

세침흡인세포검사상의 비정형관증식과 유방암과의 관계

한림대학교 의과대학 외과학교실¹, 병리학교실², 중앙길병원 일반외과³

김이수¹ · 손진희² · 김정진¹ · 김종현¹ · 차경호³ · 김 성¹ · 최창식¹ · 이봉화¹

= Abstract =

Correlation of Breast Cancer with Atypical Ductal Hyperplasia on Fine-needle Aspiration Cytology Specimens

Lee Su Kim, M.D.¹, Jin Hee Sohn, M.D.², Jeong Jin Kim, M.D.¹, Jong Hyun Kim, M.D.¹,
Kyung Ho Cha, M.D.³, Sung Kim, M.D.¹, Chang Sig Choi, M.D.¹, and Bong Hwa Lee, M.D.¹

Department of Surgery¹ and Department of Pathology,² College of Medicine,
Hallym University and Department of General Surgery,³ Central Gil Hospital

Purpose: Atypical ductal hyperplasia (ADH) is a lesion with significant malignant potential. We evaluated the prevalence of breast carcinoma in surgical breast biopsies performed on palpable breast lesions diagnosed initially as ADH by fine needle aspiration cytology (FNAC). **Materials and Methods:** Between January 1, 1996 and December 31, 1997, 942 patients performed FNAC at the Department of Surgery and Pathology, College of Medicine, Hallym University and Department of Surgery, Central Gil Hospital were analyzed. ADH was found in 46 (4.9%) of 942 patients, and surgical excision subsequently was performed in 39 of these cases. In these 39 cases, cytologic and histopathologic results from FNAC and surgical biopsies were reviewed and correlated. **Results:** Histopathologic study of the 39 surgically excised lesions diagnosed as ADH in their fine needle aspiration cytology specimens showed breast cancer in 15 cases (38.5%), ADH in 11 cases (28.2%) and benign disease in 13 cases (33.3%). **Conclusion:** In our patient population, 15 cases (38.5%) of 39 patients with ADH at FNAC had a breast cancer. Therefore the fine needle aspiration cytology finding of ADH warrants a recommendation for an excisional biopsy. (Korean J of Breast Cancer 1999; 2: 14~20)

Key Words: ADH, Prevalence, Breast cancer, FNAC

서 론

연락처: 김이수, 150-030, 서울특별시 영등포구 영등포동 94-200
한림대학교 의과대학 한강성심병원 일반외과
Tel: 02-639-5430(외래), 02-639-5436(연구실)
Fax.: 02-678-8584

우리 나라 여성에서의 유방암 발생 빈도는 서양인에 비해서는 물론이고 일본 및 중국에 비해

서도 아직은 낮은 수준이다¹⁾. 그러나 1980년에는 여성암의 9.3%를 차지하였으나 1993년에는 12.3%로 증가하였으며²⁾ 점차 증가하는 추세이다. 따라서 현재까지는 서구의 유방암 결과를 그대로 사용하여 왔으나, 이제는 우리 나라에서도 한국인 유방암의 특성에 대하여 연구하여 그 결과를 토대로 한국인 유방암을 재정리할 시기가 된 것으로 생각한다.

유방암의 정복은 초기에 정확히 진단하여 외과적으로 수술하는 것이 현재까지는 최선의 방법임이 증명되었다³⁾. 특히 고위험 병변을 초기에 찾아내어 0기나 1기의 암을 수술함으로써 완치의 길로 가려는 것이 가장 좋은 치료 방침이다.

따라서 정확히 암을 진단하기 위하여 많은 환자들에게 간단하게 확진을 하기 위하여 현재의 추세는 가능하면 침습의 정도가 적은 진단 방법을 활용하며, 이러한 진단 방법 중 환자에게 공포심과 두려움을 주지 않고 마취 없이 외래에서 간단히 할 수 있는 세침흡인세포검사가 일상의 진단 과정으로 가장 많이 이용되고 있다. 그러나 신선침생검이나 절개 혹은 절제생검보다 조직의 채취량이 적어 조기암의 진단에 어려운 점이 있었으나 계속적인 발전에 의하여 현재는 위에서 언급한 생검들의 결과와 거의 비슷한 수준으로 진단의 정확도가 높아졌다⁴⁻⁶⁾.

특히 정상인과 비교하여 4배 내지 5배의 악성 잠재성(malignant potential)을 가지고 있으며 일부에서는 유방암과 흔히 동시에 존재한다는 비정형관증식(atypical ductal hyperplasia; ADH)의 소견도 적은 채취 조직에서 찾아내기에 이르렀다⁷⁻⁹⁾. 세침흡인세포검사에서 비정형관증식과 관내암종을 구별하기가 상당히 어렵지만 계속적인 부단한 연구에 의하여 이를 극복하려는 연구가 진행되고 있다.

이에 저자들도 세침흡인세포검사에서 비정형관증식의 소견이 발견되어 외과적 절제생검을 시행한 환자들에서 유방암의 발현률이 얼마나 되는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1996년 1월부터 1997년 12월까지 한림대학교 한강성심병원 일반외과와 병리과 및 중앙길병원 일반외과에서 세침흡인세포검사를 시행한 835명을 대상으로 하였으며, 이 중에서 비정형관증식(ADH)이 발견된 46명 중 수술을 거부하거나 타병원으로 전원된 7예를 제외하고 외과적 절제가 이루어진 39명을 대상으로 하여 세침흡인세포검사의 결과와 외과적 절제의 결과를 비교 분석하였다.

2. 방법

세침흡인세포검사시에는 환자를 진찰대 위에 누인 상태에서 환자의 두 팔을 머리 위로 올린 후 유방종괴를 촉진하여 병소의 위치를 확인하고 한손으로 종괴를 움직이지 않게 고정하고 후 실시하였다. 기구는 금속 syringe holder에 23-gauge 침을 부착한 10 ml 용적의 일회용 플라스틱 주사기를 끼워서 사용하였고 병소 부위를 알코올로 소독 후 마취없이 종괴에 침을 삽입하고 피스톤을 충분히 후진시켜 주사기에 음압을 유지하면서 여러 방향으로 반복흡인하여 세포액을 얻은 다음, 유리슬라이드 위에 도말하였다. 도말된 슬라이드는 95% 알코올에 고정시켜 Papanicolaou 염색과 Hematoxylin-Eosin(H-E) 염색을 실시하였고, 필요에 따라서는 고정하지 않고 공기 중에 건조시킨 도말표본을 만들어 Diff-quick Giemsa 염색을 시행하여 광학 현미경으로 관찰하였다. 조직검사는 통상의 방법으로 10% 포름알데히드에 고정하고 H-E 염색을 시행하여 광학 현미경으로 관찰하였다. 본 연구에서 비정형관증식의 세포학적 기준은 많은 수의 이형성을 보이는 상피세포와 소수의 근상피세포가 혼재되어 있거나 간혹 작은 군집에서 근상피세포가 없어진 경우 모두를 포함시켰으며, 구성하는 세포들이 비교적 균일한 크기를 보이거나

정상이나 섬유선종에서 보이는 세포들에 비하여 핵이 커져 있고 과염색성을 띠고 있으며 핵과 세포질의 비율이 증가하여 있으며 간혹 작은 핵인이 보인 것을 비정형관증식이 있다고 판단하였다.

결 과

1. 비정형관증식의 세침흡인세포검사 소견

세침흡인세포검사 소견상 비정형관증식은 대부분 세포밀도가 높고 상피세포의 군집이 많이 관찰되나 날개로 흩어진 상피세포와 근상피세포도 같이 관찰되었다. 상피세포 군집은 양성 병변에 비하여 세포군집의 크기가 크고 세포수가 많으며 경우에 따라 유두상을 보이는 것도 혼재해 있었다. 세포들은 핵의 이형성과 부동성이 있으나 대개 둥글거나 타원형을 보이고 약간의 과염색성을 보였다. 근상피세포가 잘 유지된 양성 세포군집과 더불어 근상피세포의 소실을 보이면서 핵의 이형성이 심한 세포군집이 같이 도말되며 약간의 괴사 소견이 동반되는 경우도 있었으나 대개는 배경이 깨끗하였다(Fig. 1, 2).

2. 세침흡인세포검사의 세포학적 분석

세침흡인세포검사를 시행한 835예의 세포학적 분석에서 양성 질환은 643예(77.0%), 침윤성 유방암은 138예(16.5%), 비정형관증식(ADH)은 46예(5.5%), 기타가 8예(1.0%)로 나타났다(Table 1).

3. 세포학적 분석에서 비정형관증식으로 나온 환자 중 외과적 절제를 시행한 결과

세침흡인세포검사서 비정형관증식(ADH)으로 진단한 46예 중에서 외과적 절제를 시행한 39예 중, 15예에서 유방암이 나타나 38.5%의 빈도를 나타냈으며 이들은 침윤성 관상피암(invasive ductal carcinoma)이 13예, 침윤성 소엽상피암(invasive lobular cancer)이 2예였다. 나머지 24예는 비정형관증식(ADH)이 11예(28.2%), 양성 질환이 13예(33.3%)로 나타났다(Table 2).

4. 외과적 절제를 시행한 39예의 유방촬영 소견과 병리조직학적 관계

외과적 절제를 시행한 39예에서 유방촬영 소견

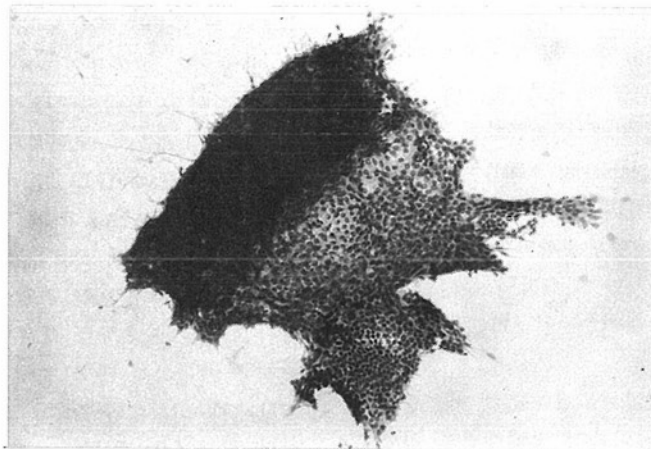


Fig. 1. Microscopic finding of the fine needle aspiration cytology; Cell nest is large and is composed of many epithelial cells and a few myoepithelial cells with the clean background. (H&E, x100)

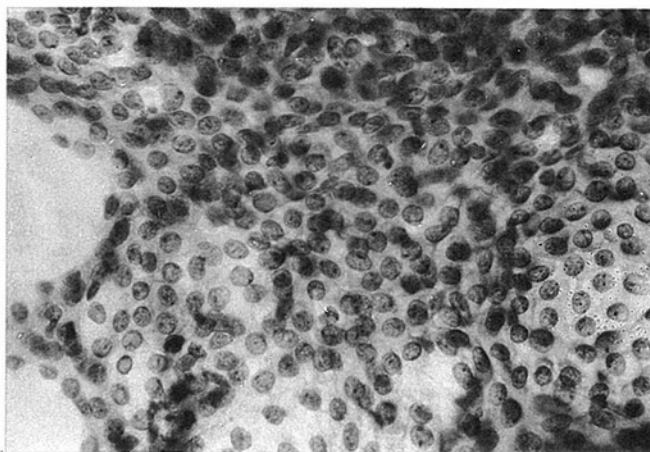


Fig. 2. Epithelial cells are slightly anisocytotic and show mild hyperchromasia and small prominent nucleoli. Myoepithelial cells are not found in many areas, but some foci exhibit remaining myoepithelial cells (H&E, x400).

Table 1. Cytopathologic analysis of FNAC* in 835 cases of breast mass

Cytopathologic Diagnosis	Number of Cases (%)
Specific benign diagnoses	643 (77.0)
Invasive cancer	138 (16.5)
Atypical ductal hyperplasia	46 (5.5)
Others	8 (1.0)

* fine needle aspiration cytology

Table 2. Histopathologic analysis of surgical biopsy in 39 cases of cytological diagnosis of ADH

Histopathologic diagnosis	Number of Cases (%)
Invasive cancer	15 (38.5)
Atypical ductal hyperplasia	11 (28.2)
Benign	13 (33.3)

과 병리조직학적 관계를 분석한바 미세석회침착이 15예의 유방암 중 6예에서 나타나 40.0%의 빈도를 나타냈지만 미세석회침착이 나타난 12예 중에서는 6예에서 유방암이 나타나 50.0%의 높은

빈도를 나타냈다. 그 다음으로 종괴는 15예의 유방암 중 3예(20.0%)에서 나타났으며 정상으로 판독된 경우도 4예(26.7%)에서 나타났고 종괴와 미세석회침착이 같이 있는 것이 2예(13.3%)에서 나타났다(Table 3).

고 찰

세침흡인세포검사는 촉진되는 유방종괴에 대한 수술 전 진단에 중요한 역할을 하고 있으며 특히 양성 질환과 악성 질환의 감별능력에서 민감도와 특이도가 매우 높아졌다^{4,6)}. 따라서 유방촬영술의 많은 보급으로 아주 작은 병변도 조기에 발견하게 되었기 때문에¹⁰⁾ 전침윤성(preinvasive) 병변이나 혹은 전암성(premalignant) 병변을 진단해내야 할 필요가 생겼으며 따라서 더욱 노력한 결과 현재에는 마침내 세침흡인세포검사상 관내상피암이나 비정형관증식과 같은 전침윤성 병변이나 혹은 전암성 병변을 진단할 정도로 진보하였다. 특히 전암성 병변으로 간주되는 비정형관증식을 진단하여 병변을 절제하여 병리검사를 함으로써 조기에 유방암을 찾아내어 유방암 환자의 생존율에

Table 3. Correlation of mammographic appearance and surgical histopathology in 39 cases of ADH* diagnosed at FNAC†

Mammographic	Benign	ADH*	Carcinoma	Total
Microcalcification	4	3	6	12
Mass	3	2	3	9
Mass with microcalcification	0	0	2	2
Architectural distortion	1	0	0	1
Normal	5	6	4	15
Total	13	11	15	39

* atypical ductal hyperplasia

† fine needle aspiration cytology

팔목할 정도로 높아졌다. 그러나 비정형관증식의 정의가 일치되지 않기 때문에 진단에 어려운 점이 많다¹¹⁻¹³⁾. 비정형관증식의 정의는 양적으로 보는 경우와 질적으로 보는 경우가 있다. 양적으로는 비정형 증식을 보이는 관의 숫자가 2개 이내 이거나¹⁴⁻¹⁶⁾ 전체의 양이 2mm 이하¹⁷⁾일 때를 말한다. 그러나 절단되는 방향에 따라 다르므로 정확하지는 않다. 또한 Fisher 등¹⁸⁾은 관상피세포의 변화가 관내상피암과 비슷하지만 완전하게 정의에 부합되지 않을 경우를 비정형관증식이라고 하였으며 Page and Roger¹⁴⁾, Bodian 등¹⁹⁾은 하나의 관이라도 확실한 관내상피암이 있으면 관내상피암이라고 하며 양적인 것은 부적당하다고 하였다. 비정형관증식은 세포학적, 조직구조적으로 관내상피암과 관상피세포 증식의 소견이 같이 나올 경우를 말하고 구조적으로 체모양이나 유두상 구조를 하면서 세포학적으로 세포의 이형성과 근상피세포의 소실이 있을 때를 말한다^{14,15)}. 관내상피암과 비정형관증식은 감별에 세포도말의 형태와 세포학적 소견이 모두 도움이 된다 하였는데²⁰⁾ 비정형관증식(ADH)은 비정형 상피세포가 더 편평하고, 근상피세포가 동반되며 세포경계가 더 확실하다 하였고 개개로 흩어진 세포와 염색성 배경이 적다고 하였다. 세포학적으로는 관내상피암 세포는 염색질이 더 거친 과립성을 띠고 핵의 다형성이 심하다 하였다. 위와 같이 비정형관증식의

진단기준이 서로 다르기 때문에 진단에 어려운 점이 많다. 따라서 비정형관증식을 보다 더 정확하게 진단할 수 있는 초미세구조를 볼 수 있는 기술이나 면역조직화학기술이 개발될 때까지는 세침흡인세포검사서 비정형관증식이 나타나면 병리학자가 진단을 하는데 더 많은 도움을 주기 위하여 가능한 한 최대의 조직을 절제할 필요가 있다. 우리의 결과는 세침흡인세포검사상 비정형관증식이 나타난 환자의 38.5%에서 유방암이 나타났다으며 Liberman 등²¹⁾의 52%, Jackman 등²²⁾의 56%, Dahistrom 등²³⁾의 88%보다는 낮았지만 Moore 등¹⁶⁾의 33%보다는 높게 나타났다. 이와 같은 결과는 세침흡인세포검사상 유방조직에서 비정형관증식 소견을 보이는 병변은 상당히 높은 비율로 유방암이 같이 존재할 수 있는 고위험의 병변이라는 사실을 알려주고 있으며, 따라서 세침흡인세포검사서 비정형관증식 소견을 보이는 병변은 바로 외과적 절제를 하여 유방암의 존재 유무를 꼭 확인하여야 할 것이다. 그리고 Helvie 등²⁴⁾이 주장한 유방촬영 소견과 비정형관증식의 조직학적 관계를 우리의 연구에서 확인하였다. 비록 유방촬영 소견상 미세석회침착이 63.3%에서 나타나 가장 흔한 소견을 보였지만 그것이 비정형관증식의 질병 특유의 모양(pathognomonic appearance)은 아니었다.

결 론

세침흡인세포검사상 비정형관증식(ADH) 소견을 보이는 병변은 유방암으로의 전암성 병변으로 간주하거나 혹은 병변 내에 유방암이 흔히 동시에 존재할 수 있다는 사실을 직시하고 유방암의 존재 유무를 꼭 확인하기 위하여 반드시 외과적 절제생검을 시행하여야 하며, 절제생검을 시행한 결과가 비정형관증식(ADH)으로 나온 환자라도 고위험군에 속하므로 주기적으로 그리고 짧은 간격으로 정기검진을 시행하여야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Keun Young Yoo, Dong Young Noh, Kuk Jin Choe: Epidemiology of breast cancer in Korea. Korean J epidemiology 17: 30, 1995
- 2) Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea: Annual report of cancer registry programme in the Republic of Korea. 1994.
- 3) Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Cancer 41: 1170, 1978
- 4) Frable WJ: Needle aspiration of the breast. Cancer 53: 671, 1984
- 5) Kline TS, Joshi LP, Neal HS: Fine-needle aspiration of the breast: diagnoses and pitfalls. Cancer 44: 1458, 1979
- 6) Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A: Fine-needle aspiration biopsies of breast masses: a critical analysis of 1956 cases in 8 years. Cancer 61: 2273, 1988
- 7) Hutter R: Consensus Meeting, Cancer Committee of the College of American Pathologists. Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous? Arch Pathol Lab Med 110: 171, 1986
- 8) Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 312: 146, 1985
- 9) Page DL: The woman at high risk for breast cancer. Importance of hyperplasia. Surg Clin North Am 76: 221, 1996
- 10) Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, Connolly JL, Harris JR: Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. N Engl J Med 318: 898, 1998
- 11) 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 (Baltimore) 23: 332, 1979
- 12) King EB, Chew KL, Duarte L: Image cytometric classification of premalignant breast disease in fine needle aspirates. Cancer 62: 114, 1988
- 13) Kern WH, Dermer GB: The cytopathology of hyperplastic and neoplastic mammary duct epithelium: cytologic and ultrastructural studies. Acta Cytol (Baltimore) 16: 120, 1972
- 14) Page DL, Roger LW: Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. Hum Pathol 23: 1095, 1992
- 15) Sneige N, Staerckel GA: Fine-needle aspiration cytology of ductal hyperplasia with and without atypia and ductal carcinoma in situ. Hum Pathol 25: 485, 1994
- 16) Moore MM, Hargett CW, Hanks JB, Fajardo LL, Harvey JA, Frierson Jr HF, Slingluff CL: Association of breast cancer with the finding of atypical ductal hyperplasia at core breast biopsy. Ann Surg 225: 726, 1997
- 17) Rosen PP: Ductal hyperplasia-ordinary and atypical. In: Rosen PP. Breast pathology. vol. 1 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: p186-194
- 18) Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (Ductal Carcinoma in situ). Cancer 75: 1310, 1995
- 19) Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P,

- Abernathy TG: Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 71: 3896, 1993
- 20) Abendroth CS, Wang HH, Ducatman BS: Comparative features of carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast on fine-needle aspiration biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 96: 654, 1991
- 21) Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD: Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *Am J Roentgenol* 164: 1111, 1995
- 22) Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ: Stereotaxic large core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology* 193: 91, 1994
- 23) Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S: Histologic precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. *Histopathology* 28: 537, 1996
- 24) Helvie MA, Hessler C, Frank TS: Atypical hyperplasia of the breast: mammographic appearance and histologic correlation. *Radiol* 179: 759, 1991
-