

유방의 섬유선종에서 발생한 유방암 - 3예를 통한 분석

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과 및 진단병리과*

이상달 · 남석진 · 양정현 · 오영륜*

= Abstract =

Breast Cancer in a Fibroadenoma - Review of 3 Cases

Sang-Dal Lee, M.D., Seok-Jin Nam, M.D., Jung-Hyun Yang, M.D. and Young-Ryun Oh, M.D.*

Department of General surgery and Pathology, Samsung Medical Center, College of medicine,
Sungkyunkwan University, Seoul, Korea*

Background: Fibroadenoma is a common benign breast tumor that has a rare malignancy rate. However, various studies reported that it is associated with a certain increase in breast cancers. **Cases:** We report three cases of malignancy arising from a breast fibroadenoma. They were 32, 36 and 52 years old and presented with a lump of recent onset. Any one of mammography, ultrasonography and cytologic examination could diagnose malignancy exactly. But cytological examination demonstrated atypical cells with fibroadenoma in two cases. Wide excision was performed in two cases and localization & excisional biopsy was performed in an occult case. Pathologic report of the cases revealed them as DCIS in a fibroadenoma. **Conclusion:** Possibility of malignancy cannot be excluded in fibroadenomas especially in case with calcifications within the mass in the radiological study or with atypical cells presented in the cytology. Cytology and ultrasonogram should be used to evaluate fibroadenomas. If there are any suspicion of malignancy, excisional biopsy should be performed to confirm the benign state. (**Korean J of Breast Cancer 1999; 2: 95 ~ 102**)

Key Words: Fibroadenoma, Breast neoplasm

서 론

섬유선종은 유방의 가장 흔한 양성 종양으로^{1,2)} 유방의 섬유기질 및 상피성분으로 구성되어 있으

며³⁾ 10-20대에 호발한다⁴⁾. 섬유선종은 증식성이 아니어서 악성화 경향이 없는 것으로 알려져 왔으며 따라서 이 종양의 치료도 젊은 연령에서는 절제하지 않고 관찰만 하는 경우도 많았다. 그러나 섬유선종에서 발생한 침윤성 암이 보고되면서 그 치료에 대한 주장도 일치하지 않고 있다. 섬유선종은 유방 소엽 기질의 증식과 상피조직으로 형성되어 이때 발생하는 암의 경우 소엽암이

연락처: 이상달, 135-710, 삼성서울병원 일반외과
서울특별시 강남구 일원동 50번지
Tel: (02) 3410-1881 Fax: (02) 3410-1130

50% 정도 차지하고 침윤성 암이 35%, 그리고 관상피내암은 15%에 불과한 것으로 알려져 왔다. 하지만 Fondo 등⁵⁾은 섬유선종이 만져지는 종물을 형성하여 자각증상을 나타내므로 조기에 검진을 받는 경향이 있어 이때 발견되는 암은 일반적인 경우보다 상피내암이 많다고 하였다. 치료에 있어서 Ozzello 등⁶⁾은 섬유선종에서 발생한 암의 수술적 치료는 일반적인 유방암과 동일하게 시행할 것을 제안하였지만 섬유선종 자체가 피망에 잘 싸여져 있는 상태로 주변 조직에 대한 침습이나

절제면에 악성세포가 없을 것으로 예상되어 외과 의사가 섬유선종을 절제 생검하여 그 내부에 악성 성분이 함유되어 있을 때 수술의 방향 설정이 결코 쉽지 않다. 더구나 이러한 유형의 병변은 드물고 경험이 많지 않기 때문에 그에 대한 치료 방향을 설정하는데 어려움이 많다. 이에 저자들은 최근에 경험한 3예를 바탕으로 섬유선종 내에서 발생한 악성 유방암의 특성 및 치료에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례 보고

증례 1.

32세된 여자 환자로 5개월 전부터 만져지는 우측 유방종물을 주소로 내원하였다. 환자의 생리는 규칙적인 편이었고 결혼은 하였으나 아직 임신은 하지 않았다. 가족력상 유방암 환자는 없었다. 이학적 소견상 우측 유방의 5시 방향에 1×1 cm의 경계가 잘 그려지는 단단하며 통증이 없는 종물이 만져졌다. 유방촬영상 우측 하내측에 종물과 함께 그 내부에 미세석회화 관찰되어 변형된 섬유선종을 의심하였으며 관상피내암의 가능성도 배제하지는 않았다(Fig. 1). 초음파검사상 양쪽에 모두 석회화 동반된 종물이 관찰되었고(Fig. 2) 세

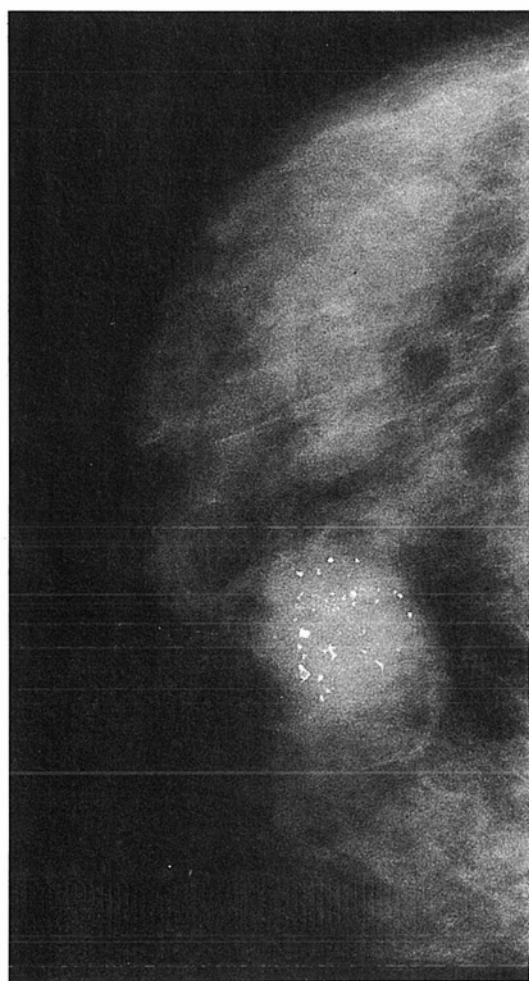


Fig. 1. Mammogram shows a well-defined mass with multiple microcalcifications in right lower inner quadrant.

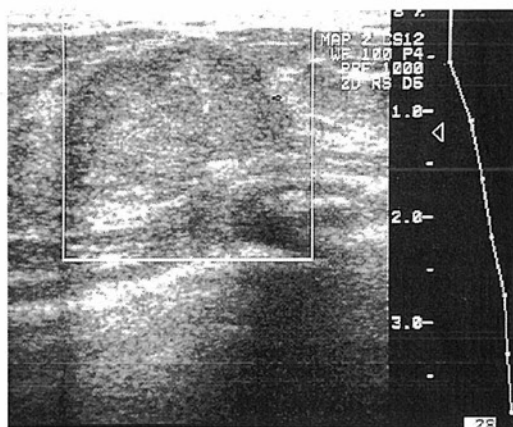


Fig. 2. Ultrasonogram shows a well-demarcated mass with internal multiple calcifications.

침흡입세포검사상 양성 상피증식성 병변에 합당한 소견이었으나 부분적으로 핵의 이형성이 약간 있는 관세포들로 이루어진 조그만 군집이 보여 비형성 관증식증이나 관상피내암의 가능성을 보였다(Fig. 3). 우측 유방 종양에 대해 동결조직생검 후 관상피내암 진단하에 유방 보존수술을 시행하였다. 병리조직 검사상 2×2 cm의 섬유선종 내에 분포되어 있는 관상피내암으로 밝혀졌고 이때 핵 등급은 낮았다. 면역조직화학검사상 ER, PR, c-erbB 2 및 bcl-2에 대해 양성 반응을 보였으

며 p53에 대해서는 음성 반응을 보였다.

증례 2.

36세된 여자 환자로 1주일 전부터 만져지는 우측 유방종물을 주소로 내원하였다. 과거력상 2년 전 좌측유방종양을 절제 생검하여 섬유낭종의 결과를 얻었고 당시에 유방촬영상 우측에 석회 침착이 있었다고 하였으나 정확한 위치는 확인할 수 없었다. 가족력상 유방암 환자는 없었다. 이학

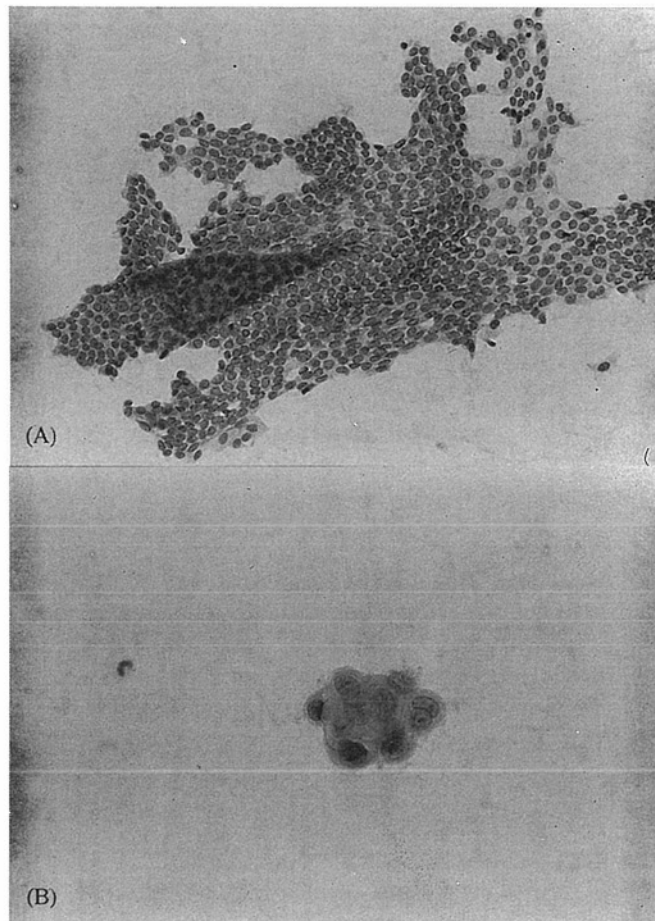


Fig. 3. A: Aspirate reveals cellular smear which consists of several sheets of benign ductal cells, myoepithelial cells and naked stromal cells. B: A small ball of mildly atypical ductal cells with vesicular nuclei, prominent nucleoli and cytoplasmic vacuoles present.

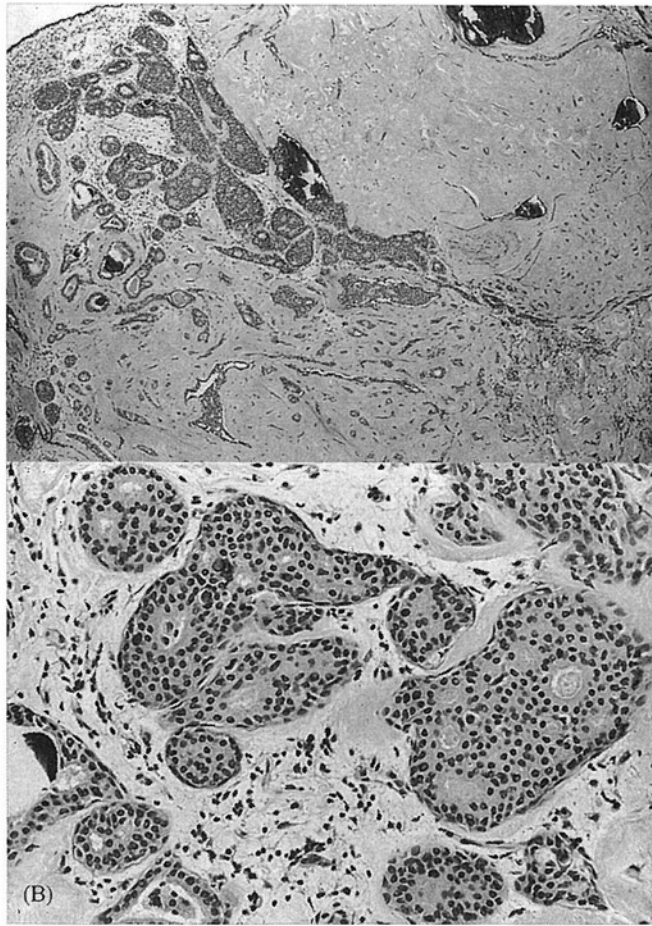


Fig. 4. Histologic section shows fibroadenoma with dystrophic calcification (a) and focal ductal carcinoma in-situ (b).

적 소견상 우측 유방 6시 방향에 1×1 cm의 단단하고 잘 움직이는 동그란 종물이 만져지며 액와 림프절은 만져지지 않았고 유두 분비물이나 피부 함몰 또한 관찰되지 않았다. 유방촬영상 우측 하내측에 양성종물로 추측되는 음영과 함께 양성 석회화가 관찰되었으며 초음파는 시행하지 않았다. 세침흡입세포검사상 양성상피증식성 병변에 합당한 소견인 양성 관상피 세포들과 근상피세포들로 이루어진 판 구조들과 간질세포들 외에도 비정형을 갖는 세포들이 날개로 흩어져 있거나 작은 군집을 형성하고 있어 관상피내암의 가능성이 의심되었다. 조직생검을 시행한 결과 섬유선종

내의 0.6 cm 정도의 관상피내암으로 밝혀져 추가로 광범위 절제술을 시행하여 남아있는 암 세포가 없음을 확인하였다. 면역조직화학검사상 ER, PR, c-erbB 2 및 bcl-2에 대해 양성 반응을 보였으며 p53에 대해서는 음성 반응을 보였다.

증례 3.

52세 여자 환자로 3개월 전 정기검진상 유방촬영에서 우측 유방에 종물음영이 관찰되어 내원하였고 당시 폐경기였으며 가족력상 유방암 환자는 없었다. 이학적 소견상 우측 하외측에 결절의 소

견 보이거나 특별히 종물이 만져지지 않았고 액와 부 림프절도 만져지지 않았으며 그 밖에 유두 분비물이나 피부함몰 등도 관찰되지 않았다. 유방촬영상 우측 상내측에 1×1 cm 크기의 둥근 음영이 관찰되었고 초음파 소견상 1.1×1.3 cm의 타원형의 종물음영이 관찰되어 일차적으로 섬유선종의 진단과 함께 악성의 가능성하에 침정위생검법을 시행하였다. 병리조직검사 결과 다병소성이며 잘 분화된 관상피내암으로 밝혀졌으며 소엽성 유방암의 미세침윤이 관찰되었다. 이때 면역조직화학검사상 ER(+), PR(+)였다.

고 찰

1840년 Cooper에 의해 ‘만성 유방종양(Chronic Mammary Tumors)’으로 명명되어지며 처음 발견된 섬유선종은 젊은 여성에 호발한다. 이는 대체로 악성화 경향을 보이지 않아 절제생검을 통한 조직검사로 양성임을 확인하기도 하나 그대로 두고 관찰하기도 하였다. 섬유선종 자체가 종양으로 간주되어야 하는지 소엽의 발달과정의 변형물인지에 대해서는 논란의 여지가 있지만⁷⁾ 임상적으로는 잘 만져지며 단단하고 단일성의 종물을 이루며 점점 커지는 양상을 보이는 한편 조직은 부드러운 표면을 이루며 피낭에 잘 둘러싸인 모습을 보인다⁸⁾. 섬유선종은 15-25%에서 다발성으로 존재하며 호르몬의 영향을 받아 생리주기나 임신시에 더욱 커지기도 한다⁹⁾. 진단은 주로 초음파가 효과적이며 유방촬영은 별로 도움이 되지 않는다. 간혹 섬유선종 내에서 섬유 낭종성 변화나 피사 혹은 악성 암이 발견되기는 하지만 일반적으로 섬유선종에서의 악성화 경향은 없는 것으로 알려져 왔다⁸⁾. 따라서 이에 대한 치료 역시 소극적이어서 젊은 여성의 경우 치료하지 않고 관찰만 하기도 한다.

그러나 최근 섬유선종에서의 악성화 가능성이 보고되기도 하였는데 국내에서는 섬유선종에서 발생한 악성 종양에 대한 보고가 있었으나¹⁰⁾ 증례가 1예에 그쳐 그 특성을 파악하기에는 부족하

였다. 한편 Rosen은 그 위험도가 정상 1.6-2.6배라고 보고하였으며^{9,11)} 이때 가족력이 있는 경우 그 가능성은 더욱 커진다고 하였다¹¹⁾. 또한 Levi 등¹²⁾은 섬유선종 진단 후 시간이 지남에 따라 악성화 빈도는 높아져 5년 후 0.7%에서 12년 후에는 2.2%로 증가한다고 보고하였다..

하지만 섬유선종에 대한 절제생검을 시행하기 전에 악성화 여부를 감별하는 것은 여간 힘들지 않아 유방촬영술 및 초음파검사 등의 시행에도 불구하고 일차적으로 악성 종양을 의심하기란 쉽지 않다. 간혹 섬유선종 내에 석회침착이 있을 수 있는데 변성된 섬유선종(Degenerating Fibroadenoma)은 크고 거칠며 “popcorn like”한 석회화를 형성하며¹³⁾ 유방촬영상 pleomorphic, linear 또는 branching하는 양상의 석회화는 악성과의 구별 또한 쉽지 않다. Mitnick¹⁴⁾은 섬유선종에서의 석회화 양상은 종양의 가장자리에 위치한다고 하였다. 석회침착이 종양 내에 넓게 퍼져있으며 특히 중심에 몰려 있는 경우 악성과의 감별을 위해 꼭 조직생검을 실시하여야 하며 또한 석회가 2 mm이하로 아주 미세할 경우에도 악성의 가능성을 고려해야 한다고 하였다¹⁵⁾. 그러나 유방촬영술 자체로 섬유선종 내의 악성 종양을 진단해 내기란 여간 어려운 일이 아니다. Roderic 등¹⁶⁾은 13예의 경우 중 2예에서만 악성화를 의심할 수 있었다고 하였다(Roderic 1987). 초음파검사 역시 섬유선종 내의 악성화 감별에 어려움이 많아 경계가 분명한 저 에코성 종물 내에 넓게 퍼져 있는 석회침착이 있을 때 의심할 수 있겠으나 양성의 경우에도 흔히 볼 수 있는 소견으로 간과하기 쉽다. 저자들이 경험한 증례에서도 유방 촬영상 3예 중 2예에서는 전혀 악성을 의심할 만한 소견이 없었으며 1예의 경우 관상피내암의 가능성을 시사하였으나 일차적으로는 섬유선종 등의 양성 종양을 시사하였다. 또한 초음파검사를 시행한 2예의 경우 섬유선종의 진단과 함께 가능성은 낮으나 석회침착된 양상으로써 관상피내암의 가능성을 보고하였다. 따라서 임상적으로 섬유선종이라 할 지라도 경계가 불분명하거나 석회화가 동반된 크거나 혹은 점점 커지는 종물의 경우는 악성을 의심

해 봐야 한다. 최근의 보고들은 섬유선종 내에서 생긴 악성 암의 경우 In Situ stage인 경우가 대부분이라고 하였다^{17,18)}. 이는 섬유선종이 만져지는 종물을 형성하여 자각증상을 나타내므로 조기에 검진을 받는 경향이 있어 조기 발견이 가능하다는 이유를 들기도 하였다⁵⁾.

흔히 시행되는 초음파검사로는 악성과의 감별이 곤란하여 Zaitsev 등은 이런 경우 미세침세포검사가 유용하다고 하였다¹⁹⁾. 이때 세침흡입세포검사의 정확도는 94.84%까지 보고되고 있지만²⁰⁾ 가음성률도 적지 않게 보고되어 Feichter 등²¹⁾은 가음성률이 9.0%에 이른다고 하였으며 이때 종양의 크기가 적을수록 가 음성률은 높아진다고 하였다. 저자들의 경우 2예에서 세침흡입세포검사가 시행되었는데 모두에서 비정형 증식증을 보여 악성의 가능성을 보고하였다.

섬유선종에서 발생한 악성 종양의 경우 그 발생빈도가 드물어 예후에 대한 조사는 거의 이루어지지 않은 실정이나 일반적인 유방암에 비해 비교적 좋을 것으로 예상된다. 이는 조기에 발견되는 경우가 많고 피막 형성이 잘 되어 있기 때문이라고 생각된다. 하지만 이 경우에도 역시 전이의 가능성이 있고 임상적, 생물학적 특성이 일반적인 유방암과 다를 바 없어 최소한 유방 전절제술의 시행을 권장해 왔으며^{5,22-24)} Ozzello 등⁶⁾은 빈번한 multicentricity의 경향을 이유로 변형 근치적 유방절제술을 주장하기도 하여 대개 일반적인 유방암의 수술과 동일하게 시행한다. 저자들이 경험한 증례들은 모두 관상피내암으로 액와부 광청술은 생략하고 광범위절제술만을 시행하였다.

Vera-sempere와 Martinez는²⁵⁾ 섬유선종의 경우 ER 양성률은 35%에 그치나 자신들이 경험한 3예의 섬유선종 내 악성 종양의 경우는 이 중 2예에서 ER 양성을 보여 양성률이 높아진다고 하였다. 저자들의 경우 3예 모두에서 ER 양성을 나타내었다. 한편 Kalozeraki 등²⁶⁾은 악성인 경우 섬유선종이나 비정형성 섬유낭종에 비해 c-erbB2 발현이 높다고 하였으며 Millikan 등²⁷⁾은 p53의 과발현과 낮은 HER-2/neu level은 주로 유방의 양성 질환에서 관찰되어 양성 질환의 악성화 경향을 가늠하

는데 도움이 될 수 있다고 하였다. 저자들의 경우는 c-erbB2의 양성 및 p53의 음성 반응으로 단순한 양성 종양보다는 악성을 의심케 하는 요소를 보여주었다. Ferrieres 등²⁸⁾은 섬유선종에서 bcl-2의 발현이 증가한다고 하였는데 생리주기 중 난포기(luteal phase)보다 여포기(follicular phase)에 더욱 증가하며 이는 bcl-2의 발현은 낮은 progesterone level과 관계 있다고 하였다. 따라서 섬유선종은 Progesterone의 영향이 소실되어 bcl-2의 발현이 높다고 하였다. 또한 Charpin 등²⁹⁾은 bcl-2의 발현이 유방암에서의 좋은 예후인자라고 하였는데 저자들의 증례 역시 3예 모두 섬유선종내의 관상피내암으로 bcl-2 양성 반응을 보였다. 종양 유전자인 c-erbB2와 종양 억제유전자인 p53는 그 발현 여부가 관내 증식상태를 잘 나타내 주기때문에 비정형 증식증과 관상피내암의 감별 수단이 될 수 있다고 하였다³⁰⁾.

모든 섬유선종에 대해 절제생검을 시행하여야 하는지 관찰만 하여도 되는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있지만 최소한 악성화 가능성에 대한 고려를 하고 접근해야 할 것으로 사료된다. 초음파검사와 미세침세포검사를 통해 종물 내 석회침착 여부 및 그 양상의 확인과 세포의 이형성증의 유무를 관찰하여 우선 악성의 동반 가능성을 배제해야 될 것이다. 아울러 가능하다면 조직에 대한 호르몬 수용체 조사 및 면역조직화학검사를 통한 유전자 검사도 악성화 여부를 판정하는데 도움이 될 것이다. 섬유선종 발견 시 일단 악성의 동반 가능성을 확인한 후 종물 내의 악성화가 확인되면 일반적인 유방암과 동일한 방법으로 수술을 시행하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 매우 드물게 섬유선종 내에서 발생한 관상피내암 3예를 경험하였다. 환자는 각각 52세, 36세, 32세의 여성들로 비교적 젊은 연령층이었으며 종물이 만져진 시기는 내원 전 1주일에서 5개

월 사이로 짧은 기간 내에 커진 섬유선종이었다. 진단적 가치는 유방촬영술, 초음파검사 또는 세침흡입검사 모두 정확히 악성을 시사하지는 못하였으나 초음파검사와 세침흡입검사에서는 악성의 가능성을 의심할 수 있는 소견들을 관찰할 수 있어 조직생검을 통해 확인하였다. 일단 섬유선종내의 악성 종양이 관찰되면 일반적인 유방암과 동일한 방법으로 수술하였다. 임상적으로 흔히 접하게 되는 섬유선종이지만 단순히 양성 질환으로써 간과해 버리지 말고 우선적으로 악성의 가능성을 배제하여야 하며 이때 초음파검사 및 세침흡입검사가 유용할 것이라고 사료된다.

참 고 문 헌

- Gogas J, Sechas M, Skalkas G: Surgical management of diseases of the adolescent female breast. *Am J Surg* 137: 634-637 1979
- Oluwole SF and Freeman HP: Analysis of benign breast lesions in blacks. *Am J Surg* 137: 786-789 1979
- Page DL, Anderson TJ. Diagnostic histopathology of the breast. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
- Azzopardi JG: Problems in breast pathology. In Major Problems in Pathology. Bennington JL (Ed) vol.II WB Saunders, Philadelphia, p325, 1979
- Fondo EY, Rosen PP, Fracchia AA. The problem of carcinoma developing in a fibroadenoma. Recent experience at Memorial Hospital. *Cancer* 1979; 43: 63-67.
- Ozzello L, Gump FE. The management of patients with carcinomas in fibroadenomatous tumors of the breast. *Surg Gynecol obstet* 1985; 160: 99-104.
- Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT: Benign disorders and diseases of the breast. Philadelphia, Bailliere-Tindall, p61 1989a
- Powell DE, Stelling CB. Diagnostic and detection of breast diseases. St Louis, Mo: Mosby Year Book, 1993: 159-161.
- Rosen PP. Breast pathology. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997: 143-175.
- 노만수, 이홍주, 양정현. 유방의 섬유선종에서 발생한 침윤성 유방암. *대한외과학회* 1994; 47: 881.
- Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencal-Jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS, Schuyler PA. Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *NEJM* 1994; 331: 10-15.
- Levi F, Randimbison L, TeVC, LaVecchia C. Incidence of breast cancer in women with fibroadenoma. *Int J Cancer* 1994; 57: 681-683.
- Lanyi M. Diagnosis and differential diagnosis of breast calcifications. New York, NY: Springer-Verlag, 1988: 145-156.
- Mitnick JS, Roses DF, Harris MN, Feiner HD. Circumscribed intraductal carcinoma of the breast. *Radiology* 1989; 170: 423-425.
- Steven AN, Stephen AF, David MC. Breast imaging case of the day. *Radiographics* 1998; 18: 243-245.
- Roderic HW, Simpson BS, James KA, Holdstock JB, Kelly RM, Yankah DHT. Carcinoma in a breast fibroadenoma. *Acta Cytol* 1987; 31: 313-316.
- Feig SA. Calcification in a circumscribed mass. In: Siegel BA, Stephens DH, Sickles EA, eds. Breast disease test and syllabus. 2nd series. Reston, Va: Am Coll Rad, 1993: 256-266.
- Baker KS, Monsees BS, Diaz NM, Destouet JM, McDivitt RW. Carcinoma within fibroadenoma: mammographic features. *Radiology* 1990; 176: 371-374.
- Zaitsev AN, Vesnin AG, Semiglazov VF, Orlov AA, Chernomordikova MF, Chebykin IA, Brezhneva TV. Ultrasound differentiation of fibroadenoma and diagnosis of minimal carcinoma of the breast. *Voprosy Onkologii* 1998; 44: 198-202.

- 20) Dominguez F, Riera JR, Tojo S, Junco P. Fine needle aspiration of breast masses: An analysis of 1,398 patients in a community hospital. *Acta Cytol* 1997; 41: 341-347.
- 21) Feichter GE, Haberthur F, Gobat S, Dalquen P. Breast cytology: Statistical analysis and cytohistologic correlations. *Acta Cytol* 1997; 41: 327-332.
- 22) McDivitt RW, Stewart FD, Farrow JH. Breast carcinoma arising in solitary fibroadenomas. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125: 572-576.
- 23) Goldman RL, Friedman NB. Carcinoma of the breast arising in fibroadenoma with emphasis on lobular carcinoma. *Cancer* 1969; 23: 544-550.
- 24) Buzanowski-Konakry K, Harison EG Jr, Payne WS. Lobular carcinoma arising in fibroadenoma of the breast. *Cancer* 1975; 35: 450-456.
- 25) Vera-Sempere FJ, Artes Martinez J. Estrogen receptors and breast fibroadenoma with suspicious traits of malignancy. *Anales de Medicina interna* 1997; 14: 332-336.
- 26) Kalozeraki A, Tzardi M, Datseris G, Kanavaros P, Karvelas C, Chalkiadakis G, Tsiftsis D, Delides G. c-erbB2: expression to patients with benign breast diseases. *Anticancer Research*. 1996; 16: 765-771.
- 27) Millikan R, Hulka B, Thor A, Zhang Y, Edgerton S, Zhang X, Pei H, He M, Wold L, Melton LJ. p53 mutations in benign breast tissue. *J clin oncol*. 1995; 13: 2293-2300.
- 28) Ferrieres G, Cuny M, simony-Lafontaine J, Jacquemier J, Rouleau c, Guilleus F, Grenier J, Rouanet P, Pujol H, Jeanteur P, Escot C. Variation of bcl-2 expression in breast ducts and lobules in relation to plasma progesterone levels: overexpression and absence of variation in fibroadenomas. *J path* 1997; 183: 204-211.
- 29) Charpin C, Garcia S, Bonnier P, Martini F, Andrac L, Horschowski N, Lavaut M, Allasia C. bcl-2 automated and quantitative immunocytochemical assays in breast carcinomas: correlation with 10-year follow up. *J clin oncol* 1998; 16: 2025-2031.
- 30) Alexiev BA, Bassarova AV, Popovska SL, Popov AA, Christov CZ. Expression of c-erbB-2 oncogene and p53 tumor suppressor gene in benign and malignant breast tissue: correlation with proliferative activity and prognostic index. *Gen Diag Path* 1997; 142: 271-279.
- 31) Lev-Toaff AS, Feig SA, Vasiliki LS, Finkel GC, Schwartz GF. Stability of malignant breast microcalcifications. *Radiology* 1994; 192: 153-156.