

기질에 유파골세포형 다핵거대세포를 동반한 유방의 침윤성 관암종

- 1예 보고 -

연세대학교 의과대학 병리학교실

백소야 · 이상엽 · 고재향 · 신동환

Infiltrating Ductal Carcinoma of the Breast with Stromal Osteoclast-Like Multinucleated Giant Cell

- A case report -

Soya Paik, M.D., Sang Yeop Yi, M.D., Jai Hyang Go, M.D. and Shin Dong Hwan, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

Malignant tumors of the breast which contain stromal osteoclast-like, multinucleated giant cells are a rare entity of yet unknown clinical significance. These benign multinucleated giant cells are known to occur mostly in areas of prominent angiogenesis and in close association with tumor cells. Supplementary immunohistochemical and electronmicroscopic examinations indicate that the multinucleated giant cells are of histiocytic origin.

We report on a case of infiltrating ductal carcinoma with stromal osteoclast-like multinucleated giant cells occurring in the right breast of a 37 year-old woman. Grossly, the tumor was characterized by a well-circumscribed dark brown, solid firm mass. Microscopically, multinucleated giant cells were found in the stroma intermingled with malignant tumor cells. The stroma showed only a small amount of mononuclear cell infiltration and a moderate degree of vascular proliferation. Immunohistochemical stains revealed the tumor cells to be positive for carcinoembryonic antigen, epithelial membrane antigen and cytokeratin while the multinucleated giant cells were positive for vimentin, CD68 and negative for all other stains tested. Ultrastructurally the multinucleated giant cells differed from tumor cells by having abundant cytoplasmic organelles such as rough endoplasmic reticulum, lysosomes, ribosomes, and vesicles but lacking desmosomes or other types of intercellular junctions. Other characteristic features of multinucleated giant cells included, indented nuclei and prominent cytoplasmic process. (Korean J Pathol 1996; 30: 61~64)

Key Words: Osteoclast-like multinucleated giant cell, Breast carcinoma

접 수 : 1995년 11월 16일, 게재승인 : 1995년 11월 24일

주 소 : 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752

연세대학교 의과대학 병리학교실, 백소야

*본 증례는 1994년 10월 22일 대한병리학회 제 46 차 가을학술대회에서 포스터로 발표되었음.

유방암종에서 기질에 유과골세포형 다핵거대세포를 동반하는 경우는 매우 드물다. 1910년 처음으로 기술된 이후로 현재까지 세계적으로 약 40예가 보고되어 있으며 국내 문헌보고는 없다. 저자들은 최근 기질에 유과골세포형 다핵거대세포를 동반한 유방의 침윤성 관암종 1예를 경험하였기에 면역조직화학적 염색 및 전자현미경 검사를 통해 이 세포의 기원과 임상적 의의를 밝히고자 하였다.

증례: 환자는 37세 여자로서 10개월 전부터 만져진 우측 유방의 종괴를 주소로 본원에 내원하였다. 문진상 특이할만한 가족력이나 과거력, 경구피임약 등의 약물복용은 없었다. 수술전 시행한 유방조영상 우측 유방의 상외측에 위치한 경계가 비교적 명확한 등근 유형이 관찰되어 섬유선종 의진하에 절제생검을 시행하였다. 절제생검된 조직은 3.5×2 cm 크기의 비교적 경계가 명확한 적갈색의 단단한 종괴였다. 조직학적소견상 개개의 세포 혹은 세포군이 기질 내로 침윤하고 있었는데 종양세포들은 둥글거나 난원형의 일정한 모양의 핵을 가지며, 중등도의 선관 형성을 보였고, 10개의 고배율 시야당 10개 미만의 유사분열이 관찰되어 Bloom과 Richardson 1등급에 해당하였다. 종양내 기질에 경미한 림프구 및 조직구 침윤이 있었다. Factor 8에 대한 면역조직화학적염색상 중등도의 혈관 증식을 보였고 Prussian blue 염색상 혈철소의 침착은 없었다. 특징적으로 유과골세포형 다핵거대세포(이하 다핵거대세포)들이 종양세포들을 구획하는 얇은 섬유성 기질뿐 아니라 종양세포들과도 혼재되어 관찰되었다(Fig. 1). 다핵

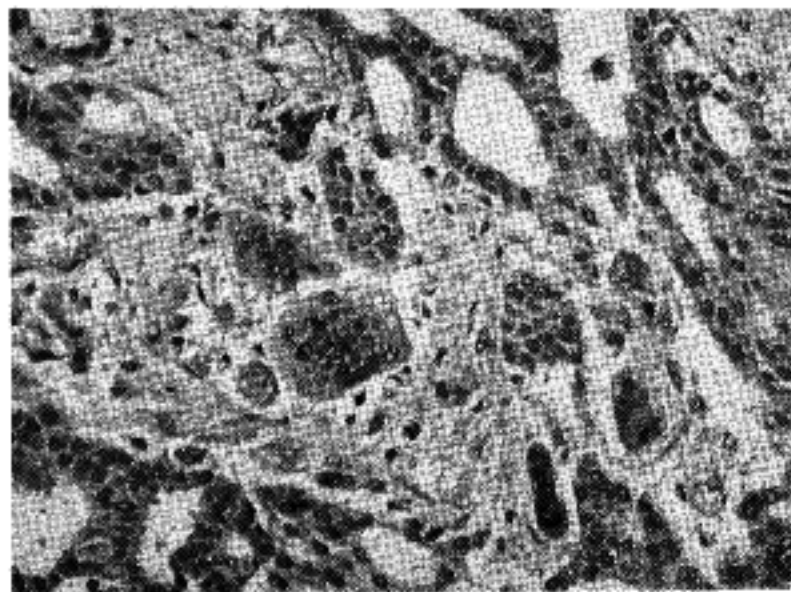


Fig. 1. Osteoclast-like multinucleated giant cells of varying size are seen scattered in the stroma, abutting nests of infiltrating ductal carcinoma cells.

거대세포들은 3~20개의 핵과 1개의 뚜렷한 핵소체 및 호산성의 풍부한 세포질을 갖고 있었으며 핵의 다형성이나 유사분열은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 면역조직화학적염색상 다핵거대세포들은 vimentin(Fig. 3A)과 CD68(Fig. 3B)에 양성을 보였고, 종양세포들은 carcinoembryonic antigen, epithelial membrane antigen, cytokeratin에는 양성이었으나 vimentin과 actin에는 음성이었다. 이와 같은 임상적, 병리조직학적 소견을 바탕으로 기질에 유과골세포형 다핵거대세포를 동반한 침윤성 관암종으로 진단하였다. 전자현미경소견상 다핵거대세포들은 다량의 리보솜과 조면세포질내세망을 함유하고 있었고 리소자임과 소포도 관찰되었다. 핵은 불규칙한 모양으로 1개의 뚜렷

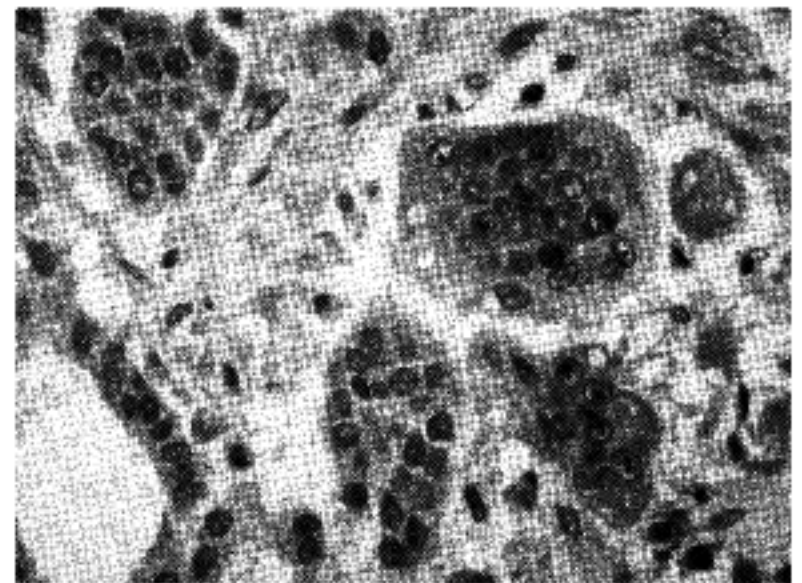


Fig. 2. Multinucleated giant cell exhibiting round, uniform vesicular nuclei with a single prominent nucleolus.

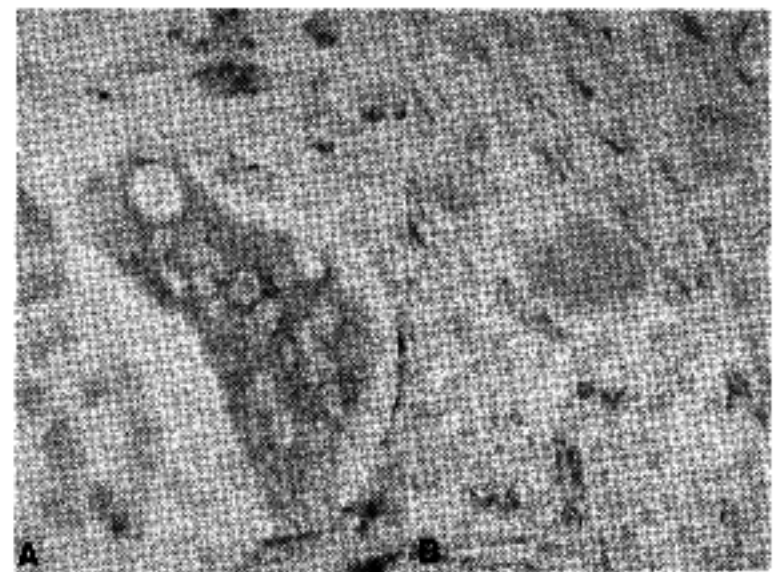


Fig. 3. Immunohistochemical stain for CD68(A) and vimentin(B) shows positive reaction in multinucleated giant cells.

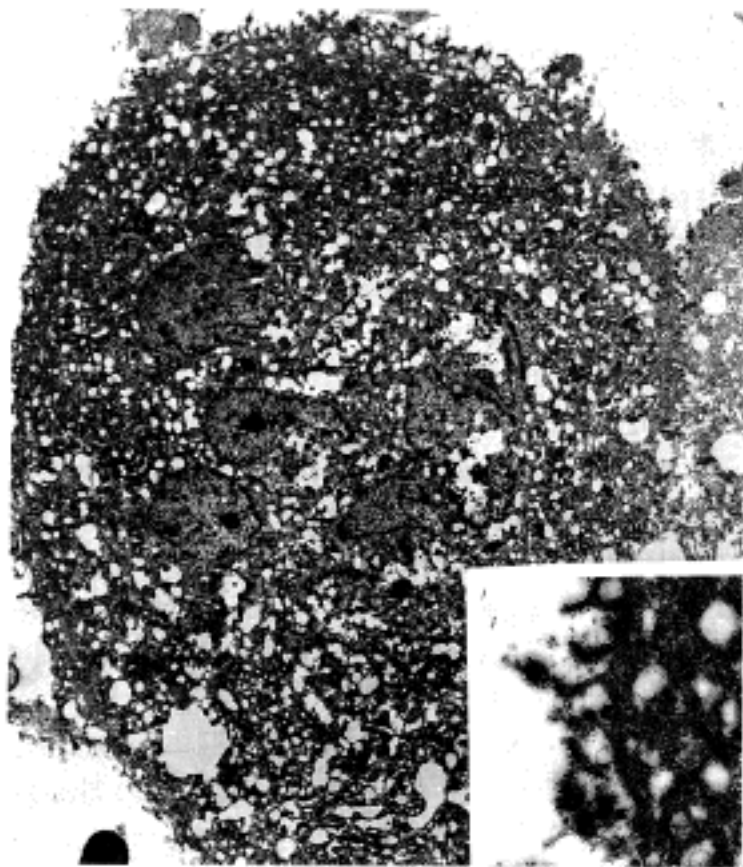


Fig. 4. Electron micrograph of a multinucleated giant cell shows abundant cytoplasmic organelles and nuclei with invaginations and prominent nucleoli ($\times 3,520$). Inset: Numerous cytoplasmic projections are noted on the surface of the multinucleated giant cell ($\times 14,240$).

한 핵소체를 보였다. 세포표면에는 짧고 불규칙한 세포질 돌기들이 관찰되었으며, 부착반 등의 세포간 접합부는 관찰되지 않았다(Fig. 4). 종양세포들은 뚜렷한 부착반을 보였고 세포질 내에 소량의 세포소기관을 함유하고 있었다.

냉동절편 조직진단에서 악성임이 판명되어 시행한 우측 유방의 근치적 절제술로 얻은 조직에는 잔여 종양세포가 없었고 액와 림프절 전이도 발견되지 않아 임상 병기는 IIA에 해당하였다. 수술후 시행한 estrogen 및 progesterone 수용체에 대한 검사 결과 estrogen은 3.32 fm/ml로 음성하였고, progesterone은 108.23 fm/ml로 양성이었다. 환자는 cytoxan, methotrexate와 5-FU를 사용한 1회의 화학요법을 시행 받았고 수술후 1년 6개월째 생존해 있는 상태이다.

고 찰: 기질에 다핵거대세포를 동반한 유방암종은 매우 드물며 침윤성 관암종 뿐만 아니라 소엽암종, 화생성 암종, 편평상피암종, 점액상피양암종 등 대부분의 일반적인 유방암종에서도 동반될 수 있다¹⁻³. 다핵거대세포를 동반한 유방암종은 유방조영상 양성

종양의 특징을 보이며 육안검사에서 경계가 명확한 갈색의 종괴라고 하였다⁴. 본 증례의 경우에도 유방조영상 경계가 명확하였고 육안검사에서 경계가 뚜렷한 적갈색 종괴로 관찰되었다. 다핵거대세포들은 특징적으로 풍부한 혈관과 출혈, 혈철소 침착을 동반한 반응성 기질에 나타나고 주로 종양세포군과 혈관 주변에서 관찰되는데 이는 종양세포들이 분비하는 인자에 의해 혈관 형성이 유발된다는 사실과 연관이 있다고 보고되어 있다^{6,7}. 다핵거대세포들이 종양세포군과 연결하여 존재하나 종양세포와 다핵거대세포간의 이행부위는 관찰되지 않는 특징을 보인다고 하였다^{1,6}. 또한 이들 세포들은 3~20개의 핵, 뚜렷한 핵소체 및 호산성의 풍부한 세포질을 가지고 있고 핵의 다형성이나 유사분열은 관찰되지 않으며 기질내 함께 다핵거대세포와 유사한 세포학적 모양을 보이는 다수의 단핵구들이 발견된다고 하였다^{4,6}. 본 증례에서 유방의 암종은 전형적인 침윤성 관암종이었으며 다핵거대세포들은 종양세포들과 혼재되어 있었으나 종양세포와 다핵거대세포간의 이행부위는 관찰되지 않아 이전에 기술된 소견들과 동일한 조직학적소견을 보였다. 그러나 본 증례는 이전의 보고들에 비해 혈철소의 침착이 없었으며 조직구의 침윤도 미약하였다.

다핵거대세포에 대한 면역조직화학염색결과는 연구자에 따라 다소의 이견이 있으나 공통적으로 epithelial membrane antigen, cytokeratin 등의 상피세포 표지자에는 모두 음성이며 vimentin에 양성으로 반응하고 carcinoembryonic antigen에는 음성으로 반응하므로 종양세포와는 기원이 다르다고 보고되어 있으며 조직구에 대한 표지자인 lysozyme, acid phosphatase, alpha-1-antitrypsin에는 대부분 음성이나 CD68에는 양성 반응을 보여 조직구 기원으로 시사되고 있다^{2,5-7}. 본 증례도 carcinoembryonic antigen, epithelial membrane antigen, lysozyme, cytokeratin에 음성이었고 vimentin과 CD68에는 양성 반응을 보였다. 전자현미경소견에서도 다핵거대세포들은 종양세포와 기원이 다른바 부착반이 관찰되지 않고 세포질 내의 풍부한 미토콘드리아, 또는 소포 및 리소자임을 함유하고 있어 종양세포의 형태학적 특징과는 분명한 차이가 있다고 하였다⁵⁻⁷. 본 증례의 전자현미경소견상 다핵거대세포들은 다량의 리보솜과 조면세포질 내세망을 함유하고 있었고 리소자임과 소포도 관찰되었으며, 부착반 등의 세포간 접합부는 없었으나 세포표면에 짧고 불규칙한 세포질 돌기들이 관찰되었다. 이는 인접한 종양세포들에서 보이는 소견과는 분명한 차이가 있었다. 이와 같은 조직학적, 면역조

직화학적 및 전자현미경소견은 다핵거대세포들이 조직구 융합에 의해 형성된다는 이전의 보고들에^{6,7} 일치하는 것으로 생각되었다.

다핵거대세포를 동반한 침윤성 관암종은 일반적인 침윤성 관암종과 생존율이 비슷하여 이들 세포의 유무가 예후에 영향을 미치지 않는 것으로 여겨지고 있다. 그러나 보고된 증례의 수가 많지 않고 추적 관찰이 충분하지 않으므로 이러한 예들에 대한 임상적 추적조사가 보완되어야 하겠다. 본 환자는 수술후 1년 6개월동안 양호한 상태로 추적 관찰 중이다.

참 고 문 헌

1. Agnantis NT, Rosen PP. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. A study of eight cases with follow up data. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 389-9.
2. Wargoitz ES, Norris HJ. Metastatic carcinomas of the breast vs Metastatic carcinoma with osteoclastic giant cell. *Hum Pathol* 1990; 21: 1142-50.
3. Fisher ER, Palekar AS, Gregorio RM, Paulson JD. Mucoepidermoid and squamous cell carcinomas of breast with reference to squamous metaplasia and giant cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1987; 7: 15-27.
4. Holland R, Van Haelst UJ. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cell. Additional observations on six cases. *Cancer* 1984; 53: 1963-73.
5. McMahon RF, Ahmed A, Connolly CE. Breast carcinoma with multinucleated giant cells - a light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J of Pathol* 1989; 150: 175-9.
6. Nielsen BB, Kiaer HW. Carcinoma of the breast with stromal multinucleated giant cells. *Histopathology* 1985; 9: 183-93.
7. Tavassoli FA, Norris HJ. Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 639-9.