

유방 이형성증의 병리조직학적 검색

서울대학교 의과대학 병리학교실

조 경 자 · 함 의 근

서 론

“유방 이형성증”과 “섬유선종”은 임상적으로 덩어리(1ump)로서 제거된 유방 양성 병변의 대부분에 적용되는 용어로서 그 특이성에 다소 논란이 있어 왔다. 유방 이형성증에 관하여는 심지어 질병이 아니고 생리적 또는 노화 현상이라는 주장도 있으며¹⁾ 여러 부검 예의 연구가 이를 뒷받침하였다^{2,3)}. 그러나 일반적으로 유방 이형성증은 섬유화(fibrosis), 낭포성 변화(cystic change), 선증(adenosis), 상피세포 증식(epithelial hyperplasia), 아포크린 화생(apocrine metaplasia) 등의 다양한 조직학적 소견을 포괄한다. 섬유선종의 병리학적 위치도 다소 불확실하다. 원칙적으로 섬유선종은 잘 경계된 종괴를 형성하고 어린 섬유아세포(young fibroblast)의 증식이 활발하다는 점에서 양성종양으로 분류되며 유방 이형성증보다 호발 연령이 낮다고 알려져 있으나 두 병변은 모두 내분비 기능의 불균형, 특히 estrogen에 대한 유방 조직의 비정상적 반응일 것이라고 추측된다⁴⁾. 또한 섬유선종의 조직학적 소견을 보이면서 경계가 불분명하거나 유방 이형성증과 동반되는 예도 왕왕 있어서 과연 섬유선종이 진정한 종양인지도 의문시 된 바 있다⁵⁾. 이에 저자는 유방 이형성증과 섬유선종의 조직학적 소견에 주목한 바, 유방 이형성증의 상당수에서 섬유선종의 소견이 관찰되고 감별 진단이 어려운 예가 많았으나, 그 빈도나 병리학적 의미에 관한 문헌을 거의 참조할 수 없었다. 따라서 유방 이형성증의 면밀한 재검색과 섬유선종과의 비교가 요구된다고 사료되었다.

본 논문의 요지는 1987년 10월 24일 대한병리학회에서 발표되었음.

본 연구는 1988년 서울대학교병원 임상연구비의 일부 보조로 이루어 짐.

재료 및 방법

1984년부터 1987년 중반까지 서울대학교 병원 병리과에서 검색된 양성 유방질환중 남성의 여성형 유방(gynecomastia)을 제외한 660예를 대상으로 하였으며 제작된 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin) 염색 슬라이드를 광학 현미경으로 재검색하였다.

기존의 진단과는 관계없이 각 병변에서 섬유화(fibrosis), 낭포성 변화(cystic change), 선증(adenosis), 상피세포 증식(epithelial hyperplasia) 및 섬유선종(fibroadenoma) 유무를 확인하고 그 강도를 등급화하였다. 섬유화의 경우 소엽(lobule)의 결체조직에 collagen 침착이 있을 때(+), 소엽 내 결체조직에도 변화가 있으나 소엽의 구조가 유지되어 있을 때(#), 소엽 내 경화(sclerosis)로 인하여 그 구조가 완전히 파괴되었을 때(##)로 하였고, 낭포성 변화는 소엽 내에 정상 상피로 이루어진 작은 낭포가 군집했을 때(+), 소엽 전체가 몇 개의 좀 더 큰 낭포로 대체 되었을 때(#), 도관(duct) 및 소엽이 모두 큰 낭포성 변화를 하여 그 본래 구조가 완전히 상실되었을 때(##)로 인정하였다. 선증은 소엽 내 상피세포 및 근상피세포가 간질내로 퍼졌을 때(spilling)(+), 그 정도가 심하고 세포의 증식이 있어 소엽의 구조가 파괴되었을 때(#), 세포 증식이 더욱 밀집하고 간질의 섬유화와 함께 경화성 선증(sclerosing adenosis)의 소견을 보일때(##)의 강도로 보았다. 상피세포 증식은 증식이 소엽내에 국한되었을 때(+), 도관의 상피도 증식하였으나 비유두성(nonpapillary)일 때(#), 유두성 증식(papillary proliferation)을 보일 때(##)로 등급화 하였다.

섬유선종의 경우 그 강도는 평가하지 않고, 전체 병변에서 섬유선종이 차지하는 비율을 0%, 1~25%, 25~50

%, 51~75%, 76~99% 및 100%로 나누어 분류하였으며 병변의 국한성(circumscription) 여부도 관찰하였다. 섬유선종 요소의 기준은 일반적인 소관내형(intracanalicular type) 혹은 소관주위형(pericanalicular type) 섬유선종과 동일한 소견으로 하였다. 각 예의 발생 연령을 11~20세, 21~30세, 31~40세, 41~50세, 51~60세 및 61~70세의 연령군으로 대별하였다.

관찰 성적

양성 유방 질환으로 국소 절제 수술을 받은 660예의 연령군 별 분포를 보면 11~20세가 43예(6.5%), 21~30세가 256예(38.8%), 31~40세가 226예(34.2%), 41~50세가 113예(17.2%), 51~60세가 20예(3.0%), 61세 이상이 2예(0.3%)로, 21~40세 연령군이 전체의 73%를 차지하였다.

이들에서 관찰된 섬유선종의 소견을 그 발생 범위 및 연령군 별로 분류하면 표 1과 같다. 절제된 병변이 100% 섬유선종이었던 경우는 184예로 전체의 27.9%이었으

며, 21~30세 연령군이 87예로 가장 많았고 20세 이하 환자의 67.7%가 이에 속했다. 또한 섬유선종 요소가 전혀 없었던 경우는 151예로 전체의 22.9%에 해당하였으며 연령군 간에 큰 차이는 없었다. 순수한 섬유선종을 제외한 476예의 병변 중 68.3%가 정도의 차이는 있으나 섬유선종의 소견을 보였다. 중등도 이상(Ⅱ, Ⅲ)의 섬유화, 낭포성 변화, 선종 및 상피세포 증식의 발생 빈도와 그 연령군 별 분포는 표 2와 같다. 가장 흔한 소견은 섬유화로서, 거의 전 예에서 관찰되었으며 중등도 이상의 변화를 보인 예도 전체의 63.4%에 달하였다. 이중 115예는 심한 경화성 병변(Ⅲ)을 동반하였는데 정도에 따른 발생 연령의 차이는 미미하였다. 중등도 이상의 낭포성 변화는 41~50세 연령군에서 가장 현저하여 40대 유방이형성증의 32.6%에서 관찰되었다. 전형적인 경화성 선종(sclerosing adenosis)의 예는 본 연구에서는 관찰되지 않았다. 상피세포의 증식은 가장 드문 소견으로 불과 6.5%에서 관찰되었고 연령군 간에 큰 차이를 보이지 않았다.

순수한 섬유선종의 조직학적 소견을 보면, 대부분 잘

Table 1. Incidence and relative extent of fibroadenomatous feature in benign breast disease

Age Extent (%)	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	Total (%)
0	2	43	57	40	8	1	151 (22.9)
1 - 25	2	21	38	21	3	1	86 (13.0)
26 - 50	1	25	27	14	2	0	69 (10.5)
51 - 75	1	25	18	37	1	0	51 (7.7)
76 - 99	8	55	40	11	5	0	119 (18.0)
100	29	87	46	21	1	0	184 (27.9)
Total (%)	43 (6.5)	256 (38.8)	226 (34.2)	113 (17.2)	20 (3.0)	2 (0.3)	660

Table 2. Incidence of various histologic features of mammary fibrocystic disease

Age Histology	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	Total
Fibrosis	10	102	115	64	11	0	302
Cystic change	1	16	18	30	2	2	69
Adenosis	3	26	20	9	0	0	58
Epithelial hyperplasia	2	8	8	11	1	1	31

* Mild degree features (+) are not included in this table.

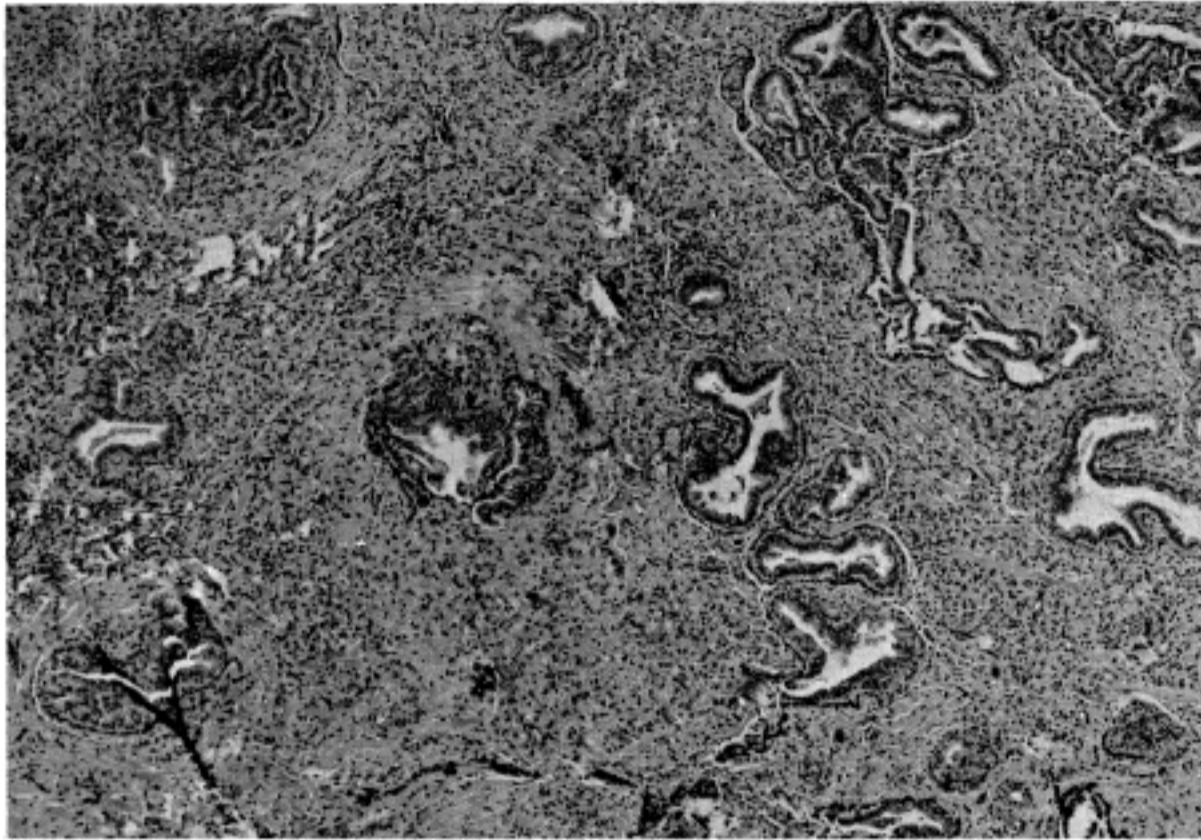


Fig. 1. A fibroadenoma showing less hyalinized stroma rich in cellular components. (H&E, x40)

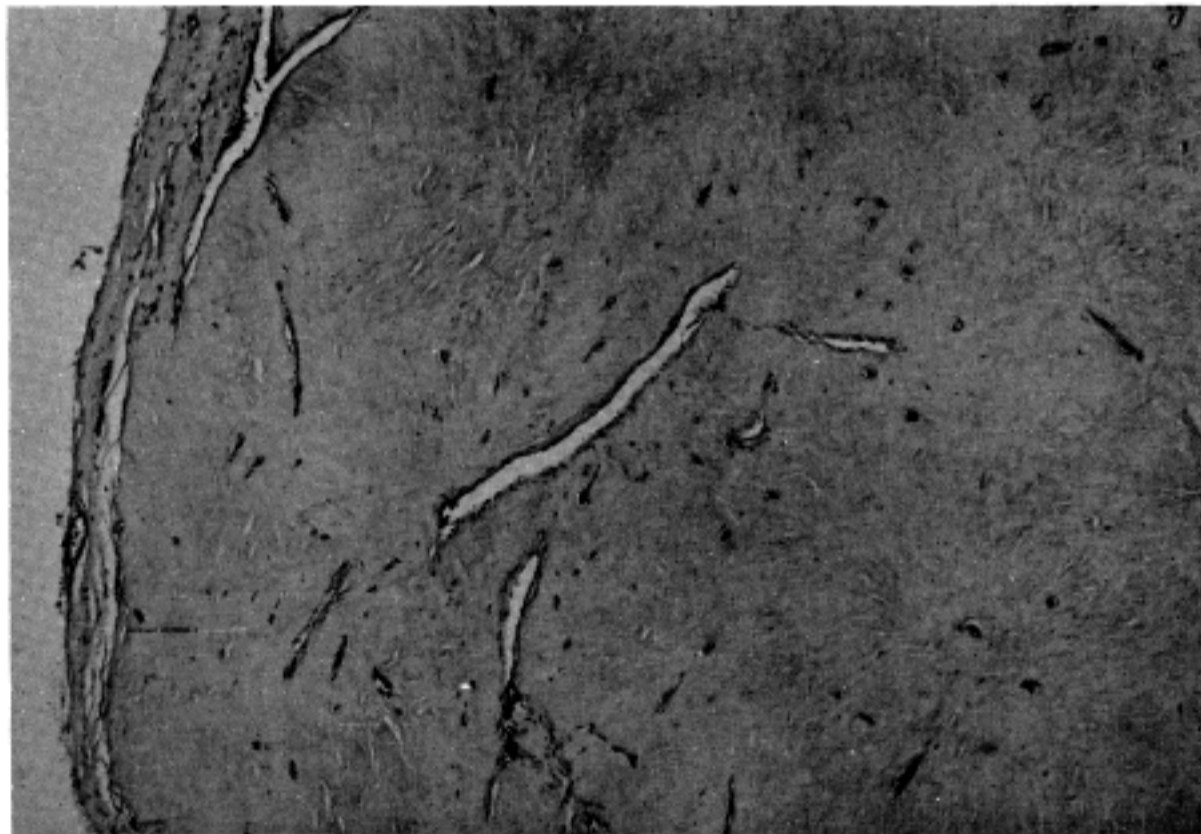


Fig. 2. A well delineated fibroadenoma showing hyalinized acellular stroma and slit-like spaces. (H&E, x100)

피낭되어 있었으며 간질의 변화는 비교적 다양하여 세포 성분이 풍부하거나(Fig. 1), 점액양변화(myxoid change)가 현저하거나, 세포 성분이 전혀 없이 경화(sclerosis)되어 있었으며(Fig. 2), 상피의 증식은 미약하였다. 또한 간질의 점액양 변성이 심할수록 소엽내로 팽창하여 선 내강(glandular lumina)의 압축 신장을 보이는 소위 소관내형(intracanalicular type)의 양상으로

나타났다(Fig. 3). 소수에서 종괴 내 아포크린 화생이 관찰되었다(Fig. 4). 부분적인 섬유선종 소견을 보인 325예 중 114에는 비교적 경계가 좋은 결절로 나타났으나(Fig. 5), 나머지 64.3%는 경계가 불분명하거나 주변의 유방 이형성증 특히 섬유화 병변과 혼합되어 있었다(Fig. 6). 간질의 변화는 대개 점액양으로 소엽 내 선의 압축을 동반하였으며(Fig. 7) 간질 및 상피 세포의 증식은 비

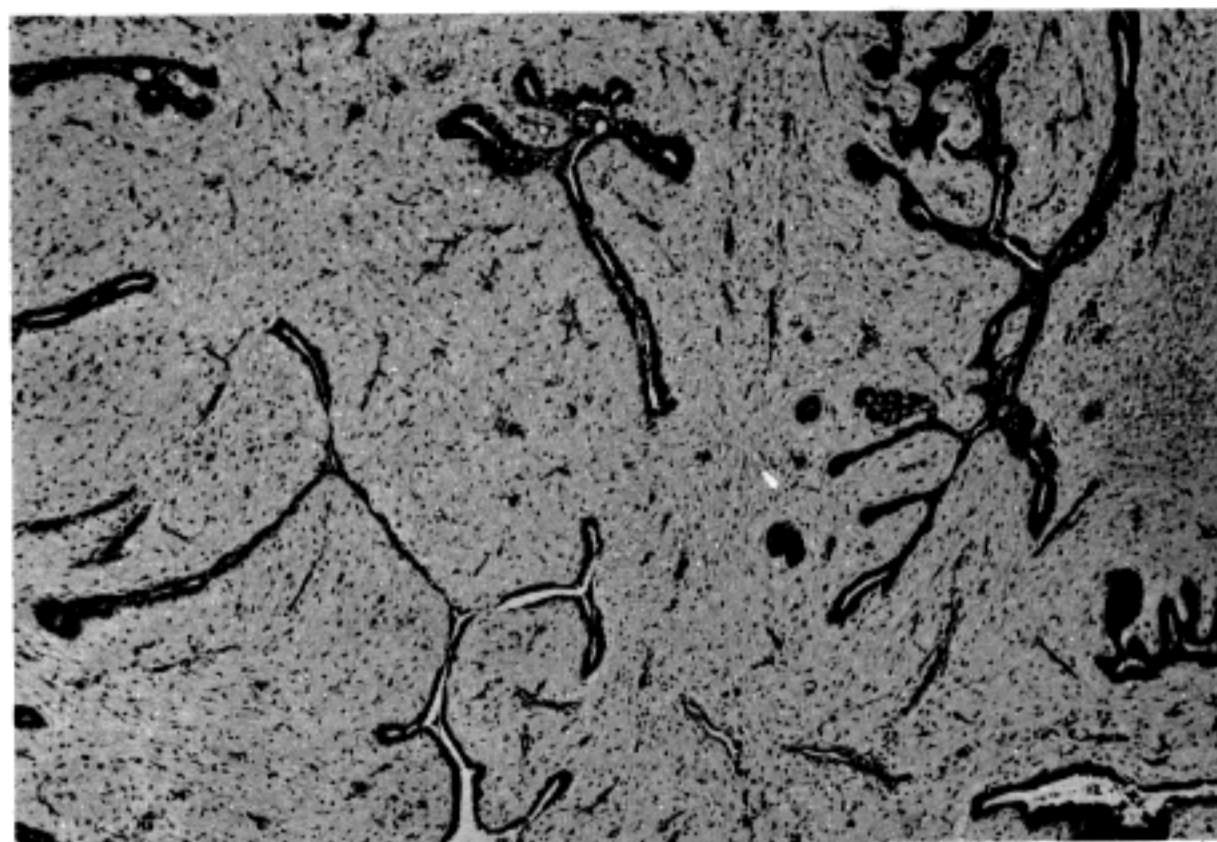


Fig. 3. An intracanalicular fibroadenoma showing myxoid stroma and elongated acinar spaces. (H&E, x100)

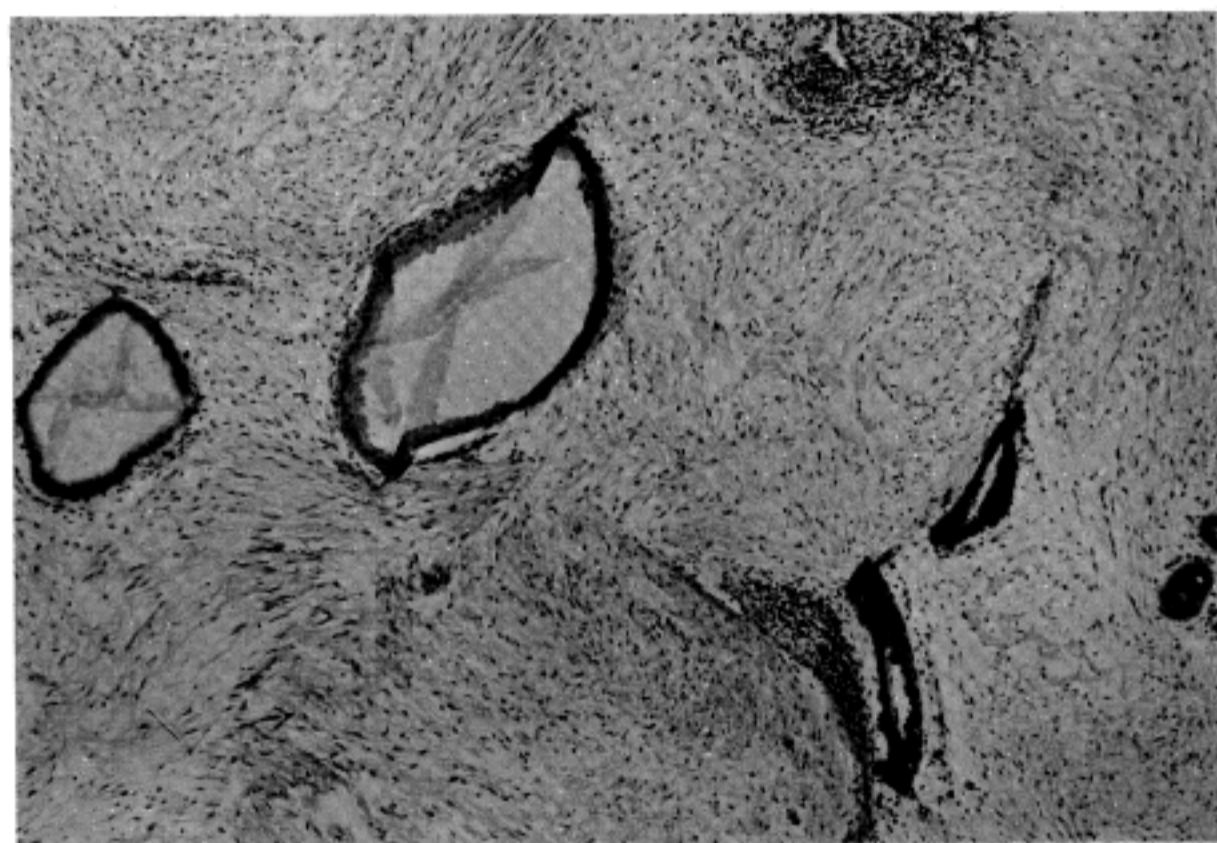


Fig. 4. Apocrine metaplasia in a fibroadenoma. (H&E, x100)

교적 미약하였다. 정상 유방 소엽으로부터 섬유선종으로 이행하는 형태도 다수 관찰되었다(Fig. 8).

고 찰

유방 이형성증의 조직학적 소견은 다소 비특이적이거나, 그 중 한가지 소견이 압도할 경우 섬유성 유방병(fibrous

mastopathy), 낭포성 질환(cystic disease), 경화성 선종(sclerosing adenosis), 도관내 유두종(intraductal papilloma) 등으로 표현되어 임상 및 병리학적 의미를 내포할 수 있다. 이러한 소견의 재현성 있는 평가를 위하여 객관적인 기준 하에 검색을 시행하였고, 정상적인 퇴화 현상에서도 어느 정도의 섬유화, 낭포성 변성, 상피세포의 증식이 관찰된다는 점을 감안하여¹⁾ 중등도 이

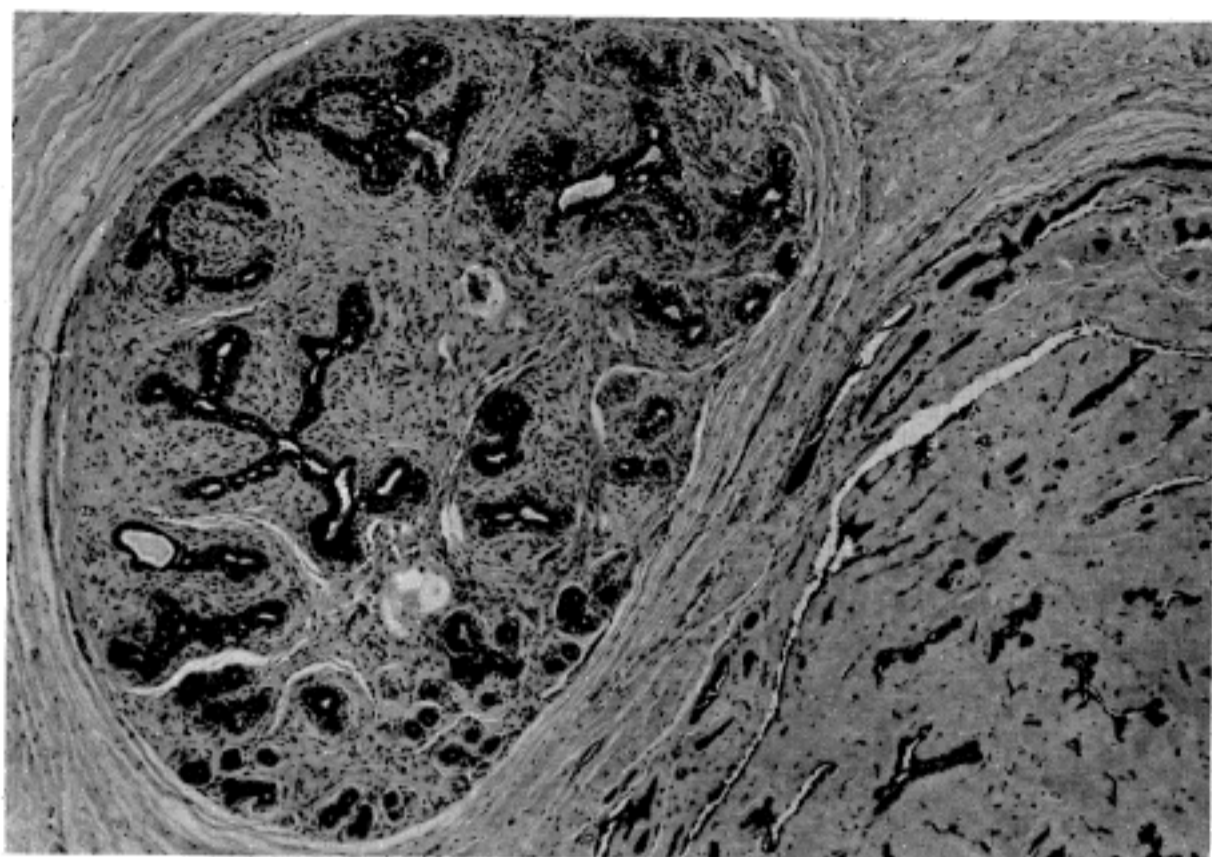


Fig. 5. Fibroadenomatous nodules in the background of mammary dysplasia. (H&E, x40)

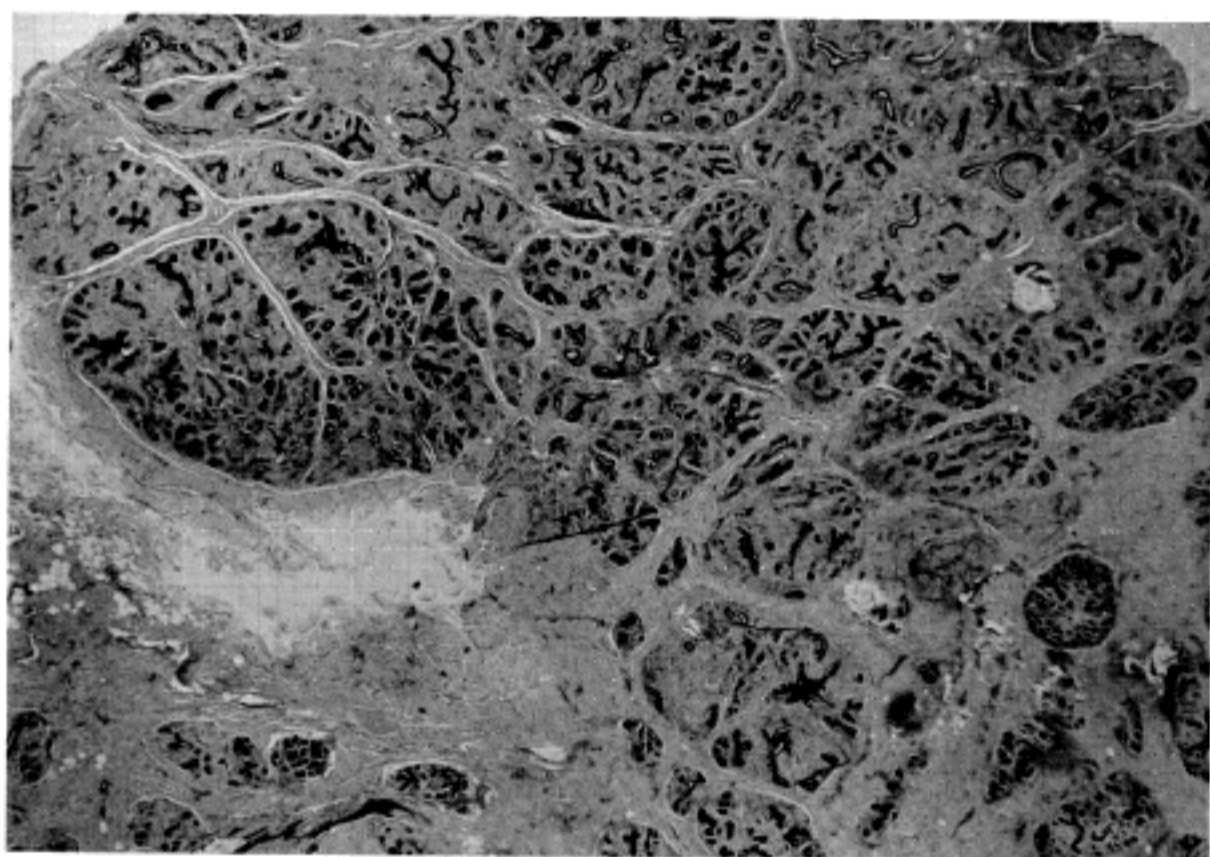


Fig. 6. Poorly circumscribed areas of fibroadenomatous lesion with adjacent stromal fibrosis. (H&E, x4)

상의 병변만을 비교 분석에 포함시켰다. 유방 이형성증에 수반된 부분적인 섬유선종에 대하여 섬유선종증(fibroadenomatosis)⁶⁾ 섬유선종성 증식(fibroadenomatous hyperplasia)⁷⁾ 등의 표현이 기술되어 있으나 그 발생 빈도, 정의 및 병리학적 의미는 알려진 바가 없다. 저자는 각 예에서 통상의 섬유선종 소견이 관찰될 때 그 범위를 측정하였는데, 간질의 점액양 변화가 있을 경우

는 용이했으나, 섬유화되고 경계가 불분명한 병변은 다소 어려움이 있었다. 또한 한 평면의 절편에서 측정된 범위는 실제 병변의 그것과 다소의 차이가 있을 것이다.

섬유선종의 양적 평가의 결과, 단순한 섬유선종은 전체의 27.9%에 불과했으나 같은 재료의 기존 외과 병리 진단에서는 57.5%에 대하여 섬유선종의 진단이 적용되었다. 즉 그 객관적인 기준이 불명확했다. 실제 본 연구

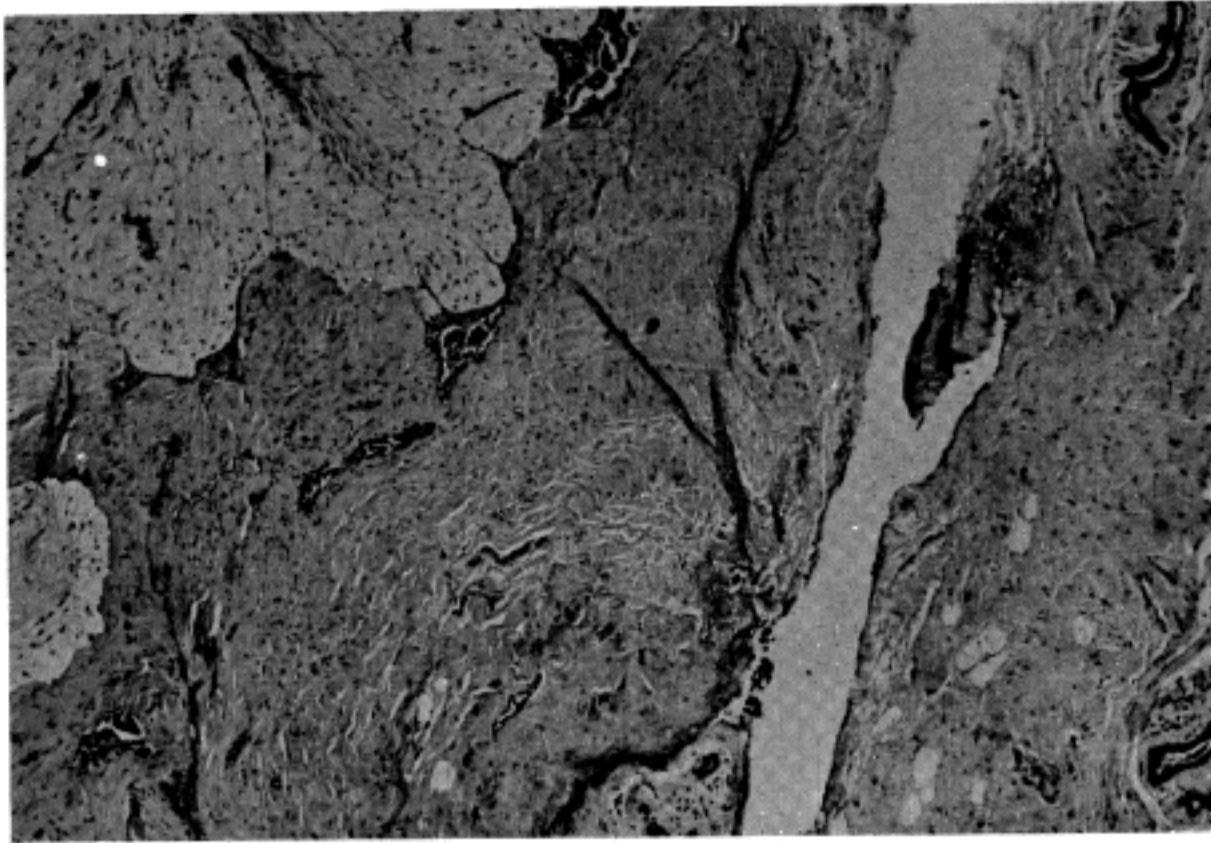


Fig. 7. Glandular atrophy is associated with myxoid stroma. (H&E, x40)

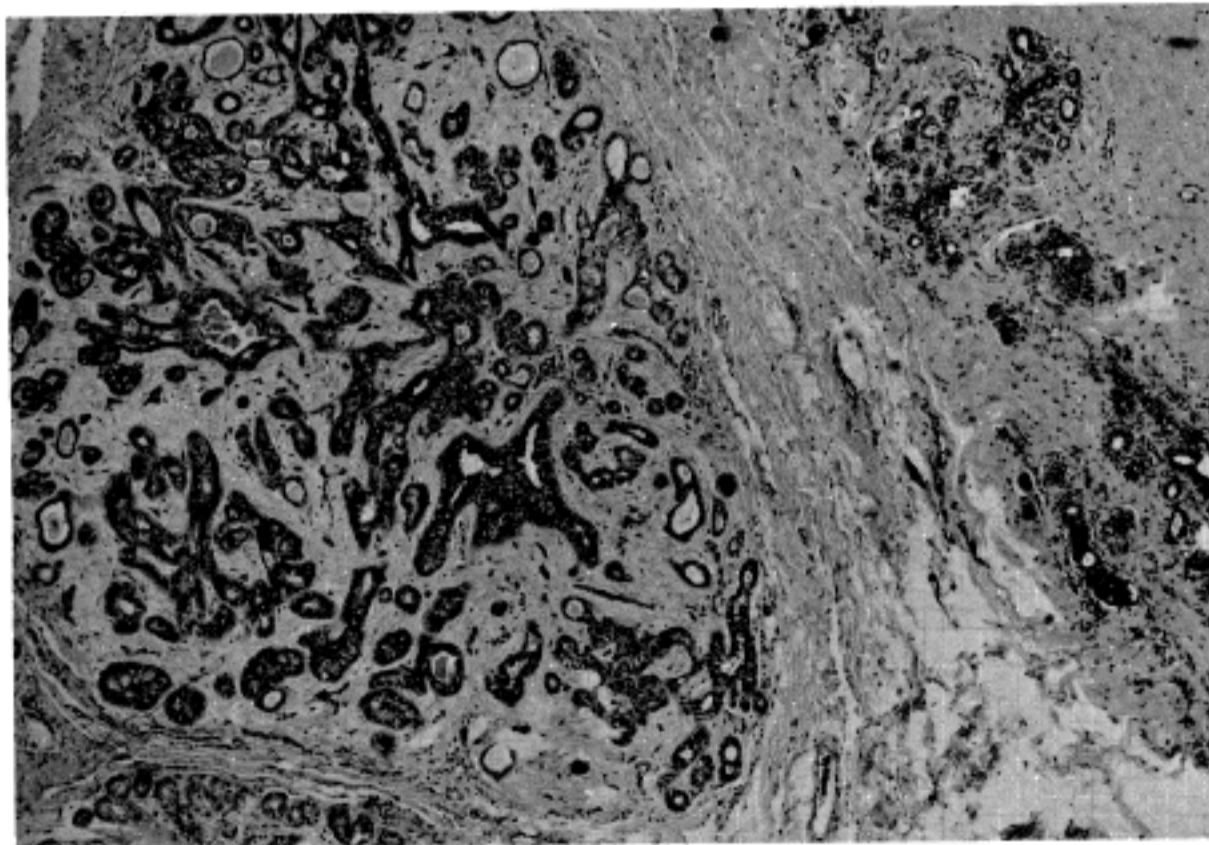


Fig. 8. A lobule showing expansion with acinar elongation, proliferation and myxoid change of stroma. (H&E, x40)

에서는 전 양성 유방 질환의 49.2%에서 유방 이형성증과 섬유선종의 소견이 함께 관찰되었다. 이 높은 병발율에는, 섬유선종이 대부분을 차지하고 주변의 유방조직에 섬유화 등이 수반된 집단이 많이 기여를 했다고 여겨지나, 64.3%에서는 두 병변이 혼합되어 있어서 양 질환은 한 범주내에 위치한다고 추측된다. 조직학적 소견에서도 양 병변의 간질의 변화가 공통적으로 다양하며 정상 유

방 소엽으로부터의 이행 단계도 흔히 관찰되어 호르몬 특히 estrogen에 대한 유방 간질 조직의 이상 반응에 의한 병변일 것이라는 가설⁴⁾을 뒷받침한다. 어떠한 요소가 상이한 간질 변화를 유도하는 지는 의문이나 섬유선종 소견이 많을수록 젊은 연령층에 호발한 사실도 내분비 기능의 영향이라 추측된다. 반면 더욱 어린 나이에 호발하는 유아성 선섬유종(juvenile adenofibroma)⁸⁾이나 경구

피임제 복용후 발생한 섬유선종에서는 상피세포의 증식이 현저하다는 점^{9,10}도 내분비 상태의 다른 작용 요소를 시사한다. 섬유선종에 대한 전자현미경적 연구에 의하면^{11,12}, 간질의 변화가 우선하며 이때 섬유아세포 또는 주세포(pericyte)가 그 주역이고 상피의 변화는 이차적인 현상이라 하였다. 유방 이형성증에 병발한 섬유선종도 호르몬의 영향에 의한 간질의 변성에 그 병인이 있다고 추측되며 이런 소견이 추가 될 때 섬유선종으로 불리울 수 있는 종괴가 형성될 것이다.

섬유성 유방병(fibrous mastopathy)은 다른 유방 이형성증과 임상적으로도 차이가 있으며 연령이 많은 층에서 섬유화가 심하다고 보고되어 있으나¹³, 본 연구에서는 연령군 간에 섬유화의 발생의 큰 차이는 없었다. 단지 가장 흔한 소견임은 종래의 국내 보고¹⁴와 일치 하였다. 낭포성 변화는 40대 연령군에 호발하였으나 상피 세포의 증식은 연령군 간 차이가 없었고, 서양보다 낮은 발생율을 보였다¹⁵. 이양 병변은 암종의 병발율이 높다는 점에서 주의를 기울여야 할 것이다¹⁶⁻²⁰. 섬유선종도 중년 연령에 발생한 경우에서 암종이 병발했다는 보고가 있으나²¹, 본 연구에서는 관찰되지 않았다. 유방질환에서의 발생 연령은 다른 어떤 질환에서보다 중요하다고 하겠다.

양성 유방 질환의 진단에는 섬유화, 낭포화, 선종, 상피세포 증식, 섬유선종증 등의 조직학적 요소를 언급함이 바람직하고 이 중 한 가지가 주병변일 때 섬유성 질환, 낭포성 질환, 경화성 선종, 유두종 및 섬유선종 등의 명칭이 적합할 것이다.

결 론

총 660예의 양성 유방 질환을 재검색한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 순수한 섬유선종은 기존의 진단결과(57.5%)와는 달리 전 병변의 27.9%의 빈도로 관찰되었다.
- 2) 유방 이형성증의 68.3%에서 섬유선종의 소견이 수반되었고 정상 소엽으로부터의 이행 단계로부터 국한성 병변까지 다양한 형태가 관찰되며 연령이 낮을수록 빈발하였다.
- 3) 유방 이형성증에서 가장 빈번한 소견은 섬유화로서 63.4%에서 중등도 이상의 변화가 관찰되었고, 다음으로 낭포성 변화, 선종, 상피세포 증식 순의 발생 빈도를 보

였다.

- 4) 섬유선종은 유방 이형성증과 근본적으로 같은 내분비성 병인에 의한 한 범주내의 병변으로 추측되며 비종양성 질환으로 분류됨이 바람직하다.

참 고 문 헌

- 1) Love SM, Gelman RS, Silen W: *Fibrocystic disease of the breast-a nondisease?* *New Eng J Med* 307: 1010-1014, 1982
- 2) Davis HH, Simons M, Davis JB: *Cystic disease of the breast.* *Cancer* 17:57-78, 1964
- 3) Kramer WM, Rush BF: *Mammary duct proliferation in the elderly: A pathologic study.* *Cancer* 31: 130-137, 1973
- 4) Oberman HA, French AJ: *Chronic fibrocystic disease of the breast.* *Surg Gynecol Obstet* 112:647-652, 1961
- 5) Silverberg SG(ed): *Principles and Practice of Surgical Pathology.* N.Y., A Wiley Medical Pub., 1983, pp. 255-264
- 6) Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: *Pathologic Basis of Disease.* 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1984, pp. 1169-1178
- 7) Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology.* 6th ed. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1981, pp. 1093-1106
- 8) Pike AM, Oberman HA: *Juvenile (cellular) adenofibromas: A clinicopathologic study.* *Am J Surg Pathol* 9:730-736, 1985
- 9) Fechner RE: *Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives: A clinical and pathologic study.* *Am J Clin Pathol* 53:857-864, 1969
- 10) 이정빈, 김용일, 이재구: 피임제 복용여성에 발생한 유방섬유선종의 형태학적 고찰. *대한병리학회지* 7(2): 111-119, 1973
- 11) Murad TM, Greider MH, Scarpelli DG: *The ultrastructure of human mammary fibroadenoma.* *Am J Pathol* 51:663-679, 1967
- 12) Archer F, Omar M: *The fine structure of fibroadenoma of the human breast.* *J Pathol* 99:113-121, 1969
- 13) Minkowitz S, Hedayati H, Hiller S, Gardner B: *Fibrous mastopathy: A clinical histopathologic study.* *Cancer* 32:913-916, 1973
- 14) 이상국, 이현순, 박태동: 유방이형증에 관한 병리조직학적 검색. *서울의대학술지* 21(2):153-158, 1980
- 15) Azzopardi JG: *Problems in Breast Pathology.* Lon-

don, W.B. Saunders Co., 1959, pp. 60-89

- 16) 노재윤, 이유복, 김동식 : 한국인 외과적 유방질환에 관한 임상 및 병리 조직학적 연구. 대한병리학회지 5(2):77-93, 1971
- 17) 한운섭, 김태승, 최인준, 이유복, 김동식 : 유방의 *atypical lesion*에 대한병리조직학적 고찰. 대한병리학회지 9(1):31-36, 1975
- 18) 김규란, 김인선, 백승룡 : 유방의 암과 유방이형증에 관련된 이형상피세포 변화에 관한 병리조직학적 검색. 대한병리학회지 15(1):16-24, 1981
- 19) Silverberg SG, Chitale AR, Levitt SH: *Prognostic implication of fibrocystic dysplasia in breasts removed from mammary carcinoma. Cancer* 29:574-580, 1972
- 20) Black MM, Barclay THC, Cutler SJ, Hankey BF, Asire AJ: *Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. Cancer* 29:383-343, 1972
- 21) Deschenes L, Jacob S, Fabia J, Christen A: *Beware of breast fibroadenomas in middle-aged women. Can J Surg* 28(4):372-374, 1985

— Abstract —

A Histopathologic Study of Mammary Dysplasia

Kyung Ja Cho, M.D. and Eui Keun Ham, M.D.

*Department of Pathology, College of Medicine
Seoul National University*

“Mammary dysplasia” and “fibroadenoma” represent

almost all benign breast disease presenting with breast lumps. Mammary dysplasia comprises variable non-specific changes of stroma and epithelium, but fibroadenoma has been classified as a benign neoplasm, although both features not uncommonly coexist. Authors performed a blind microscopic review of 660 cases of benign breast lesions and the results are as followings.

1. Only 27.9% of all cases consisted of pure fibroadenoma in contrast to 57.5% in the original diagnosis.

2. Fibrocystic disease frequently contained foci of fibroadenoma showing varied stages (68.3%), and the younger age group presented more wide areas of fibroadenoma.

3. The most common feature of the fibrocystic disease was fibrosis, followed by cystic change, adenosis and epithelial hyperplasia in order of frequency.

4. Fibroadenoma may be a form of a spectrum produced by hormonal imbalance, and better classified as a nonneoplastic lesion.

Key Words: Mammary dysplasia, Fibrocystic disease, Fibroadenoma