

## 유방의 낭내 유두상 암종의 세침흡인 세포학적 소견 - 1예 보고 -

가톨릭 대학교 의과대학 임상병리학 교실

이 아 원 · 최 영 전 · 이 교 영 · 김 병 기 · 김 선 무 · 심 삼 인

= Abstract =

### Fine Needle Aspiration Cytology of Intracystic Papillary Carcinoma of the Breast

- A Case Report -

Ah Won Lee, M.D., Yeong Jin Choi, M.D., Kyo Young Lee, M.D.,  
Byung Kee Kim, M.D., Sun Moo Kim, M.D., Sang In Shim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Catholic University Medical College

Intracystic papillary carcinoma(IPC) of the breast is a distinctive and very rare variant of intraductal carcinoma. The cytologic features of IPC have been rarely reported, and there are difficulties in distinguishing between benign and malignant papillary breast lesions.

Herein we report a IPC of the breast in a 80 year-old female. Fine needle aspiration cytology revealed monotonous cuboidal epithelial cells in small clusters and individually scattered on bloody background. The tumor cells did not show overt cytologic atypia. With the histologic features of this case and review of the literature, the cytologic differential points are discussed.

**Key words:** Intracystic papillary carcinoma, Fine needle aspiration cytology, Breast

### 서 론

유방의 낭내 유두상 암종(intracystic papillary carcinoma)은 관내 암종의 변이로서<sup>1)</sup> 유방 악성 종양의 0.5~2.0%를 차지하는 드문 병변이

다<sup>2)</sup>. 이들은 주로 노년기 여성에서 호발하며<sup>2,3)</sup>, 오랜 임상 경과를 가지면서, 촉진되는 종괴나 유두 분비물을 주증상으로 한다<sup>3,4)</sup>. 이들은 확장된 관내에 단독으로 존재하는 큰 종양으로, 조직학적으로 유두상 또는 사상(cirriiform)의

형태로 자라고 간질은 소량이며 대부분의 상피세포는 매우 일양하나 일부에서는 핵의 이형성도 증등도로 관찰되고, 근 상피세포나 아포크린 화생세포 및 면포피사(comedo carcinoma)가 없는 것이 특징이다<sup>2,3</sup>. 그러나 낭내 유두상 암종의 세포학적 진단은 현재까지 매우 까다롭고 어려워서 세포학적으로 정확한 진단이 가능하다는 보고가 있는 반면<sup>3</sup>, 악성 여부를 세포학적으로 명확하게 진단하기보다는 유보하는 것이 바람직하며 생검을 추천하여 조직에서 양성 또는 악성 여부를 가려야 한다는 보고도 있다<sup>2</sup>. 이는 유방의 낭내 유두상 암종이 매우 특징적인 소견을 갖음에도 불구하고 현재까지 이 질환의 발생빈도가 매우 드물어서 이에 대한 형태학적 진단 기준에 대한 연구 보고물이 적다는데 그 원인이 있다. 그러나 최근 수년간 낭내 유두상 암종의 세포학적 소견에 대한 연구들이 보고되면서 세침흡인 검사에서도 이들의 감별이 어느정도 가능하게 되었다<sup>1-4</sup>.

최근 저자들은 유방의 세침흡인 검사상, 양성 유두종과의 감별이 어려웠던 낭내 유두상 암종 1예를 경험하여 세포학적 및 조직학적 소견들을 문헌 고찰과 함께 비교 분석함으로써 낭내 유두상 암종의 세포학적 진단의 적절성에 대해서 알아보았다.

## 증 례

### 1. 임상 소견

80세 여자가 내원 4달 전부터 만져진 우측 유방의 종괴로 타 병원에서 유방암 의진하여 본원에 내원하였다. 이학적 검사상 약 2 cm 크기의 무통성의 종괴가 촉지되었고 피부의 변색이나 유두 함몰은 없었으나 동측의 액와 림프절이 하나 촉지되었다. 유방 초음파 검사상

우측 유방 외상부에 낭종성의 분엽성 고형성 종괴가 관찰되어 낭내 유두종 의진 하에 종괴로부터 세침흡인 세포 검사를 시행하였다.

### 2. 세포학적 소견

도말 소견상 혈액성의 배경하에, 증등도의 세포 충실성을 가지는 중앙 세포들이 관찰되었다(Fig. 1). 중앙 세포들은 크기나 모양이 일양하였고, 분지형의 유두 형태를 취하거나(Fig. 2), 사상 및 지주의 형태로 소세포군을 형성하

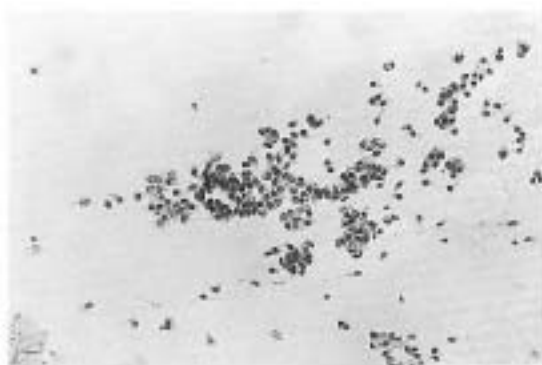


Fig. 1. Aspiration smear reveals moderate cellularity of individual or small clusters of relatively uniform tumor cells(H & E,  $\times 200$ ).

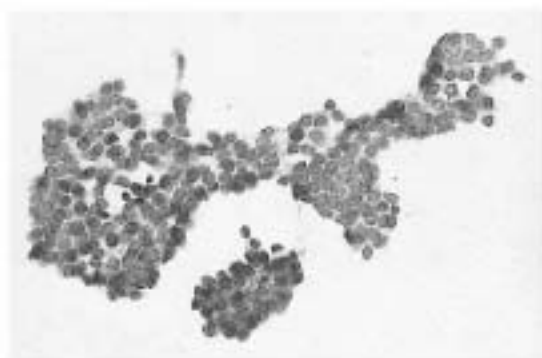


Fig. 2. Papillary structures with columnar or cuboidal epithelial cells showing nuclear monomorphism with high nuclearcytoplasmic ratio(Papanicolaou,  $\times 400$ ).

였고(Fig. 3), 일부는 세포들이 낱알이 흩어져 있었다. 유두상의 세포군에서는 일부에서 혈관 섬유성 중심부가 관찰되었다. 종양 세포들은 원주형 또는 입방형 세포들로서 크기는 매우 균일하였고, 중등도의 호산성 세포질을 가지고 있었다. 세포질은 충실하였고, 세포질내 공포나 다른 봉입체들은 관찰되지 않았다. 핵은 둥글거나 난원형으로 일양하였으나 일부에서는 약간의 이형성도 관찰되었고, 핵-세포질 비는 높았으나 핵소체는 관찰되지 않았고 수포성의 과색소성 염색질을 보였다(Fig. 4). 대식세포는

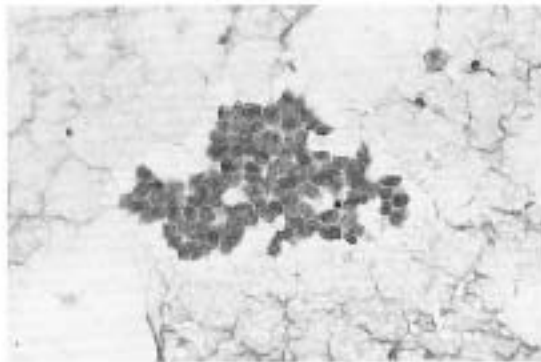


Fig. 3. Small tumor cell clusters demonstrating two aciniform structures(Papanicolaou,  $\times 400$ ).

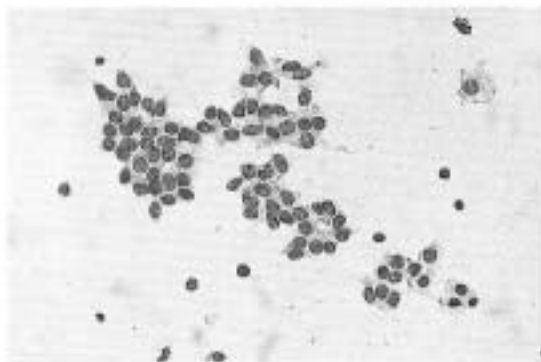


Fig. 4. Cuboidal cells have uniform round or ovoid nuclei showing vesicular chromatin pattern, indistinct nucleoli and moderate amount of eosinophilic cytoplasm(H & E,  $\times 400$ ).

중등도로 관찰되었으며 근상피세포나 아포크린 화생세포는 관찰되지 않았다. 세포학적 검사에서 양성 유두종을 진단하였으나 악성을 배제하기 위하여 생검을 추천하였다.

### 3. 조직학적 소견

절제 생검상 종괴는  $2.0 \times 1.5$  cm의 크기로 주변조직과의 경계는 명확하였다. 현미경 검사상, 확장된 도관안에, 종양 세포들이 유두상 또는 사상의 형태로 자라고 있었다(Fig. 5A). 이들은 1~3층의 종양세포들로 구성되어 있었으며, 유두 내에는 섬유혈관 간질 조직이 관찰되었고, 다수의 사종체(Psammoma body)들도 관찰되었다(Fig. 5B). 간질조직 및 낭내에는 대식세포 및 림프구들이 소수 관찰되었으며 근상피세포나 아포크린 화생세포는 없었고 괴사도 전혀 관찰되지 않았다. 종양세포들은 원주형 또는 입방형 세포들로서 크기는 매우 일양하였으나 일부에서는 미약한 이형성도 관찰되었으며, 높은 핵-세포질 비와 수포성의 과색소성 염색질을 보였다(Fig. 6A). 세포분열은 1/10 HPF 정도로 드물지 않게 관찰되었다. 종괴 주변의 일부

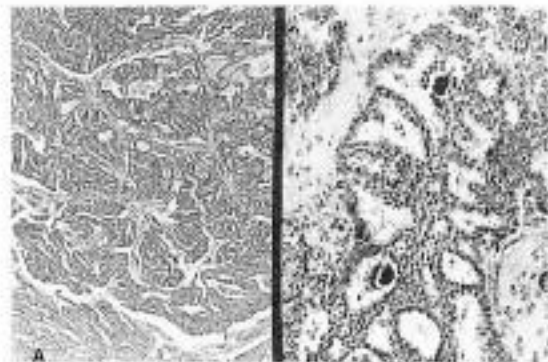


Fig. 5. (A) Intracystic papillary carcinoma shows distinctive papillary and cribriform growth pattern within the dilated duct(H & E,  $\times 100$ ). (B) Psammoma bodies are noted(H & E,  $\times 200$ ).

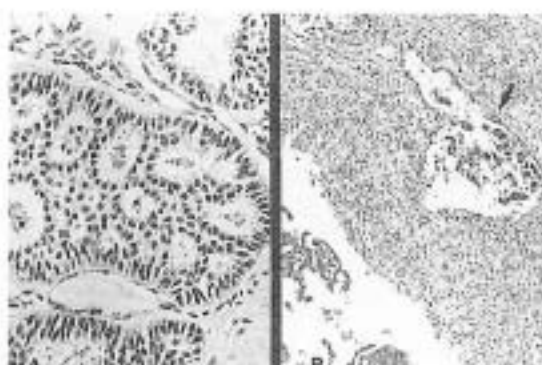


Fig. 6. (A) Epithelium with cribriform pattern(H & E X200). (B) Lymphatic invasion containing the tumor emboli(arrow) was noted around the cystic tumor lesion(H & E, X 100).

혈관내에는 종괴 색전도 관찰되었다(Fig. 6B). 면역조직화학 염색상, 중앙 세포들은 carcinoembryonic antigen(CEA)에 양성반응을 보였으며, smooth muscle actin 및 S-100 단백질에서는 음성으로 근상피세포는 확인되지 않았다. 유세포 측정기로 검사한 결과 종괴는 정배수성을 보였다.

## 고 찰

유방의 유두상 암종은 1980년 Fisher 등<sup>3)</sup>에 의하여 침윤성 및 비침윤성 유두상 암종으로 분리되어 왔다. 이들은 발생빈도가 매우 낮아 침윤성인 경우 유방암종의 1~2.1%<sup>5,6)</sup>, 비침윤성인 경우는 0.5~2.0%의 낮은 빈도<sup>2)</sup>를 보이는 매우 드문 병변이다. 특히 비침윤성 유두상 암종은 관내 암종의 변이로써 낭내 유두상 암종이라고도 하는데, 조직학적으로 면포 피사가 없는 관내 암종의 특징적인 형태로써 침윤성 유두상 암종과는 감별이 요구된다. 임상적으로 낭내 유두상 암종의 발생 연령은 37~87세로 평균 69세의 노년층에 호발하며, 특히 흑인이

백인에 비하여 발병율이 높다<sup>2,3)</sup>. 이들의 주 증상은 촉진되는 종괴나 유두 분비물이며, 종괴의 크기는 평균 5.0 cm으로 1~10 cm까지 보고되어 있으며, 경계가 명확하고, 낭내에 출혈을 자주 동반한다<sup>2~4)</sup>. 본 예에서도 환자는 80세였으며 4개월 전부터 촉진된 2 cm 크기의 종괴를 주소로 하였다. 조직학적으로, 낭내 유두상 암종은 보통 4 cm 이상의 확장된 관내에서 단독으로 성장하며 유두상, 사상, 또는 충실성 성장을 보일 수 있다<sup>3)</sup>. 이들은 소량의 섬유 혈관성 기질을 갖고, 이들을 피복하는 상피 세포들은 보통 네가지 형태로 관찰될 수 있어 진단상의 어려움이 있는데, 사상, 한 층내지 여러 층의 원주 세포, 중층의 방추형 세포 및 이행 상피세포들의 형태가 단독 또는 혼합되어 보일 수 있다<sup>1)</sup>. 면포 피사가 거의 없는 반면 소량의 피사는 관찰될 수 있어 Lefkowitz 등<sup>1)</sup>의 보고에서는 전체 77예중 44%에서 소량의 피사가 관찰되었다. 대부분 피막의 침윤은 관찰되지 않으나, 일부에서는 국소적인 침윤도 보고 되어있다<sup>1,3)</sup>. 주변 조직에 관내 암종이나, 소엽내 암종(lobular carcinoma in situ)이 동반되는 경우도 많아, Corkill 등<sup>3)</sup>의 경우는 87%, Lefkowitz 등<sup>1)</sup>의 경우는 40%에서 보고되어 있다. 세포학적 소견상, 낭내 유두상 암종은 도말 배경이 주로 혈액성이나 가끔은 콜로이드 또는 액성 물질만 관찰되기도 하며 세포들은 유두상, 사상 및 충실성 또는 이들의 혼합 형태로 관찰된다<sup>2,3)</sup>. 세포 밀도는 전반적으로 높으며, 복합적 혈관성 유두를 가지며 다수의 단일 원주 세포들이 관찰된다. 또한 태식 세포들도 도말 배경에 자주 관찰된다. 세포는 주로 입방형 또는 원주 형태를 취하는데 세포질은 소량 또는 중등도로 관찰되며, 핵은 둥글거나 난원형으로 매우 작으나, 핵-세포질 비율이 높고 과염색성을 보인다. 핵의 이형성은 거의 없으나, Jeffrey 및 Ljung의 보고<sup>2)</sup>에서는 5예 중 1예에서 심한 이형성이 있었다고 보고하였고,

세포질내 공포도 자주 관찰되며, 아포크린 화생세포나 근 상피세포도 잘 관찰되지 않는다.

감별진단으로는 세포학적 소견상 유두상 세포들이 보일 수 있는 질환들로서 유두종, 섬유선종, 침윤성 유두상 암종 및 유두상 분화를 보이는 침윤성 관암종 등이다<sup>2)</sup>. 유두종과의 감별이 매우 어려운데, 임상적으로 유두종은 23~69세로 평균 43세의 장년 및 중년에 호발하며, 크기는 1~2 cm으로 작다. 또한 유두종에서도 도말 소견상 높은 세포 밀도, 복합적 혈관성 유두, 다수의 단일 원주 세포들, 세포내 공포 및 대식 세포들이 존재하며 세포의 이형성이 적어 이들은 낭내 유두상 암종과의 감별에 큰 도움이 되지 못하나, 세침 흡인액이 대부분 혈성이 아닌 액성인 점, 아포크린 화생세포 및 근상피세포가 관찰되는 점은 낭내 유두상 암종과 감별할 수 있는 매우 중요한 유두종의 소견이다<sup>2)</sup>. 특히 세포학적 이형성은 두 질환 모두 드물지만 유두종에서도 중등도로 관찰되기도 하며, 유두상 암종의 소수에서만 심한 세포학적 이형성을 보이므로, 세포의 이형성은 양성과 악성의 감별에 큰 도움을 주지 못한다<sup>2)</sup>. 본 예에서도 세포학적으로 세포의 이형성이 거의 없어 유두종과의 감별이 매우 어려웠었는데, 도말 배경이 혈액성이었던 점과 아포크린 화생세포나 근 상피세포가 존재하지 않은 점은 유두종의 감별을 가능하게 한다고 생각된다. 섬유선종은 높은 세포밀도 및 유두상 구조와 유사한 형태를 보이지만 자세히 관찰하면 섬유 혈관 기질을 갖지 않는 가성 유두 형태로, 세포들은 벌집 모양의 관상 구조를 보이고 근상피세포가 다수 관찰되며, 특징적으로 사슴빨 모양을 보인다<sup>2)</sup>. 침윤성 유두상 암종은 주로 폐경기 이후의 여성에서 1.5~5 cm 크기로 관찰되며 림프절 전이가 났고 5년 생존율이 90%정도로 예후가 좋다<sup>3,4)</sup>. 특징적으로 경계가 명확하며 중등도 이상의 점액을 보이고, 소석회화 결절들도 자주 관찰된다. 세포는 대

부분이 호양성이며 일부는 아포크린 형태를 보이기도 한다. 핵은 중등도의 이형성을 보인다<sup>3)</sup>. 도말소견상 혈액성 배경에 핵색소를 갖는 대식 세포들이 자주 관찰되며 높은 세포밀도, 유두상의 세포군집, 세포의 일양성 외에 키 큰 원주세포들이 주로 관찰되며 수포성의 둥근 나핵들이 관찰된다<sup>6)</sup>. 침윤성 관암종에서도 유두상의 분화를 보일 수 있지만 이 경우는 주로 작은 세포군들로 관찰되며 키 큰 원주세포들이나 나핵들이 적고 심한 세포학적 이형성을 보여 감별할 수 있다<sup>3,4)</sup>.

면역조직화학 염색도 감별에 도움을 주는데 Papotti 등<sup>7)</sup>의 보고에서는 60예의 양성 및 악성 유두상 유방 병변 중 유두종은 모두 CEA에 음성이었으나 유두상 암종은 85%에서 CEA에 양성이었다고, actin 양성인 근 상피세포가 유두종에서는 관찰된 반면 유두상 암종에서는 음성이었다. 반면 epithelial membrane antigen이나 아포크린 화생세포에 양성인 gross cystic disease fluid protein 15,000daltons(GCDFP-15)는 두 질환의 감별에 도움이 되지 못했다. 본 예에서도 조직에서 종양세포들은 CEA에 양성이었으며, actin에는 음성으로 근상피세포는 관찰되지 않았다. 유세포 측정기도 이들 병변의 감별에 유용하여 낭내 유두상 암종으로 진단된 예의 88%에서 비배수성을, 나머지 12%에서는 정배수성을 보인 반면, 4예의 유두종에서는 모두 정배수성을 보였다<sup>8)</sup>. 본 예에서는 정배수성을 보여 유두종과의 감별에는 큰 도움이 되지 않았다. 치료는 대부분 유방절제술 및 절제생검이 실시되는데 예후는 매우 좋아서 5년 및 10년 생존율이 100%라는 보고도 있으며<sup>1)</sup>, 대부분 5년 생존율은 관상암종(tubular carcinoma)이나 점액암종 등과 유사하여 90%정도로 보고하고 있다<sup>3,4)</sup>. 또한 낭내 유두상 암종의 40~50%에서는 진단 당시 주변조직에 관내 암종 및 소엽내 암종이 동반된다고 하며<sup>1,3,4)</sup>, 이런 경우 재발 및 전이의 빈도가 높아져서 주변

림프절, 폐, 골, 흉벽, 간 등의 전이가 보고되어 있으며<sup>1)</sup> Corkill등<sup>3)</sup>의 보고에 의하면 치료 후 재발한 25%의 환자 및 수술후 반대측 유방에 침윤성 관암종이 발생한 12%의 낭내 유두상 암종 환자들은 처음 진단 당시 관내 암종이 주변조직에서 관찰되었었다. 본 예에서는 종괴의 주변 조직에서 관내 또는 소엽내 암종의 소견은 관찰 되지 않았으며, 절제 생검후 8개월간의 추적 기간동안 종괴의 재발이나 전이 없이 잘 지내고 있다.

## 결 론

저자들은 최근 80세 여자의 우측 유방 종괴에서 세침흡인 검사상 양성 유두종과 감별이 어려웠던 낭내 유두상 암종 1예를 경험하고 조직소견과 함께 보고하는 바이며, 이들의 감별점을 고찰함으로써 이들의 세포학적 진단이 쉽지는 않으나 종괴의 경험 및 고찰을 통하여 세포학적 확진도 가능하리라고 생각하였다.

## 참 고 문 헌

1. Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES: Intraducta (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants. *Hum Pathol* 25:802-809, 1994
2. Jeffrey PB, Ljung BM: Benign and malignant papillary lesions of the breast. *Am J Clin Pathol* 101:500-507, 1994
3. 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
4. Carter D, ORR SL, Merino MJ: Intracystic papillary carcinoma of the breast. *Cancer* 52:14-19, 1983
5. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B: Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project(Protocol No.4). *Am J Clin Pathol* 73:313-322, 1980
6. Kline TS, Kannan V: Papillary carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 110:189-191, 1986
7. PaPotti M, Gugliotta P, Eusebi V, Bussolati G: Immunohistochemical analysis of benign and malignant papillary lesions of the breast. *Am J Clin Pathol* 7:451-461, 1983
8. Dawson AE, Logan-Young W, Mulford DK: Aspiration cytology of tubular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 101:488-492, 1994