

침샘의 기저양 종양의 세포 진단

울산대학교 서울아산병원 병리과

조 경 자

= Abstract =

Cytologic Diagnosis of Basaloid Neoplasms of Salivary Gland

Kyung-Ja Cho, M.D.

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

Although fine needle aspiration cytology (FNAC) has become one of the primary tools for diagnosing salivary gland lesions, some of these methods continue to confuse pathologists. The most common problems occur so-called basaloid neoplasms. Basal cell adenomas are frequently misdiagnosed as pleomorphic adenomas, and in worse cases, as adenoid cystic carcinomas. The cytologic diagnostic accuracy of basaloid neoplasms could be increased by a better understanding of the histology and the nature of the tumor cells. These are displayed well in aspiration smears. A consideration of differential points on the basis of the epithelial-stromal relationship is offered in this paper.

Key words: Salivary gland, Neoplasm, Basaloid, Fine needle aspiration cytology

논문접수 : 2005년 10월 1일

게재승인 : 2005년 10월 27일

책임저자 : 조 경 자

주 소 : (138-040) 서울시 송파구 풍납동 388-1, 서울아산병원 병리과

전 화 : 02-3010-4545

팩 스 : 02-472-7898

E-mail address : kjc@amc.seoul.kr

침샘의 기저양 종양 (basaloid neoplasm)이란 기저세포샘종 (basal cell adenoma)과 그를 닮는 종양들을 통칭하는 술어로 자주 사용되어 왔으나, 세포학적으로는 Stanley¹가 기술한 ‘small cell epithelial neoplasms of low nuclear grade’의 표현이 좀더 적절할 것 같다. 정상 침샘 조직에 기저세포라는 세포가 없기 때문에 기저세포샘종이라는 용어부터 다소 혼동스러우나, 1991년 및 2005년 salivary gland tumors WHO 분류²에서 monomorphic adenoma 대신 basal cell adenoma의 분류가 지속되고 있음을 고려하여 ‘기저양 종양’을 제목에 적용하였다.

이 범주에는 기저세포샘종(basal cell adenoma), 기저세포샘암종(basal cell adenocarcinoma), 샘낭암종(adenoid cystic carcinoma), 세포충실성 여러형태샘종(cellular pleomorphic adenoma), 세포충실성 근상피종(cellular myoepithelioma) 등이 주로 속하고, 광범위한 감별 진단으로는 털기질종(pilomatricoma), 기저세포암종(basal cell carcinoma), 악성 림프종(malignant lymphoma), 소세포암종(small cell carcinoma), 기저양편평세포암종(basaloid squamous cell carcinoma) 등을 고려할 수 있다.

기저세포샘종 및 샘암종 Basal cell adenoma & adenocarcinoma

기저세포샘종은 중년 여성의 귀밑샘에 호발하는 세포충실성 양성 종양으로서 침샘 종양의 2-7.5%를 차

지한다. 전형적으로 1~3cm 직경의 구형 종괴로 나타나고 두꺼운 피막으로 싸여 있으며 흔히 양성 변화를 동반한다.

현미경적으로 세포 밀도가 매우 높고, 작고 균일하며 세포질이 거의 없는 세포로 구성되어서 1:1 또는 저배율에서 dark blue ball처럼 보인다 (Fig. 1A). 이들 세포들은 밀집되어서 관, 육주, 고형 덩어리 등의 구조물을 이루며 서로 연결되고, 그 사이사이에는 방추세포가 풍부한 기질이 존재한다. 상피 구조물의 가장 자리는 매끈한 모양을 보이고 간혹 핵의 울타리배열을 보이며 기저막으로 기질과 분명히 구별되어 있다 (Fig. 1B). 이는 상피와 기질 성분이 연결되어 이행하는 여러형태샘종과 근본적으로 다른 소견으로서 세포학적 진단에 도움이 된다. 기질의 양은 다양할 수 있고, 대부분의 경우에서 풍부하고 세포 밀도가 높으나 유리질화나 부종을 동반하기도 한다.

상피 세포의 핵은 균일하고 난원형이며, 어둡지만 염색질은 고르고 핵소체도 뚜렷하지 않다. 상피 구조물 내부에는 내강 또는 거짓내강(pseudolumen)이 관찰될 수 있고, 강을 이루는 안쪽 세포들이 더 진하게 혹은 더 호산성으로 보이는 경우가 있다. 이러한 소견은 땀샘 종양에서 관찰되는 현상과 유사하며 상피-근상피세포 구조와는 무관한 것으로 생각된다. 기저세포샘종 및 샘암종은 면역조직화학염색 결과 부분적인 근상피세포 표현형을 보이며, 기질에 연한 세포들에 더 잘 나타나는 경향이 있지만, 증례에 따라 그 양상이 불규칙적이고 염색 강도도 약하다 (Fig. 2).

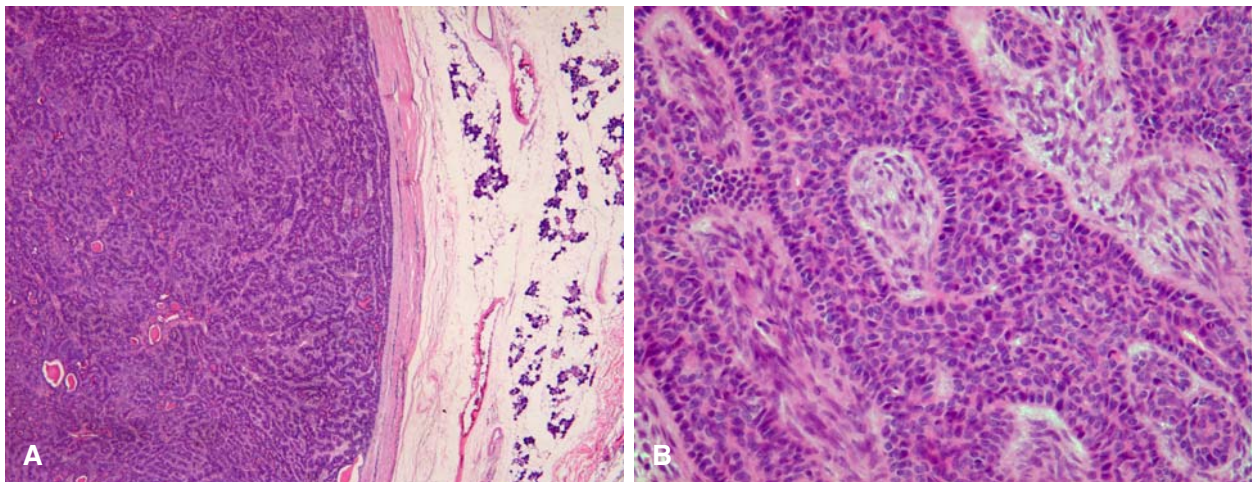


Fig. 1. Basal cell adenoma. (A) Well encapsulated round cellular tumor appears as a small blue ball at scanning. (B) Trabeculae of small uniform cells and intervening stroma are seen. The epithelial cells have little cytoplasm and dark oval nuclei showing palisading at smooth epithelial-stromal interface.

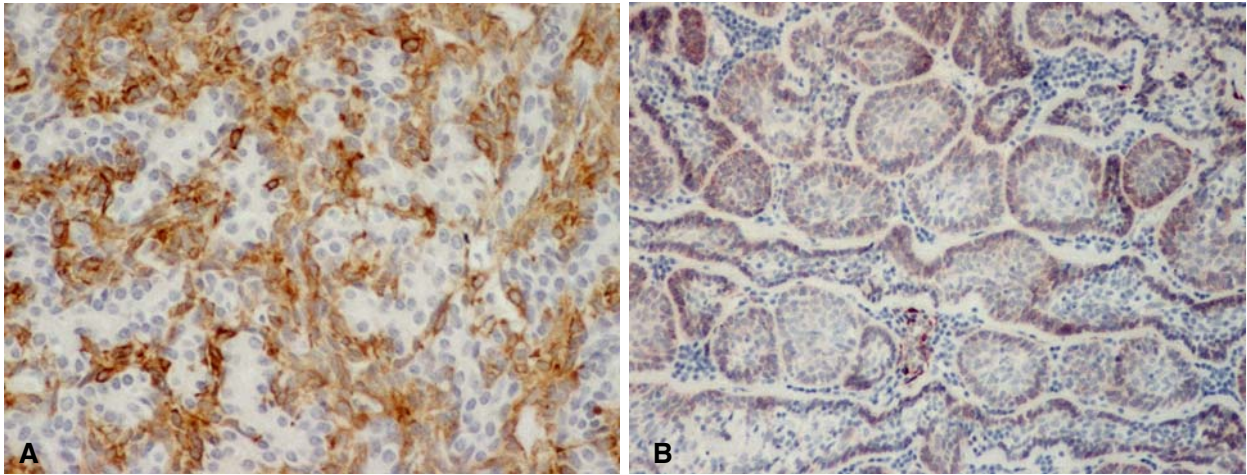


Fig. 2. Immunohistochemistry for myoepithelial marker. Calponin expression in basal cell adenoma (A) and basal cell adenocarcinoma (B) can be seen.

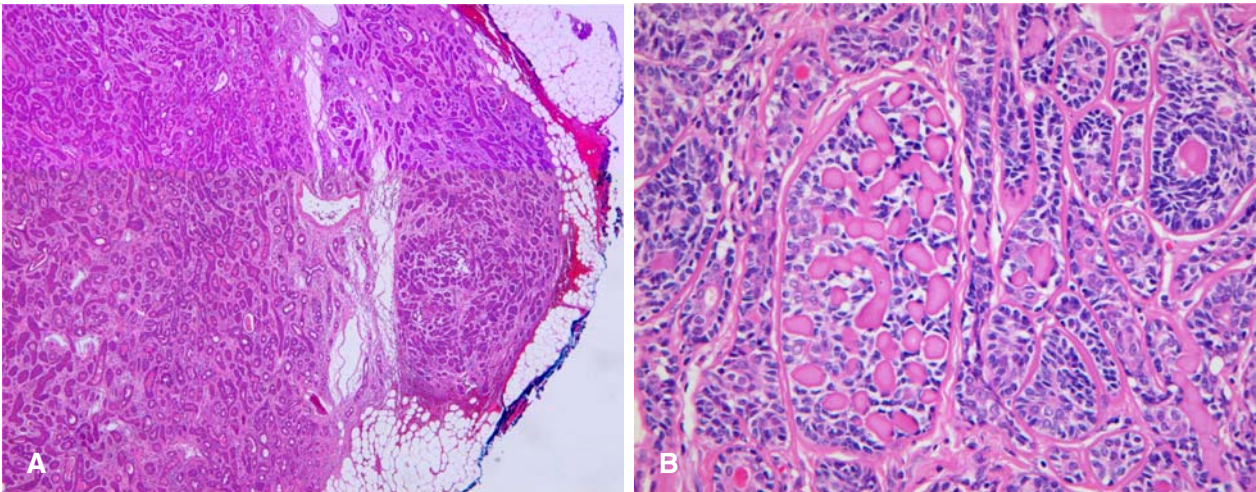


Fig. 3. Basal cell adenocarcinoma. (A) Invasion beyond the capsule is a critical feature for diagnosis of basal cell adenocarcinoma. (B) The cells are slightly larger and rounder than those of adenoma, and frequently show cribriform and solid architectures.

기저세포샘암종은 기저세포샘종과 매우 유사하면서 침윤성 성장 양상을 보이는 종양으로 정의된다(Fig. 3A). 기저세포샘종보다 호발 연령이 높고 남녀 차이는 없으며 주로 귀밑샘에 발생하는 저등급 암종이다. 구성 세포의 비정형성은 미약하며, 필자의 경험으로는 샘종에 비하여 고형 덩어리 및 체모양 구조가 흔하고 상피 구조물들의 모양이 불규칙해지는 경향이 있다(Fig. 3B).

기저세포샘암종은 매우 드문 종양으로 기술되고 있으나, 그 중에는 기저세포샘종 또는 샘낭암종으로 오진되는 증례들이 적지 않을 것으로 사료된다. 1998년부터 7년간의 서울아산병원 경험으로는 침샘 종양 전

체(524예)의 1%, 악성 종양(152예)의 3%를 차지하였고, 그 빈도는 기저세포샘종의 1/5이었다.

세침흡인 세포소견

기저세포샘종 Basal cell adenoma

College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology 중 2005년 발표된 침샘 분야를 보면³ 흥미롭게도 단형성 샘종(monomorphic adenoma)의 오진율이 가장 높게 나

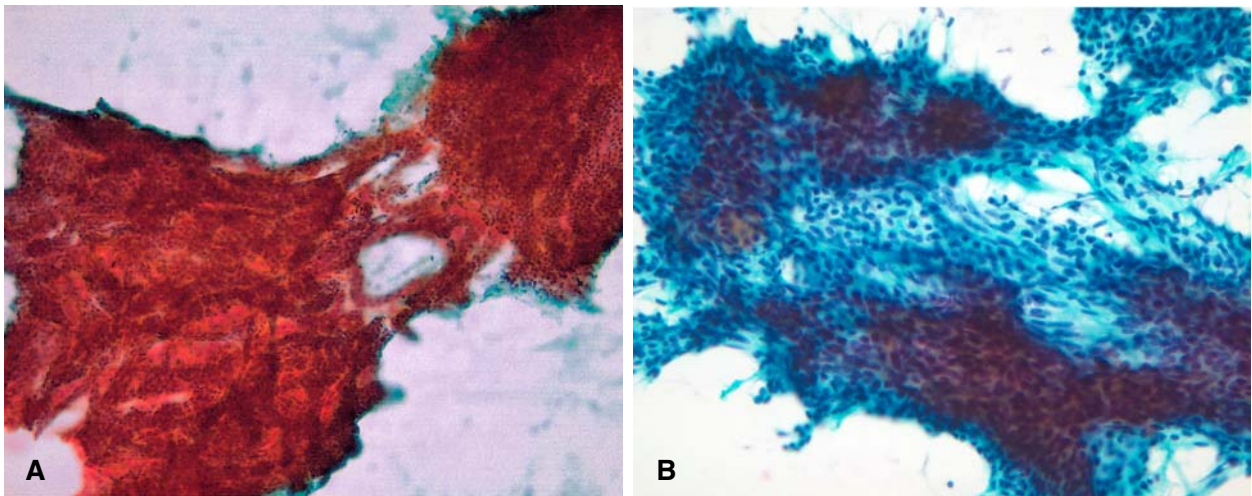


Fig. 4. Basal cell adenoma. (A) Thick tight fragments contain trabeculae of small epithelial cells and intervening fibrous stroma. (B) The nuclei show streaming or palisading, and often appear as two type (dark and light). Nuclear atypia is absent. Epithelial-stroma interface is visible.

와 있다 (위양성을 53%). 이들 대부분은 샘낭암종으로 오인된 증례들이었는데, 서울아산병원 경험에서는 샘낭암종으로 오진된 경우는 8%에 불과하였지만 40%의 증례가 여러형태샘종으로 진단되었다 .

기저세포샘종의 특이적 진단이 세포학적으로 이루어지기 어려운 데에는 그 낮은 빈도로 인한 낮은 의심 지수, 역시 낮은 빈도로 인한 현장 경험 부족, 기술되어 있는 세포학의 결핍 등의 이유가 있다. 기저세포샘종의 흡인 세포학은 그 조직학을 매우 잘 반영하여 특이적인 소견을 보이므로, 조직학의 이해가 세포학적 진단율을 높일 수 있다고 생각한다.

기저세포샘종의 세침흡인 도말은 매우 세포 밀도가 높고, 작고 균일한 세포들의 응집성 군집이 조직 절편처럼 관찰되는데 군집 사이사이에 섬유성 버팀질이 있다. 절편이 대개 매우 입체적이고 조밀해서 세포들의 세부가 잘 보이지 않고 고배율에서도 초점의 미동 조절이 필요하다 (Fig. 4A). 이는 상피세포와 기질 간의 강한 응집력과 입체적 구조 때문으로 생각되며, 다른 종양에서는 관찰되지 않는 특이한 현상이다. 상피세포와 기질 간은 뚜렷이 구별되어 여러형태샘종과 대비된다. 구성 세포는 조직학적 소견처럼 세포질이 적고 난원형의 핵을 가졌으며, 간혹 두 가지 세포 유형으로 보이기도 하고 줄지어 혹은 나란히 배열하는 극성 (polarity)을 보인다 (Fig. 4B).

기저세포샘종에 관하여 비교적 잘 된 문헌상 기술 중 ‘intricate interdigitation of epithelial cells with fibrillary connective tissue’¹ trabecular or “jigsaw-puzzle”

configuration⁴ 등은 상피 성분과 함께 기질 성분의 존재를 간접적으로 시사하는 표현인데, 아쉽게도 더 구체적인 기술은 없었다.

낭성 변화를 동반한 기저세포샘종은 탐식세포 등 낭성 배경을 보이며, 낭성 부분만이 흡인되었다면 비특이적 낭성 병태로 진단될 수도 있다(서울아산병원 경험의 30%).

기저세포샘암종 Basal cell adenocarcinoma

기저세포샘암종의 세포학적 소견은 기저세포샘종과 유사하지만 세포 이형성, 분명한 핵소체, 세포분열 소견 등이 관찰된다고 기술된 바 있다^{4,6}.

필자의 경험으로는 이 두 종양 간에 세포 비정형성 차이는 오히려 미미하고, 전반적인 분위기가 다르게 보인다. 이 두 종양은 조직학적으로보다 오히려 세포학적으로 더 다르게 보이며 이는 상피세포들의 응집력과 기질과의 관계때문일 것으로 생각한다.

기저세포샘암종에서도 샘종의 경우처럼 작고 균일한 응집성 상피 세포 집단이 관찰되나, 기질과의 접착성이 떨어져서 상피 세포만의 불규칙한 집단도 다수 나타나고, 구조물들이 샘종만큼 입체적이거나 조밀하지 않다 (Fig. 5A). 세포가 샘종보다 크고 둥근 경향이 있고, 세포 배열에서의 극성이 소실되며, 두가지 세포 유형도 뚜렷하지 않다 (Fig. 5B). 체모양 배열의 군집을 보이는 경우, 샘낭암종과의 구별이 어려워진다 (Fig. 6A). 도움이 되는 감별점으로 후자는 세포가 좁

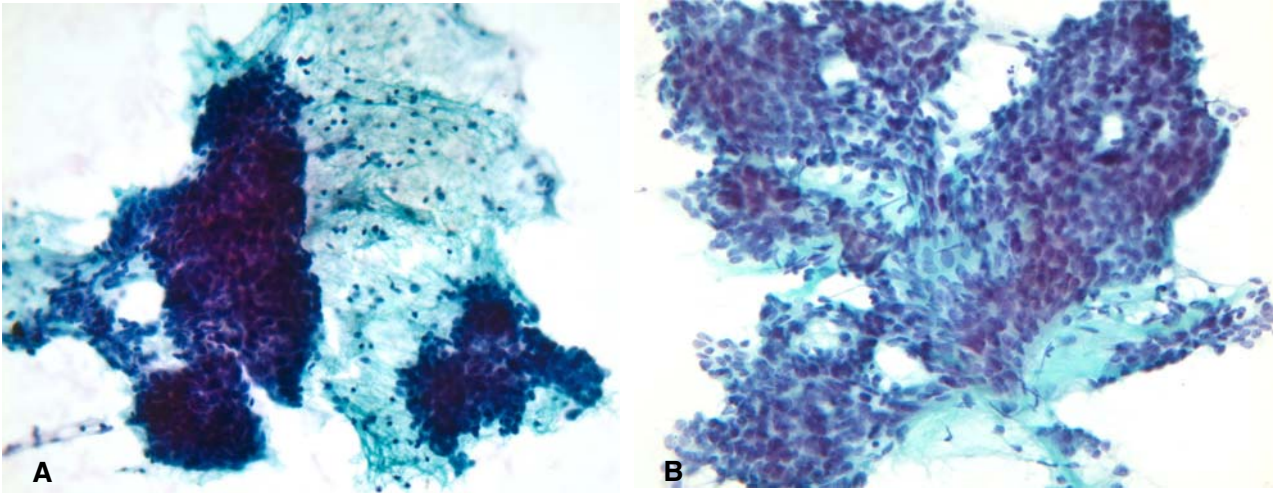


Fig. 5. Basal cell adenocarcinoma. (A) Tight irregular clusters of small uniform cells are seen without stromal components. (B) The cells show minimal nuclear atypia, loosened texture and loss of palisading at interface.

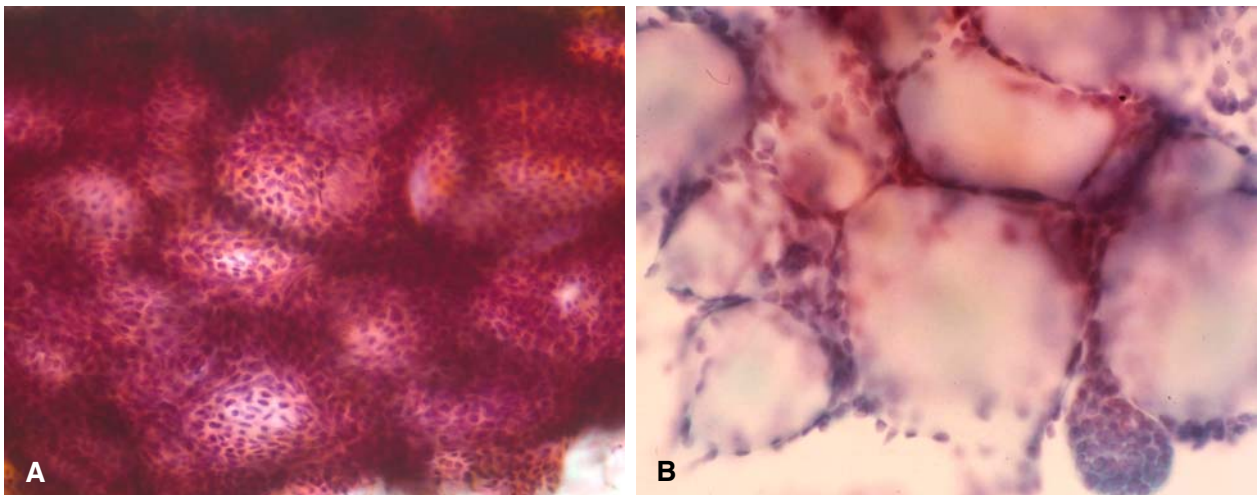


Fig. 6. Differential Points of cribriform pattern between basal cell adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma. (A) Cribriform pattern of basal cell adenocarcinoma, resembles adenoid cystic carcinoma. The nuclei are elongate and streaming. (B) Cribriform pattern of adenoid cystic carcinoma shows sharply margined myxohyaline globules.

더 크고 둥글며 극성이 전혀 없고, 응집성이 느슨하며 매끈한 경계를 가지는 acellular myxohyaline globule을 뚜렷이 보인다 (Fig. 6B). 그리고 도말의 다른 부위를 잘 관찰하여 상피 세포 집단에 연결된 기질 성분을 확인한다면 기저세포샘암종의 진단에 더 접근할 수 있다.

샘낭암종 Adenoid cystic carcinoma

샘낭암종이 뚜렷한 체모양 없이 작고 균일한 세포 집단으로 도말되면 기저세포종양과 혼동될 수 있다.

그러나 샘낭암종의 구조물들은 기저세포종양보다 세포 간격이 넓고, 단단한 3차원 덩어리보다 느슨한 응집 구조를 보이며 기질 세포를 함유하고 있지 않다 (Fig. 7A). 구성 세포는 기저세포종양보다 둥글고 크며 극성이 전혀 없이 모자이크처럼 배열되어 있다. 핵을 면밀히 관찰하면 경도의 그러나 확실한 비정형성이 있어서 핵막의 불규칙성, 거친 염색질 및 작지만 분명한 핵소체를 볼 수 있다 (Fig. 7B).

Hara 등⁷은 샘낭암종의 세포학적 진단 척도로서 'broad intercellular space and adhesive clusters; green, granular/cobwebby cytoplasm with translucent inter-

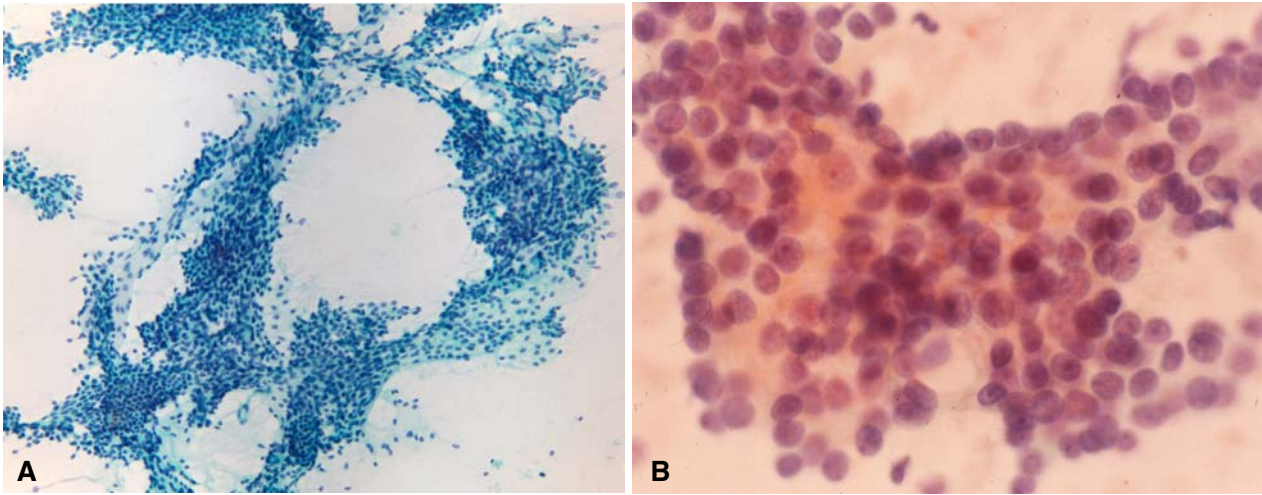


Fig. 7. Adenoid cystic carcinoma. (A) Cellular smear of adenoid cystic carcinoma, resembles basal cell neoplasm. The clusters are loose and lack stromal components. (B) The nuclei of adenoid cystic carcinoma manifest mild but unequivocal atypia and total loss of polarity.

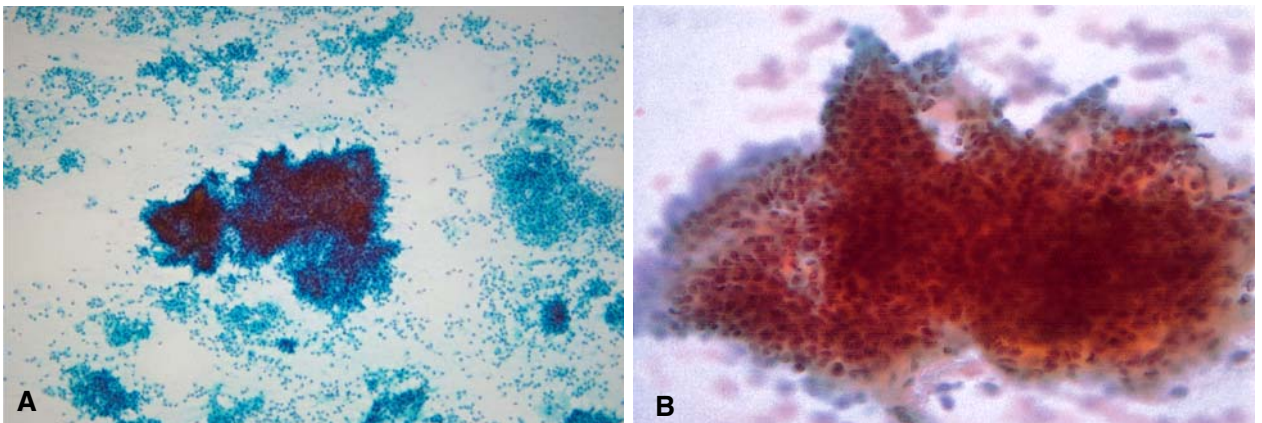


Fig. 8. Cellular pleomorphic adenoma. (A) Cellular smear with numerous scattered individual cells is seen. (B) The cells have some cytoplasm and bursting appearance at periphery. Sharply demarcated stromal components are absent.

cellular matrix with Papanicolaou staining; coarse chromatin with little nuclear clearing; indistinct and partially distinct nucleoli; small nucleoli; broad, smooth margin space' 등의 17가지 척도를 대상으로 점수를 부여한 결과 기저세포샘종 등과의 감별진단에 도움이 되었다고 보고하였는데, 그 척도가 복잡하고 객관성이 결여되어 실용적인 적용에는 다소 어려움이 있는 연구 결과로 보인다.

**세포충실성 여러형태샘종
Cellular pleomorphic adenoma**

Elsheikh & Bernacki⁸는 대부분의 경우에서 흡인 세

포학적으로 기저세포종양과 세포충실성 여러형태샘종을 구별할 수 있다고 기술하였고, 필자도 동감이다.

세포충실성 여러형태샘종은 세포 밀도가 높아보여도 구조물들의 응집성이 느슨하고 배경에 많은 개별 세포를 동반한다 (Fig. 8A). 세포들은 자세히 보면 어느 정도 세포질을 갖춘 중간 크기이고, 핵은 원형 또는 난원형으로 고운 염색질을 보이며 배열에 질서가 없다. 상피 구조물들은 중심에 세포가 밀집되고 바깥으로 분지하는 모습을 흔히 보이며, 가장자리가 보풀거리며 (fuzzy) 근상피세포 또는 기질세포로 이행하여 퍼지는 햇살('sunburst') 모양을 보인다 (Fig. 8B). 흡어진 날개의 형질세포모양 세포들을 확인함은 여러형태샘종의 진단에 매우 도움이 된다.

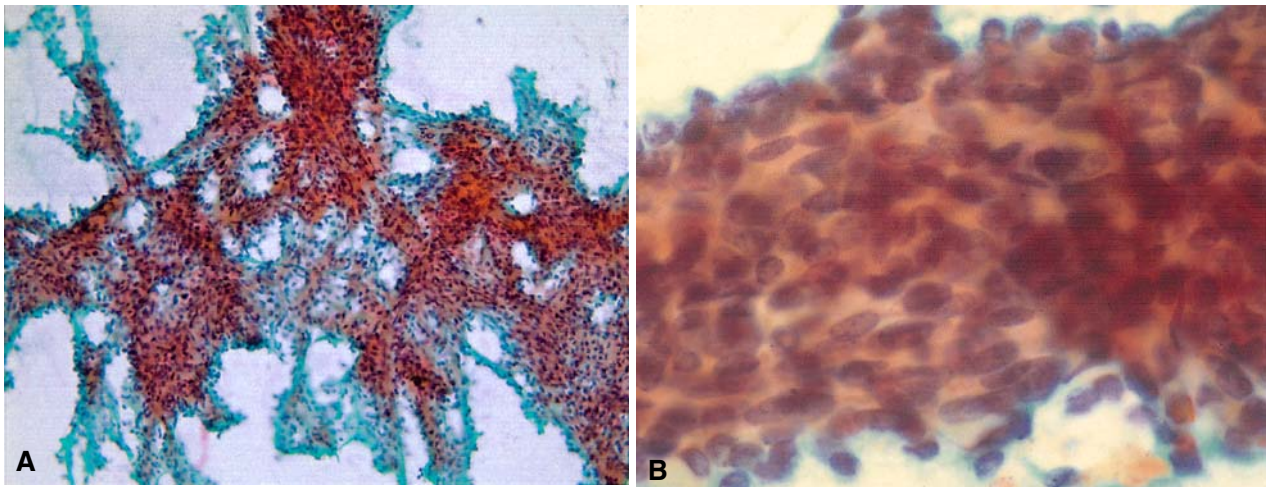


Fig. 9. Cellular myoepithelioma. (A) Long branching clusters of small ovoid cells are intermixed with myxohyaline substances. (B) Spindled nuclei parallel to long axis of the clusters are reminiscent of mesenchymal tumors.

세포충실성 근상피종 Cellular myoepithelioma

근상피종을 세포학적 소견만으로 진단함은 쉽지 않으나,⁹ 세포학적으로도 기저세포종양, 샘낭암종 및 여러형태샘종과 구별되는 점이 있다. 근상피종은 주로 미만성 세포 배열로 구성되므로, 상피모양 구조물이 없이 난원형, 방추형 또는 형질세포모양 세포들의 분

지하는 군집으로 도달된다 (Fig. 9A). 군집의 세포밀도는 기저세포종양보다 느슨하고, 세포들이 군집의 장축에 평행하게 배열하여 상피 종양보다는 간질 종양을 연상시키며, 사이사이에 기저막 성분이 혼합되어 있다 (Fig. 9B).

이상의 감별 진단점을 표 1에 요약하였다.

Table 1. Cytologic differential points of basaloid neoplasms of salivary gland

	BCA	BCADC	ACC	CPA	CME
Structures	Cohesive clusters with juxtaposed fibrous stroma	Cohesive clusters with or without stroma	Loose clusters, sheets & cylinders	Loosely cohesive sheets & isolated cells	Clusters with intermixed basal lamina
Architecture	Trabecular/solid "Jigsaw-puzzle"-like	Trabecular/solid /cribriform "Filiform"	Solid/cribriform Sieve-like	Arborizing "Sunburst" appearance	Branching Fibrillary
Cells	Small uniform dark cells, often two cell types	Small uniform dark cells with minimal atypia	Small round hyperchromatic cells	Medium-sized plasmacytoid /spindle	Medium-sized plasmacytoid /spindle
Nuclei	Oval to elongate with polarity	Oval to elongate with or without polarity	Round to angulated with prominent nucleoli & no polarity	Round to oval & bland	Oval to elongate & bland
Stroma/ECM	Fibrous, often hyalinized stroma Sharp demarcation from epithelial cluster	With or without fibrous, often hyalinized stroma	No stromal tissue Myxohyaline globules	Myxochondroid Smooth transition with epithelial components	Intercellular myxohyaline substances

BCA: basal cell adenoma, BCADC: basal cell adenocarcinoma, ACC: adenoid cystic carcinoma, CPA: cellular pleomorphic adenoma, CME: cellular myoepithelioma, ECM: extracellular matrix

참 고 문 헌

1. Stanley MW. Selected problems in fine needle aspiration of head and neck masses. *Mod Pathol* 2002;15:342-50.
2. World Health Organization classification of tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (ed). Lyon: IARC Press, 2005.
3. Hughes JH, Volk EE, Wilbur DC; Cytopathology Resource Committee, College of American Pathologists. Pitfalls in salivary gland fine-needle aspiration cytology: lessons from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:26-31.
4. Tawfik O, Tsue T, Pantazis C, Nuckols D, Younes S, Webb P. Salivary gland neoplasms with basaloid cell features: report of two cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1999;21:46-50.
5. Tse GM, To EW, Yuen EH, Chen M. Basal cell adenocarcinoma of the salivary gland: report of a case with morphology on fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2001;45:775-8.
6. Pisharodi LR. Basal cell adenocarcinoma of the salivary gland. Diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Am J Clin Pathol* 1995;103:603-8.
7. Hara H, Oyama T, Suda K. New criteria for cytologic diagnosis of adenoid cystic carcinoma. *Acta Cytol* 2005; 49:43-50.
8. Elsheikh TM, Bernacki EG. Fine needle aspiration cytology of cellular pleomorphic adenoma. *Acta Cytol* 1996;40:1165-75.
9. Kumar PV, Sobhani SA, Monabati A, Hashemi SB, Eghtadari F, Hamidi SA. Myoepithelioma of the salivary glands. Fine needle aspiration biopsy findings. *Acta Cytol* 2004;48:302-8.