

유방의 세침흡인 세포검사 -악성 병변의 일반적인 세포 소견-

부산대학교 의학전문대학원 병리학 교실

김 지 연

General Cytological Characters of Malignant Breast Lesions

Jee Yeon Kim M.D.

Department of Pathology, School of Medicine,
Pusan National University, Busan, Korea

논문접수 : 2007 년 7월 30일
게재승인 : 2007 년 9월 15일

책임저자 : 김 지 연
주 소 : (602-739) 부산시 서구 아미동 1가 10번지,
부산대학교 의학전문대학원 병리학 교실
전 화 : 051-240-7714
팩 스 : 051-242-7422
E-mail address: jeykim@pusan.ac.kr

Fine needle aspiration (FNA) cytology of breast disease is recognized to be highly accurate and cost effective, especially when this is used in combination with clinical examination and imaging as part of a triple approach. A probabilistic/categorical approach is used for the classification of breast FNA specimens. Criteria are defined from the perspective of the likelihood of making a definitive diagnosis of cancer on excision. This approach is an accurate way of classifying breast FNA specimens, and this can be reliably applied regardless of the level of experience of the pathologist for interpreting the case. When a definitive diagnosis of malignancy is made, the next step is to determining the specific histologic types of the malignancy according to their cytological features. In order to make an accurate diagnosis of carcinoma and for correct typing a tumor, an adequate, correctly sampled aspirate without any other artifacts is required.

(Korean J Cytopathol 2007;8(2):100-111)

Key Words : Malignant, Breast, FNA cytology

서 론

유방의 세침흡인 세포검사는 진단이 빠르고 정확하며, 검사비가 낮고, 부작용이 별로 없다는 장점들이 있어서, 현재 많이 이용되고 있는 검사법이다.^{1,4} 우리나라에서는 1980년대부터 시작되어 지금은 많은 병원에서 검사가 시행되고 있다. 특히 임상소견, 유방촬영술 및 세침흡인 세포검사를 “triple test”라고 하여 이들 세 검사를 종합하여 암종으로 진단되면 동결절편을 생략하고 수술을 해도 된다는 보고도 있다.⁵ 최근에는 유방암을 진단할 때 세침흡인 세포검사대신 침생검 (core needle biopsy)으로 대체되고 있는 추세이긴 하지만, 유방암 환자의 재발 또는 전이의 유무와 치료에 대한 효과를 판정할 때에는 여전히 가장 우수

하고 효과적인 검사방법으로 사용되고 있다.

유방의 세침흡인 세포검사를 보고하는 양식은 병원마다 다르고, 병리의사가 증례를 판독한 경험에 따라 진단의 정확도가 다르다는 단점이 있다. 따라서 여러 연구자들이 세포검사의 결과를 범주(category)로 나누어 보고하는 양식을 제안하였다.⁶⁻¹⁰ Wang과 Ducatman¹⁰이 제안한 확률적 접근(probabilistic approach)은 조직에서 암종이 확인되는 확률에 따라 각 범주를 분류하였고, 각 범주에 대한 세포학적 진단기준을 잘 기술하였다. 따라서 비교적 경험적은 병리의사라 해도 쉽게 진단이 가능하도록 하였다. 범주의 분류를 이용한 진단 후 구체적인 진단명과 아형, 가능하다면 핵등급을 언급하는 것이 좋다. 기관에 따라서는 세침흡인 세포검사를 이용한 예후인자들에 대한 보고를 함

게 하는 곳도 있다.¹¹

본문에서는 유방암을 진단하는 세포학적 진단기준과 여러 유형의 암종에 대한 세포학적 특징을 살펴보고자 한다.

본 론

진단적 접근

Wang과 Dacatman¹⁰은 4가지 엄격한 세포학적 진단기준에 의거하여 4가지의 범주로 나누는 확률적 접근을 적용하여 진단하는 방법을 제안하였다 (Table 1). 그 범주는 “악성(positive for carcinoma)”, “악성의심병변(suspicious for carcinoma)”, “비정형성 병변(atypical)” 그리고 “상피증식성 병변(epithelial proliferative lesion)”의 4가지이며, 각 범주별로 조직검사를 시행했을 때 악성종양을 발견할 수 있는 확률은 100%, 80~90%, 20~30% 그리고 0%이다. 이 방법은 세침흡인 세포검사를 시행하고 판독하는 병리의사의 경험에 크게 영향을 받지 않고 정확히 진단할 수 있는 것이 장점으로 알려져 있다.^{12,13}

DIAGNOSTIC CRITERIA

1. 세포밀도의 증가 (Hypercellularity)

“세포밀도의 증가(hypercellularity)”란 종양성 변화를 의미하며 암종을 확진하기 위해 필요한 소견이지만 다소 주관적인 기준이다. 암종을 진단하기 위한 양적인 지표로서 세포가 풍부하게 관찰되는 것을 말한다 (Fig. 1A). 군집을 이루고 있는 세포들은 밀집되어 있거나 겹쳐져서 3차원적인 구조를 보이는 경우가 많고 (Fig. 1B), 때로는 느슨하게 배열하거나 개별세포들로 관찰될 수도 있다.¹⁴

그러나 섬유샘종(fibroadenoma), 유두종(papilloma), 그리고 관내 상피 증식(epithelial hyperplasia)과 같은 병변은 양성이지만 세포밀도는 높게 관찰될 수 있어서 주의가 필요하다. 그와는 반대로 악성 종양이지만 세포성분이 희박할 수 있는데 세침흡인 과정의 기술상의 문제(poor technique), 경화성 병변, 괴사 또는 낭성 변화(cystic degeneration), 또는 종양의 크기가 작은 경우가 있다.

2. 비정형성 세포(Cytologic atypia)

“비정형성 세포(cytologic atypia)”는 악성종양을 진단하는데 필요한 질적인 지표로서 세포학적으로 악성의 소견을 보이며, 핵/세포질 비가 증가되거나 핵이 편재되는 소견 (markedly eccentrically located nucleus) 중 한가지는 반드시 관찰되어야 한다 (Fig. 1C). 세포의 모양이 다양하고 (pleomorphism), 핵이 커지고 (nuclear enlargement), 핵막이 불규칙하게 관찰되고 (irregular nuclear border), 비정상적 염색질 양상 (abnormal chromatin), 비정상적인 핵소체 (abnormal nucleoli), 비정상적 세포분열 (abnormal mitoses) 등이 관찰된다. 그 외 악성을 시사하지만 진단적이지 않은 소견으로 괴사 (necrosis), 핵내 봉입체 (intracellular inclusions), 그리고 근상피세포의 부재 (lack of myoepithelial cells) 등을 포함한다.

핵이 커지고 다형성을 보이는 양상은 Diff-Quick 염색에서 더 선명하게 나타나며, 적혈구 크기의 2배 이상 증가 시 악성을 의심해보아야 하며 4배 이상까지도 증가할 수 있다. 불규칙한 핵막은 Papanicolaou 염색에서 잘 나타난다. 세포질내 미세강 (ICL: intracytoplasmic lumen)은 유방암의 진단에 중요한 소견이며 단순한 세포질내 공포 (cytoplasmic vacuolation)와는 감별해야 한다.¹⁵ ICL은 두터운 세포질과 경계가 명확하고 중앙부위에 농축된 점액들이 두꺼워진 부분이 있어서 마치 표적과 같은 형태를 보인다. ICL은 유방암의 20%에서 관찰이 되지만,¹⁶ 양성 병변에서

Table 1. A probabilistic approach to diagnosis of carcinoma

Diagnostic categories	Probability of malignancy in histologic diagnosis	Diagnostic criteria
Positive for carcinoma	100%	Hypercellularity + Cellular atypia + Dyshesion + Single cellular population
Suspicious for carcinoma	80 ~ 90%	Hypercellularity, cellular atypia, dyshesion or single cellular population 중 3가지 기준을 만족할 경우
Atypical	20 ~ 30%	Hypercellularity, cellular atypia, dyshesion or single cellular population 중 2가지 기준을 만족할 경우
Epithelial proliferative lesion	0%	None of the cytologic features

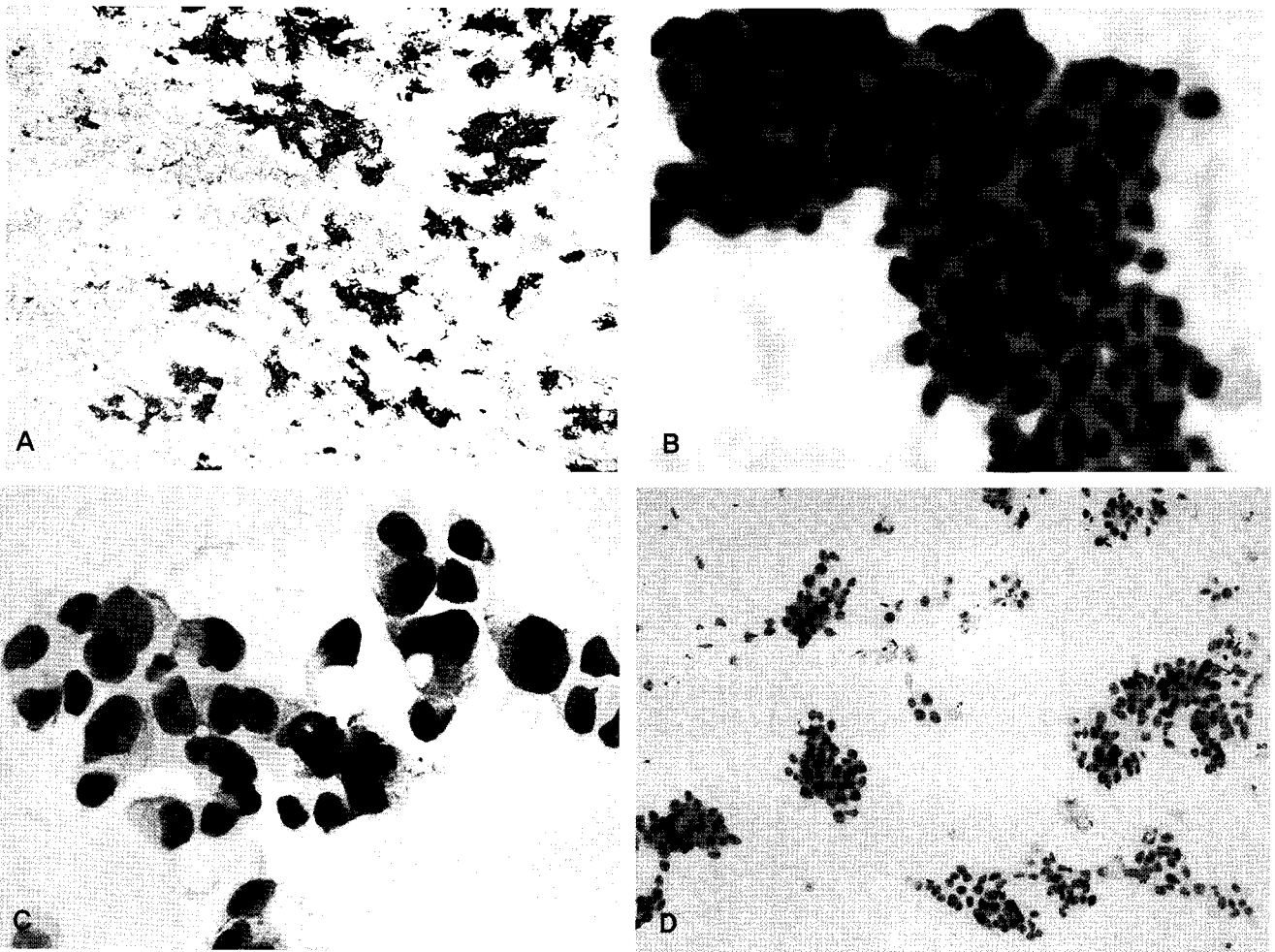


Fig. 1. Positive for carcinoma (ductal carcinoma). (A) The smear is hypercellular with necrotic background. (H&E). (B) A three-dimensional clusters of crowded tumor cells is seen. (H&E). (C) The tumor cells show increased nucleus/cytoplasmic ratio, pleomorphism and eccentrically placed nuclei. (H&E). (D) Tumor cells are arranged in loosely cohesive groups or single cells. (H&E).

는 1% 미만에서 관찰이 된다. 따라서 일반적인 염색에서 ICL이 관찰되면 악성 종양을 의심해야 한다.¹⁷ 드물게 비정형 소엽성 증식이나 양성 아포크린 화생이 있는 경우도 ICL을 볼 수 있다. 배경에 양극성의 나핵 (naked bipolar cell)이 있을 경우는 상피세포들의 형태를 잘 관찰해야 하고, 쉽게 악성으로 진단해서는 안된다.

아포크린 화생, 섬유샘종, 수유샘종(lactating adenoma) 또는 지방 괴사는 양성 병변이지만 비정형 세포를 보일 수 있는 경우로 주의해야 한다. 반면에 악성종양이지만 핵의 모양이 비교적 일정하고 암전해 보이는 경우는 침윤성 소엽성 암종(invasive lobular carcinoma), 관상암종(tubular carcinoma), 유두상 암종(papillary carcinoma), 점액성 암종(mucinous carcinoma), 소세포 관세포 암종(small cell ductal carcinoma) 등이 있다.

3. 느슨한 세포집단(Dyshesion)

“느슨한 세포집단(cellular dyshesion)”은 세포들이 균 집으로 배열하지만 응집력이 떨어져 있거나(loosely cohesive epithelial cells), 따로 떨어진 개별 세포들(single epithelial cells)을 의미한다 (Fig. 1D). 그러나 개별 세포들이 상피성인지 기질에서 유래한 것인지를 감별해야 하며, 때로는 결정하기가 어려울 수도 있다. 특히 Thin prep 검체에서 세포질이 풍부한 기질세포는 상피세포로 오인될 수 있고, 섬유샘종은 Thin prep에서 개별 세포로 보일 수 있다. 하지만 대부분 기질세포들은 양극성 세포의 나핵으로 관찰이 되므로 감별이 가능하다. 악성 종양이지만 점액성 암종, 유두상 암종, 관상 암종에서는 개별 세포를 관찰하기 어렵다.

4. 단일 세포 성분(Single cellular population)

비정형 상피세포들로만 도말이 되어있다는 것을 뜻하며, 양성 세포들과 비정형 세포들이 혼합되어 도말되지 않은 상태를 말한다. 또한 양극성 세포가 배경에서 관찰되는 경우도 단일세포성분이라고 할 수 없다.

DIAGNOSTIC CATEGORIES

1. 악성 (Positive for carcinoma)

“세포밀도의 증가(hypercellularity)”, “비정형 세포 (cytologic atypia)”, “느슨한 세포집단(dyshesion)” 그리고 “단일 세포 성분(single cellular population)”의 기준을 모두 다 만족할 경우 “악성(positive for carcinoma)”으로 보고한다 (Fig. 1).¹⁰ 조직검사에서 악성으로 확진 될 확률은 100%이다. 악성의 진단 기준에 부합되면, 조직학적 유형을 결정하여 진단지에 보고한다. 그러나 이 범주의 진단을 하려면, 반드시 보존이 잘 된 도말에서만 판독을 해야 하며, 특히 공기에 건조되거나 변성이 심한 도말에서는 악성 진단을 하면 안된다.

2. 악성 의심 병변(Suspicious for carcinoma)

“세포밀도의 증가(hypercellularity)”, “비정형 세포 (cytologic atypia)”, “느슨한 세포집단(dyshesion)” 그리고 “단일종류의 세포구성(single cellular population)”의 기준 중 3가지가 일치할 경우는 “악성 의심 병변(suspicious for carcinoma)”으로 보고한다. 조직검사에서 악성으로 진단될 확률은 80~90%로 높지만, 양성 병변도 이 범주에 들어갈 수 있다는 사실을 알아야 한다.

3. 비정형성 병변

(Epithelial proliferative lesion with atypia)

검체의 세포성분이 풍부하며 많은 상피세포가 군집을 이루어 중첩된 상태로 밀집된 배열을 보이고, 암종으로 진단할 수 있는 세포학적 특징 (예; cellular dyshesion, cytologic atypia or one cell population) 중 하나가 존재한다면 이 범주로 분류할 수 있다. 조직검사에서 악성이 나올 확률은 20~30%로 대부분은 양성 병변일 가능성이 높다.

4. 세포증식성 병변

(Epithelial proliferative lesion without atypia)

도말 표본의 세포밀도는 높지만 군집을 이루는 상피세포가 겹치거나 밀집되어 있지 않고 근상피세포가 분명히 관찰되며 악성 종양의 세포학적 특징이 관찰되지 않는 경우를 뜻하며, 조직검사에서 악성이 나올 확률은 없다(0%). 섬유샘종이 이 범주에 속한다.

5. 비특이성 병변(Unremarkable)

악성 종양으로 진단할 수 있는 세포학적 진단기준 모두가 관찰되지 않을 경우이다. 아포크린 화생 세포, 양성 관 세포 증식 등으로 진단을 서술할 수 있다. 또 주의할 점은 세침흡인 세포검사에서 악성 세포가 없을 경우 “negative for malignancy”라는 용어를 사용하면 안된다. 앞서 기술했듯이 유방 검사는 triple test가 중요하며 임상적, 유방촬영 소견도 뒷받침되어야 하기 때문이다. 즉, 유방 촬영술에서 악성이 의심되나 세포검사에서 악성 세포가 발견되지 않았을 경우는 unremarkable로 진단해야 한다.

악성 종양의 세포학적 특징

1. 일반적 특징

흡인된 종양세포는 3차원의 구조의 군집 또는 응집력이 낮은 세포집단으로 배열하고 있으며 군집의 변연부에서는 세포들이 분리되어 개별세포로 관찰된다.¹⁸ 악성 세포들의 배열양상과는 달리 양성 병변에서는 군집의 변연부에 세포들이 촘촘하지만 판상의 단층배열을 하고 있다. 날개로 떨어진 악성 세포는 진단적 가치가 있으며, 발견되지 않을 때는 악성으로 진단을 하지 않는 것이 좋다. 개별 세포들의 형태는 다양하지만 일반적인 암세포의 핵의 특징, 즉 핵/세포질 비의 변화, 불규칙한 핵의 모양, 농염성, 그리고 다수의 큰 핵소체와 같은 소견을 보인다. 도말 배경에 근상피세포가 없는 것도 중요한 단서이다. 만약 도말에서 근상피세포가 관찰되는데도 악성 종양으로 진단하려면 종양세포들의 형태를 세심하게 살펴야 한다.¹⁹

도말하는 방법에 따라서 종양세포의 크기에는 차이가 있다. 공기에 건조 후 methanol에 고정하여 혈액 검체와 동일한 방법으로 염색된 경우, 종양세포의 크기는 크고, 염색질의 배열이 흐려지고 핵소체가 나타나지 않아서 핵의 상세한 형태에 대해서는 알기 어렵다. 이 방법은 검사 직후 세포를 볼 수 있다는 장점이 있다. 알코올에 고정 후 Pap 염색을 한 경우 세포의 크기는 약 20% 정도 작아 보이

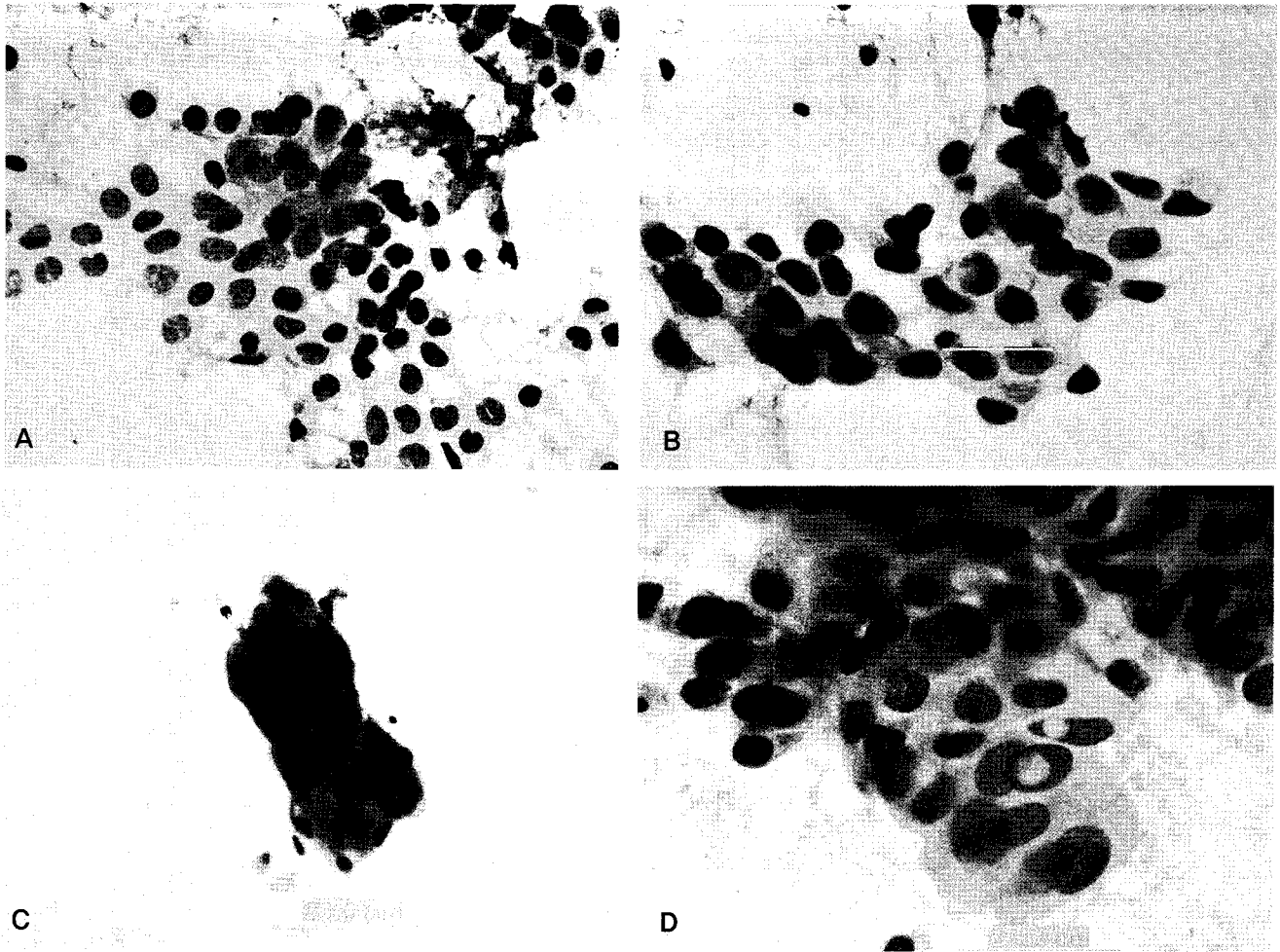


Fig. 2. Ductal carcinoma. (A&B) The malignant cells show coarse chromatin and large, abnormal shaped nucleoli. (Papanicolaou). (C) The tumor cells are arranged in a tight three-dimensional cluster. (H&E). (D) Intranuclear inclusions are seen in tumor cells. (H&E).

지만 핵의 형태는 더 잘 보인다. 염색과정에 시간이 더 많이 소요된다는 단점은 있다.

2. 침윤성 관세포 암종 (infiltrating duct carcinoma)

세포밀도는 높고, 3차원의 중첩된 군집, 느슨한 세포집단 또는 개별 세포로 배열하고 있다. 때때로 일렬중대 (indian file)로 배열하는 것을 볼 수 있지만 소엽상 암종 (lobular carcinoma)에서 더 흔히 관찰된다.

관세포 암종의 세포학적 소견은 종양 등급에 따라 차이가 나며, 등급이 높을수록 진단하기는 쉽다. 세포의 형태는 대부분 원형 또는 타원형이고, 핵은 크기가 크고 모양이 불규칙하며, 염색질은 거친 과립상으로 보이고, 핵소체는 뚜렷하게 관찰된다. 핵은 세포의 한쪽 끝으로 밀려서 큰 형질 세포와 같은 모양을 보이는데 관세포 암종에서 흔히 관찰된다. 세포질에서는 점액 공포가 관찰되며 mucicarmine

Table 2. Summary of cytologic features in ductal carcinoma

Cellular aspirate showing cell dissociation
Pleomorphism in high-grade tumors, monomorphism in low-grade tumors
Nuclear enlargement and irregular nuclear margins
Peripheral placement of nuclei
Abnormal chromatin pattern, nucleoli, and mitoses
Intranuclear inclusions
Intracytoplasmic mucicarmine positive vacuoles

염색에 양성 반응을 보인다 (Fig. 2, Table 2).

배경은 깨끗하거나 약 60%에서 괴사성 배경을 볼 수 있다.²⁰ 약 2/3에서는 미세 석회화를 관찰할 수 있지만 사중체 (psammoma body)는 거의 관찰되지 않는다. 관세포 암종의 80% 정도는 진단에 별 어려움이 없지만 나머지 20% 정도는 아주 분화가 좋은 암으로서 암세포의 크기가 작고

핵의 모양은 일정하다. 특히 염증이 동반되어 있을 때는 판독에 주의해야 한다.

감별진단으로는 핵등급이 낮은 잘 분화된 암종, 유상피 암종 등이 있다.

3. 침윤성 소엽암종 (infiltrating lobular carcinoma)

침윤성 소엽암종은 섬유화가 매우 심하므로 세침흡인 도말에서 세포를 얻기가 어렵고 따라서 진단을 하기도 어렵다.²¹ 도말된 표본은 형태가 균일하며 (monomorphic) 중등도의 세포밀도를 보인다.²² 세포들은 개별 세포 또는 10개 미만의 세포로 구성된 세포군집을 이루며, 거푸집 (molded)을 형성하거나 일렬중대로 배열한다.²³ 응집력이 있는 세포 군집도 관찰은 되지만 3차원의 군집이 발견될 경우는 주로 LCIS를 시사하는 소견이다. 그러나 선방구조 (acini)는 관찰되지 않는다. 세포는 대부분 크기가 작고(8~12um), 각이 지며 (angular outline) 때로는 형질세포와 같은 형태도 보인다. 나핵은 관찰되지 않는다.

핵은 크기가 작고, 둥글거나 각이 지며 세포의 한쪽으로 편재되어 있고 서로 겹치지 않는다 (mold). 핵은 크기와 모양이 거의 일정하며 미세한 과립상의 염색질과 약간의 농염성을 보인다. 1~2개의 작은 핵소체가 관찰되는데 뚜렷하게 보일때도 있다. 그러나 자세히 관찰하면 핵막은 불규칙한 모양을 보여서 악성 종양임을 알 수 있다 (Table 3).

세포질은 양이 적거나 없다. Papanicolaou 염색에서는 세포질이 희미하게 보이고 세포질의 경계는 비교적 잘 관찰된다. 세포질 내 공포는 여러 개의 작은 공포 형태에서부터 세포질 내 미세강 (ICL) 또는 인환세포 형태를 띠기도

Table 3. Summary of cytologic features in lobular carcinoma

Cellular or sparse cellularity
Clusters and single cells
Cells usually small with eccentric nuclei
Nuclei uniform in size but may be irregular
Nucleoli not conspicuous
Intracytoplasmic vacuoles seen in most cases, often with targetoid mucin
Signet ring cells may be present Large cells with abundant cytoplasm in pleomorphic lobular subtype

한다. ICL은 침윤성 소엽성 암종의 약 67~75%에서 관찰되며,²⁴ 가운데 부분이 표적모양과 같이 점액으로 농축되어 표적세포(target cell)이라고도 한다(Fig. 3). 점액은 Diff-Quick 염색에서는 이염성 (pink to magenta)을 보이지만 강도가 약하고, 공기에 건조시킨 May-Grunwald Giemsa 염색에서는 적자색으로 염색이 되어 magenta cell이라고 하며, Papanicolaou 염색에서는 분홍색으로 염색이 된다. 점액분비와 ICL은 소엽성 암종에서 흔히 관찰되는 소견이기는 하지만 특이적인 소견은 아니다. 그러나 관세포 암종에서 보이는 ICL은 세포의 크기가 크다는 점에서 차이가 있다. 침윤성 소엽성 암종에서는 점액분비는 주로 세포내에서 관찰되지만, 관상 암종이나 점액암종에서는 주로 세포 밖에서 관찰된다.

침윤성 소엽성 암종은 세포소견만으로는 소세포 관세포 암종과 감별하기가 어렵다. 즉 작은 세포로 이루어진 관세포 암종 (small cell ductal carcinoma)은 소엽성 암종과 비슷하고, 다형성 소엽성 암종 (pleomorphic lobular carcinoma)

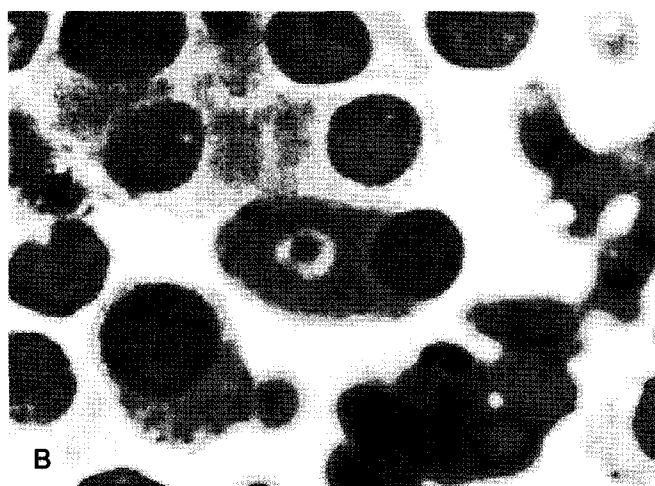
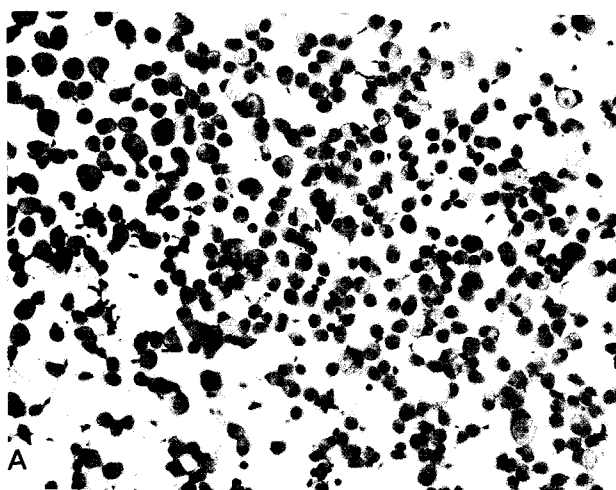


Fig. 3. Lobular carcinoma. (A) Loosely cohesive groups of small tumor cells show plasmacytoid appearance with eccentric nuclei. (Papanicolaou). (B) Abundant intracytoplasmic vacuoles contain a dot of mucin, showing targetoid appearance. (DiffQuick).

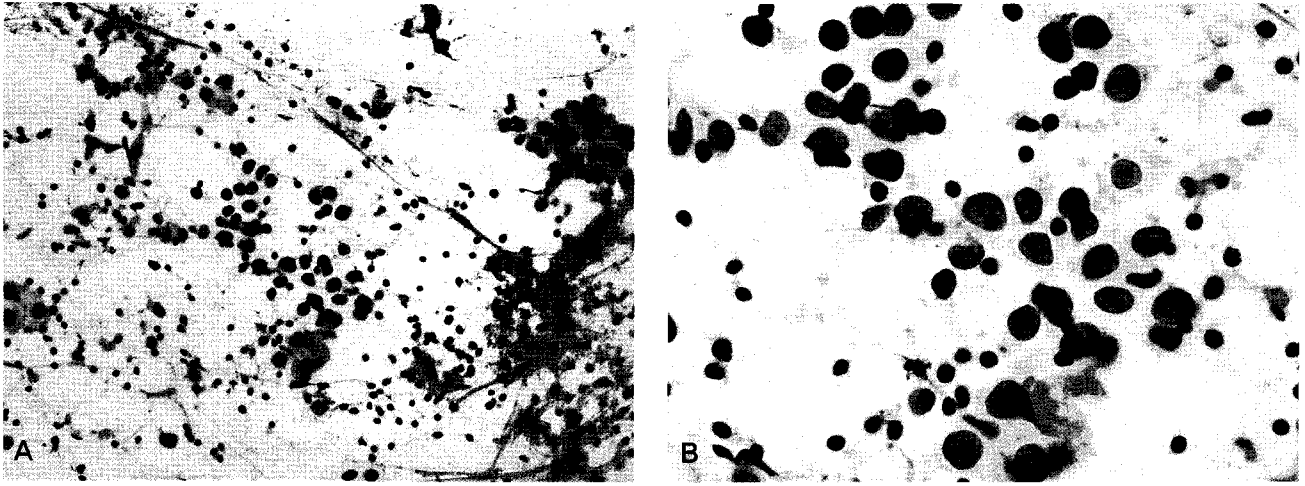


Fig. 4. Medullary carcinoma. (A) Large tumor cells with pale cytoplasm are surrounded by lymphocytes, (Papanicolaou). (B) Large tumor cells with large and irregular nucleoli are seen, (Papanicolaou).

noma)은 관세포 암종과 비슷하기 때문이다. 핵염색질이 거친 과립상이고, 핵의 크기가 $44\mu\text{m}^2$ 이상이고 세포의 크기가 $82\mu\text{m}^2$ 이상이면 관세포 암종을 시사하는 소견이라는 보고가 있다.²² 즉, 개별세포가 많이 관찰되고, 세포의 크기가 작으며, 다형성과 비정형성이 적고, 세포질 내 미세강(ICL)이 관찰되고, 형질세포와 같은 형태가 보인다면 침윤성 소엽성 암종에 가까운 소견이지만 진단적 소견은 아니다.²⁵

Pleomorphic lobular carcinoma는 일반적인 소엽성 암종보다 핵의 크기가 크고 불규칙하며 세포도가 높은 특징을 보인다.

감별진단으로는 관상 암종, 유암종, 악성 림프종, 악성 흑색종 및 섬유낭성 질환이 있다.

4. 수질성 암종(medullary carcinoma)

세포밀도는 높고, 악성 세포의 크기는 크며 불규칙한 형태이다. 종양세포는 개별 세포로 있거나 느슨한 세포 집단으로 도달된다. 샘구조의 분화는 보이지 않고 점액 형성도 없다. 림프구와 형질세포가 풍부하게 관찰되고 (Fig. 4) 림프선상 소체 (lymphoglandular body)가 관찰된다.

핵은 크기가 크고 모양이 불규칙하며 핵막은 불규칙하다. 염색질은 망상 또는 과립상으로 비정상적이고 뚜렷한 핵소체를 가진다. 세포분열이 흔히 관찰되고 비정형 세포 분열도 보인다. 세포질은 부서지기 쉬워서 변형된 나핵이 배경에 도달된다. 세포질이 잘 보존된 세포는 미세한 망상의 세포질과 함께 불분명한 세포 경계로 인하여 세포들의 집단을 형성한다. 종양거대세포, 방추형 세포 또는 편평세

포 화생도 관찰된다. 수질성 암종은 특유의 세포학적 특징으로 인해 악성으로 진단하기에는 어려움이 없지만, 확진은 조직검사에서 수질성 암종의 진단기준에 따라 이루어진다.²⁷

종종 과도한 괴사 또는 낭성 병변이 동반될 수도 있지만 석회화는 잘 보이지 않는다.

감별진단으로는 림프구 침윤이 많은 분화가 좋지 않은 관세포 암종과 림프절에 전이된 분화가 불량한 유방암종이 있다.

5. 점액성 (교질성) 암종 (mucinous carcinoma)

도말 배경에 상당히 풍부한 양의 점액이 관찰되고 암종 세포 집단이 점액 위에 떠 있는 형상으로 관찰되는 것이 특징이다.²⁸ 점액은 Papanicolaou 염색에서는 희미한 청색 또는 분홍색으로, Diff-Quick에서는 이염성을 보이며, Mucicarmine에 양성으로 염색이 된다. 가지를 뺀 모세혈관 구조가 점액사이로 관찰되며, 출혈소는 흔히 관찰되지만 괴사는 없다.

세포 군집은 보통 수십 개의 세포들로 구성되고 세포간 응집력이 비교적 좋고 이차원적 판상, 단단하게 밀착된 3차원적 세포집단 (ball), 또는 선방 (acini) 구조를 보인다. 개별세포들은 관찰되지만 방추형의 나핵은 관찰되지 않는다.

세포들은 크기와 형태가 비슷하며 순해 보인다. 핵은 크기와 형태가 비교적 일정하며 염색질은 미세한 과립상으로 보이고 핵소체는 잘 보이지 않는다. 가끔 크고 비정형적인 세포가 관찰이 되는데 관상-점액성 혼합암종으로 생각해야

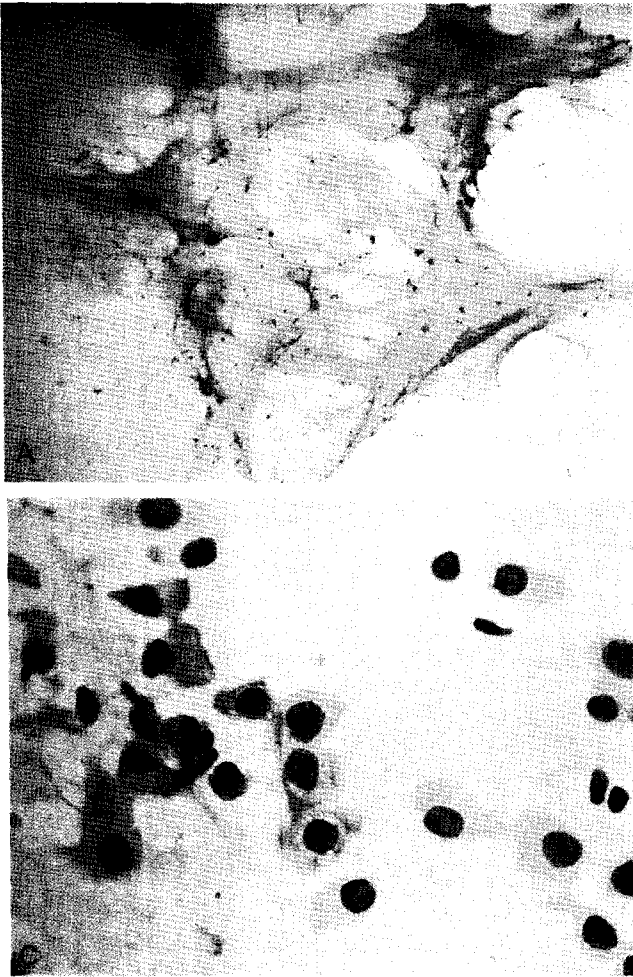


Fig 5. Mucinous carcinoma, (A) A pool of blue mucin is seen, (Papanicolaou), (B) Blood vessels and islands of tumor cells are seen in a background of mucin, (H&E), (C) Scattered single tumor cells show bland-looking, (Papanicolaou).

된다.

감별진단으로는 점액성 배경을 보이는 섬유샘종과 점액류와 같은 낭종, 유두종, 낭성 과분비성 암종 (cystic hypersecretory carcinoma)가 있다. 점액류 낭종 (mucocele-like lesion)은 풍부한 점액과 함께 약간의 상피세포가 보이지만 세포의 모양이 규칙적이고 핵의 비정형성도 없고 개별세포로 잘 나타나지 않으므로 감별할 수 있다.²⁹ 그리고 일반적으로 환자의 나이가 점액성 암종 환자보다 젊고 세포소견이 양성애 가까우므로 조직검사로 확진을 해야 한다. 때로는 점액류 낭종과 점액성 암종이 동반될 수 있다. 낭성 과분비성 암종(cystic hypersecretory carcinoma)은 침윤성 관세포 암종의 특이한 형태로 흡인물은 갑상선을 검사했을 때와 마찬가지로 교질과 유사해서 세포가 거의 없는 액체상태이다.^{30,31} 이 액체는 거품이 있어 보이고 도말시 균열틈새 (crack)가 보이지만 점액과 같은 특징은 보이지 않는다. 세포는 개별 세포, 작은 군집 또는 판상의 구조를 보이지만 균일한 배열을 하고 있다. 핵은 커져있고 1~

2개의 뚜렷한 핵소체가 보이고 세포는 양성애에서부터 악성 세포까지 모양이 다 나타날 수 있다.

6. 아포크린 암종(apocrine carcinoma)

종양세포의 특징은 양성 아포크린 세포에서 보이는 호산성의 과립상 세포질을 가진 큰 종양세포가 관찰이 된다. 양성 아포크린 세포와는 달리 악성 아포크린 세포는 핵이 더 크고 여러 개의 큰 핵소체가 관찰된다. 세포질은 Papanicolaou 염색에서는 분홍에서 회색까지 다양하게 나타나고, Diff-Quick 염색에서는 회색-보라색을 보인다. 어떤 세포에서는 세포질에 PAS양성이면서 큰 세포질 붕입체가 보이는데 이는 용해소체(lysosomal) 기원으로 생각된다. 핵은 둥글고 한쪽으로 치우쳐 있으며 악성 세포의 특징을 가지고 있다. 나핵 종양세포도 관찰되고 조직구와 괴사성 배경이 관찰된다.^{32,33}

감별진단으로는 아포크린 화생을 보이는 양성 병변과, 편평 세포 암종인데 아포크린 암종에서는 세포질이 과립상

이고 한쪽으로 치우친 핵이 관찰되는 반면 편평세포 암종은 두꺼운 세포질과 함께 가운데 위치한 핵으로 감별이 가능하다.

7. 관상암종(tubular carcinoma)

세포밀도는 비교적 높지만 일반적인 악성 종양보다는 낮다. 대부분의 악성 종양과는 달리 응집력이 좋은 3차원의 군집들이 대부분 관찰된다. 개별세포는 가끔씩 관찰된다. 개별세포가 많이 관찰될 경우는 분화가 좋은 침윤성 관세포 암종의 가능성을 의심해야 한다.

관상 암종의 특징적인 형태는 중앙에 중심 또는 내강을 가지는 관상 구조로서, 50~90%에서 관찰된다. 관의 구조는 각이 저 있으며 비틀려 있기도 하다.³⁴ 또 하나의 특징적인 형태는 화살표 머리와 같은 형태의 샘구조를 보인다.³⁵

세포는 잘 분화된 암종의 특징을 가지며 종양 세포들은 순하게 보인다. 핵은 모양과 크기가 거의 비슷하며, 염색질은 미세한 과립상이고 핵소체는 작다. 약 반수에서 불규칙한 핵막이 관찰되어 악성임을 시사한다. 세포질내 미세강(ICL)도 관찰되어 악성임을 시사한다. 부분적으로 중등도의 비정형성을 보이는 경우가 1/3 정도 있어서 악성의 진단을 쉽게 내릴수 있지만 확진은 조직검사를 해야한다.

방추형의 나핵은 드물게 발견되거나 없지만 1/3 정도에서는 관찰된다. 괴사는 거의 관찰되지 않는다. 세포의 응집력이 좋고, 개별세포가 거의 없고, 방추형의 나핵이 관찰되고 세포 소견으로도 양성에 더 가까운 소견을 보여서 세포 진단만으로는 악성 진단을 내리기 어려워 위음성의 대표적인 예로 알려져 있다.

감별해야 할 병변으로는 섬유선종, 유두종, 섬유낭성 병변, 방사성 반흔^{36,37} 및 샘중식증(microglandular adenosis)이³⁸ 있다. 방사성 반흔은 관상 암종과 유사한 세포도 말 소견을 보이지만 일반적으로 세포밀도가 더 낮고, 개별세포가 거의 없으며 양극성 나핵이 언제나 존재한다는 점에서 감별할 수 있다.

8. 선양 낭성 암종(adenoid cystic carcinoma)

풍부한 세포 성분을 보이고 응집력이 강한 종양세포들이 집단으로 배열된다. 종양세포는 크기가 작고, 둥근 모양의 크기가 비슷한 핵과 소량의 세포질을 가진다. 핵은 비교적 크기가 크지만 핵소체는 잘 보이지 않는다. 기저막 물질(basement membrane material)이 구형(globule) 또는 원주형(cylinder)으로 보이며 그 수가 많다.^{39,40} 이 물질들을

중심으로 바깥쪽에는 크기가 작고 모양이 비슷한 종양세포들이 배열하는 것을 볼 수 있다. 기저막 물질은 Papanicolaou 염색에서는 연한 청색이지만, 잘 보이지 않을 경우도 있다. Diff-Quick 염색에서는 밝은 색의 자주빛을 보인다.

9. 분비성 암종(secretory carcinoma)

세포밀도가 높으며 큰 세포들이 도말된다. 풍부한 세포질은 거품과 같거나 과립상이고, 공과 같은 점액성 분비물이 존재한다. 세포 바깥쪽의 분비성 구상체(globule)가 보인다. 이 분비물은 이염성이고 DPAS와 alcian blue에 양성이지만, mucicarmine 에는 염색이 잘 되지 않는다. 세포 분열과 방추형 나핵은 관찰되지 않는다.⁴¹

종종 인환세포도 관찰되고 구상체가 포도송이처럼 보이기도 한다.⁴² 세포소견은 수유시의 형태학적 변화와 유사하다.⁴³

10. 화생성 암종 (metaplastic carcinoma)

중등도 또는 고도로 풍부한 세포 성분을 보이며, 종양세포는 개별 세포 또는 군집으로 배열한다. 종양 세포의 크기는 크고, 다형성이 심하다. 방추형 세포, 기질 절편, 편평상피 세포, 거대세포 등이 관찰되기도 하며, 도말의 배경은 연골 또는 골조직을 형성하는 경우도 있다.⁴⁴

11. 악성 림프종 (malignant lymphoma)

세포소견은 림프절에 발생하는 악성 림프종과 같고 도말시에는 수많은 림프구가 단층으로 도발되고 림프선양 소체가 관찰된다. 상세한 세포 소견은 림프절의 림프종과 같다. 감별진단으로는 유방 내 림프절, 만성유방염 등이 있으나 어렵지 않다.

12. 육종(sarcoma)

유방의 원발성 육종은 악성 엽상 종양을 제외하고는 매우 드물다. 혈관육종, 섬유육종, 지방육종, 기질세포육종, 악성 림프종, 과립세포육종 등이 발생할 수 있다. 대부분 노년의 여성에서 발생한다. 세포 소견은 연부조직의 종양 소견과 같다. 이들 중 혈관 육종이 가장 흔히 발생한다.

감별진단으로는 악성 엽상 종양과 화생성 암종이다. 악성 엽상 종양은 종양성 방추세포와 함께 상피세포성분이 나타나고 화생성 암종은 면역조직화학적 염색으로 cytokeratin에 양성을 보이는 것으로 감별할 수 있다.

관상피내 암종(intraductal carcinoma)

채와 같은 형태의 관상피내 암종 (ductal carcinoma in situ; DCIS)은 3차원 구조의 선관 상피의 집단이 관찰되고 세포의 모양은 일정하고 때때로 중앙의 내강에 근접해 있다. 가장 큰 상피세포의 핵은 보통 적혈구의 1.5~1.6배이며 근상피세포가 관찰이 된다. 채모양의 구조를 보이며 중앙세포가 관을 형성하거나 주변 기질로 침윤하는 것을 관찰하기 어렵다. 그러나 채모양의 형태를 보이지 않는 분화가 좋은 관상피내 암종은 침윤성 암종과 감별하기 어렵다. 분화가 좋지 않은 관상피내 암종은 괴사, 대식세포와 함께 핵소체와 염색질이 비정상적인 형태를 보이고, 근상피 세포는 중앙 세포위로 보여 악성으로 진단하기는 쉽지만 침윤성 암종과 감별이 어렵다.

관상피내 암종을 세포학적 검사로 침윤성 관세포 암종과 감별하기 위한 여러 연구가 있었지만 세포학적 검사만으로 침윤성을 결정짓기는 불가능하다는 결론이 대부분이다. 하지만 Bondeson 등⁴⁵은 관상 구조, 세포질내 미세강, 섬유모세포의 증식, 기질조직 절편이 보이면 침윤성 암종의 가능성이 높다고 보고하였다. McKee 등⁴⁶은 기질절편을 포함하거나 지방세포로 침윤하는 중앙세포가 관찰되면 침윤성 암종으로, Sneige 등⁴⁷은 기질절편과 관상구조가 관찰되면 침윤성 암종의 가능성이 높다고 하였고, Istvanic 등⁴⁸은 rapid cell block을 이용하여 침윤의 유무를 감별할 수 있다고 하였다. 최근의 연구에 의하면 양성 상피 증식 (benign intraductal hyperplasia), 비정형 상피증식 (atypical ductal hyperplasia), DCIS와 침윤성 암종을 세침흡인 세포검사만으로 감별진단하는 연구를 하였는데, 양성 증식성 병변만 감별이 가능하였고 비정형 상피증식, 관상피내 암종과 침윤성 암종은 모두 감별할 수 없었다는 결론을 내었다.⁴⁹ 따라서 DCIS의 진단은 세포 소견과 조직 소견을 함께 고려해서 진단해야 하므로 세포 소견만으로는 감별은 어렵다.

결 론

유방의 세침흡인 세포검사서 악성을 진단하기 위한 기준으로는 높은 세포밀도, 비정형성 세포, 느슨한 배열의 세포집단 및 단일 세포 성분이 있고, 이 4가지의 세포학적 진단기준에 따른 확률적 접근에 따른 범주의 분류를 사용

하여 악성, 악성 의심 병변, 비정형성 병변, 증식성 병변 및 비특이적 병변으로 보고하는 방법이 추천된다. 비교적 유방의 세침흡인 세포검사에 대한 경험이 많지 않은 의사라도 진단을 정확하게 할 수 있는 방법이다. 그러나 세포학적 진단기준을 평가할 때는 반드시 변성이 없는 상태의 세포 원형이 잘 보존된 검체에서 판독하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Kline TS, Joshi LP, Neal HS. Fine needle aspiration of the breast: diagnosis and pitfalls. A review of 3545 cases. *Cancer* 1979;44:1458-64.
2. Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A, et al. Fine needle aspiration biopsies of breast masses: a critical analysis of 1956 cases in 8 years. *Cancer* 1988;61:2273-7.
3. Silverman JF, Lannin DR, O'Brien K, Norris HT. The triage role of fine needle aspiration biopsy of palpable breast masses: diagnostic accuracy and cost-effectiveness. *Acta Cytol* 1987;31:731-6.
4. Sneige N, Singletary SE. Fine needle aspiration of the breast: diagnostic problems and approaches to surgical management. *Pathol Ann* 1994;29:281-301.
5. Thomas PA, Vazquez MF, Waisman J. Comparison of fine-needle aspiration and frozen section of palpable mammary lesions. *Mod Pathol* 1990;3:570-4.
6. Page D, Johnson J, Dupont W. Probabilistic approach to the reporting of fine needle aspiration cytology of the breast. *Cancer Cytopathol* 1997;81:6-9.
7. Massod S, Fryberg E, McLellan G, et al. Cytologic differentiation between proliferative and nonproliferative breast disease in mammographically guided fine needle aspirates. *Diag Cytopathol* 1991;7:581-90.
8. Sneige N, Staerckel G, Caraway N, Fanning T, Katz R. A plea for uniform terminology and reporting of breast fine needle aspirates. The M.D. Anderson Cancer Center Proposal. *Acta Cytol* 1994;12:971-2.
9. Wells CA, Ellis IO, Zakhour HD, et al. Guidelines for cytology procedures and reporting on fine needle aspirates of the breast. Cytology Subgroup of the National Coordinating Committee for Breast Cancer Screening Pathology. *Cytopathology* 1994;5:316-34.
10. Wang HH, Ducatman BS. Fine needle aspiration of the breast. A probabilistic approach to diagnosis of carcinoma. *Acta Cytol* 1998;42:285-9.
11. Gong GY, Ahn SH, Park KC, Choe GY, Yu ES, Lee IC. Estrogen receptor analysis in fine needle aspirates and frozen sections from human breast carcinomas. *Korean J Cytopathol* 1994;5:10-4.
12. Ayata G, Abu-Jawdeh GM, Fraser JL, Garcia LW, Upton MP, Wang HH. Accuracy and consistency in application of a probabilistic approach to reporting breast fine needle

- aspiration. *Acta Cytol* 2003;47:973-8.
13. Gornstein B, Jacobs T, Bedard Y, et al. Interobserver agreement of a probabilistic approach to reporting breast fine-needle aspirations on ThinPrep. *Diagn Cytopathol* 2004;30:389-95.
 14. Dziura BR, Bonfiglio TA. Needle cytology of the breast: a quantitative and qualitative study of the cells of benign and malignant ductal neoplasia. *Acta Cytol* 1979;23:332-40.
 15. Helpap B, Tschubel K. The significance of the imprint cytology in breast biopsy diagnosis. *Acta Cytol* 1978;22:133-7.
 16. Bettifora H. Intracytoplasmic lumina in breast carcinoma: a helpful histopathological feature. *Arch Pathol* 1975;99:614-7.
 17. Kern WH. The cytopathology of hyperplastic and neoplastic mammary duct epithelium: cytologic and ultrastructural studies. *Acta Cytol* 1972;16:120-129.
 18. McKee GT. Cytopathology of the breast. New York; Oxford University Press. 2002;187-192
 19. Koss LG. Diagnostic cytology and histopathologic bases 5th ed. Philadelphia; JP Lippincott. 2006;1104-22.
 20. Sykes JA, Recher L, Jernstroma PH et al. Morphological investigation of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst*:1968;40:195-223.
 21. Jayaram G, Swain M, Chew MT, Yip CH. Cytologic appearances in invasive lobular carcinoma of the breast. A study of 21 cases. *Acta Cytol* 2000;44:169-74.
 22. Abdulla M, Hombal S, al-Juwaiser A, Stankowich D, Ahmed M, Ajrawi T. Cellularity of lobular carcinoma and its relationship to false negative fine needle aspiration results. *Acta Cytol* 2000;44:625-632.
 23. Leach C, Howell LP. Cytodiagnosis of classic lobular carcinoma and its variants. *Acta Cytol* 1992;36:199-202.
 24. Ronbinson IA, McKee G, Jackson PA, Cook MG, Kissin MW. Lobular carcinoma of the breast; Cytological features supporting the diagnosis of lobular cancer. *Diagn Cytopathol* 1995;13:196-201.
 25. de las Morenas A, Crespo P, Moroz K, Donnelly MM. Cytologic diagnosis of ductal versus lobular carcinoma of the breast. *Acta Cytol* 1995;39:865-9.
 26. Greeley CK, Frost AR. Cytologic features of ductal and lobular carcinoma in fine needle aspirates of the breast. *Acta Cytol* 1997;41:333-40.
 27. Chun YK, Ko IH. Fine Needle Aspiration cytology of medullary carcinoma of the breast. A case report. *Korean J Cytopathol* 1994;5:57-60
 28. Dawson AE, Mulford DK. Fine needle aspiration of mucinous (colloid) breast carcinoma. Nuclear grading and mammographic and cytologic finding. *Acta Cytol* 1998;42:668-82.
 29. Wong NL, Wan SK. Comparative cytology of mucocoele like lesion and mucinous carcinoma of the breast in fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2000;44:765-70.
 30. Kim MK, Kwon GY, Gong GY. Fine needle aspiration cytology of cystic hypersecretory carcinoma of the breast. A case report. *Acta Cytol* 1997;41:892-6.
 31. Lee WY, Cheng L, Chang TW. Diagnosing invasive cystic hypersecretory duct carcinoma of the breast with fine needle aspiration cytology. A case report. *Acta Cytol* 1999;43:273-6.
 32. Eom MS, Park JK, Jung SH, Lee KG. The fine needle aspiration cytologic features of apocrine carcinoma of the breast. A case report. *Korean J Cytopathol* 2003;12:76~81.
 33. Jin SY, Lee DW, Kwak JJ. Fine needle aspiration cytology of apocrine carcinoma of the breast. Two case report. *Korean J Cytopathol* 1992;3: 67~74
 34. Fischler DF, Sneige N, Ordonez NG, Fornage BD. Tubular carcinoma of the breast; cytologic features in fine-needle aspirations and application of monoclonal anti-alpha-smooth muscle actin in diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1994;10:120-5.
 35. Lee JD. Aspiration diagnostic cytology. Seoul. Daihak Publishing Co. 1999;91-102.
 36. de la Torre M, Lindholm K, Lindgren A. fine needle aspiration cytology of tubular breast carcinoma and radial scar. *Acta Cytol* 1994;38:884-90.
 37. Lamb J, McGoogan E. Fine needle aspiration cytology of breast in invasive carcinoma of tubular type and in radial scar/complex sclerosing lesions. *Cytopathol* 1994;5:17-26.
 38. Evans AZT, Hussein AH. A microglandular adenosis-like lesion simulating tubular adenocarcinoma of the breast. A case report with cytological and histological appearances. *Cytopathol* 1990;1:311-6.
 39. Gupta RK, Green C, Naran S, et al. Fine-needle aspiration cytology of adenoid cystic carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol* 1999;20:82-4.
 40. Stanley MW, Tani EM, Rutquist LE, Skoong L. Adenoid cystic carcinoma of the breast: diagnosis by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1993;9:184-7.
 41. Kim NR, Ko YH, Oh YL. Fine needle aspiration cytology for secretory carcinoma of the breast in a female adult. A case report. *Korean J Cytopathol* 2000;11:25-9.
 42. Shinagawa T, Tadokoro M, Kitamura H, Mizuguchi K, Kushima M. Secretory carcinoma of the breast. Correlation of aspiration cytology and histology. *Acta Cytol* 1994;38:909-14.
 43. Vesoulis Z, Kashkari S. Fine needle aspiration of secretory breast carcinoma resembling lactational changes: a case report. *Acta Cytol* 1998;42:1032-6
 44. Min SK, Cha HJ, Kim JM, Chu YC. Fine needle aspiration cytologic findings of metaplastic carcinoma of the breast. A case report. *Korean J Cytopathol* 1996;7: 202-6.
 45. Bondeson L, Lindholm K, Mackee GT, Tambouret RH, Finkelstein D. Prediction of invasiveness by aspiration cytology applied to nonpalpable breast carcinoma and tested in 300 cases. Fine-needle aspiration cytology of the breast: Invasive vs. in situ carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1997;17:315-20.
 46. McKee GT, Tambouret H, Finkelstein D. Fine-needle aspiration cytology of the breast: Invasive vs in situ carcinoma. *Diagnostic Cytopathol* 2001;25:73-7.

47. Sneige N, White VA, Katz RL, Troncoso P, Libshitz HI, Hortobagyi GN. Ductal carcinoma-in-situ of the breast: fine-needle aspiration cytology of 12 cases. *Diagn Cytopathol* 1989;5(4):371-7.
48. Istvanic S, Fischer AH, Banner BF, Eaton DM, Larkin AC, Khan A. Cell blocks of breast FNAs frequently allow diagnosis of invasion or histological classification of proliferative changes. *Diagn Cytopathol* 2007; 35:263-269
49. Bofin AM, Lyderen S, Hagmar BM. Cytological criteria for the diagnosis of intraductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ, and invasive carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol* 2004;31:207-215.

