

## 진피에 침윤한 유방외 파제트병

— 2예의 면역조직화학적 및 전자현미경적 소견 —

삼성서울병원 진단병리과 및 서울대학교 의과대학 병리학교실\*

김규래 · 유종우\* · 한정호 · 고영혜

### Invasive Extramammary Paget Disease

— A Report of 2 Cases with Immunohistochemical and Ultrastructural Findings —

Kyu Rae Kim, M.D., Chong Woo You, M.D.\*, Jeong Ho Han, M.D.  
and Young Hyeoh Ko, M.D.

Department of Diagnostic Pathology, Samsung Medical Center, and  
Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine\*

We present 2 cases of invasive extramammary Paget disease occurring in the vulva area of a 60 year old female, and in the scrotal and penile area of a 63 year old male patient. The histologically typical Paget cells were not only seen in the surface epithelium but were also involved in the outer root sheath of the hair follicles. Stromal infiltration of tumor cells into the upper dermis were present in both cases, however, no underlying primary sweat gland carcinoma was present. Metastatic foci of inguinal lymph nodes showed apocrine-type epithelium with abundant eosinophilic granular cytoplasm, which were positive for anti-CEA and GCDFP-15, as well as eccrine-type epithelium containing mucinous secretory materials in the lumen and the cytoplasm. Ultrastructural findings showed interdigitating plasma membranes with prominent desmosomes between the Paget cells, intracytoplasmic tonofibrils, intracellular tubules, lipid vacuoles, and enlarged mitochondria. Histological, immunohistochemical, and ultrastructural findings suggested that Paget cells showed both eccrine and apocrine differentiation. (**Korean J Pathol 1996; 30: 858~864**)

**Key Words:** Extramammary paget disease, EM, GCDFP-15, Eccrine and apocrine differentiation

**서론:** 파제트병은 1874년 Sir James Paget이 유두 및 유두 주변에 생긴 피부병변을 치료하지 않은 경우 침윤성 암종으로 진행하는 것을 보고 처음으로

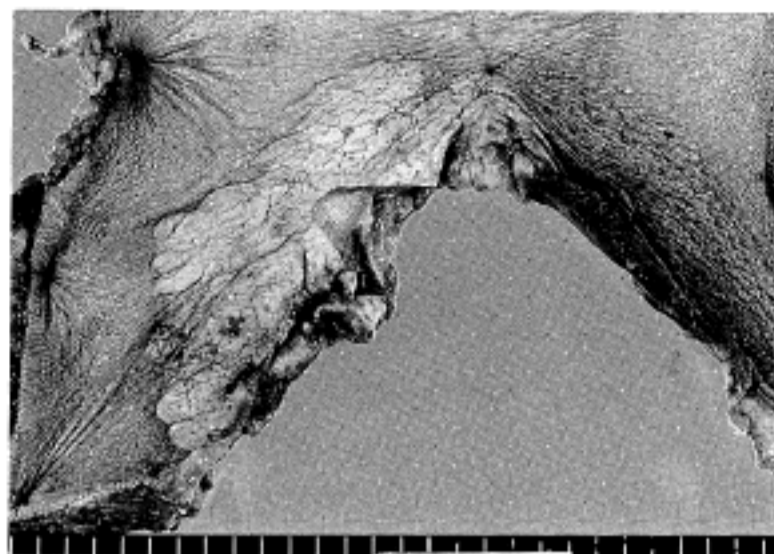
기술하였으며<sup>1</sup>, 유방외 파제트병은 1901년 Dubreuilh가 처음으로 회음부에 생긴 1예를 보고하였다<sup>2</sup>. 이 병변은 피부 부속기를 포함하는 회음부, 항문 주변 피부 등에 심한 소양증 및 궤양을 동반하는 병변으로서, 육안적으로는 홍반성 혹은 회백색의 피부병변이 마치 Bowen 병의 소견과 유사하게 나타난다. 이 종양은 병변 하부의 피부부속기에서 발생한 아포크

접 수 : 1995년 12월 19일, 게재승인 : 1996년 2월 28일  
주 소 : 서울특별시 강남구 일원동 50, 우편번호 135-230  
삼성의료원 진단병리과, 김규래

린 암종과 자주 동반되며<sup>3</sup>, 유방외 파제트병의 대부분이 아포크린 한선을 가지는 액와부, 배꼽주변, 항문, 회음부 등의 피부에서 발생하기 때문에 아포크린 한선의 분화를 보이는 종양이라고 생각하는 견해와, 전자현미경적 소견을 토대로 하여 에크린 한선, 혹은 편평상피분화를 보이는 종양이라는 문헌보고 등이 있으나<sup>4-6</sup>, 이 병변이 매우 드물게 발생하는 까닭에 아직 발생기원, 생물학적 특성, 및 다른 암종과의 연관성에 대하여 확실히 알려져 있지 않다. 저자들은 최근 60세 여자 환자의 회음부와 63세 남자 환자의 음낭부위에서 생긴 유방외 파제트병으로 근치적 절제술을 시행한 2예에서 종양세포가 상부 진피층에 까지 침윤하고 그 중 1예는 종양세포가 림프절에 까지 전이한 드문 예를 경험하고, 이들의 면역조직화학적 소견 및 전자현미경적 소견상 종양세포가 에크린 한선, 아포크린 한선의 분화를 보이는 것을 관찰하여 이러한 소견을 종양세포의 기원에 관한 문헌 고찰과 함께 기술하는 바이다.

**증례 1:** 환자는 60세 여자로서 1년 전부터 발생한 회음부의 심한 가려움증을 주소로 내원하였다. 환자는 10년전 자궁탈출증으로 경질자궁적출술을 받은 적이 있을 뿐, 비교적 건강하게 지내왔으며 가족력에도 특이 사항이 없었다. 내원 3개월 전 개인 산부인과를 방문하여 호르몬 연고제로 환부를 치료하였으나 효과가 없이 환부가 점차 커지는 듯하여 본내원하였다. 병변은 9×3.5 cm 크기로, 우측 소음순, 대음순 및 음핵에 걸쳐 주변과의 경계가 비교적 잘 지워지는 회백색을 띠고 있었고 주변의 정상 피부에 비해 피부가 전반적으로 두꺼워져 융기된 양상으로 병변 내부에 궤양은 없었다(Fig. 1). 피부생검 소견상 파제트병으로 진단받은 후 이와 자주 동반되는 악성종양을 찾기 위하여 유방의 초음파, 유방촬영, 골반 자기공명영상, 복부 전산화 단층촬영, 방광경, 신요로촬영, 대장 촬영 등을 시행하였으나 의심되는 병변은 없었다. 치료를 위해 근치적 회음부 절제술 및 양측 서혜부 림프절 절제술을 시행하였다.

**증례 2:** 환자는 63세 남자로서 2년전부터 좌측 음낭과 음경 부위에 피부변성을 동반한 심한 가려움증이 발생하였고, 약 6개월 전부터는 병변 내부에서 분비물을 동반하는 0.7 cm 가량의 용종성 종괴가 생겨 점차 커지는 듯하여 내원하였다. 환자는 25년전 폐결핵으로 우측 폐 절제술을 받았고 15년전에



**Fig. 1.** Case 1. Radical vulvectomy specimen shows a relatively well-demarcated, white, thickened lesion involving left labium major, labium minor, and clitoris.

는 충수돌기절제를 받은 적이 있었다. 조직 검사 소견상 파제트 병으로 진단받은 후 직장경, 결장경 검사를 시행하였으며 증식성 용종, 선종이 발견되었으나 그 외 악성 종양이 의심되는 곳은 없었다. 치료를 위해 광범위 절제술 및 피부이식을 시행하였다. 절제된 조직 소견상, 환부는 장경 7 cm 크기로 불규칙한 경계를 가지면서 주변 피부에 비해 회백색으로 두꺼워진 소견을 보였고 한가운데 여러개의 0.2 cm 가량의 작은 궤양이 관찰되었고 1 cm 미만의 용종성 종괴의 돌출을 볼수 있었다.

조직학적 소견; 2예 모두에서 광범위한 부위에 걸쳐 종양 세포들이 기저막 가까운 표피층 하부에 한 개씩 흩어져 있거나 혹은 여러개가 모여 군집을 이루는 소견을 보였다. 병변의 주변 부위에서는 종양세포가 대부분 표피층 하부에서 자라고 있었으나 병변의 중심부로 갈수록 개개의 종양세포가 표피층의 상부로 파급되면서 전층에 걸쳐 흩어져 증식하였고 표피의 심한 증식이 관찰되었다. 이 종양세포들은 모낭의 외초(outer sheath)를 구성하는 상피세포에 까지 파급되었으나 한선 및 모낭 등, 피부부속기에서 발생한 암종의 소견은 관찰되지 않았다. 2예 모두에서 부분적으로 종양세포들이 한개 혹은 소수의 군집을 이루면서 모세혈관이 풍부한 진피 상부층으로 침윤하는 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 증례 1에서는 기저막에 인접하여 증식하는 종양세포들이 분명한 내강을 형성하는 부위도 관찰되었다(Fig. 3). 종양세포들은 주변의 각질세포에 비해 크고, 호산성의 풍부한 세포질을 가지고 있었으며 핵은 난원형으로 다수의 세포분열상과 1개의 크고 분

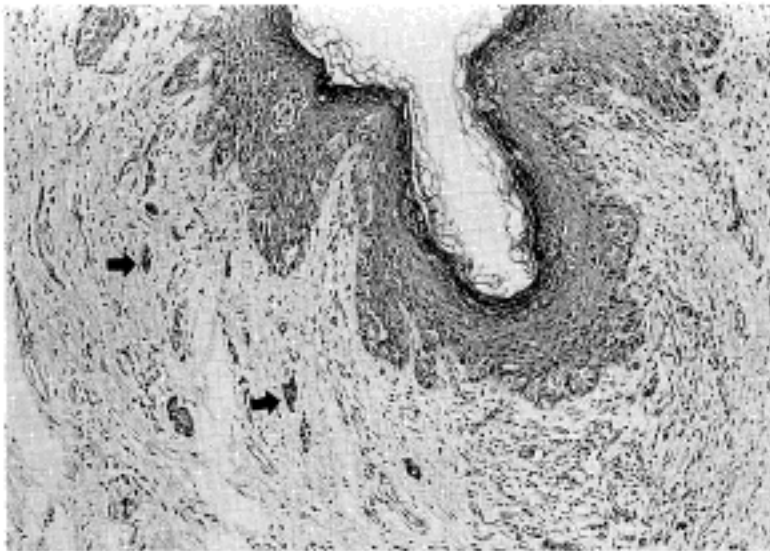


Fig. 2. Case 1. Paget cells are infiltrating into the upper dermis singly or in clusters with desmoplastic response.

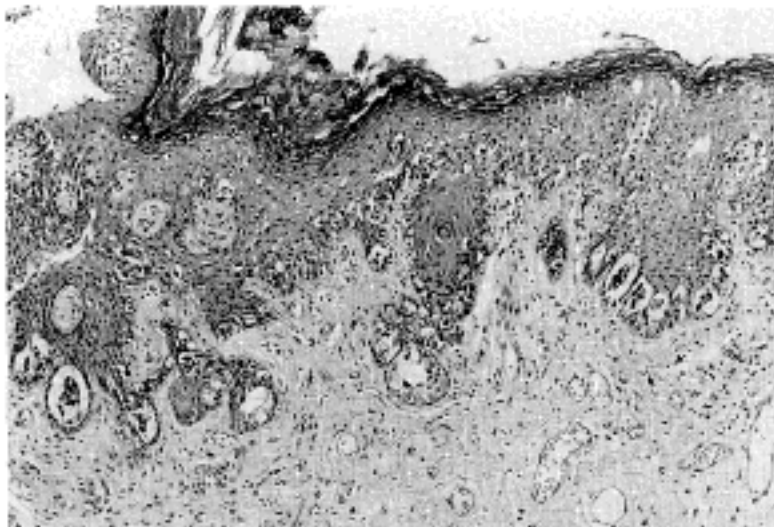


Fig. 3. Case 1. Gland formation is distinct within the epidermis.

명한 핵인이 관찰되었다. 증례 1에서는 동측 서혜부 림프절에서 종양세포의 전이를 관찰할 수 있었는데, 일부에서는 아포크린선과 유사한 모양으로 풍부한 세포질을 가진 종양세포들이 판상증식하는 곳과(Fig. 4), 이들과 인접하여 세포질이 적고 에크린선을 닮은 분명한 선구조를 이루는 종양세포들이 관찰되었는데 이 주변에는 심한 결합조직의 증식이 관찰되었다.

조직화학적 및 면역조직화학적 염색 소견; 원발병소 종양세포들의 세포질 내에는 PAS(periodic acid-schiff)와 디아스타제 전처리 후 PAS 염색에 양성반응을 보이는 점액물질이 과립상으로 일부의 세포에서 관찰되었으며 이 물질들은 mucicarmine, alcian



Fig. 4. Case 1. Inguinal lymph node showing metastasis of tumor cells. There are solid sheets of tumors cells with abundant eosinophilic granular cytoplasm resembling apocrine differentiation and an adjacent gland-forming area with scanty amount of cytoplasm resembling eccrine differentiation.

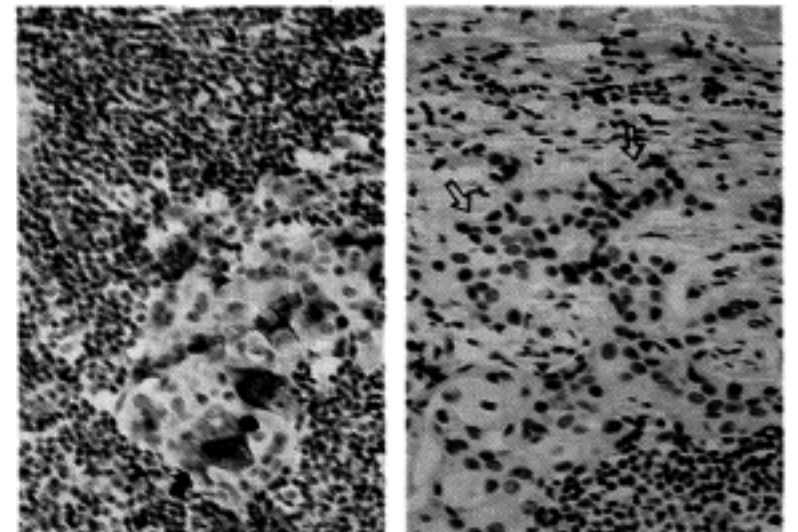


Fig. 5. Case 1. Strong immunopositivity for GCDFP-15 in the metastatic tumor cells in the inguinal lymph node suggests apocrine differentiation of the Paget cells.

blue 에 양성반응을 나타내어 점액성 물질이라고 생각되었다. 림프절 전이소견에서는 종양세포들이 이루고 있는 내강 및 세포질 안에서 위와 동일한 물질들이 풍부하게 관찰되었다.

종양세포들은 저분자량 세포케라틴(Cam 5.2), CEA (carcinoembryonic antigen)에 대한 면역조직화학적 염색에서 주변 각질세포와는 대조적으로 세포질 내에 강한 양성반응을 나타내었으며, GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein-15)에 대한 염색에서는 두 증례 모두 원발병소에서 강한 양성반응을 보였으며,



Table 1. Results of immunohistochemical stain

	증례 1	증례 2
CEA	+	+
Cytokeratin, low mw	+	+
Cytokeratin, high mw	-	-
GCDFP	+	+
EMA	+	+
S-100	-	-
HMB-45	-	-

CEA; carcinoembryonic antigen. mw; molecular weight  
 GCDFP; gross cystic disease fluid protein. EMA;  
 epithelial membrane antigen

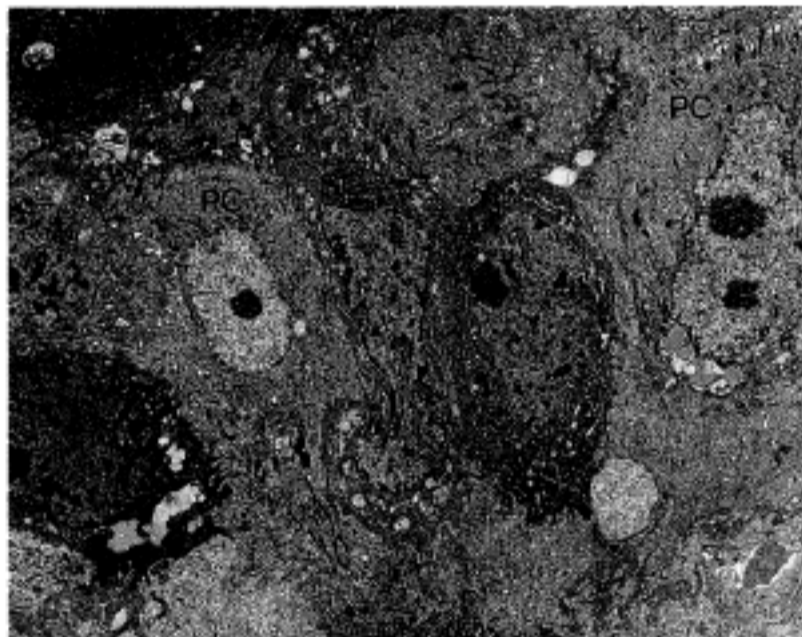


Fig. 6A. Case 2. Ultrastructural findings of Paget cells(PC) show distinctive pale appearance with smooth nuclear contours and prominent nucleoli differing from the surrounding squamous cells (SC).

증례 1의 림프절에 전이된 부위에서는 광학현미경 소견상 아포크린선 분화를 보이는 부분에서 강한 양성반응을 나타내었다(Fig. 5). 그러나 S-100 단백질, HMB 45에는 음성반응을 보여 악성흑색종의 가능성은 배제할 수 있었다(Table 1).

전자현미경적 소견; 증례 2에서 파제트 세포들은 주변의 각질 세포에 비해 핵이 매우 크고 둥글며, 균일염색질과 크고 분명한 핵인, 그리고 세포내 소기관이 매우 적은 밝은 세포(light cell)로 구성되어 쉽게 구분할 수 있었다(Fig. 6A) 세포막은 굴곡이 매

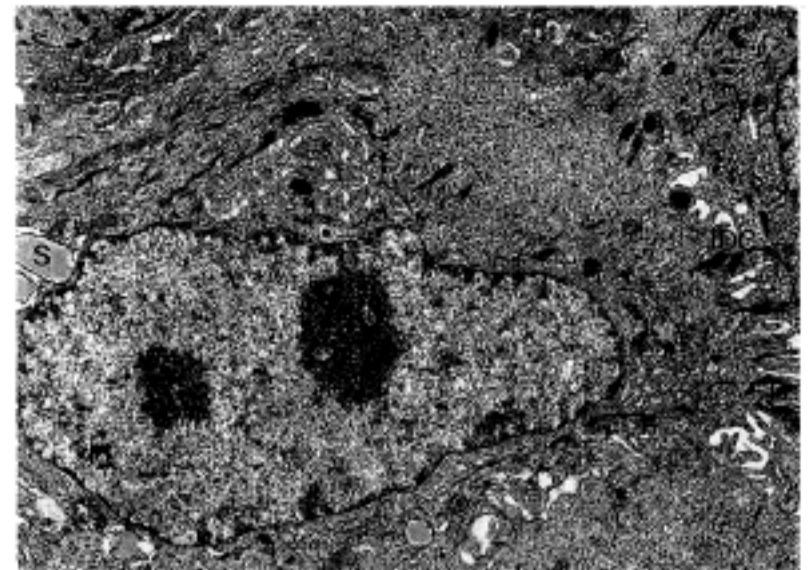


Fig. 6B. A Paget cell show interdigitating cell membranes(IDC) with desmosomes(D), intracytoplasmic lumen with microvilli (L), secretory vacuoles(S) and tonofilaments(T).

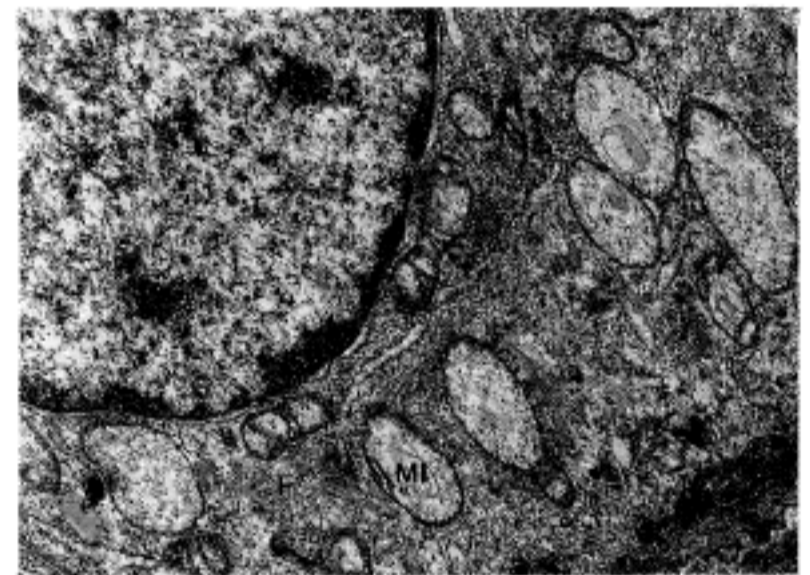


Fig. 7. Case 2. Another characteristic features of Paget cells show fine and abundant microfilaments(F) and enlarged mitochondria with partially obscured cristae.

우 심하고 세포질의 돌기를 많이 내면서 세포간격이 매우 넓은 양상을 보였고 인접한 각질세포나 다른 파제트 세포와의 사이의 세포경계에는 분명한 부착반의 형성이 관찰되었다. 세포질내 소기관은 주변 각질세포에 비해 적었으나 세포의 주변부위에서 당김세사가 풍부하였으며 지방적과 분비공포, 리보솜 등도 관찰되었고 소수의 세포에서 세포질내에 미세음모를 가지는 소관의 구조가 관찰되었다(Fig. 6B). 일부의 세포에서는 비교적 세포질내 소기관이 풍부하게 관찰되면서 미세섬유와 확장된 미토콘드

리아를 관찰할 수 있었다. 이들은 특징적으로 내부의 기질이 증가하여 능선이 치우쳐 있거나 파괴되어 마치 분비공포와 유사하게 보였다(Fig. 7)

**고찰:** 문헌상 유방외 파제트병의 발생기원에 관한 설명으로는 첫째, 유두의 파제트병과 마찬가지로 피부아래에 위치하는 피부부속기의 암종이나 관암으로 부터의 전이 혹은 파급, 둘째, 분화된 편평상피세포의 악성변화<sup>6</sup>, 셋째, 미분화 배아층(stratum germinativum)으로 부터의 분화를 들 수 있다. 그러나 유방외 파제트 병과는 달리 유방외 파제트병에서는 면밀한 조직학적 검사에도 불구하고 피부부속기 암종과 동반된 예들이 40% 미만에 지나지 않으며<sup>8</sup>, 동반된 암종이 병변 하방에 생긴 아포크린암종 이외에도 파제트병의 병소와는 멀리 떨어진 유방<sup>8</sup>, 자궁<sup>9</sup>, 방광<sup>10</sup>, 전립선<sup>10</sup> 등인 경우가 많아 이들 암종이 피부에 전이한 것으로 생각하기는 어렵다. 한편 Sagebiel 은 전자현미경적 소견상 파제트세포가 부착반, 당김세사 등, 편평상피세포의 소견을 보인다고 하여 파제트병이 편평상피의 악성변화라고 생각하였다<sup>6</sup>. 그러나 이러한 전자현미경적 소견들은 한선에서도 자주 관찰할 수 있으며 파제트세포는 그 외에도 분비공포, 세포질내 내강 등의 한선의 분화소견을 보이는 것으로 보아 파제트세포는 미분화 배아층 세포의 성격을 가지며 한선, 모낭, 각질세포 등으로의 분화를 다양하게 보일 수 있는 미분화성 종양세포로 생각하고 있다.

발생학적으로 정상 피부는 원시배아층(primitive stratum germinativum) 으로부터 분화하며 이는 피부상피세포와 피부부속기를 형성한다. 에크린선의 분화를 나타내는 전자현미경적 소견으로는 세포막이 지상돌기를 내면서 굴곡이 심하고 세포간격이 넓으며 간혹 미세융모를 가지는 세포간 혹은 세포질내 내강을 형성하는 것을 들 수 있다. 이들의 접합부에서는 부착반이 잘 관찰되며, 세포질 상부에 당김세사가 풍부한 각피성 경계(cuticular border)를 가지며<sup>11-13</sup>, 중간사상체와 글리코겐이 풍부한 것 등을 볼 수 있는데 이 소견들은 간혹 아포크린선에서도 관찰할 수 있어 에크린선만의 고유한 소견은 아니다. 이에 반해 아포크린선의 분화를 시사하는 소견으로 미토콘드리아를 비롯한 세포질내 소기관의 수가 증가하고 세포질 상부에서 분비입자가 많이 관찰되며, 미토콘드리아내 전자밀도가 높은 기질이 증가하면서 이에 의해 능선이 밀려있는 모습 등이 잘 관찰되어 미토콘드리아가 마치 전자밀도가 높은

분비입자와 유사하게 보이기도 한다<sup>14</sup>. 이와 함께 골지체, 지방적(lipid vacuole), 조면소포체들도 에크린선에 비해 매우 풍부하게 관찰된다. 정상적으로 한선의 분비물의 성분은 한선의 종류에 따라 차이가 있으며 에크린선은 점액성 및 장액성 분비물, 피지선은 지방성 분비물, 그리고 아포크린선은 탄수화물 성분과 지방성분이 풍부한 분비물을 분비한다<sup>15</sup>. 정상 에크린선 및 아포크린선의 분비물은 전자현미경적 소견상 전자밀도가 매우 높은 분비입자의 형태를 보이며 아포크린선 및 피지선에서는 지방적이 자주 관찰된다. 증례 2의 전자현미경적 소견에서는 매우 굴곡이 심한 세포막의 접합부, 미세융모를 가지는 세포질내 소관(tubule), 부착반, 당김세사 등이 잘 발달되어 있었고 세포질내 지방적들, 크기가 크고 능선이 밀려있는 비정상적 형태의 미토콘드리아가 많이 관찰되어 아포크린선 분화를 시사하였으나 정상의 아포크린선에서 특징적인 고전자밀도의 분비입자는 관찰되지 않았다. 증례 1에서는 파라핀에 포매된 조직으로 전자현미경 검사를 실시하여 세포질내 구조를 잘 관찰할 수 없었다.

면역조직화학적 염색은 전자현미경적 소견에 나타난 한선의 분화를 확인할 수 있고 특히 아포크린선의 특성을 알수 있어 조직화학적 소견과 함께 전자현미경적 검사보다 큰 도움이 되었다. CEA는 각질세포와는 대조적으로 에크린선 및 아포크린선의 정상세포와 그 분비물에서 양성반응을 나타내며 이들에서 발생한 종양성 병변에서도 양성반응을 나타낸다<sup>16</sup>. 본 증례들에서 원발병소와 전이된 곳의 종양세포는 각각 주변의 각질세포와는 대조적으로 CEA에 모두 강한 양성반응을 나타내어 이는 파제트세포가 한선의 분화를 보이고 있음을 나타내었다. GCDFP-15는 유방의 섬유낭종으로 부터 추출한 단백질로 아포크린선 분화를 나타내는 표식자로 널리 알려져 있으며 이는 에크린선 분화와 구분되는 소견 중의 하나이다<sup>17-18</sup>. 증례 1의 림프절에 전이된 부위에서 GCDFP-15의 염색은 조직학적 소견상 세포질이 풍부한 부위의 세포질내에서만 강한 양성반응을 나타내어 면역조직화학적 염색상과 광학현미경적 소견이 일치하였다.

임파절에 전이된 종양세포의 세포질과 내강에서 디아스타제 처리 후 PAS 염색에 양성반응을 나타내는 점액성 물질이 발견되어 파제트세포가 에크린선의 분화를 보이고 있음을 알 수 있었으며, 이에 인접한 부위에서는 종양세포들의 세포질이 호산성으로 매우 풍부하여 아포크린선의 세포학적 소견을 나타내었을 뿐 아니라, GCDFP-15 (BRST2)에 대한

면역조직화학적 염색에서 강한 양성을 나타내어 파제트 세포가 아포크린선의 분화도 동시에 나타낼 수 있었다.

임상적으로 파제트세포는 자궁경부의 상피내암과 마찬가지로 오랜동안 상부포피층 및 피부 부속기의 상피내에 국한되어 증식하며<sup>19-20</sup>, 이때에는 림프절 전이, 재발 혹은 원격전이가 관찰되지 않아 비교적 예후가 양호하지만, 상부진피층내로 침윤하는 소견을 보인 경우에는 Parnley 등이 보고한 7예 중 5예에서 2.5년 이내에 종양으로 인해 사망하였고 이 중 3예에서는 폐, 간, 난소등 전신 장기에 종양의 전이를 보였으며<sup>19</sup> Lee 등이 보고한 4예 중 2예는 계속적인 재발 및 전이를 보인 것으로 보아<sup>20</sup> 상부 진피의 침윤은 예후에 큰 영향을 미치는 인자로 생각된다<sup>19-21</sup>. 림프절 전이된 부위에서는 본 증례에서와 같이 선분화를 보이는 경우<sup>19-20</sup>와 편평상피세포암종의 분화를 보이는 예도 있었다<sup>22</sup>. 본 두 증례는 모두 절제된 부위 전체를 검색한 결과 침윤하는 소견이 병변내에서 다발적으로 관찰되었으므로 파제트병에서는 수술시 주변 림프절 절제와 더불어 절제된 조직 전체를 면밀하게 검색할 필요가 있으며 림프절 전이 여부 및 진피층으로의 침윤 여부를 확인하는 것이 환자의 예후 및 향후 치료 결정에 중요하리라고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Paget J. On disease of mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Barth Hosp Rep* 1874; 10: 87, cited from Stapleton JJ. Extramammary Paget's disease of the vulva in a young black woman. A case report with histogenetic confirmation by immunostaining. *J Repro Med* 1984; 29: 444-6.
2. Dubreuilh W. Paget's disease of the vulva. *Br J Dermatol* 1901; 13: 407, cited from Stapleton JJ. Extramammary Paget's disease of the vulva in a young black woman. A case report with histogenetic confirmation by immunostaining. *J Repro Med* 1984; 29: 444-6.
3. Breen JL, Smith CI, Gregori CA. Extramammary Paget's disease. *Clin Obstet Gynecol* 1978; 21: 1107-15.
4. Toker C. Further observation of Paget's disease of the nipple. *J Natl Cancer Inst* 1967; 38: 79-92.
5. Koss LG, Brockunier A Jr. Ultrastructural aspects of Paget's disease of the vulva. *Arch Pathol* 1969; 87:

- 592-600.
6. Sagebiel RW. Ultrastructural observation on epidermal cell in Paget's disease of the breast. *Am J Pathol* 1969; 57: 49-64.
7. Fetherston WC, Friedrich EG. The origin and significance of vulvar Paget's disease. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 735-44.
8. Friedrich EG, Wilkinson EJ, Steingraeber PH, Lewis JD. Paget's disease of the vulva and carcinoma of the breast. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 130-4.
9. Ewing TL. Paget's disease of the vulva treated by combined surgery and laser. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 137-40.
10. Helm KF, Goellner JR, Peters MS. Immunohistochemical stains in extramammary Paget's disease. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 402-7.
11. Wick MR, Coffin CM. Sweat gland and pilar carcinomas. In Wick MR, ed. *Pathology of unusual malignant cutaneous tumors*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1985: 1-76.
12. Bottles K, Sagebiel RW, McNutt NS, Jensen B, Deveney K. Malignant eccrine poroma. Case report and review of the literature. *Cancer* 1984; 53: 1579-85.
13. Yamamoto O, Haratake J, Yokoyama S, Imayama S, Asahi M. A histopathological and ultrastructural study of eccrine porocarcinoma with special references to its subtypes. *Virchows Arch A* 1992; 420: 395-401.
14. Erlandson RA. Diagnostic transmission electron microscopy of tumors with clinicopathological, immunohistochemical, and cytogenetic correlations. Raven Press, New York 1994; 734-59.
15. Cross PC, Mercer KL. *Cell and tissue ultrastructure. A functional perspective* New York: W.H. Freeman and Company, 1993: 244-56.
16. Nadji M, Morales AR, Girtanner RE, Ziegels-Weissman J, Penney NS. Paget's disease of the skin. A unifying concept of histogenesis. *Cancer* 1982; 50: 2203-6.
17. Eusebi V, Mills RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol* 1986; 123: 532-41.
18. Mazoujian G, Warhol HJ, Haagensen DE Jr. The ultrastructural localization of gross cystic disease fluid protein(GCDFP-15) in breast epithelium. *Am J Pathol* 1984; 116: 305-310.
19. Parnley TH, Woodruff JD, Julian CG. Vulvar Paget disease. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 341-6.

20. Lee SC, Roth LM, Ehrlichth C, Hall HA. Extramammary Paget's disease of the vulva. A clinicopathologic study of 13 cases. *Cancer* 1977; 39: 2540-9.
  21. Hart WR, Millman JB. Progression of intraepithelial Paget's disease of the vulva to invasive carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 2333-7.
  22. Woodruff JD, Richardson EH Jr. Malignant vulvar Paget's disease. *Obstet Gynecol* 1957; 10: 1-16.
-