬유화한 경우 이로 인한 나핵 간질세포의 수가 적거나 전형적인 점액성 간질 절편이 없는 경우였다. 그밖에 저배율에서 사슴뿔양 상피세포 군집을 간과하거나 핵의 과염색도 중요한 요인이었다. 한편, 도말이 건조한 경우나, 응급으로 세침흡인 세포학적 진단을 하기 위해 헤마톡실린 에오신 염색을 한 경우 핵이 커지고 다형성이 심해 악성과 감별이 필요하였다.

결론적으로 위양성율을 줄이기 위해서는 저배율에서 유방의 섬유선종의 특징적인 세포학적 소견인 다수의 간질세포, 점액성 간질조직과 사슴뿔양 상피세포 배열의 존재를 확인하고, 이러한 소견이 있는 경우 중등도 이하의 세포 이형성을 과대 해석하지 않는 것과 세포응집력 소실이 섬유선종에서도 있을 수 있다는 점을 숙지하는 것이 중요하다. 한편 임상 의사로 하여금 지나치게 고위험군으로 분류하지 않도록 하기 위하여 분명한 섬유선종의 세포학적 소견이 있으면서 핵의 이형성이 있을 때는 “비정형세포가 있는 섬유선종”으로 진단하는 것이 단순히 고위험군으로 분류하는 것보다 낫다고 생각한다.

## 결 론

유방의 세침흡인 세포검사상 섬유선종을 고등급으로 오진하게 하는 세포학적 소견들을 알아보기 위하여 1년간 서울중앙병원 진단병리과에서 세포학적 진단이 악성 또는 고위험성 유방병변으로 진단하였던 26예 중 슬라이드의 재검색이 가능하였던 23예를 Masood 등급 체계로 재등급한 결과 유방의 섬유선종을 고등급으로 오진하게 하는 소견들은 세포의 이형성이 없이 세포응집력을 소실한 과세포성 도말, 핵은 커져 있지 않으면서 3점 이상의 다형성, 2점 이상의

핵의 대소부동증, 거대 핵소체와 염색질 농축 등이었다. 따라서 위양성율을 줄이기 위해서는 중등도 이하의 세포 이형성을 과대 해석하지 않는 것과 세포응집력 소실이나 핵의 비정형성이 섬유선종에서도 나타날 수 있다는 점을 숙지하는 것이 중요하다.

### 참 고 문 헌

1. AL-Kaisi N: The spectrum of the "gray zone" in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol* 38:898-908,1994
2. Silverman JF: Diagnostic accuracy, cost-effectiveness, and triage role of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of palpable breast lesions. *Breast J* 1:3-8,1995
3. Bottles K, Chan JS, Holly EA, Chiu S-H, Miller TR: Cytologic criteria for fibroadenoma: A stepwise logistic regression analysis. *Am J Clin Pathol* 89:707-713,1988
4. Willis SL, Ramzy I: Analysis of false results in a series of 835 fine needle aspirates of breast lesions. *Acta Cytol* 39:858-64,1995
5. Kim JY, Cho KJ, Lee SS, Khang SK: Role of cytologic scoring system in minimizing "gray zone" in breast aspiration cytology. *Korean J Cytopathol* 7:12-22,1996.
6. Lopez-Ferrer P, Jimenez-Heffernan JA, Vicandi B, Ortega L, Viguier JM: Fine needle aspiration cytology of breast fibroadenoma. A cytohistologic correlation study of 405 cases. *Acta Cytol* 43:579-586,1999
7. Masood S, Frykberg ER, McLeelan GL: Cytologic differentiation between proliferative and nonproliferative breast disease in mammographically guided fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 7:581-590,1991
8. Dejmek A, Lindholm K: Frequency of cytologic features in fine needle aspirates from histologically diagnosed fibroadenomas. *Acta Cytol* 35:695-699,1991
9. Psarianos T, Kench JG, Ung OA, Bilous AM: Breast carcinoma in a fibroadenoma: diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Pathology* 30:419-421,1998
10. 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: 375-382,1990
11. Kline TS: Masquerades of malignancy: A review of 4,241 aspirations from the breast. *Acta Cytol* 25:263-266,1981