

미세 유두 유방암

서울대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

유종한 · 김석원 · 한원식 · 김성원 · 박인애¹ · 윤여규 · 오승근 · 최국진 · 노동영

Micropapillary Carcinoma of Breast

Jong-Han Yu, Seok Won Kim, Won Shik Han, Sung-Won Kim, In-Ae Park¹, Yeo-Kyu Youn, Seung Keun Oh, Kuk Jin Choe and Dong-Young Noh

Department of Surgery and ¹Pathology, Seoul National University College of Medicine

Purpose: Micropapillary carcinoma in breast cancer was first described by Petersen in 1993, after which other reports from all over the world described their characteristics. In Korea, this type of carcinoma was first described in 1996. The purpose of our study was to find the clinicopathological characteristics of micropapillary carcinomas from our experiences and to compare the results with those of other studies.

Methods: We analyzed 19 patients, from Dec. 1999 to Dec. 2002, diagnosed with micropapillary carcinomas from postoperative pathological reports retrospectively, compared with 939 patients diagnosed with infiltrating duct carcinoma in the same period.

Results: The mean age and tumor size were 46.8 years (range 32~73) and 3.75cm (range 0.5~10.0), respectively. Micropapillary carcinoma showed the larger size ($P=0.032$) and more frequent rates of lymphovascular invasion ($P=0.007$) and metastasis to axillary lymph nodes ($P=0.003$) than infiltrating duct carcinoma. But, in the T stage-matched analysis, the rates of axillary lymph node metastasis in micropapillary carcinoma and infiltrating duct carcinoma showed no significant differences (T1, T2, T3 : $P=0.072$, $P=0.080$, $P=0.575$). Only in T2 stage, rates of lymphovascular invasion showed more frequent significantly in micropapillary carcinoma ($P=0.012$). Age, nuclear and histological grades

showed no significant differences. The positive expressions of estrogen and progesterone receptors were more frequent in micropapillary carcinoma compared with infiltrating duct carcinoma, while the expressions of the C-erb-B2, p53, Ki-67 and bcl-2 showed no significant differences.

Conclusion: The micropapillary carcinomas showed more frequent lymphovascular invasion and positive expressions of the estrogen and progesterone receptors in their immunohistochemistry. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2004;7:132-135)

Key Words: Breast, Micropapillary, Carcinoma

중심 단어: 유방, 미세유두상, 암

서론

미세유두암(micropapillary carcinoma)은 1993년 Petersen 이 처음 “unexpected inside out growth pattern and rotation of polarization”라고 기술한 이후,⁽¹⁾ 기존의 침윤성 관암(infiltrating ductal carcinoma)과 비교를 통하여 침윤성 유방암과는 다른 질환군이라는 보고들이 있었다(2-3). 미세유두암은 병리학적으로 미세유두를 형성하는 암세포가 섬세한 섬유성 격막에 의해 나뉘며 격막과 중앙세포 군집 사이에 공간이 있는 점이 특징이다. 또한 유두상 암종과는 달리 암세포의 군집 중앙에 섬유혈관성 줄기가 결여되어 있고 암세포들만으로 미세유두를 형성한다(Fig. 1, 2). (2-6)

그리고 미세유두암에 대한 보고들이 아직은 소수이나 미세유두암은 림프절로의 전이가 잘 되는 양상을 공통적으로 나타내며 계속 그 병리임상적 양상에 대한 보고가 나오고 있다.(2-7) 우리나라의 경우도 1999년 Bae 등(4)이 16명의 미세유두암 환자를 대상으로 그 특징을 한 차례 보고한 바 있다. 이에 본원 외과의 지난 3년간의 유방암 환자 중 미세유두암의 경우 어떤 특징을 갖는지에 대한 고찰과 함께 기존의 보고들과 비교하였다.

책임저자 : 노동영, 서울특별시 종로구 연건동 28

☎ 110-744, 서울대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 760-2921, Fax: 766-3975

E-mail: dynoh@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2003년 12월 19일, 게재승인일 : 2004년 5월 28일

본 논문의 요지는 2003년 11월 대한외과학회 추계학술대회에서 포스터 발표하였음.

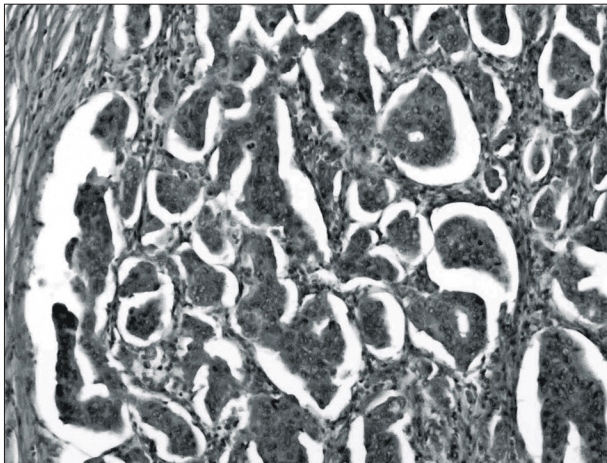


Fig. 1. Microscopic findings of micropapillary carcinoma (H&E, ×100).

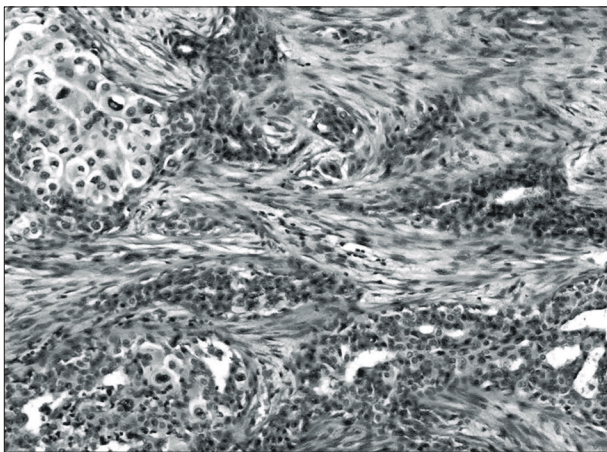


Fig. 2. Microscopic findings of infiltrating duct carcinoma (H&E, ×100).

대상 및 방법

대상은 1999년 12월부터 2002년 12월까지 서울대학교병원 외과에서 수술을 받은 후 최종 병리소견상 미세유두암으로 진단받은 19명의 환자이며, 대조군은 같은 기간 동안 침윤성 관암으로 진단 받은 총 939명의 환자로 하였다. 의무기록 및 병리결과지를 바탕으로 연령, 종양 크기, 핵등급, 조직학적 등급, 거드랑이 림프절 전이 여부와 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 C-erbB2, p53, bcl-2, Ki-67 등을 포함한 면역조직화학염색 결과를 조사하였다.

통계검정은 두 환자 군을 임상적, 병리적 인자들 각각에 대하여 χ^2 -test를 이용하였으며, 통계프로그램은 SPSS v11.0 for Window XP를 사용하였다.

Table 1. Comparison micropapillary carcinoma with infiltrating duct carcinoma

	Micropapillary carcinoma (%)	Infiltrating duct carcinoma (%)	P-value
Mean tumor size	3.75 cm	2.55 cm	0.032
NG I	2 (12.5)	325 (36.7)	0.195
II	14 (87.5)	505 (57.1)	
III	0 (0)	53 (6.0)	
HG I	0 (0)	82 (9.4)	0.905
II	4 (50.0)	452 (51.7)	
III	4 (50.0)	339 (38.7)	
LVI	11 (64.7)	245 (31.8)	0.007
LN (+)	15 (79.0)	397 (42.7)	0.003
Multiplicity	4 (21.1)	78 (9.0)	0.091
ER (+)	17 (89.5)	528 (58.3)	0.008
PR (+)	13 (68.4)	342 (37.8)	0.008

NG = nuclear grade; HG = histologic grade; LVI = lympho-vascular invasion; LN (+) = presence of metastasis to axillary lymph node; ER (+) = positivity for estrogen receptor; PR (+) = positivity for progesteron receptor.

결 과

미세유두암으로 진단받은 환자들은 총 19명(1.7%)이었으며, 이들의 평균 연령은 46.8세로 침윤성 종양으로 진단 받은 환자들의 평균 연령인 46.9세와 차이가 없었다. 평균 종양의 크기는 3.75 cm로 침윤성 관암 환자군의 평균 종양 크기인 2.55 cm보다 통계적으로 유의하게 컸다 ($P=0.032$). 림프절 전이가 있는 경우는 15명(79.0%)으로 침윤성 관암 환자군의 397명(42.7%)과 유의한 차이를 보였고($P=0.003$), 림프관침범의 경우도 미세유두암 환자군에서 많았다(64.7% vs 31.8%, $P=0.007$)(Table 1). 그러나 미세유두암 환자군과 침윤성 관암 환자군을 각각 T1, T2, T3의 같은 T 병기로 나누어 거드랑이 림프절 전이 및 림프관침범을 살펴보았을 때 같은 T 병기의 두 환자군 사이에서 림프절 전이가 있는 경우는 유의한 차이를 보이지 않았고 T1과 T3 병기에서는 림프관침범도 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 T1 병기에서 미세 유두암 환자군과 침윤성 관암 환자군의 림프절 전이가 있는 경우가 각각 2명(66.7%), 77명(22.7%)으로($P=0.072$), T2 병기에서 각각 8명(80.0%), 260명(52.1%)으로($P=0.080$) 경계성의 유의함을 나타내었고(Table 2), 특히 T2 병기에서는 림프관침범이 있는 경우가 각각 7명(77.8%), 159명(36.7%)으로 유의한 차이를 나타냈다($P=0.012$)(Table 3).

또한 핵등급에서는 grade III가 0명, 조직학적 등급에서는 grade III가 4명(50%)으로 이는 침윤성 관암 환자군과

Table 2. Axillary lymph node metastasis in same T stage by histology

T stage	Histology	LN (-) (%)	LN (+) (%)	P value
T1	IDC	262 (77.3)	77 (22.7)	0.072
	MPC	1 (33.3)	2 (66.7)	
T2	IDC	239 (47.9)	260 (52.1)	0.080
	MPC	2 (20.0)	8 (80.0)	
T3	IDC	15 (27.3)	40 (72.7)	0.575
	MPC	1 (16.7)	5 (83.3)	

IDC = infiltrating duct carcinoma; MPC = micropapillary carcinoma; LN (+) = number of presence of metastasis to axillary lymph node; LN (-) = number of absence of metastasis to axillary lymph node.

Table 3. Lymphovascular invasion in same T stage by histology

T stage	Histology	LVI (-) (%)	LVI (+) (%)	P value
T1	IDC	216 (83.1)	44 (16.9)	0.453
	MPC	2 (66.7)	1 (33.3)	
T2	IDC	274 (63.3)	159 (36.7)	0.012
	MPC	2 (22.2)	7 (77.8)	
T3	IDC	23 (42.6)	32 (57.4)	0.911
	MPC	2 (40.0)	3 (60.0)	

IDC = infiltrating duct carcinoma; MPC = micropapillary carcinoma; LVI(+) = number of presence of lymphovascular invasion; LVI(-) = number of absence of lymphovascular invasion.

유의한 차이가 없었다. 미세유두암 환자군에서는 19명 중 4명(21.1%)이 다발성으로 나타나 침윤성 관암환자군(9.0%)과의 차이가 경계적 유의성을 보였다($P=0.091$).

미세유두암 환자군의 면역조직화학염색에서 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 양성인 예는 각각 17명(89.5%), 13명(68.4%)으로 침윤성 관암 환자군에서의 각각 528명(58.3%), 342(37.8%)명보다 유의한 차이를 보였으나($P=0.008$, $P=0.008$), C-erbB2 양성인 예는 두 군에서 각각 14명(73.7%), 450명(50.2%)으로 유의한 차이가 없었다 ($P=0.125$). 그리고 Ki-67과 p53의 발현양상도 유의한 차이가 없었다($P=0.602$, $P=0.315$)(Table 1).

미세유두암 환자들은 2명을 제외하고는 2003년 9월 현재까지 외래를 통해 추적 관찰 중이며 평균 추적 기간은 26개월이다. 추적 관찰 중 17명 중 3명은 뼈전이가 발견되었고, 나머지 14명은 현재까지 이상 소견 없이 추적 관찰 중이다.

14명이 변형근치유방절제술을 받았고 5명은 사분유방절제술 및 겨드랑이 림프절 광청술을 받았다. 보조요법을

받은 예에서 수술 후 추적 관찰 중인 17명의 환자 중 15명은 항암화학요법을 받았고 15명은 호르몬 요법을 받았다. 이 중 항암화학요법과 호르몬 요법을 같이 받은 환자는 13명이었다.

고 찰

미세유두암은 1993년 처음 보고된 이후 우리나라에서도 병리학적 소견이 최근에 보고되고 있다. 미세유두암은 전체 유방암 환자 중 저자에 따라 대개 1.2%, 2.7%, 4.2% 등의 빈도로 보고되고 있으며,(2,4,5) 저자들의 예에서는 1.7%의 빈도를 보였다. 기존의 보고들에서 미세유두암은 대개 침윤성 관암종과 혼재하고 있는 양상을 보인다. 이를 종양 내에 미세유두암의 비율에 따라 국소형(<50%)과 미만형(>50%)으로 나누기도 하는데 두 군 간의 임상 및 병리적인 차이는 없으나 침윤성 관암에 비해 림프관 침윤과 액외부 림프절 전이의 빈도가 높았다.(2,4-6) 이로써 종양 세포의 군집 중앙에 섬유 혈관성 줄기가 없고 암세포만으로 미세유두를 형성하는 미세유두상 성장양상이 부분적으로라도 있으면 침윤성 관암과는 다른 미세유두암이라 분류해야 한다는 주장이 있으며,(2,4) 미세유두암이 림프 조직에 대해 친화성을 갖는 점에 대한 연구의 필요성이 제기되었다.

또한 Luna 등(2)의 연구에서는 T 병기 즉, 종양의 크기와 림프절 전이 간에 상관관계가 없었는데 본 연구에서도 미세유두암과 침윤성 관암의 두 환자군에서 T 병기별로 두 군의 림프절 전이와 림프혈관침범의 빈도를 관찰한바 같은 T 병기 내에서는 미세유두암과 침윤성 관암, 두 환자군 간에 림프절 전이 빈도가 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 본 연구에서 T2 병기에 한하여 침윤성 관암보다 림프혈관침범의 빈도가 높은 것으로 나타났다($P=0.012$), T1 및 T2 병기에서는 경계적 유의성($P=0.072$, $P=0.080$)을 가지면서 림프절 전이의 빈도가 높게 나타났다. 일반적으로 미세유두암은 침윤성 관암보다 종양의 크기가 크고 림프절 전이 및 림프혈관침범을 잘 하는 것으로 알려져 있으나 저자들의 예에서 이와 다른 결과가 나온 것은 전체적인 대상 환자 수가 적고, 실제로 T 병기가 높은 경우들 즉, 종양의 크기가 큰 예들이 많은 부분을 차지했기 때문에 나타난 것으로 생각된다. 따라서 앞으로 대상 환자 수가 늘어나면 미세유두암의 림프절 전이와 림프혈관침범의 빈도는 다시 관찰하고 논의하여야 할 것이다.

기존의 보고들을 보면 미세유두암은 임상적으로 생존율과 무병기간은 침윤성 관암과 비교해서 유의한 차이를 보이지 않았다.(2,5,6) 이것은 미세유두암이 침윤성 관암과 임상적인 경과가 같은 것이거나 통계적으로 유의한 결과를 도출하기에는 아직 환자수가 적고, 추적관찰기간이 짧

은 데서 기인하는 것일 수 있다.

면역조직화학염색 검사에서 미세유두암은 침윤성 관암에 비해 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체의 양성 비율이 높았다. 기존의 보고에서도 에스트로겐 수용체의 양성 비율은 높게 나타나고 있으나,(2) 프로게스테론 수용체의 높은 양성 비율은 기존의 보고와 차이를 보이며, 수술 후 보조적 치료에서도 호르몬 치료를 병행한 환자수가 추적 관찰 가능했던 총 17명 중 15명이나 되었다. 그러나 이러한 미세유두암의 호르몬 수용체에 대한 결과의 원인은 아직 알 수 없다.

이상으로 저자들이 경험한 침윤성 관암에 비해 미세유두암은 림프혈관침범을 잘하며 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체에 대한 양성 비율이 높은 특징을 보여주었다.

향후 환자수가 늘고 추적 기간이 길어지면 미세유두암의 림프조직에 대한 친화성이 종양의 크기와 관계가 있는지 유무, 임상적으로 환자들의 경과나 생존율 및 무병기간에 미치는 영향, 그리고 이로 인해 병리조직학적 아형으로서 미세유두암이 유방암 치료에 있어 고려되어야 할 요소인지에 대한 연구가 필요할 것이다.

결 론

미세유두암은 침윤성 관암보다 림프혈관침범을 잘하며 높은 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 양성 비율을 보였다. 이는 미세유두암이 병리소견뿐만 아니라 임상적으로도 침윤성 관암과는 다른 양상을 보일 가능성을 시사하는 것으로 치료에 대한 반응 및 생존율 등과 같은 임상적

의의를 알아보기 위해서는 향후 더 많은 증례에 대해 충분한 추적기간을 가지고 관찰할 필요가 있다.

REFERENCES

- 1) Petersen JL. Breast carcinoma with an unexpected inside out growth pattern. Rotation of polarization associated with angioinvasion. *Path Res Pract* 1993;189:780.
- 2) Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Path Res Pract* 1994;190:668-74.
- 3) Luna-More S, de los Santos F, Breton JJ, Canadas MA. Estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2, p53, and bcl-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinoma. *Path Res Pract* 1996;192:27-32.
- 4) Bae YK, Kim DS, Kim MJ, Lee SJ. Invasive micropapillary carcinoma of the Breast. A clinicopathologic study of 16 cases. *Korean J Pathol* 1999;33:267-73.
- 5) Mary M, Walsh, IRA J. Bleiweiss. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. Eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001;32:583-9.
- 6) Hind Nassar, Tracy Wallis, Aleodor Andea, Jyotirmoy Dey, Volkan Adsay, Daniel Visscher. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:836-41.
- 7) Isil Gunhan-Bilgen, Osman Zekioglu, Esin Emin Ustun, Aysenur Memis, Yildiz Erhan. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. Clinical, mammographic and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR* 2002; 179:927-31.