

유방의 아포크린 암종의 세침흡인 세포학적 소견 - 2예 보고 -

순천향대학병원 해부병리과

진 소 영 · 이 동 화 · 광 정 자

= Abstracts =

Fine Needle Aspiration Cytology of Apocrine Carcinoma of the Breast

- Two case report -

So Young Jin, M.D., Dong Wha Lee, M.D., and Jeong Ja Kwak, M.D.

Department of Anatomical Pathology, Soonchunhyang University Hospital, Seoul

Apocrine carcinoma is a rare form of breast malignancy and is composed of entirely or predominantly of apocrine type epithelial cells. Apocrine metaplastic cells are frequently noted in fine needle aspiration cytology(FNAC) of breast lesions, especially fibrocystic disease. These apocrine cells may occasionally be atypical, to make a diagnostic difficulty. Two cases of apocrine carcinoma of the breast diagnosed by FNAC are described, and differential cytologic points between apocrine metaplasia and apocrine carcinoma are discussed.

The first case is a right breast mass of a 37-year-old woman for 20 days. The smears show many single or sheets of large cells on bloody background. Each cell has a large vesicular nuclei with multiple macronucleoli and abundant eosinophilic granular cytoplasm. The second case is a left breast mass of a 35-year-old woman for one month. The smears show similar findings as seen in the first one. Histopathologic findings of both cases are typical of apocrine carcinoma. Electron microscopy demonstrates variable numbers of large osmiophilic granules in diameter of 200~600 nm in both cases.

Key words : Apocrine carcinoma, Apocrine metaplasia,
Fine needle aspiration cytology.

서 론

아포크린 세포가 유방의 유관상피암종내에서 부분적으로 관찰되는 수는 있으나 암종의 대부분이 아포크린 암종세포로만 구성되는 아포크린 암종의 경우는 전 유방암의 1% 이하로 매우 드물다¹⁾. 세침흡인 세포학적 검사에서 흔히 아포크린 분화를 보이는 세포들을 관찰할 수 있는데 이들은 세포질이 풍부하며 미세한 과립성이고 세포질에 꼬리같은 돌기가 특징이다. 간혹 이들 세포들이 이형성증을 보일 경우 아포크린 화생과 아포크린 암종과의 감별이 필요하다. 일반적으로 아포크린 화생세포들은 주로 판상으로 배열되며 한개의 둥근 핵소체가 보이고 세포질의 경계가 분명한데 반하여, 아포크린 암종세포들은 단독 또는 겹치는 세포군집으로 배열되는 경우가 많고, 핵소체가 불규칙하고 더욱 뚜렷하며 세포질의 경계는 좀더 연하고 불분명하다.

저자들은 세침흡인 세포학적 검사로 진단된 아포크린 암종 2예를 보고하고 아포크린 화생과의 감별점을 중심으로 토의하려 한다.

증 례 1

37세 여자가 우측 유방의 종괴를 주소로 내원하였다. 유방종괴는 약 20일 전에 발견되었으며 동통을 호소하였다. 이학적 검사상 우측 상측 유방에 4×3.5 cm 크기의 단단하고 움직여지는 종괴가 관찰되었으며 유두 분비물은 없었다. 입원당시 시행한 검사 소견은 모두 정상이었다. 유방의 초음파 소견상 불규칙하고 반향적인 경계를 가지는 저반향성 종괴가 관찰되었다. 유방조영술상 우측상측 유방의 내측에서 불분명한 경계를 가지고 있으나 비교적 둥근 3.5 cm 직경의 방사선 비투과성 종괴가 관찰되었으며 비정상적인 석회화 음영은 없었다. 입원 2일째 유방 종괴로부터 세침흡인 세포학적 검사를 시행하였다.

도말 소견상 종양 세포들은 혈성 배경에 단독 또는 군집이나 판상으로 배열되었다(Fig. 1A). 흔히 나핵이 관찰되었으며 핵은 둥글거나 불규칙하며 주

위세포들의 핵과의 부동성이 심하였다. 염색질은 농축되거나 맑게 고루 퍼져 있었으며 핵소체는 매우 뚜렷하였고 한 개의 핵내 세개 이상의 크기가 다른 핵소체가 관찰되기도 하였다. 세포질은 풍부하고 호산성이고 미세과립성이며 세포간 경계는 불분명하였다(Fig. 1B).

아포크린 암종의 진단하에 입원 4일째 변형된 유방 근치술을 시행하였다. 육안소견상 종괴는 경계가 불분명한 3×2.5 cm 크기의 균일한 회백색의 단단한 종괴가 피부 약 1 cm 하방에 존재하였다(Fig. 1C). 현미경적 소견상 다각형의 커다란 세포들이 판상 또는 엽상으로 증식하였다. 세포질은 매우 풍부하고 호산성이며 과립성이고 간혹 피사소견이 관찰되었다. 부분적으로 커다란 내강을 만들면서 유두상 또는 snout 형 증식을 보였다(Fig. 1D). 종양 세포의 세포질은 PAS 염색에 양성이었으며, toluidine blue 염색상 이염색성 과립이 존재하였다. 전자현미경적 소견상 암종세포의 핵막은 불규칙하면서 염색질은 거칠게 농축되어 있었다. 세포질내 사립체(mitochondria) 및 조면세포질내세망(rough endoplasmic reticulum)이 풍부하였다. 약 20%의 종양세포에서 단위막으로 둘러싸인 200~500 nm 직경의 전자밀도 과립이 관찰되었으며(Fig. 3A), 나머지 종양세포에서는 전자밀도 중심이 없는 빈 소낭들이 관찰되었다.

증 례 2

35세 여자가 좌측 유방의 종괴를 주소로 내원하였다. 종괴는 약 한달전에 발견하였으며 개인병원에서 생검후 흑이라는 얘기를 듣고 본원으로 내원하였다. 이학적 검사상 좌측 유방 상부에 4×4 cm 크기의 종괴가 촉지되었으며 둥글고 단단하고 움직여지며 압통은 없었고 피부색의 변화, 유두 분비물이나 유두 함몰도 없었다. 입원당시 시행한 검사 소견은 모두 정상이었다. 유방의 초음파소견상 비교적 경계가 좋은 직경 3.7×2.4×1.1 cm 크기의 저음영의 저반향성 종괴가 관찰되었으며 가장자리는 분엽상이고 약간 불규칙하였다. 유방조영술상 좌측 유방 외

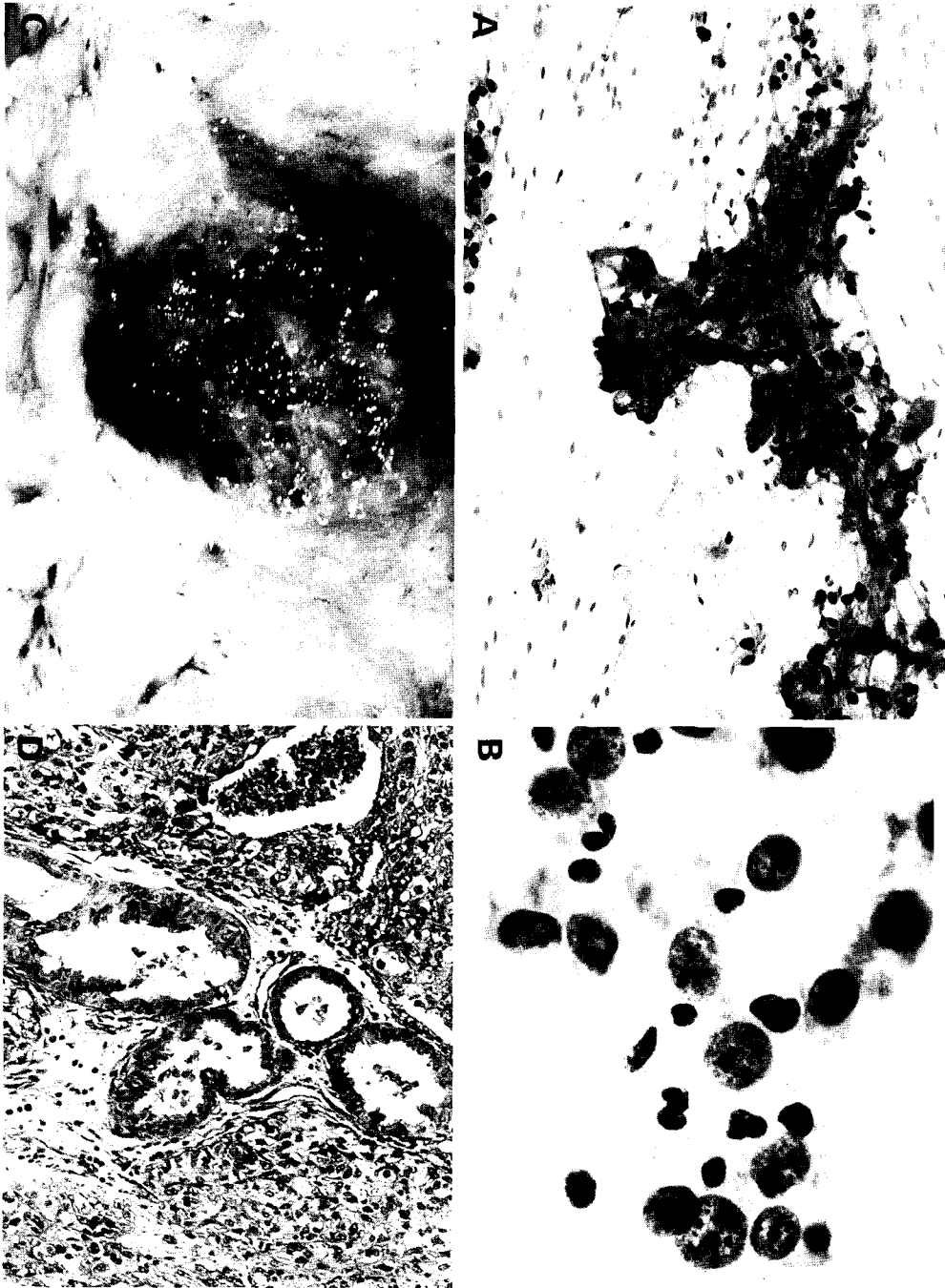


Fig. 1. The smears of the first case show single cells or sheets on bloody background (A : H-E, $\times 100$). Tumor cells have large eccentric vesicular nuclei, multiple macronucleoli, and abundant eosinophilic granular cytoplasm (B : H-E, $\times 400$). Cut section shows ill defined whitish gray firm mass, measuring 2.5×2 cm (C). Tumor cells have intensely eosinophilic, somewhat granular cytoplasm with a characteristic bulbous expansion ("apocrine snout") (D : H-E, $\times 100$).

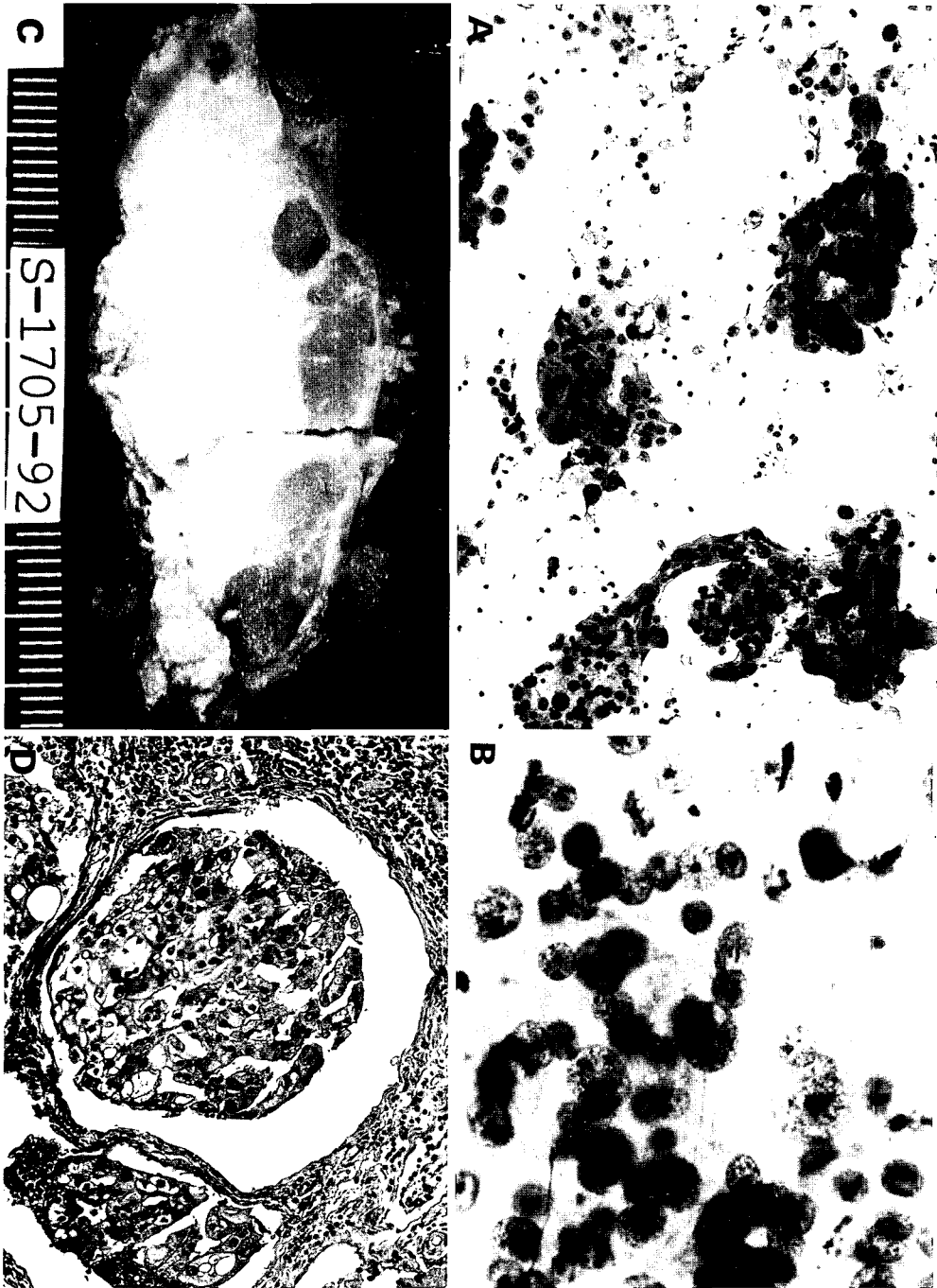


Fig. 2. The smears of the second case show single cells or syncytiums on necrotic background (A : H-E, $\times 100$). Tumor cells have pleomorphic vesicular nuclei with marked anisonucleosis and multiple macronucleoli and abundant deeply eosinophilic granular cytoplasm (B : H-E, $\times 400$). Cut section of mass shows ill defined whitish gray firm mass, measuring 5×2.2 cm (C). Lobules of tumor cells have intensely eosinophilic somewhat granular cytoplasm, vesicular nuclei, and prominent nucleoli (D : H-E, $\times 100$).

측에서 불분명한 증가된 음영이 관찰되었다.

입원 2일째 유방 종괴의 세침흡인 세포검사를 시행하였다. 도말 소견상 피사성 배경에 다수의 종양 세포들이 단독으로 또는 집단으로 도말되었다(Fig. 2A). 군집으로 도말된 곳에서는 종양세포들이 흔히 함포체를 형성하고 있었다. 개개의 종양세포는 이형성이 심하며 주위세포와의 대소부동증이 심하였다. 도말된 대부분의 세포가 호산성 과립상의 풍부한 세포질을 가져 아포크린 분화를 보였다. 핵은 크고 농염되었으며 핵소체가 뚜렷하게 관찰되었다. 핵소체의 수는 하나 이상으로 흔히 2개 또는 3개이었으며 핵소체간 대소부동증이 있었다(Fig. 2B). 세포간 경계는 불분명하였다.

아포크린 암종의 진단후 입원 5일 째 좌측 부분

유방절제술 및 액와부 림프절 청소술을 시행하였다. 육안적으로 3×3 cm 크기의 연회색의 단단한 종괴가 좌측 유방의 외측 상부에서 관찰되었다(Fig. 2C). 현미경적 소견상 커다란 다각형의 종양세포들이 엽상배열을 보이고 부분적으로는 내강을 형성하면서 소유두상 또는 snout 형성을 보였다(Fig. 2D). 특수 염색 소견은 증례 1과 동일하였다. 전자현미경 소견상 광학현미경적으로 아포크린 분화를 보였던 대부분의 암종세포의 세포질내 300~600 nm 직경의 전자고밀도 과립이 관찰되었다(Fig. 3B).

고 찰

유방의 세침흡인 세포검사시 우리들은 흔히 아포

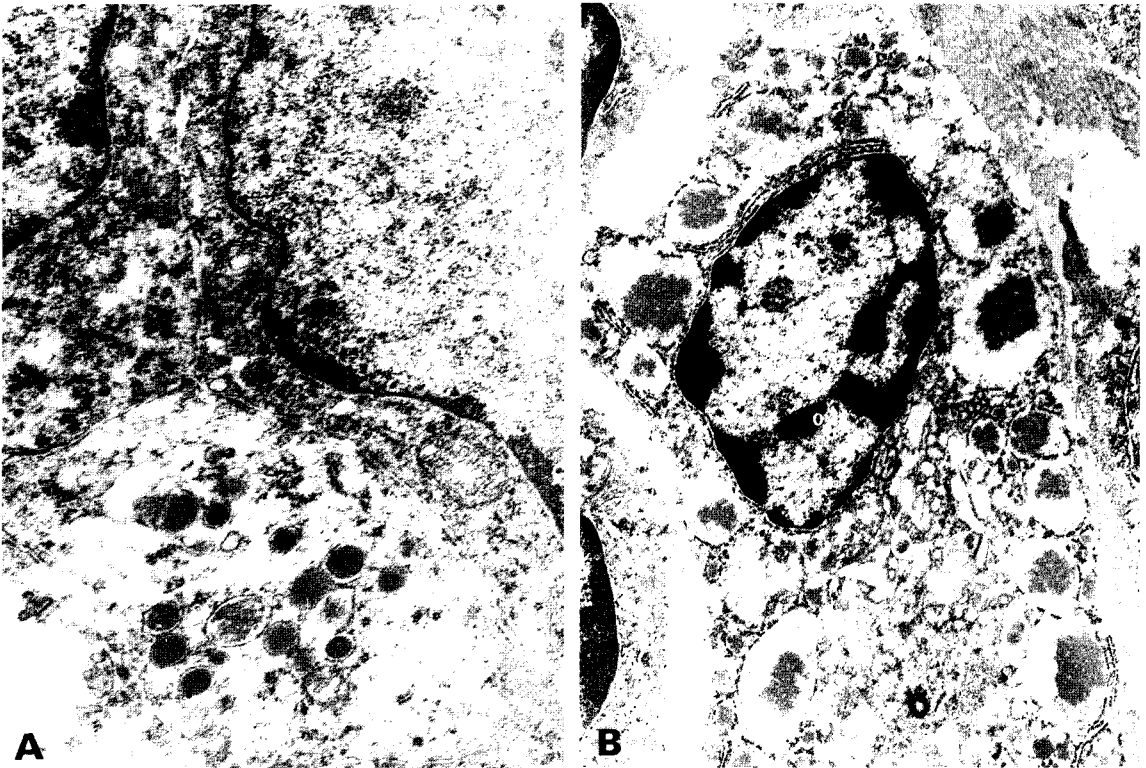


Fig. 3. Electron microscopy demonstrates a few membrane bound osmiophilic granules, measuring 200~600 nm in diameter (A : Case I, ×5,000, B : Case II, ×7,000)

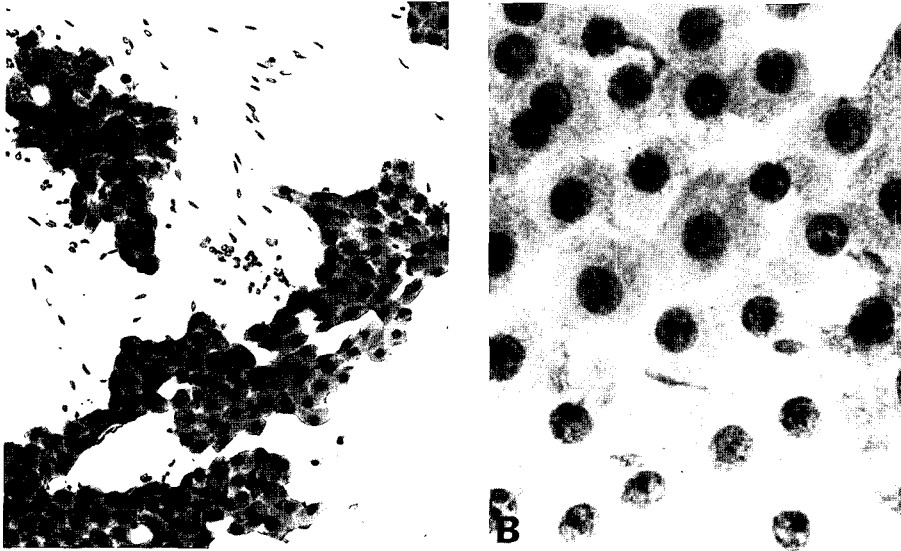


Fig. 4. Aspirates of apocrine metaplastic cells reveal regular honeycomb arrangement of uniform polygonal cells (A : H-E, $\times 100$). Each cell has granular eosinophilic cytoplasm, round nuclei, and a small nucleoli with distinct cell membrane (B : H-E, $\times 400$).

크린 화생세포를 관찰할 수 있다. 일반적으로 이러한 아포크린 세포는 편평하고 질서정연한 조직편으로 도달된다. 전체적인 세포의 크기는 크고 세포질이 풍부하여 핵/세포질비는 낮다. 전형적으로 핵은 경계가 평활하고 둥글며 한 쪽으로 치우쳐 위치하고 염색질은 균일하게 퍼져있으며 하나의 뚜렷한 핵소체를 갖는다. 세포질은 특징적으로 호산성이며 과립성이다. 양성 유방질환과 동반되어 나타날 때는 관상피세포의 파편, 포말세포 및 적녹색의 "blobs"으로 보이는 변성된 세포들과 함께 도달된다.

간혹 이들 세포들이 이형성을 보일 경우 진단적인 문제가 뒤따른다¹⁾. 이럴 경우 양성임을 지지해주는 소견으로는 세포들이 벌집 모양으로 배열된 한 층의 판상으로 도달되며 주위 세포와 비교해 핵들이 비교적 균일한 크기나 모양을 취한다. 염색질은 균일하고 고르게 퍼져있으며 핵소체가 뚜렷하기는 하나 크기가 작고 주위 세포의 핵소체와 크기나 모양에 있어 균일한 소견을 보인다(Fig. 4A & 4B). 반면 암종을 의심하게 되는 경우는 세포밀집도가 높게 도달되

며 이형성을 보이는 아포크린 세포들이 다양하게 단독으로 또는 응집성 합포체의 군집으로 도달된다. 핵은 크고 다형성이며 핵막은 불규칙하고 염색질은 불규칙하고 농염되어 있다. 핵은 한개 이상 다수가 보일 수도 있으며 주위 세포와 비교하여 그 수나 모양이 다양하다. 간혹 세포분열도 관찰된다. 이러한 이형성에도 불구하고 아포크린 유형임을 알 수 있는 소견은 세포질이 풍부하고 과립상이라는 점과 세포와 세포사이의 경계가 비교적 뚜렷한 점 등이다. 세침 흡인 도말 표본에서 아포크린 세포가 관찰될 때 아포크린 화생세포인지 또는 아포크린 암종세포인지 감별하는데 도움이 되는 소견들을 다시 표로 요약하면 Table 1 과 같다.

유방암종 중 아포크린 세포가 구성세포 중 일부를 차지하는 경우는 매우 흔하나 아포크린 세포로 주로 이루어진 경우는 매우 드물어 0.3~2.2% 로 보고되어 있다¹⁻³⁾. 이전에는 이 유형이 통상적인 유방암종과 비교하여 장기적인 예후에 있어서 의미있는 차이가 없다고 하였다⁴⁾. 그러나 최근 유방암에서 아포크

Table 1. Apocrine metaplastic and adenocarcinoma cells

	Apocrine Metaplastic Cells	Adenocarcinoma Cells
Pattern	Usually in sheets	Frequently single cells
Nucleus	Round or oval, uniform	Irregular shape, marked anisonucleosis
Chromatin	Fine uniform	Coarsely granular
Nucleolus	Single, round	Single or multiple, irregular shape
Cytoplasm	Granular, usually eosinophilic, & thick	Homogeneous, usually cyanophilic, & thin
Margin	Clear	Broad & indistinct

린 분화를 정확히 확인하는 일은 매우 중요하다⁹⁾. 그 이유는 이 유형이 선택적인 조직기원으로 부터 비롯되었을 가능성이 제시되고 있기 때문이며⁶⁾, 또한 이 유형의 암종은 일반적으로 high-affinity, low capacity, 8s estrogen-and-progesterone-binding protein 이 결핍되어 있어 호르몬 요법에 반응할 가능성이 낮기 때문이다⁷⁾.

이제까지 아포크린 분화를 보이는 세포들에 관한 객관적인 근거가 없이 단지 광학현미경적인 소견에 근거하여 세포질이 호산성이고 종양세포의 크기가 크며 선방 내강내로 돌출되는 세포질의 "snouts" 등의 소견이 보이면 아포크린 분화라고 생각하였기 때문에⁶⁾ 보고자들에 따라 매우 다양하게 주장이 되어 왔다. 최근 아포크린 상피나 유방의 정체낭내에서 검출된 특유의 항원인 gross cystic disease fluid protein(GCDFP-15) 이 발견되었다⁸⁾. 이 항원은 정상 유방에서는 관찰되지 않는 것으로서 아포크린 화생 등의 존재하에서만 검출되므로 이에 대한 면역조직 화학적 염색을 통하여 좀더 객관적으로 아포크린 분화를 증명할 수 있게 되었다⁹⁾. 전자현미경적으로 아포크린 세포는 잘 발달된 조면세포질내세망들이 풍부하고 커다란 크기의 사립체가 많다. 세포질내에서 400~600 nm 크기의 단위막에 둘러 싸인 전자 밀도 과립이 관찰되면 진단적이다⁷⁾. 그러나 항상 중심부에 전자고밀도 물질로 채워진 과립이 나타나는 것은 아니고 간혹 중심이 비어있는 소낭들로 나타나기도 한다¹⁰⁾. 또한 광학현미경적으로 아포크린 세포들이 다수 관찰되는데도 불구하고 전자현미경적으로는 전자고밀도 과립이 단지 5%의 세포에서만 나타나

는 경우도 있어, 전자현미경적 소견이 아포크린 분화를 진단하는데 있어서의 절대적인 선택적 표지자일 수는 없으며 GCDFP-15 저장부위와 이 과립이 꼭 일치하는 것은 아니라고 생각된다. 저자들은 GCDFP-15 표지자가 없어 염색은 시행하지 못하였으나 2예 모두 전자현미경 소견상 전자고밀도 과립을 확인하였다.

Johnson 과 Kini¹¹⁾에 의하면 유방의 세침흡인 세포학적 검사의 도말소견상 다음의 다섯 가지 특징이 있으면 아포크린 암종이라고 진단할 수 있다. 첫째, 도말표본을 구성하는 주된 세포 또는 유일한 세포가 이형성을 보이는 아포크린 세포이며, 둘째, 이형성 아포크린 세포가 합포체를 이루는 조직 조각과 동시에 단독으로 도말된 세포가 관찰되고, 셋째, 세포의 전체 크기도 비대되고 핵도 커지며 다형성이 있을 시에, 넷째, 염색질이 불규칙하게 분포되어 있고, 다섯째, 다수의 다형성을 보이는 핵소체가 관찰될 시 등이다. 세침 흡인 도말 표본에서 아포크린 세포가 관찰될 때 이러한 진단기준에 의하면 세포학적 소견으로도 아포크린 화생과 아포크린 암종의 구분이 가능하므로 임상에게 아포크린 암종의 가능성을 제시해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

참고 문헌

- Oertel YC, Galbourn LI : Fine needle aspiration cytology of breast : Diagnostic criteria. *Pathol Annu* 1 : 375-409, 1983
- Azzopardi JG : Problems in breast pathology, Major

- problems in pathology. Vol. 11, London, W. B. Saunders, 1979
3. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B : The pathology of invasive breast cancer. *Cancer* 36 : 1-263, 1975
 4. Frable WJ, Kay S : Carcinoma of the breast. Histologic and clinical features of apocrine tumors. *Cancer* 21 : 756-763, 1968
 5. Gupta RK, Wakefield SJ, Naran S, Dowle CC : Immunocytochemical and ultrastructural diagnosis of a rare mixed apocrine-medullary carcinoma of the breast in a fine needle aspirate. *Acta Cytol* 33 : 104-108, 1989
 6. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE Jr : Breast carcinoma : Risk and detection. Philadelphia, W. B. Saunders, 1981
 7. Mossler JA, Barton TK, Brankhous AD : Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer* 46 : 2463-2471, 1980
 8. Mazoujan G, Pinkus GS, Davis S, Haagensen DE Jr : Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein(GCDFP-15) of the breast. A marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. *Am J Pathol* 110 : 105-112, 1983
 9. Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG : Apocrine carcinoma of the breast ; A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol* 123 : 532-541, 1986
 10. Eusebi V, Betts C, Haagensen DE, Gugliotta P, Bussolati G, Azzopardi JG : Apocrine differentiation in lobular carcinoma of the breast : A morphologic, immunologic, and ultrastructural study. *Hum Pathol* 15 : 134-140, 1984
 11. Johnson TL, Kini SR : The significance of atypical apocrine cells in fine-needle aspirates of the breast. *Diagn Cytopathol* 5 : 248-254, 1989