

## 미세침윤형 유방암의 임상적, 조직 병리학적 고찰

서울대학교 의과대학 외과학 교실<sup>1</sup>, 서울 시립 보라매 병원 외과

강한성<sup>1</sup> · 노동영 · 윤여규 · 오승근 · 최국진

= Abstract =

### A clinicopathological analysis on microinvasive carcinoma

Han-Sung Kang, M.D.,<sup>1</sup> Dong-Young Noh, M.D.,  
Yeo-Kyu Youn, M.D., Seung-Keun Oh, M.D., and Kook-Jin Choe M.D.

*Department of surgery, Seoul National University, college of medicine,*

*<sup>1</sup>Department of Surgery, Seoul City Boramae Hospital<sup>1</sup>*

**Purpose:** Histopathological classification of invasive breast carcinoma with its earliest phases is fraught with pitfalls. We were willing to clarify the biology and clinicopathological features of microinvasive carcinoma which is not fully understood in comparison with those of in situ cancer. Particular attention is paid to identifying the novel markers which can be representative of the microinvasive carcinoma. **Methods:** From January 1986 to December 1996, a total of 72 microinvasive carcinomas, defined as in situ carcinomas with invasion present in less than 10% of the histological section, were found out. Their paraffin blocks were chosen for immunohistochemical staining against four molecules. **Results:** Microinvasive carcinoma was greater in primary tumor size ( $2.66 \pm 0.17\text{cm}$  vs  $2.21 \pm 0.19\text{cm}$ ,  $p=0.045$ ) and metastatic axillary nodes ( $0.21 \pm 0.25$  vs  $0.06 \pm 0.16$ ,  $p=0.019$ ) than DCIS. In terms of nuclear grade ( $p=0.198$ ) and comedo type ( $p=0.562$ ), there was no statistical significance between microinvasive carcinoma and DCIS. Among three primary tumor features (size, comedo component, and nuclear grade), the tumor size  $\geq 2.5\text{cm}$  had marginal significance affecting the incidence of axillary node metastasis in microinvasive carcinoma ( $p=0.081$ ). Of investigational prognostic factors, determined by immunohistochemical staining, p53 expression was observed more frequently in microinvasive form than DCIS ( $p=0.031$ ). **Conclusion:** Microinvasive carcinoma is thought to be transitional disease entity from in situ to invasive form. The microinvasive carcinoma of 2.5cm could be indication for axillary node dissection. In addition, p53 mutation might play a important biological role in progression from noninvasive to invasive form and these results provide further evidence that p53 mutation could have potential use as a molecular marker. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2000;2:143~151)

**Key words:** microinvasive carcinoma, DCIS, p53

연락처: 노동영, 110-744, 서울 종로구 연건동 28

서울대병원 외과

Tel: 02-760-2921, Fax: 02-744-3975

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

※ 본 논문은 1997 서울대학교 병원 지정진료 공동 연구비 (No.02-1997-297-0)의 보조로 이루어 짐.

## 서 론

최근 유방촬영술을 빈번히 사용하게 되고 일반인의 유방암에 대한 관심이 증가함에 따라 조기 유방암의 발견 빈도가 증가하고 있다. 이 같은 추세에 따라 관상피내암이나 미세침윤형 유방암도 최근 빈도가 점차 높아지고 있다<sup>1,2)</sup>.

그러나 유방암의 조기 형태를 조직 병리학적으로 정확히 구분하는 것은 쉬운 일이 아니다. 즉 관상피내암과 미세침윤형 유방암을 임상에서 구분하는 것이 용이하지 않은 경우가 많다. 채취오류나 그전 조직 검사로 인해 주변 조직으로 염증화 및 섬유화가 있는 경우 암세포가 기저면으로 침윤을 발견하기 힘들기 들기 때문에 관상피내암과 감별진단이 힘들다. 이와 같은 진단상의 모호성으로 인해 실제 임상에서 치료 방침을 결정하기 쉽지 않다.

미세침윤형 유방암은 현재까지 명확히 정의된 병리학적 용어는 아니지만, 대개 관상피내암의 소견을 보이면서 국소적 혹은, 현미경적으로 기저면 내로 암세포 침윤 소견을 보이는 암종으로 정의된다. 미세 침윤의 범위에 대한 정의는 다양하여, 단지 몇 개의 암세포가 기저막을 침범한 경우, 직경 1mm 이하의 침윤 소견이 1~2군데 보이는 경우, 또는 전체 병변 중 10%이하에서 침윤을 보이는 경우로 정의된다<sup>3,4)</sup>. 1997년에 개정된 AJCC의 분류를 보면, 미세 침윤형 유방암을 T1mic으로 분리하여 구분하고, 이를 관상피내암이나 T1a 유방암과 다른 질병 군으로 인정하고 있다<sup>5)</sup>.

저자들은 관상피내암이나 침윤형 유방암과 다른 생물학적 특징을 지닐 것이라고 생각되는 미세 침윤암의 임상적 특징 및 조직학적 특징 및 예후를 분석하고, 이들과 침윤형 유방암 및 관상피내암과 비교 분석하여, 미세 침윤암의 생물학적 특징을 분석하고자 한다. 특히 유방암의 진행 단계 즉 관상피내암, 미세침윤형 유방암 및 침윤형 유방암의 연속선상에서 각 종양표지자의 빈도를 분석하여 유방암의 발전 단계에 유의한 종양표지자를 찾고자 한다.

## 대상 및 방법

저자들은 1986년 1월부터 1996년 12월까지 서울 대학병원 외과에서 일차 유방암으로 수술 받은 1845명의 환자 중 미세 침윤암으로 진단 받은 72명의 환자와, 관상피내암으로 진단 받은 90명의 환자를 대상으로 하였다. 각각 환자의 의무 기록지, 병리학적 결과지 등을 통해 각 군 환자들의 임상적 특징, 병리 조직학적 특성을 비교 분석하였다. 본 연구에서 미세침윤형 유방암은 Schwartz 등의 정의에 따라, 관상피내암중 전체 조직 절편상 침윤암의 비율이 10% 미만인 경우로 정하였다<sup>4)</sup>.

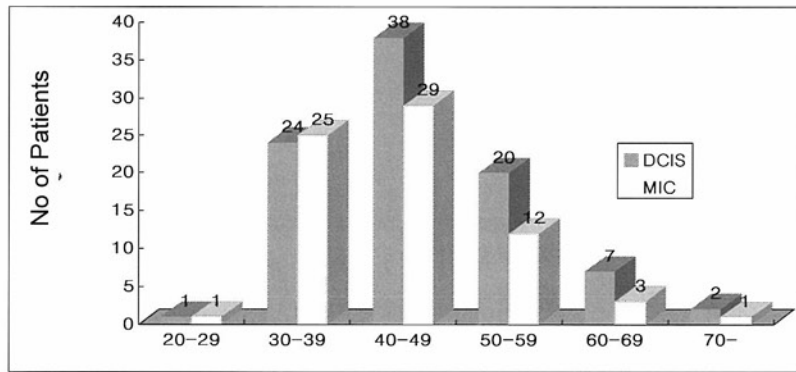
파라핀으로 보관된 환자의 조직에 대해 c-erbB2, p53, cathepsin-D, bcl-2 등에 대한 면역 조직 화학 염색을 하여 발현 여부를 관찰하였다. 사용된 일차 항체로 c-erbB2는 mouse monoclonal antibody(Novo Castra Co.), cathepsin-D는 polyclonal rabbit antibody (Novo Castra Co.), p53는 DAKO-p53, (Dako Co.) bcl2는 monoclonal mouse anti-Bcl2(Zymed Co.)를 사용하여 분석하였다. 각각 면역 조직 화학 염색 상 양성은 열 개의 고배율 시야당 전체 종양 세포 중 각각의 항체에 대해 10%이상 양성으로 염색되는 경우로 정하였다.

본 연구에서 사용한 통계 방식은 각각의 인자에 대한 평균값과 빈도는 student t-test, chi-square test 그리고 Fisher's exact test를 적절히 사용하였고, p값이 0.05미만일 경우를 통계적으로 유의 하다고 정했다.

## 결 과

### 1) 환자의 연령 분포

환자의 평균 연령은 43세로 모집단의 평균 연령 46.9세에 비해 젊었고, 28세에서 75세까지 분포하고 있었다. 그 중 29예(40.3%)의 환자가 40세에서 49세 사이에 분포하여 가장 많은 빈도를 보였다. 30대 환자가 25예(34.7%), 다음으로 50대 환자가 12예(16.7%) 있었다. 관상피내암의 환자의 연령 분포도 미세침윤형 유방암환자와 비슷한 분포를 보였다



DCIS: ductal carcinoma in situ, MIC: microinvasive cancer

Fig. 1. Age Distribution of Patients with DCIS and MIC

( $p=0.425$ )(Fig. 1).

## 2) 수술방식

미세침윤형 유방암 환자 대부분(56명, 77.8%)에서 변형근치적 유방절제술을 시행하였다. 유방보존술식은 14예(19.4%)에서 시행하였고, 단순 유방 절제술 2예(2.8%)에서 시행하였다. 관상피내암 환자군은 변형근치적 유방절제술 70예(76.0%), 유방보존술 10예(10.8%), 단순유방절제술 8예(8.6%), 피하유방 절제술 2예(2.2%)에서 시행하여 미세침윤형 유방암 환자와 비슷한 수술 술식 분포를 보였다. 관상피내암 환자의 경우 미세침윤형 환자에 비해 단순 유방 절제술을 많이 시행하였으나 통계적인 유의성은 없었다(8.6% vs 2.8%  $p=0.308$ )(Table 1).

## 3) 일차 종양의 크기 및 액와 림프절 전이

미세침윤형 유방암 환자의 경우일차 종양의 크기

Table 1. Types of Operation

Operation	DCIS(%)	MIC(%)
MRM	70(76.0)	56(77.8)
SM*	8(8.6)	2(2.8)
ScM <sub>sc</sub>	2(2.2)	0(0)
QUART	10(10.8)	14(19.4)
Total	90(100)	72(100)

SM\*: simple mastectomy

ScM<sub>sc</sub>:subcutaneous mastectomy

는 2.5cm 미만인 41예(57.2%), 2.5cm 이상이 31예(42.8%)였고 관상피내암 환자는 2.5cm 미만인 64예(71.1%), 2.5cm 이상이 26예(28.9%)로 양군에서 차이를 보였으나, 통계적인 유의성에는 도달하지 못했다( $p=0.074$ ). 미세침윤형 유방암의 평균 크기는  $2.66 \pm 0.17\text{cm}$ 으로 관상피내암의  $2.21 \pm 0.19\text{cm}$  보다 유의하게 컸다( $p=0.045$ ).

미세침윤형 유방암 환자의 액와림프절 전이 양상을 보면, 64예(91.4%)의 환자에서 액와 림프절 전이가 관찰되지 않았고, 1-3개의 림프절 전이를 보인

Table 2. Primary tumor size and axillary nodal status

	DCIS(%)	MIC(%)	p-value
Tumor size			0.074
>2.5cm	26(28.9)	31(42.8)	
<2.5cm	64(71.1)	41(57.2)	0.045
mean	$2.21 \pm 0.19$	$2.66 \pm 0.17$	0.406
Axillary nodal status*			
0	77(96.3)	64(91.4)	
1-3	2(2.5)	4(5.7)	
4-	1(1.3)	2(2.9)	
mean	$0.06 \pm 0.16$	$0.21 \pm 0.25$	0.019

\*In a total of twelve patients, their axillary nodal status were not disclosed due to operative procedures performed (e.g. simple mastectomy and subcutaneous mastectomy).

**Table 3.** Tumor characteristics (I)

Parameter	DCIS(%)	MIC(%)	p-value
Nuclear Grade			
well diff	10(55.5)	7(26.9)	0.198
mod & poorly diff	8(44.5)	19(73.0)	
Comedo	15/26(57.7)	15/21(71.4)	0.562

군이 4예(5.7%) 4개 이상의 림프절 전이를 보인 경우가 2예(2.8%) 있었다. 2예의 경우에는 액와 림프절 절제를 시행하지 않아 정확한 액와 림프절 상태를 알 수 없었다. 관상피내암 환자의 경우 림프절 전이를 보인 예는 3예(1-3개, 2예 2.5%: 4개 이상, 1예 1.3%) 있었다. 역시 10예의 환자에서 액와 림프절 절제를 시행하지 않았다. 양 군 사이에 액와 림프절 전이 분포의 유의한 차이는 관찰되지 않았다( $p=0.406$ ). 미세침윤형 유방암 환자의 평균 전이 액와 림프절 개수는  $0.21 \pm 0.25$ 로 관상피내암의  $0.06 \pm 0.16$ 보다는 유의하게 많았다( $p=0.019$ )(Table 2).

#### 4) 일차종양의 특성과 액와 림프절 전이에 영향을 주는 인자

미세침윤형 유방암 환자 핵분화 등급은 양호 7예(26.9%), 중등도 및 불량 19예(73.1%) 있었다 그에 비해 관상피내암 환자의 핵분화 등급은 양호 10예(55.5%) 중등도 및 불량 8예(44.5%)로 양호한 핵분화 등급이 관상피내암 환자군에서 빈번히 관찰되었으나, 통계적인 유의성은 없었다( $p=0.198$ ). 먼포양

**Table 4.** Primary tumor characteristics and axillary nodal status in microinvasive carcinoma

Parameter	Node positivity(%)	p-value
Size		0.081
size $\geq$ 2.5cm	5/31(16.1)	
size<2.5cm	1/39(2.6)	
Comedo Component		1.00
comedo	4/15(26.7)	
noncomedo	2/6(33.3)	
Nuclear grade		0.613
well differentiated	1/7(14.3)	
mod and poor differentiated	5/14(35.7)	

괴사의 빈도는 관상피내암이 57.7%(15/26), 미세침윤형 유방암이 71.4%(15/21)로 역시 미세침윤형 유방암에서 높았으나 통계적인 유의성은 없었다( $p=0.562$ )(Table 3).

미세침윤형 유방암에서 액와 림프절 전이에 영향을 주는 일차 종양 인자를 크기, 먼포양 괴사 여부, 및 핵분화등급 등으로 분석하였다. 그 결과 크기  $\geq 2.5$ cm(16.1% vs 2.6%,  $p=0.081$ ), 먼포양 괴사(26.7% vs 33.3%,  $p=1.00$ ), 및 핵분화 등급(14.3% vs 35.7%  $p=0.613$ ) 모두 액와 림프절 전이상태와 유의한 상관관계는 없었다(Table 4).

#### 5) 조직학적 유형에 따른 종양표지자 발현 빈도

관상피내암, 미세침윤형 유방암 및 침윤형 유방

**Table 5.** Tumor Characteristics(II)-tumor marker positivity

Parameter	DCIS	MIC	IDC*	p-value <sup>†</sup>
bcl2	6/9(66.7)	9/15(60.0)	104/206(50.5)	0.334
c-erbB2	9/18(50.0)	33/47(70.2)	220/392(56.1)	0.103
cathepsin D	9/15(60.0)	26/40(65.0)	173/271(63.8)	0.943
ER	7/22(31.8)	13/34(38.2)	309/679(45.5)	0.227
PgR	12/20(60.0)	15/27(55.6)	280/548(51.1)	0.863
p53	4/20(20.0)	23/48(47.9)	204/407(50.1)	0.031

\*:Infiltrating ductal carcinoma

†: Mantel-Haenszel test for linear association

Table 6. Profiles of patient with recurrence

No	age	size(cm)	No of L/N	Op	Recurrence	site	Remark
1.	37	4	2	MRM	Local	chest wall	37개월후 재발
2.	45	4	7	QUART	Distant Meta	bone	24개월후 전이/ 47개월 후 사망
3.	38	5	1	MRM	Local	chest wall	65개월후 재발

암 등 유방암의 발전 단계에 따른 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PgR), bcl2, c-erbB2, cathepsinD, p53의 발현율의 차이를 분석하였다. 여러 종양표지자 중 p53의 발현율은 관상피내암이 20%(4/20), 미세침윤형 유방암이 47.9%(23/49) 침윤형 유방암은 50.1%(204/407)로 침윤형 유방암으로 진행할수록 유의하게 높은 빈도로 관찰되었다. (p=0.031) 그 외 ER(p=0.227), PgR(p=0.863), bcl2 (p=0.334), c-erbB2(p=0.103), cathepsinD(p=0.943)과 조직학적 유형사이에는 유의한 상관 관계는 없었다 (Table 5).

#### 6) 미세침윤형 유방암 환자의 수술 상태

중앙 관찰기간 79개월간 2예의 국소 재발과 1예의 원격 전이가 관찰되었다. 국소 재발은 2예에서 흉벽에 재발되었고, 1예의 환자가 골 조직에 원격 전이되었다. 원격 전이되었던 환자는 수술 후 47개월만에 사망하였다. 일차 종양의 크기는 국소 재발 예는 각각 4cm, 5cm이었고, 원격전이예는 4cm 이었고 3명 모두에서 액와 림프절 전이가 관찰되었다 (Table 6).

## 고 안

미국의 경우 유방암의 평균크기는 5년마다 10%씩 감소하여 2010년에는 유방암의 평균크기가 1cm에 이를 것이라는 보고가 있다<sup>6)</sup>. 유방촬영술의 보편화로 최근 관상피내암이나 미세침윤형 유방암 등 조기 유방암의 발견 빈도가 증가하고 있다<sup>1,2)</sup>. 조기 형태 유방암의 발견이 증가함에 따라 이런 환자들을 조직 병리학적으로 적절히 분류해야 하는 당위성은 증가하고 있으나, 많은 어려움이 내재되어 있

다. 뿐 만 아니라 이들 조기 유방암 즉 관상피내암이나 미세침윤형 유방암의 자연사(natural history)에 대한 보고가 거의 전무한 상태이며, 특히 미세침윤형 유방암 환자에서 수술적 치료 측면에서도 모호한 점이 많다.

최근 1997년 개정된 AJCC 병기 구분방식에서 미세침윤형 유방암을 일차종양에 대한 하나의 범주로 구분하기 시작하였으나, 그 전까지 최소유방암으로 분류되어 있었기 때문에 미세침윤형 유방암의 생물학적 특성이 모호하다<sup>7)</sup>. 저자들은 현재 그 정의조차 제대로 정립되어 있지 않은 미세침윤형 유방암을 관상피내암과 비교하여 생물학적, 임상적 특성을 분석하고자 하였다. 특히 유방암의 진행 단계 즉 관상피내암, 미세침윤형 유방암 및 침윤형 유방암의 발전단계에서 각 종양표지자의 빈도를 분석하여 유방암의 발전 단계에서 유의한 종양표지자를 찾고자 하였다.

1997년의 AJCC 병기 구분 전의 미세침윤형 유방암의 정의를 보면 기저면으로 소수의 세포가 침윤된 경우로 정의하였거나<sup>3)</sup> 한 부분 혹은 두 부분에서 총 1mm의 넘지 않는 부위에서 침윤하고 있거나 아니면 관상피내암 중 전체 조직학적 부분에서 10%미만의 부분에서 침윤하고 있는 경우로 정의하였다<sup>4)</sup>. 이와 같이 미세침윤형 유방암에 대해 다양한 정의를 지니기 때문에 이 질환의 본질을 밝혀내기 어려웠다.

관상피내암과 국소 침윤이 있는 유방암과의 병리학적 감별 진단이 힘든 경우 또한 많다. 특히 주변에 경화성 선증(sclerosing adenosis)이 있거나 소엽이 암세포로 채워져 있는 경우에는 관상피내암과 미세침윤형 유방암과의 감별진단이 힘들다.

Lagios 등에<sup>8)</sup> 의하면 미세 침윤은 관상피내암 중

25mm 이하인 경우에는 미세 침윤이 관찰되지 않았으나, 25mm 이상인 경우는 45.8%에서 미세 침윤이 관찰되었다고 한다. 미세침윤형 유방암은 대개 분화 정도가 불량하거나 면포양 피사를 지닌 경우 미세 침윤의 빈도가 높다고 한다. Silverstein 등은<sup>9)</sup> 면포양 피사가 있었던 관상피내암 중 26%에서 Schwartz 등은<sup>4)</sup> 53%에서 미세 침윤이 관찰된다고 한다. 저자의 경우 미세침윤형 유방암 환자의 경우 일차 종양의 크기는 2.5cm 이상이 31예(42.8%)였고 관상피내암 환자는 2.5cm 이상이 26예(28.9%)로 양군에서 차이를 보였으나 통계적인 유의성에는 도달하지 못했다( $p=0.074$ ). 그러나 미세침윤형 유방암의 평균 크기는  $2.66 \pm 0.17\text{cm}$ 으로 관상피내암의  $2.21 \pm 0.19\text{cm}$  보다 유의하게 컸다( $p=0.045$ ).

또한 양호한 핵분화 등급이 미세침윤형 유방암에 비해 관상피내암 환자 군에서 빈번히 관찰되었으나 통계적인 유의성은 없었다( $p=0.198$ ). 면포양 피사의 빈도는 관상피내암이 57.7%, 미세침윤형 유방암이 71.4%로 미세침윤형 유방암에서 높았으나 통계적인 유의성은 없었다( $p=0.562$ ).

미세침윤형 유방암 중 액와 림프절 전이 빈도는 보고자에 따라 많은 차이가 있다. Wong 등은<sup>3)</sup> 0%, Solin 등은<sup>10)</sup> 5%, 그리고 Schuh 등은<sup>11)</sup> 20%의 액와림프절 전이 빈도를 보고하였다. 이와 같은 차이는 앞서 언급한 바와 같이 미세침윤형 유방암의 정의가 다양하기 때문이라 판단된다.

액와부 림프절 전이 빈도가 다양하기 때문에 수술방식 특히 액와부 림프절 절제에 대한 의견이 보고자에 따라 다양하다. Rosner 등과<sup>12)</sup> Solin 등은<sup>10)</sup> 미세침윤형 유방암 환자에서 액와부 림프절 절제로 치료 효과가 있을 수 있기 때문에, 병기 결정의 목적 이외도 치료 효과를 위해 액와부 림프절 절제가 필요하다고 주장한다. 그러나 Wong 등은<sup>3)</sup> 액와부 림프절 전이 빈도가 0-2% 정도밖에 되지 않으므로 액와부 림프절절제는 불필요하다고 주장한다. 실제로 수술도중 미세 침윤을 발견하기란 용이하지 않기 때문에 Silverstein 등은<sup>9)</sup> 중립적인 입장으로 유방절제술이 필요한 큰 종괴의 병변은 레벨 1 절제를 시행하는 것이 좋고, 작은 크기의 종양으로 유방 보존술을 시행할 경우에는 액와부 절제를 생략할 수

도 있다고 하였다. 저자는 이와 같은 모호성을 규명하기 위해 미세침윤형 유방암 환자에서 액와림프절 전이에 영향을 주는 일차 종양 인자 즉 크기, 면포양 피사 및 핵분화등급 등을 분석하였다. 그 결과 일차 종양 2.5cm 이상 인 경우만이 한계적인 유의성을 보였다( $p=0.081$ ). 본 연구 결과 비록 통계적인 유의성은 얻지 못했으나 종양의 크기가 2.5cm 이상인 경우에는 액와 광청술을 추가하는 것이 바람직하다고 본다.

Rosner 등은 36예의 미세침윤형 유방암 환자를 중앙 관찰기간 47개월간 모든 환자에서 100%의 무병 생존율을 보였고<sup>12)</sup>, Kinnie 등도 94%의 무병 생존율을 보고하고 있다<sup>13)</sup>. 그러나 Solin 등은 39예의 미세침윤형 유방암 환자에서 55개월간의 중앙관찰기간 중 97%의 전체 생존율을 보였으나 9%의 환자에서 국소재발을 하였다고 하여 저자와 비슷한 결과를 보고하였다<sup>10)</sup>.

관상피내암에서 호르몬수용체 발현은 분화도가 좋은 관상피내암일수록 발현율이 좋다고 하나 전체적인 양성률은 보고자에 따라 변이가 심하다. Zafrani 등은 분화도가 좋은 관상피내암의 ER, PgR 양성률은 33-84% 정도이며 분화도가 나쁜 종류일수록 8-74% 정도로 양성률이 떨어진다고 한다<sup>14)</sup>. Silverstein은 관상피내암과 미세침윤형 유방암에서 호르몬 수용체 발현율을 살펴 본 결과 관상피내암의 ER 발현율은 57%, 미세침윤형 유방암은 62%, PgR 양성률은 관상피내암이 60% 미세침윤형 유방암이 71%로 보고하고 있다<sup>15)</sup>. 저자의 경우 관상피내암에서 ER, PgR의 양성률은 31.8%, 60%이었고, 미세침윤형 유방암은 각각 38.2% 및 55.6%로 양군 사이에 유의한 양성률의 차이는 관찰되지 않았다( $p=0.227, 0.863$ ).

관상피내암에서 여러 종양표지자에 관한 연구는 비교적 활발히 이루어졌으나 미세침윤형 유방암에 관한 보고는 거의 없다. 관상피내암 중 분화도가 나쁘거나 피사를 동반한 경우에는 분화가 좋고 피사가 없는 경우에 비해 c-erbB2의 발현 빈도가 높다<sup>16)</sup>. 대개 면포양 형은 42%-61%의 빈도로 c-erbB2의 발현이 관찰되고, 분화도가 좋거나 비면포양 형은 0-29%의 빈도로 c-erbB2의 발현이 관찰된다<sup>17-20)</sup>.



관상피내암에서 p53 단백질의 발현 빈도는 대개 13-50% 정도이며, 분화도가 나쁘거나 면포양 형인 경우 27-83%, 분화도가 좋은 경우에는 0-33% 정도 보고된다<sup>21-22)</sup>. bcl-2는 대개 관상피내암의 76%에서 관찰되며, 분화가 양호하며, 비면포양 형인 경우 100%에서 발현되며 분화도가 나쁘거나 면포양 type 인 경우 33%의 발현율을 보인다고 보고하였다<sup>23)</sup>.

저자의 경우 유방암의 진행 단계 즉 관상피내암, 미세침윤형 유방암 및 침윤형 유방암에서 ER, PgR, bcl2, c-erbB2, cathepsinD, p53의 발현율의 차이를 분석하였다. ER(p=0.227), PgR(p=0.863), bcl2(p=0.334), c-erbB2(p=0.103), cathepsinD(p=0.943) 과 조직학적 유형사이에는 유의한 상관 관계는 없었다. 그러나 p53의 발현율은 관상피내암이 20%(4/20), 미세침윤형 유방암이 47.9%(23/49) 침윤형 유방암은 50.1%(204/407)로 침윤형 유방암으로 진행할수록 유의하게 높은 빈도로 관찰되었다(p=0.031). 즉 p53 단백질은 유방암이 기저면으로 침윤하면서 p53 단백질의 돌연변이가 유의하게 증가됨을 관찰할 수 있었다.

Done 등은 비정형 증식성 병변, 관상피내암 및 미세침윤형 유방암에서 p53 단백질에 대한 DNA 분석을 한 결과 전구 병변에서 진행할수록 p53 단백질의 돌연 변이가 증가함을 보고하면서 p53 단백질의 돌연 변이가 유방암의 발생과정에서 중요한 역할을 할 것이라고 하였다<sup>24,25)</sup>.

저자의 견해로는 유방암의 침윤단계에서 p53 단백질 돌연 변이 역할을 논리적으로 설명하기 위해서는 미세침윤형 유방암에서 침윤암 부위를 직접 미세절제를 시행후 DNA 순열 검사의 작업이 필요하다고 판단된다. 이와 같은 작업을 통해 유방암의 진행 단계에서 p53 단백질의 생물학적 역할이 규명되리라 본다.

## 결 론

저자들은 1986년 1월부터 1996년 12월까지 서울 대학교 병원 외과에서 경험한 72예의 미세침윤형 유방암에 대해 임상적 조직병리학적 특성을 분석하고 아울러 유방암의 진행 단계에서 유의한 종양표

지지를 밝히고자 하였다. 미세침윤형 유방암은 관상 피내암에 비해 평균 종양의 크기가 크고(2.66±0.17cm vs 2.21±0.19cm, p=0.045), 또한 평균 전이 림프절의 수가 유의하게 많았다(0.21±0.25 vs 0.06±0.16, p=0.019). 그러나 면포양 괴사(p=0.562) 및 핵분화 등급(p=0.198)에서는 양군에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 미세침윤형 유방암에서 액와 림프절 전이에 관계되는 인자를 분석한 결과 종양의 크기(≥2.5cm)가 한계적인 유의성을 보였다. (p=0.081) 비록 통계적인 유의성에 도달하지 못하였으나 일차 종양의 크기가 2.5cm 이상인 경우 액와 림프절 광천술을 추가하는 것이 바람직하다고 본다. 아울러 유방암의 진행단계 즉 관상피내암에서 침윤형 유방암에 이르는 단계에서 p53 단백질 돌연변이가 유의하게 증가됨을 관찰할 수 있었다(p=0.031). 즉 p53 단백질은 유방암이 기저면으로 침윤하면서 p53 단백질의 돌연변이가 유의하게 증가됨을 관찰할 수 있었다.

결론적으로 미세침윤형 유방암은 관상피내암에서 침윤형 유방암으로 이행 단계의 질병 군으로 이해할 수 있다. 아울러 유방암의 침윤단계에서 p53 단백질의 역할을 정립하기 위해서는 미세침윤형 유방암에서 침윤암 부위를 직접 미세절제를 한 뒤 p53 DNA 순열 검사의 작업을 통해 유방암의 진행 단계에서 p53 단백질의 생물학적 역할에 대한 규명이 필요하다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Jimenez RE, Visscher DW: Clinicopathologic analysis of microscopically invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 29:1412, 1998
- 2) Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L et al.: Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1:829, 1985
- 3) Wong JH, Kopald KH, Morton DL: The impact of microinvasion on axillary node metastases and sur-

- vival in patients with intraductal breast cancer. Arch Surg 125:1298, 1990
- 4) Schwartz GF, Patchefsky AS, Finklestein SD, Sohn SH et al.: Nonpalpable in situ ductal carcinoma of the breast. Predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. Arch Surg 124:29, 1989
- 5) American Joint Committee on Cancer. In: Manual for Staging of Cancer. 5th Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, pp 171-178, 1997
- 6) Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R et al.: The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch Surg 131:301, 1996
- 7) Gallagher H, Martin J: An orientation to the concept of minimal breast cancer. Cancer 28:1501, 1971
- 8) Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR: Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. Cancer 50:1309, 1982
- 9) Silverstein MJ, Waisman JR, Giersen ED, Colburn W et al.: Radiation therapy for intraductal carcinoma. Is it an equal alternative? Arch Surg 126:424, 1991
- 10) Solin LJ, Fowble BL, Yeh IT, Kowalyshyn MJ et al.: Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:961, 1992
- 11) Schuh ME, Nemoto T, Penetrante RB, Rosner D et al.: Intraductal carcinoma. Analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. Arch Surg 121:1303, 1986
- 12) Rosner D, Lane WW, Penetrante R: Ductal carcinoma in situ with microinvasion. A curable entity using surgery alone without need for adjuvant therapy. Cancer 67:1498, 1991
- 13) Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP, Fracchia AA et al.: Breast carcinoma in situ. Arch Surg 124:33, 1989
- 14) Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A: Mammographically detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB2 proteins and proliferative activity. Semin Diagn Pathol 11:208, 1994
- 15) Silverstein MJ, Giersen ED, Waisman JR, Colburn WJ et al.: Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. Am Coll Surg 180:700, 1995
- 16) van de Vijer MJ, Peterse JL, Whitney GS: New protein overexpression in breast cancer: association with comedo type ductal carcinoma in-situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. N Engl J Med 319 :1239, 1988
- 17) Allred D, Clark G, Molina R: Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. Human Pathol 23:974, 1992
- 18) Baanres D: c-erbB-2 amplification in mammary carcinoma. J Cell Biochem 17:132, 1993
- 19) Bartkova J, Barnes DM, Millis RR, Gullick WJ: Immunohistochemical demonstration of c-erbB2 protein in mammary ductal carcinoma in situ. Hum Pathol 21:1164, 1990
- 20) Bobrow LG, Happerfield LC, Gregory WM, Springal RD, et al.: The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. Semin Diagn Pathol 11:199, 1994
- 21) Leal CB, Schnitt FC, Bento MJ, Maia NC et al.: Ductal carcinoma in-situ of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormonal receptors, p53 and c-erbB2 protein. Cancer 75:2133,



1995

- 22) Locker AP, Horrocks C, Gilmour AS: Flow cytometric and histologic analysis of ductal carcinoma in situ of the breast Br J Surg 77:564, 1990
  - 23) Siziopiku KP, Prioleau JE, Harris JR, Schnitt SJ: bcl2 expression in the spectrum of preinvasive breast lesions. Cancer 77:499, 1996
  - 24) Done SJ, Arneson NC, Ozcelik H, Redston M et al.: p53 mutations in mammary ductal carcinoma in situ but not in epithelial hyperplasias. Cancer Res 58:785, 1998
  - 25) Lisboa BW, Vogtlander S, Gilster T, Riethdorf L et al.: Molecular and immunohistochemical analysis of p53 mutations in scrapings and tissue from preinvasive and invasive breast cancer. Virchows Arch 431:375, 1997
-