
유방의 침윤성 미세유두모양 암종의 세침흡인 세포학적 소견 - 4예 보고 -

계명대학교 의과대학 병리학교실

권 선 영 · 정 혜 라 · 강 유 나 · 김 상 표 · 권 건 영 · 이 상 숙

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast - Report of four Cases -

Sun Young Kwon, M.D., Hae Ra Jung, M.D., Yu Na Kang, M.D.,
Sang Pyo Kim, M.D., Kun Young Kwon, M.D., and Sang Sook Lee, M.D.

Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Invasive micropapillary carcinoma (IMPCa) is a rare variant of invasive ductal carcinoma of the breast. This variant is associated with a set of peculiar cytological findings and aggressive biological behaviors. In most reported cases, IMPCa has involved massive axillary lymph node metastases at the time of diagnosis. We experienced four cases of cytological features of IMPCa, all of which were verified by histological examination. Fine needle aspiration cytology (FNAC) revealed malignant epithelial cells, which formed small, oval to angulated papillary clusters, which lacked central fibrovascular cores. The histological findings of the four cases revealed both pure and mixed forms of IMPCa, composed of cohesive malignant epithelial cells, surrounded by distinctive clear spaces and separated by thin fibrous septa. All patients evidenced axillary lymph node metastases at the time of diagnosis. It is important to identify the peculiar cytological findings which would differentiate IMPCa from other diseases.

Key words : Breast, Invasive micropapillary carcinoma. Fine needle aspiration cytology

책임저자 : 권 선 영

주 소 : (700-712) 대구시 중구 동산동 계명대학교 의과대학 병리학교실

전 화 : 053-250-7229

팩 스 : 053-250-7211

E-mail address : pathol72@dsmc.or.kr

서 론

유방의 침윤성 미세유두모양 암종은 1993년 Siriaunkgul과 Tavassoli¹에 의해 최초로 보고된 침윤성 유방암종의 특수한 유형으로, 조직학적으로 독특한 성장양상을 보이며 임상적으로 침윤성 암종보다 예후가 나쁘다. 침윤성 미세유두모양 암종은 보고에 따라 차이는 있지만 발생률은 전체 유방암의 1.7%²와 2.7%³ 정도로 드문 종양이다. 이 종양은 조직학적으로 섬세한 섬유 격막으로 둘러싸인 작은 유두모양의 종양세포 군집이 특징이며, 이들 종양세포 군집과 격막 사이에는 조직학적으로 늘어나 있는 혈관 또는 림프관과 유사한 투명한 공간이 존재한다. 또한 침윤성 미세유두모양 암종은 많은 문헌에서 보고된 것처럼 진단 당시 이미 대다수의 환자에게서 광범위한 림프절 전이가 관찰되며 그 결과 유방의 일반적인 침윤성 암종에 비해 예후가 나쁘다.^{3,4} 침윤성 미세유두모양 암종의 세포학적인 소견은 특징적으로 세포밀도가 높으며 섬유혈관 줄기가 없는 작고 각진 유두모양의 종양세포 군집을 형성한다. 또한 종양세포의 군집 내에서 일부 종양세포의 핵이 관 안쪽으로 향하면서 세포질은 바깥쪽을 향하는 안과 밖이 뒤집힌 듯한 모양 (inside out pattern)을 확인할 수 있었다. 따라서 침윤성 미세유두모양 암종의 특징적인 세포학적인 소견 때문에 수술 전 세침흡인세포검사를 통한 조기 진단이 가능할 것으로 생각된다. 세포학적으로 침윤성 미세유두모양 암종이 의심되는 경우에는 보다 적극적인 치료를 고려해야 하며, 또한 환자의 예후를 예측하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 몇몇의 외국 문헌에서 유방의 침윤성 미세유두모양 암종의 세침흡인 소견을 보고하였으나^{4,8} 국내에서는 이 종양의 세포학적인 소견에 대해 자세하게 기술한 것이 없다. 이에 저자들은 최근 수술 전 세침흡인세포검사를 시행하였고, 이후 유방 절제술을 통해 확진하게 된 4예의 침윤성 미세유두모양 암종을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

임상 소견

증례 1 : 43세 여자가 10개월 전부터 만져지는 오른

쪽 유방 내상부와 오른쪽 겨드랑의 종괴를 주소로 내원하였다. 진찰 소견에서 유방의 종괴는 비교적 경계가 좋고 단단하였으며 주변 유방 조직에 유착되어 있었다. 유두는 뒤당김이 관찰되었고 분비물은 없었다. 오른쪽 겨드랑에서 직경 2 cm 정도의 단단한 림프절이 촉진되었다. 유방 초음파 소견에서 유방 종괴는 직경 4.8 cm로 주위 조직과 비교적 경계가 좋은 분엽성 종괴였다. 오른쪽 겨드랑의 초음파 소견에서 직경 2.5 cm의 단단하고 고정되어 있는 전이로 의심되는 림프절이 있었다. 이후 세침흡인 세포검사를 시행하였고, 근치보존유방절제술과 겨드랑 림프절 절제술을 시행했다.

증례 2 : 45세 여자 1개월 전 우연히 왼쪽 겨드랑의 종괴를 촉진하였다. 이후 외부병원을 방문하여 시행한 유방 촬영상에서 왼쪽 유방과 겨드랑의 종괴를 발견하여 내원하였다. 진찰소견에서 왼쪽 유방 내하방에 직경 2 cm 가량의 단단하고 경계가 불분명한 종괴가 만져졌고, 왼쪽 겨드랑에서는 직경 1 cm 정도의 몇개의 림프절이 촉진되었다. 유방 초음파 소견에서 유방 종괴는 직경 1.7 cm로 경계가 불명확한 분엽성 종괴였다. 겨드랑 초음파 소견에서 각각 직경이 2.5 cm, 1.8 cm, 그리고 2.0 cm의 전이로 생각되는 다수의 림프절을 확인할 수 있었다. 이후 유방암종을 의심하여 세침흡인 세포검사를 시행했고, 광범위한 유방 종괴 절제술과 겨드랑 림프절 절제술을 시행했다.

증례 3 : 53세 여자 1개월 전 건강 검진에서 시행한 유방상에서 왼쪽 유방에 밀집된 미세석회화가 발견되어 내원하였다. 진찰 소견에서 왼쪽 유방의 내하부에 약 3 cm의 경계가 불분명하고 주변조직에 단단하게 유착되어 있는 종괴가 있었고, 왼쪽 겨드랑에서는 직경 2 cm의 단단하고 운동성이 있는 종괴가 촉진되었다. 유방 초음파 소견에서 왼쪽 유방의 내하부에서 경계가 비교적 불분명한 직경 3 cm의 종괴가 관찰되었다. 종괴 내부에는 다수의 미세석회화가 보였으며, 주변 유방 조직의 변형이 함께 관찰되었다. 왼쪽 겨드랑의 초음파 소견에서는 전이로 생각되는 다수의 커진 림프절이 있었다. 세침흡인 세포검사를 시행했으며 근치보존유방절제술과 겨드랑 림프절 절제술을 시행했다.

증례 4 : 55세 여자가 1개월 전 외부병원에서 시행

한 유방 촬영상에서 왼쪽 유방 종괴를 발견하여 본원에 내원했다. 진찰 소견에서 왼쪽 유방의 상외부에 직경 2cm의 비교적 경계가 좋고 운동성이 있는 단단한 종괴를 발견했다. 왼쪽 겨드랑이에서는 림프절은 촉진되지 않았다. 유방 초음파 소견에서 직경 1.3cm의 분엽성 종괴가 왼쪽 유방의 외상부에서 발견되었으며 미세석회화는 없었다. 유방암종을 의심하여 세침흡인 세포 검사를 시행했고 이후 근치보존유방절제술과 겨드랑 림프절 절제술을 시행했다.

세포 소견

세포학적 소견은 4예 모두 비슷하였으나 세포밀도는 차이가 있었다. 증례 1, 2와 4는 세포 밀도가 비교적 높았으나 증례 3은 흡인 당시 다량의 혈액에 의해 종양 세포가 희석되어 세포밀도가 낮았다. 그러나 증례 3에서도 나머지 3예와 마찬가지로 악성 종양 세포의 세포형태학적인 소견을 관찰할 수 있었다.

종양세포들은 비교적 응집력이 있어서 삼차원 구조의 군집을 이루며, 핵은 일부 중첩되기도 했다. 또한 저배율상에서 대부분의 종양세포들의 군집은 작고 각진 유두 모양이었다 (Fig. 1). 슬라이드의 배경은 비교적 깨끗하였으나 증례 3의 경우 부분적으로 혈성 배경을 보였다. 종양세포의 핵은 대부분 중등도 또는 고등도의 이형성이 있었고 부분적으로 과염색성을 보이기도 했다 (Fig. 2). 핵은 대부분 세포의 중앙에 위치하고 있었고, 핵소체는 대부분 뚜렷하지 않았으나 핵의 이형성이 심한 경우 간혹 작고 분명하게 관찰되기도 하였다. 핵막은 불규칙하였고, 세포질의 양은 비교적 적은 편이었으나 대부분 미세한 과립상이며 부분적으로 호산성을 나타내기도 했다. 유사분열이 빈번히 관찰되었다. 작고 각진 종양 세포의 군집은 섬유혈관 줄기가 없는 작은 유두 모양 또는 일부에서는 대롱파리 (tubuloalveolar) 모양을 하고 있었다. 몇몇의 종양세포는 중앙에 관내강 (lumen)을 형성하기도 하였다. 또 일부에서 종양세포의 핵이 관 쪽으로 위치하고 세포질이 바깥쪽을 향하는 안과 밖이 뒤집어진 모양의 성장양상 (inside out growth pattern)도 관찰할 수 있었다 (Fig. 3). 4예 모두에서 사중체 석회화는 관찰되지 않았다. 슬라이드의 배경에서 흩어져 있는 많은 단일 종양세포가 있었고, 두극세포 역시 드물지만 관찰할 수 있었다. 그러나 남성 대식세포 또는 괴사의 소견은 없었다.

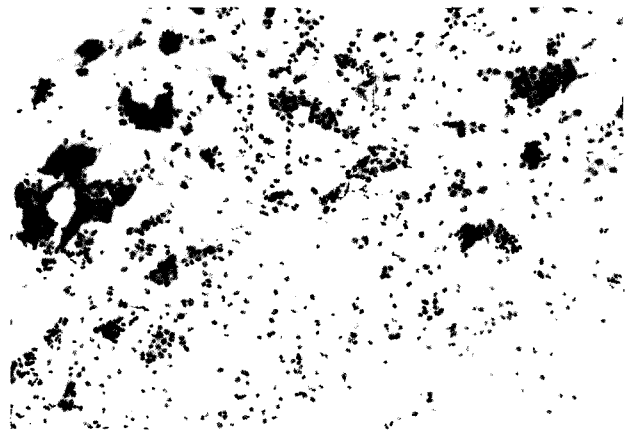


Fig. 1. FNAC finding of case 1. The smear is cellular and shows angulated, three-dimensional clusters of tumor cells (Papanicolaou).

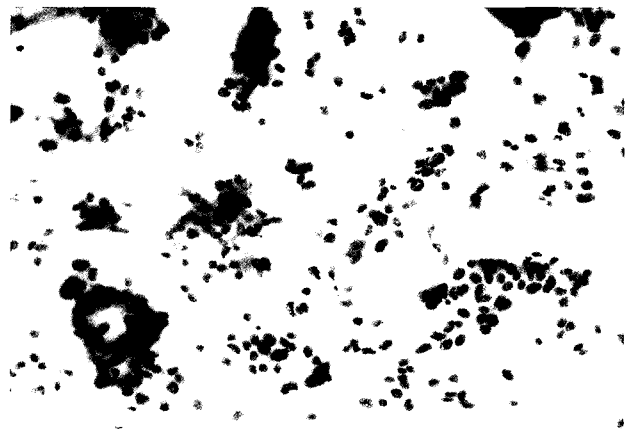


Fig. 2. FNAC finding of case 2 : Tumor clusters are forming papillary clusters without fibrovascular cores and abundant pleomorphic single cells but a few bipolar nuclei are also seen (Papanicolaou).

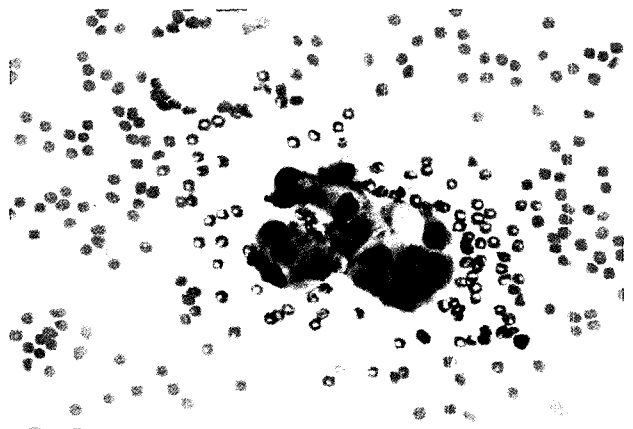


Fig. 3. FNAC finding of case 4 : Some tumor clusters have centrally located nuclei with a rim of cytoplasm toward the periphery, so called inside-out growth pattern (Diff-Quik).

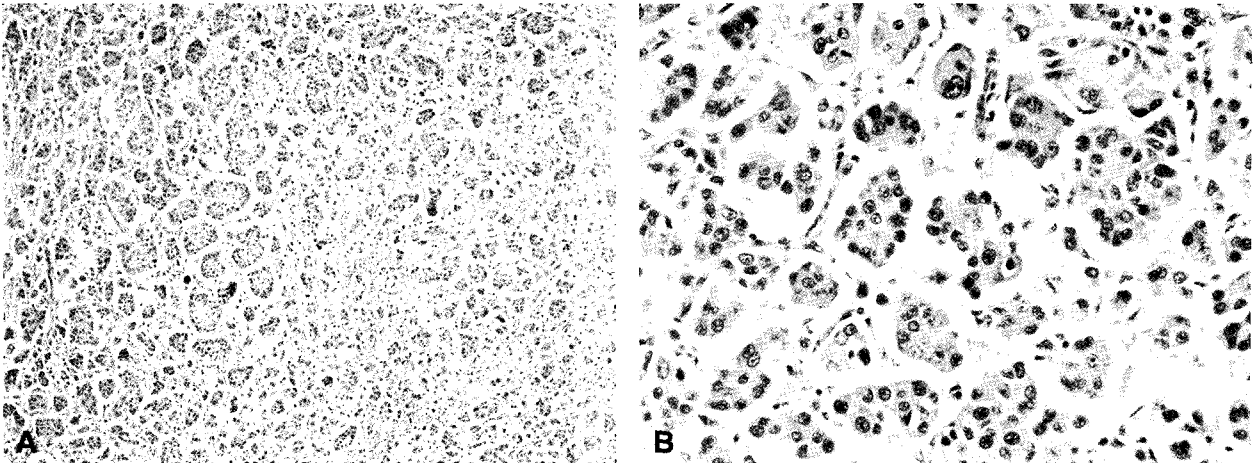


Fig. 4. Histologic finding of case 1. A. Low power magnification shows the tumor cell clusters floating in a spongy loose stroma (H-E). B. The tumor cells have abundant slightly granular cytoplasm. The tumor cell clusters are surrounded by clear empty spaces (H-E).

육안 및 조직 소견

증례 1, 3과 4는 근치보존유방절제술을 시행 받았고 증례 2의 경우는 광범위 절제술을 시행했다.

종괴의 크기는 각각 2.0 cm, 1.6 cm, 2.8 cm 및 1.3 cm 이었으며, 육안 조직 소견은 모든 증례가 경계가 비교적 분명한 회백색의 단단한 고형성 종괴로 내부에 부분적으로 출혈 소견을 관찰할 수 있었다.

조직학적 소견은 4예 모두에서 침윤성 미세유두모양 암종의 특징적인 소견을 관찰할 수 있었다. 종양 세포의 군집들은 얇은 섬유성 격막으로 둘러싸여 있었고, 종양세포 군집과 섬유 격막 사이에는 투명한 공간이 있어서 저배율 소견에서 마치 스폰지 구조처럼 보인다 (Fig. 4A). 이 투명한 공간은 마치 혈관림프관 내 침윤처럼 보이기도 하지만, 군집의 주변에서 분명한 결합조직증식반응은 없었다. 종양세포 군집의 가장자리는 톱니모양처럼 오돌도돌하였고 (Fig. 4B), 일부에서는 종양 세포 내부에 작은 관구조를 관찰할 수 있었다. 종양세포 군집의 중앙에 섬유혈관성 줄기는 없다는 것과 혈관림프관 침윤처럼 보이는 투명한 공간 내부에 종양세포가 위치한다는 점이 전형적인 유두암종과는 다른 조직학적인 특징이었다.

증례 1과 3의 경우 침윤성 암종 중 미세유두모양이 전체 종양의 90% 이상으로 순수형으로 구분할 수 있었고, 증례 2는 침윤성 미세유두모양 암종이 전체 종양의 50-60%를 차지하였고, 증례 4는 침윤성 미세유두모양 암종이 전체 종양의 70-80%를 차지하는 혼합

형으로 이때 동반된 침윤성 유방암종은 분화가 나쁜 침윤성 관암종이었다. 변형 Bloom-Richardson의 기준⁹에 의한 종양세포의 핵 등급은 증례 1과 3은 등급 II, 증례 2와 4는 등급 III으로 구분할 수 있었다.

증례 1, 3과 4의 경우 침윤성 병변 주변에 면포형 및 미세유두모양 관상피내암종이 있었고, 증례 3에서는 비사중체성 석회화를 관찰할 수 있었다. 증례 1은 전체 14개의 겨드랑 림프절 중 1개, 증례 2는 33개 중 14개, 증례 3은 54개 중 51개, 그리고 증례 4는 29개의 겨드랑 림프절 중 8개에서 전이된 소견을 확인할 수 있었다.

4예 모두에서 에스트로겐 수용체 및 프로세스틴 수용체의 발현은 정도의 차이는 있으나 양성이었다.

고 찰

Luna-More 등⁴은 침윤성 미세유두모양 암종의 조직학적인 소견을 고형성 또는 관 모양의 종양세포들의 군집이 스폰지같은 기질에 마치 떠 있는 것처럼 보인다고 기술했으며, 이후 보고된 침윤성 미세유두모양 암종의 형태학적인 소견은 대부분 동일하였다. 이와 같이 조직학적으로 혈관 및 림프관내 광범위한 침윤과 몇몇의 문헌에서 보고한 것처럼 진단 당시 이미 대부분 겨드랑 림프절의 광범위한 전이가 관찰되기 때문에 환자의 예후는 일반적인 유방의 침윤성 암종에 비해 나쁘다.²⁴ 또한 세포학적인 소견 역시 조직학

Table 1. Clinical, Histopathological, and Immunohistochemical Findings in the Cases of Invasive Micropapillary Carcinoma

Case Number	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age (years)	43	45	53	55
Tumor size (cm)	2.0	1.6	2.8	1.3
Localization	Right (UOQ)	Left (LIQ)	Left (LIQ)	Left (UOQ)
Diagnosis of FNAC	Malignant cells	Malignant cells	Malignant cells	Suggestive of malignancy
Operation	MRM	Wide excision	MRM	MRM
Histologic diagnosis	IMPCa	IMPCa+IDC	IMPCa	IMPCa+IDC
Axillary Lymph node status (No. of metastatic nodes / No. of total lymph nodes)	1/14	14/33	51/54	8/29
ER/PR	2+ / 1+	2+ / 1+	2+ / 2+	1+ / 2+

FNAC: Fine needle aspiration cytology, MRM: Modified radical mastectomy, IMPCa: Invasive micropapillary carcinoma, IDC: Invasive ductal carcinoma, UOQ: Upper outer quadrant, LIQ: Lower inner quadrant

적인 소견과 동일한 섬유혈관줄기가 없는 작고 각진 유두 모양의 종양세포 군집을 관찰할 수 있었다.

세침흡인세포검사상 감별진단으로는 유방의 일차성 병변으로 양성 또는 악성 유두모양 암종을 감별해야 하며, 대표적으로 유두종과 유두암종을 감별해야 한다. 또한 타장기에서 유방으로 전이된 유두모양 암종도 감별해야 한다. 먼저 유방의 일차성 유두모양 종양은 세침흡인검사 소견만으로는 양성과 악성을 감별하기 어렵다. 그러나 세포학적으로 종양세포가 저등급 또는 좀 더 규칙적인 모양의 핵을 가지면서 군집 내부에 미세한 섬유혈관모양의 줄기가 있다면 양성인 유두모양 종양을 시사하며, 이때 슬라이드의 배경에 흩어져 있는 근육상피세포가 진단에 도움이 된다. 유방의 유두암종의 경우 세포밀도가 높아서 많은 유두모양의 종양세포의 군집이 관찰되며, 슬라이드의 배경에 단일 악성 종양 세포들이 흩어져 있다. 이때 종양세포는 분명한 세포학적 이형성을 보이며, 종양 세포의 핵은 빈번하게 중첩된다. 저배율 소견에서는 유두암종의 유두모양 구조는 침윤성 미세유두모양 암종과 유사하게 보인다. 그러나 유두암종은 침윤성 미세유두모양 암종보다 크기가 크고 각지지 않은 비교적 다양한 크기의 분지를 하는 세포의 군집을 형성하며 무엇보다도 중요한 것은 분명한 섬유혈관성 줄기가 관찰된다는 것이다. 침윤성 미세유두모양 암종은 섬유혈관모양의 줄기가 없고 작고 각진 유두 모양에 대부분 분지 형성을 하지 않는다는 점 등이 세포형태학적으로 감별에 도움을 주는 소견이라고 생각한다.

또한 전이성 유두모양의 유방암종 역시 세포학적, 조직학적으로 감별해야 한다. 특히 난소의 유두모양 장액성 암종이 유방으로 전이된 경우 침윤성 미세유두모양 암종과 반드시 감별해야 한다. 이때 난소 종양의 과거력에 대한 환자의 병력과 침윤성 병변 주위에 관상피내암종의 유무가 진단에 도움을 줄 수 있다. 또 난소의 유두모양 장액성 암종에 대해 반응성이 있는 CA-125나 유방암종의 진단에 있어 특이도가 있는 GCDFP-15에 대한 면역조직화학염색이 두 종양의 감별에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

Peterson¹⁰은 미세유두모양 암종의 조직학적 소견에서 격막과 종양세포 군집 사이에 관찰되는 공간을 종양세포가 안팎이 뒤집어진 모양으로 성장한다고 해서 이를 “inside out growth pattern” 이라고 기술했다. Pinder 등¹¹은 이 투명한 공간을 포르말린 고정으로 인한 인공산물로 해석했다. 그러나 Hind 등¹²은 만약 Pinder 등¹¹의 설명처럼 포르말린에 의한 고정 인공산물이란 종양세포 군집 주변에 치밀한 아교질의 기질이 관찰되어야 하겠지만, 침윤성 미세유두모양 암종의 경우 격막 주변은 결합조직증식증과는 달리 느슨하고 스폰지 같은 기질이 특징적인 조직 소견이기 때문에 단순한 고정에 의한 인공산물은 아니라고 설명했다. 또한 Hind 등¹²은 이들 구조가 작은 혈관이나 림프관과 유사해보이지만, 전자현미경 소견에서 혈관 내피세포의 내층이나 바닥판(basal lamina) 등이 확인되지 않기 때문에 혈관 구조는 아니라고 설명했다. 수술 전 동결절편 검사를 시행해서 파라핀 포매 조직과

비교한다면 고정에 의한 인공산물 여부에 대한 검증 을 할 수 있을 것으로 생각되나, 4예 모두 수술 중 동 결절편을 시행하지 않아서 이를 확인할 수는 없었다.

Hind 등¹²은 전체 종양 중 침윤성 미세유두 모양이 차지하는 비율을 20%이하, 21-50%, 51-80% 및 80%이상으로 구분하여 각각 에스트로겐 수용체의 염색 정도를 조사했다. 그 결과 미세유두 모양이 전체 종양의 50%를 넘는 경우 에스트로겐 수용체에 양성으로 나타나는 정도가 미세유두모양이 전체 종양의 50%이하인 경우보다 낮게 나타나긴 했으나 환자의 예후와는 상관관계가 없었다.

결론적으로, 침윤성 미세유두모양 암종은 유방의 일반적인 침윤성 암종에 비해 혈관 침윤과 림프절 전이를 잘 하기 때문에 그 예후가 나쁜 특이형의 침윤성 유방암종으로 분류되어야 한다. 수술 전 유방의 세침흡인 세포검사서 심혈관성 줄기가 없는 작고 각진 세포의 군집이 많이 관찰되면 침윤성 미세유두모양 암종의 가능성을 생각해 볼 수 있으며, 침윤성 미세유두모양 암종이 의심되는 경우 환자의 예후를 고려해서 림프절 절제술 등을 포함하는 보다 적극적인 수술방법을 시행하여 환자의 치료 및 예후에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 이에 저자들은 국내에서는 배 등¹³에 의해 침윤성 미세유두모양 암종의 임상병리학적 특징이 기술된 바 있으나, 세침흡인 세포검사는 국내 문헌에서 첫 보고로 생각되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

1. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1993;6:660-2.
2. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore I, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A prognostic study. *Hum Pathol* 1999;30:1459-63.
3. Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract* 1994;190:668-74.
4. Luna-More S, de los Santos F, Breton JJ, Canadas MA. Estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2, p53, and bcl-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinomas. *Path Res Pract* 1996;192:27-32.
5. Khurana K, Wilbur D, Dawson A. Fine needle aspiration cytology of the invasive micropapillary carcinoma of the breast. A report of two cases. *Acta Cytol* 1997;41:1394-8.
6. Wong S, Cheung H, Tse G. Fine needle aspiration cytology of invasive micropapillary carcinoma of the breast. A case report. *Acta Cytol* 2000;44:1085-9.
7. Kymarasinghe MP, Fernando MS, Sheriffdeen AH, Weerasekera K. Cytohistologic features of invasive micropapillary carcinoma in a young female. *Diagn Cytopathol* 2000;23:196-8.
8. Hatice B, Osman Z, Yildiz E, Metin C, Necmettin O. Fine-needle aspiration biopsy of invasive micropapillary carcinoma of the breast: a report of five cases. *Diagn Cytopathol* 2002;27:214-7.
9. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
10. Peterson JL. Breast carcinoma with an unexpected inside out growth pattern. rotation of polarization associated with angioinvasion. *Path Res Pract* 1993;189:780-3.
11. Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Invasive Carcinoma-Usual Histologic Types. In : Elston CW, Ellis IO, eds. *The Breast. Systemic Pathology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998;322-4.
12. Hind N, Tracy W, Aleodor A, Jyotirmoy D, Volkan A, Daniel V. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:836-41.
13. 배영경, 김동석, 김미진, 이수정. 유방의 침윤성 미세유두상 암종의 병리학적 특징. *대한병리학회지* 1999;33:267-73.