

유방의 양성 및 악성 유두상 종양의 세포학적 소견의 비교 검색

울산대학교 의과대학 진단병리과, 일반외과*, 진단방사선과†

이 호 정 · 공 경 업 · 김 봉 희 · 안 세 현* · 박 정 미†
허 주 령 · 강 신 광 · 노 재 윤

= Abstract =

A Cytomorphologic Study of Benign and Malignant Papillary Neoplasms of the Breast

Ho Jung Lee, M.D., Gyungyub Gong, M.D., BohngHee Kim, M.D., Sei Hyun Ahn*, M.D., Jeong Mi Park†, M.D., Jooryung Huh, M.D., Shin Kwang Khang, M.D., and Ino Y Ro, M.D.

Departments of Pathology, General Surgery*, and Diagnostic Radiology†,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Benign and malignant papillary neoplasms of the breast may be difficult to distinguish in both cytologic and histologic preparations. To define the cytologic features of benign and malignant papillary lesions, we retrospectively reviewed 18 cases of fine needle aspirates from histologically confirmed cases of papilloma or papillary carcinoma of the breast. This study included 3 intraductal papillary carcinomas, 3 invasive papillary carcinomas, and 12 intraductal papillomas. All cases were evaluated for presence or absence of papillary fragments, bloody background, apocrine metaplasia, macrophages, and degree of cellularity, atypia, and single isolated columnar epithelial cells. Papillary fragments were present in all cases. The background of the smear was bloody in all 6 carcinomas, but in only 7 out of 12 papillomas. Markedly increased cellularity was present in 4 carcinomas(67%) and 7 papillomas(58%). Single cells were present in 5 carcinomas(83%) and 8 papillomas(67%). The majority of papillomas and papillary carcinomas had mild to moderate atypia, and severe atypia was noted in one case of intraductal papillary carcinoma and one case of invasive papillary carcinoma. Apocrine metaplasia was absent in all cases of papillary carcinomas, but present in 8 papillomas(67%). Macrophages were noted in 4 carcinomas and were present in all cases of papillomas. The constellation of severe atypia, bloody background, absence of apocrine metaplasia and/or macrophages were features to favor carcinoma. Malignant lesions tended to show higher cellularity and more single isolated cells.

The cytologic features mentioned above would be helpful to distinguish benign from malignant papillary lesions of the breast. However, because of overlapping of cytologic features, surgical excision should be warranted in all cases of papillary lesions of the breast to further characterize the tumor.

Key words: Fine needle aspiration cytology, papilloma, Papillary carcinoma, Breast

서 론

유방의 유두상 병변은 양성 유두종과 관내 및 침윤성 유두상 암종을 포함하며, 세포와 조직 검사에서 양성 및 악성의 감별이 어려운 병변 중의 하나이다. 조직에서 유방의 양성 및 악성 유두상 병변을 감별하는 진단 기준은 1962년에 Kraus와 Neubecker¹⁾ 그리고 1979년에 Azzopardi¹³⁾가 기술하였는데 이들은 내강의 상피 세포 이외에 근상피세포의 유무에 따라 양성 및 악성으로 구별하였다. 관내 유두상 암종은 유두종과 같은 구조를 가지며 세포학적으로는 상피내 암종으로 진단할 수 있을 정도의 비정형성을 보인다고 하였다²⁾. 그러나 실제 많은 경우 이 질환을 포함한 다양한 스펙트럼의 유두상 병변에서 특히 세포 검사 진단시 어려움이 많다^{3, 4)}. 유두상 암종의 세포학적 소견에 대해 기술하였거나^{5, 6)}, 혹은 양성 및 악성 유두상 종양의 세포학적 소견을 비교한 문헌^{7, 8)}이 소수 있긴 하지만 아직 국내에서는 보고된 바 없다. 저자들은 유방 세침흡인 세포검사를 시행한 예증 조직검사로 확진한 양성 및 악성 유두상 종양의 세포학적 소견을 비교 검색하고 양성 및 악성 병변을 감별하는데 도움을 주는 소견을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1993년 6월부터 1998년 1월까지 서울중앙병원 진단병리과에서 세침흡인 세포검사를 시행

한 유방의 유두상 병변 중 조직검사로 확진하였고 재검색이 가능하였던 18예를 대상으로 하였다. 18예 중 12예는 양성 유두종이었고 6예가 유두상 암종이었는데 관내 암종과 침윤성 암종이 각각 3예이었다. 세침흡인 세포검사는 일회용 10 mL 주사기에 23 게이지 세침을 부착하여 흡인하였으며 흡인한 물질을 즉시 여러 장의 유리 슬라이드에 도말하였다. 표본 중 일부는 공기 건조시켜 Diff-Quik 염색을 시행하였고 나머지 표본은 95% 알코올에 고정시켜 Papanicolaou 염색을 시행하였다. 도말 표본의 세포학적 소견은 1) 유두상 구조의 유무, 2) 세포층실도의 정도, 3) 날개 원주 상피 세포의 정도, 4) 비정형성의 정도, 5) 아포크린화생의 유무, 6) 탐식 세포의 유무 및 7) 혈성 도말 배경의 유무를 기준으로 하여 분석하였다. 세포의 비정형성은 핵크기의 증가, 핵부동성, 핵소체 혹은 유사분열의 유무에 따라 등급을 정하였는데 이 소견 중 하나가 있을 때 경도, 둘이던 중등도, 셋 이상이면 고도로 분류하였다.

결 과

1. 임상 소견

양성 유두종 환자 12명의 나이는 29~70세였고 평균 44세였다. 종양은 3예에서 유륜하방에 있었고 나머지는 유륜주변이나 유방의 변연부에 위치하였다. 병변의 크기는 0.7~3.5 cm이었고 평균 2 cm이었다. 이들 유두종의 세침흡인

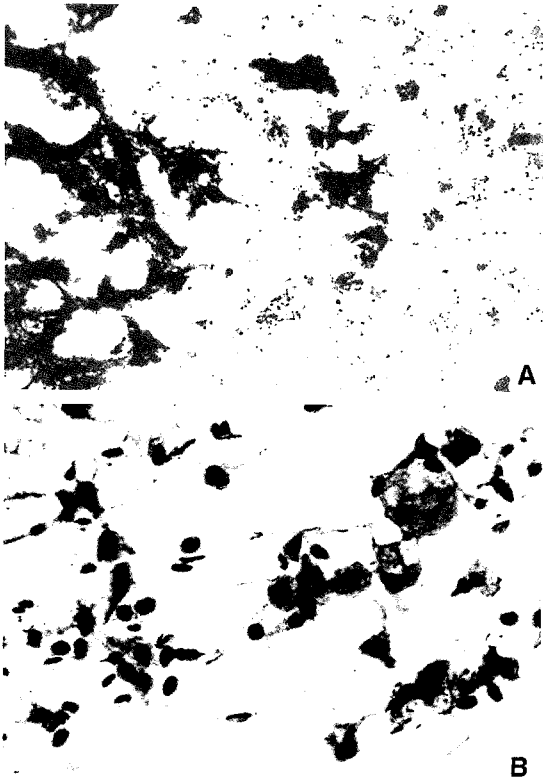


Fig. 1. FNAC of a papilloma. (A) The aspirate is moderately cellular, with three-dimensional papillary groups, scattered single epithelial cells and macrophages(Papanicolaou, $\times 40$). (B) The cells are cuboidal to columnar and have minimal atypia(Papanicolaou, $\times 400$).



Fig. 2. Aspirate of an infarcted papilloma. (A) Papillary fragments in hemorrhagic and necrotic background(Papanicolaou, $\times 40$). (B) A sheet of epithelial cells with moderate atypia and a mitotic figure(Papanicolaou, $\times 400$).

당시 세포 진단은 6예에서 유두상 종양이었고 그중 2예에서는 악성의 가능성을 암시했다. 나머지 6예는 관중식증, 비정형성 관중식증 및 섬유선종 각각 2 예였다. 유두상 암종 환자 6명의 나이는 39~71세였고 평균 52세였다. 병변의 크기는 1.5~5 cm이었고 평균 4 cm이었다. 관내 유두상 암종의 세포 진단은 2예에서 유두상 종양, 1예에서 비정형성 관중식증이었는데 그중 유두상 종양으로 진단한 1예에서는 악성의 가능성을 제시했다. 침윤성 유두상 암종은 2예에서 유두상 종양, 1예에서 섬유선종

으로 진단하였다.

2. 세포학적 소견

양성 유두종 12예의 세포학적 소견은 Table 1에 요약하였다. 유두상 구조는 모든 예의 유두종에서 있었다. 세포충실도는 3예에서 세포충실도가 낮았고 2예는 중등도, 나머지 7예에서는 세포충실도가 높았다(Fig. 1A). 세포 진단시 악성의 가능성을 암시했던 2예 역시 세포충실도가 높았는데 그 중 1예는 경색을 동반한 유두종이었다(Fig. 2A). 날개의 원주 상피

Table 1. Cytologic features of 12 cases of papilloma

No.	Papillae	Cellularity	Single columnar cells	Atypia	Apocrine cells	Macrophages	Background
1	+	+++	+	Mild	++	+	Clean
2	+	+	-	Mild	+	+	Clean
3	+	+	+	Moderate	+	+++	Bloody
4	+	+++	-	Mild	+++	+++	Bloody
5	+	++	+	Moderate	++	++	Bloody
6	+	+++	-	Mild	-	+++	Clean
7	+	+++	+	Moderate	-	+++	Bloody
8	+	+	-	Mild	+	++	Bloody
9	+	+++	++	Mild	-	+++	Clean
10	+	+++	+	Mild	-	+++	Clean
11	+	++	+	Mild	+	++	Bloody
12	+	+++	++	Moderate	+	+	Bloody

+, low, ++, moderate, +++, high

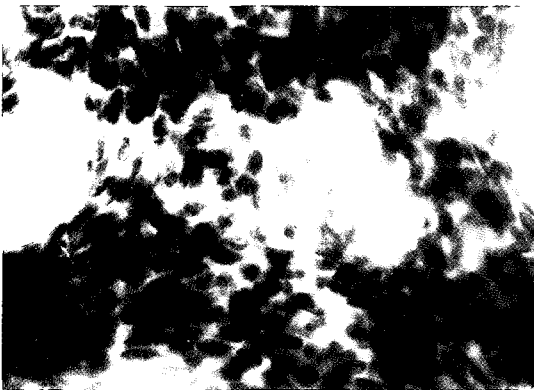


Fig. 3. High power view of FNAC of a papillary carcinoma: A cluster of papillary carcinoma with marked nuclear atypia(Papanicolaou $\times 400$).

세포는 핵의 비정형성은 없이 입방형 혹은 원주상의 세포질을 갖는 세포로 6예에서 경도로, 2예에서 중등도로 나타났다(Fig. 1B). 세포의 비정형은 대부분의 유두종에서 경한 정도이었지만 4예에서는 중등도이었고 이 중 1예는 경색을 동반한 유두종이었다(Fig. 2B). 아포크린화생 세포는 8예에서 있었는데 저도, 중등도,

고도가 각각 5예, 2예, 1예이었다. 탐식 세포는 모든 예에서 다양한 정도로 볼 수 있었다. 도말 배경은 7예에서 혈성이었고 나머지 5예는 깨끗한 도말 배경을 보였다.

유두상 암종 6예의 세포학적 소견은 Table 2와 같다. 관내 및 침윤성 유두상 암종 모두에서 유두상 구조가 있었다. 침윤성 유두상 암종 3예는 모두 세포충실도가 높았으나, 관내 유두상 암종은 1예에서만 높고 나머지 2예는 낮았다. 날개로 도말되는 원주 상피 세포는 관내 암종 1예를 제외하고는 5예에서 다양한 정도로 관찰할 수 있었다. 세포의 비정형이 심하게 있던 예는 관내 및 침윤성 유두상 암종에서 각각 1예 있었다(Fig. 3). 나머지 관내 암종 2예와 침윤성 암종 2예는 각각 경도와 중등도의 비정형성을 보였다. 아포크린화생은 유두상 암종에서는 관찰할 수 없었다. 탐식세포는 관내 암종과 침윤성 암종 각각 1예씩을 제외한 나머지 4예에서 볼 수 있었다(Fig. 4). 도말 배경은 유두상 암종 모두에서 혈성이었다. 양성 및 악성 유두상 종양의 세포학적 소견을 종합하면 Table 3과 같다.

Table 2. Cytologic features of 6 cases of papillary carcinoma

No.	Papillae	Cellularity	Single columnar cells	Atypia	Apocrine cells	Macrophages	Background
1	+	+	+	Mild	-	+	Bloody
2	+	+++	+	Severe	-	+	Bloody
3	+	+	-	Mild	-	-	Bloody
4	+	+++	++	Severe	-	+	Bloody
5	+	+++	+	Moderate	-	+	Bloody
6	+	+++	+++	Moderate	-	-	Bloody

+, low, ++, moderate, +++; high

1-3: intraductal papillary carcinoma, 4-6: invasive papillary carcinoma

Table 3. Differential cytologic features of papillary neoplasms of the breast

FNAC findings	Papillary carcinoma(6)	Papilloma(12)
Papillae	6(100%)	12(100%)
Cellularity	2/0/4*	3/2/7*
Single columnar cell	5(3/1/1*)	8(6/2/0*)
Atypia	2/2/2 [†]	8/4/0 [†]
Apocrine metaplasia	0(0%)	8(67%)
Macrophages	4(67%)	12(100%)
Bloody background	6(100%)	7(58%)

*; low / moderate / high

[†]; mild / moderate / severe

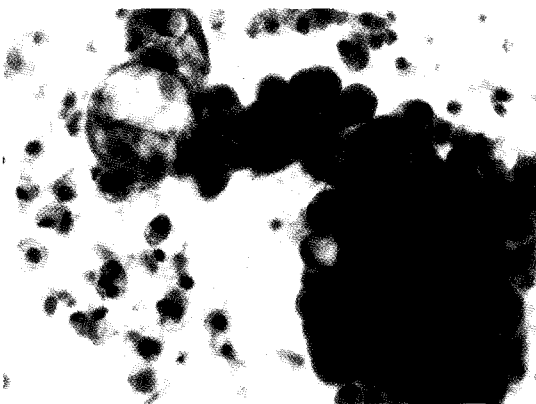


Fig. 4. High power view of FNAC of a papillary carcinoma: Papillary fragments with many macrophages in bloody background(Papanicolaou, ×400).

고 찰

유방의 유두상 종양의 세포학적 소견은 몇몇 저자들이 보고하였고 양성과 악성 병변의 특이적인 소견을 찾으려는 시도를 계속하고 있지만 여전히 진단에 어려움이 있다^{7,8)}. 저자들이 경험한 유두상 종양에서 공통으로 나타나는 점은 전 예에서 유두상 구조를 보이는 것이었다. 유두상 구조는 양성과 악성을 구분하는데는 도움이 되지 않지만 다른 병변과 유두상 종양을 구별할 때는 도움을 주는 소견이다^{3,4)}. 세포충실도는 양성과 악성을 구분하는데 도움을 주는 소견으로 알려져 왔으나⁸⁾ 본

연구에서는 유두종 12예중 9예와 유두상 암종 6예중 4예에서 중등도 이상의 높은 세포충실도를 보여 양성과 악성 사이에 유의있는 차이가 없었다. 날개의 원주 상피 세포는 양성 병변의 67%, 악성 병변의 83%에서 관찰할 수 있어, 다른 보고⁸⁾와 유사하였다. 그러나 양성 병변에서도 날개의 원주 상피 세포를 자주 볼 수 있기 때문에 이 소견만으로 악성 병변으로 보기에는 무리가 있을 것으로 생각한다. 세포의 비정형이 심한 예는 2예였고 이 경우에는 다른 세포학적 소견과 무관하게 악성으로 진단하는데 전혀 어려움이 없었다. 그러나 중등도의 비정형을 보였던 양성 4예(33%)와 악성 2예(33%)에서는 다른 세포학적 소견들 즉, 혈성 배경에 높은 세포충실도와 날개의 원주 상피 세포 등이 유사했기 때문에 양성과 악성의 감별에 더욱 어려움이 따랐다. 위와 같은 세포학적 소견을 보였던 예중 경색을 동반한 유두종이 한 예 있었는데 양성으로 생각할 수 있었던 소견은 탐식 세포가 많이 나타난다는 점이 었다. 경색을 동반한 유두종은 다른 보고에서도 염증성 및 괴사성 도말 배경에 심한 핵의 비정형을 보인다고⁸⁾ 하기 때문에 세포 진단이 더욱 어려운 병변임을 알 수 있다. 비정형이 경도인 예는 양성 8예(67%), 악성 2예(33%)로 경도의 비정형은 양성을 시사하는 소견이기는 하나 악성 병변에서도 볼 수 있기 때문에 비정형의 정도가 양성과 악성을 구분하는 기준은 아니다. 아포크린화생은 양성 병변에서는 12예중 8예(67%)에서 볼 수 있었으나 악성 병변에서는 한 예에서도 없었기 때문에, 다른 세포학적 소견이 악성을 뒷받침한다면, 아포크린화생 세포의 관찰 유무가 양성과 악성 유두상 종양을 진단하는데 도움을 주는 소견이라 할 수 있겠다. 탐식 세포는 양성 병변 모두에서 볼 수 있었으므로 양성을 시사하는 소견이기는 하지만 악성 병변에서도 6예중 4예(67%)에서 볼 수 있어서 양성과 악성의 감

별점은 아니다. 다만 악성 병변에서는 탐식 세포가 드물게 나타나는 반면 양성병변에서는 흔한 점이 차이라고 할 수 있겠다. 도말 배경은 모든 악성 병변에서 혈성이었고 양성병변에서는 12예중 7예(58%)에서 혈성이었으나 나머지 5예는 깨끗한 도말 배경을 보였다. 혈성 도말 배경 역시 악성병변을 시사하는 소견이기는 하나 양성 병변에서도 볼 수 있다는 점을 염두에 두어야 할 것으로 생각한다. 이상의 소견을 요약하면, 악성 유두상 종양에서는 높은 세포충실도, 날개의 원주 상피 세포, 중등도 이상의 비정형성을 갖는 세포와 혈성 도말 배경을 자주 볼 수 있고 양성 병변에서는 아포크린화생 세포와 탐식 세포를 더 많이 볼 수 있다고 할 수 있다. 그러나 종양 세포가 심한 비정형성을 보이지 않는 경우 앞에서 언급한 소견들 어느 하나만으로는 양성과 악성 병변을 감별하기 어렵기 때문에 모든 세포학적 소견을 종합하여 관찰하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

유방 병변중 세침 흡인시 유두상 구조를 보이는 병변으로는 유두상 종양 이외에 섬유선종, 관내 섬유종증과 소유두상 암종 성분을 갖는 관암종이 있다. 특히 섬유선종의 경우 높은 세포충실도를 보이며 유두상 구조의 상피 세포판이 나타나기 때문에 유두상 암종과 혼동하기가 쉽다⁷⁾. 본 예에서도 양성 2예와 악성 유두상 종양 한 예씩을 세포 진단시 섬유선종으로 오진하였다. 그러나 섬유선종에서는 유두상으로 보이는 상피 세포판은 혈관과 섬유 조직으로 구성되어 있는 중심부를 갖지 않으며 사슴뿔 모양, 혹은 상피 세포와 근상피 세포가 균일하게 배열하는 벌집 모양의 판을 보이기 때문에 감별이 가능하다. 또한 날개의 원주 상피 세포는 보이지 않고 기질세포 성분이 있다는 점도 섬유선종을 진단하는데 도움을 주는 소견이다⁹⁾. 소유두상 암종은 일반적으로 관암종을 동반하기 때문에 세포의 심한 비정형이

있고 따라서 세포 진단시 '유두상 모양을 보이는 관암종'으로 명명하기도 한다¹⁰⁾.

관내 유두상 암종의 세포학적 소견은 몇몇의 보고가 있는데, 진단적인 세포 소견이 있다는 보고와 그렇지 않다는 보고로 의견이 다르다. Squire와 Devitt¹¹⁾은 흡인 액이 혈성이고 세포가 거의 없어 세포 소견으로 이 병변을 진단하기는 힘들다고 하였다. 그러나 Corkill 등¹²⁾은 8예의 관내 유두상 암종의 세포학적 소견과 이들의 유세포분석 소견을 보고한 바 있는데 높은 세포충실도를 보이며 유두상 구조의 크고 작은 세포 군집이 날개의 원주 상피 세포와 함께 자주 나타날 뿐만 아니라 비배수체를 보이기 때문에 유두종이나 섬유선종과 같은 양성 병변과 감별이 용이하다고 하였다. 저자들이 경험한 3예의 관내 유두상 암종의 세포학적 소견도 위와 같은 엇갈린 결과로서 2예에서는 세포충실도가 낮았고 정도의 비정형성을 보여 각각 세포 진단이 비정형성 관중식종과 유두상 종양이었으나 악성의 가능성은 암시하지 못했다. 반면 한 예는 심한 비정형을 보이는 세포가 다수 나타나 악성 유두상 종양을 암시했다.

유방의 유두상 종양은 몇 가지 세포학적 소견이 양성과 악성의 감별에 도움을 주지만 확진을 위해서는 반드시 조직 검사를 하는 것이 필요하다고 생각한다.

결 론

유방의 양성과 악성 유두상 종양을 감별하는데 도움을 주는 세포학적 소견을 관찰하기 위하여 세침흡인을 시행한 유방의 유두상 병변중 조직검사로 확진하였던 총 18예중 12예는 양성 유두종이었고 6예가 유두상 암종이었는데 관내 암종과 침윤성 암종이 각각 3예이었다. 악성 유두상 종양에서는 높은 세포충실

도, 날개의 원주 상피 세포, 중등도 이상의 비정형성을 갖는 세포와 혈성 도말 배경을 더 자주 볼 수 있었고 양성 병변에서는 아포크린 화생 세포와 탐식 세포를 더 많이 볼 수 있었다. 그러나 앞서 언급한 소견 중 어느 하나만으로는 양성과 악성 병변을 감별하기 어렵기 때문에 모든 세포학적 소견을 종합하여 관찰해야 하고, 확진을 위해서 반드시 조직 검사를 하는 것이 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Kraus, F.T., and Neubecker, R.D.: The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. *Cancer* 15:444-455, 1962
2. Squires JF, Betsill WI Jr: Intracystic carcinoma of the breast; A correlation of cytomorphology, gross pathology, microscopic pathology and clinical data. *Acta Cytol* 25:267-271, 1981
3. Kline TS: Masquerades of malignancy: A review of 4,241 aspirates from the breast. *Acta Cytol* 25:263-266, 1981
4. Kline TS, Kannan V: Papillary carcinoma of the breast: A cytomorphologic analysis. *Arch Pathol Lab Med* 110:189-191, 1986
5. Dei Tos AP, Della Giustina D, Bittesini L: Aspiration biopsy cytology of malignant papillary breast neoplasms. *Diagn Cytopathol* 8:580-584, 1992
6. Nguyen GK, Redburn J: Aspiration biopsy cytology of papillary carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol* 8:511-516, 1992
7. Jeffrey PB, Ljung BM: Benign and malignant papillary lesions of the breast: A cytomorphologic study. *Am J Clin Pathol* 101:500-507, 1994
8. Dawson AE, Mulford DK: Benign versus malignant papillary neoplasm of the breast: Diagnostic clues in fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 38:23-28, 1994
9. 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

10. Naran S, Simpson J, Gupta RK: Cytologic diagnosis of papillary carcinoma of the breast in needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 4:33-37, 1988
11. Suires JE, Bestill WL Jr: Intracystic carcinoma of the breast: A correlation of cytomorphology, gross pathology, microscopic pathology and clinical data. *Acta Cytol* 25:267-271, 1981
12. Corkill ME, Sneige N, Fanning T, EL-Naggar A: Fine-needle aspiration cytology and flow cytometry of intracystic papillary carcinoma of breast. *Am J Clin Pathol* 94:673-680, 1990
13. Azzopardi J: *Problems in breast pathology*. W. B. Saunders, London 150-166, 1979