

ORIGINAL ARTICLE

수질성유방암의 임상병리학적 특성과 예후

오재원¹ · 박세호¹ · 김주희¹ · 구자승² · 허 호¹ · 양우익^{2,3} · 박병우^{1,3} · 이경식¹¹연세대학교 의과대학 외과학교실 · ²병리학교실 · ³BK21 project

Clinical Analysis of Medullary Carcinoma of the Breast

Jae-Won Oh¹, Seho Park¹, Joo-Hee Kim¹, Ja-Seung Koo², Ho Hur¹, Woo-Ick Yang^{2,3}, Byeong-Woo Park^{1,3}, Kyong-Sik Lee¹Departments of ¹Surgery and ²Pathology, ³Brain Korea 21 Project, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Medullary carcinoma of the breast is a variant of breast cancer characterized by the histologic appearance of poorly differentiated cells surrounded by a prominent lymphoid stroma. Medullary carcinoma has been reported to carry a prognosis better than other invasive breast carcinomas, but it is frequently overdiagnosed due to the difficulty in diagnosis. The aim of this study was to assess the clinical manifestations and outcome of medullary carcinoma of the breast. **Methods:** We reviewed the data of 91 patients diagnosed with medullary carcinoma and 3,743 patients with invasive ductal carcinoma, not otherwise specified (NOS) from January 1980 to December 2005 at Yonsei University Severance Hospital. The clinicopathologic features, disease free survival (DFS) and overall survival (OS) for patients with medullary carcinoma were compared with those of the NOS patients. **Results:** With reviewing the pathologic slides, 69 (75.8%) patients had findings compatible with typical medullary carcinoma (TMC) and the remaining 22 (24.2%) patients were reclassified as atypical medullary carcinoma (AMC). Early stage cancer was more frequent at medullary carcinoma and lymph node positive cancer was less frequent at medu-

llary carcinoma. The expression of ER/PR was positive in either the TMC (18.9%/16.2%) and AMC (15.0%/20.0%) as compared to the NOS (63.2%/57.2%), and the difference was significant ($p < 0.001$). In contrast, the HER-2/neu expression rate was significantly higher in the TMC (47.4%) and AMC (45.5%) than in the NOS (28.3%, $p = 0.001$). The 10-year disease free survival and 10-year overall survival of the atypical medullary carcinoma patients (67.8%, 77.8%) were in fact similar to the NOS carcinoma patients (68.3%, 74.7%). There was significant difference in 10-year disease free survival and 10-year overall survival between the TMC (77.8%, 86.0%) and NOS carcinoma (68.3%, 74.7%) patients ($p = 0.002$, $p = 0.006$). **Conclusion:** The clinical outcome of typical medullary carcinoma is favorable in spite of its aggressive pathologic features and it differs from atypical medullary carcinoma. For precise prediction of prognosis of medullary cancer, we should apply strict criteria for the diagnosis of subtype with medullary features.

Key Words: Invasive ductal carcinoma, Medullary carcinoma of the breast

중심단어: 침윤성유관암, 수질성유방암

서론

수질성유방암은 합포체 양상으로 자라고, 단핵세포 침윤 등의 특

책임저자: 박병우

120-752 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 외과

Tel: 02-2228-2100, Fax: 02-313-8289

E-mail: bwpark@yumc.yonsei.ac.kr

접수일: 2008년 6월 16일 게재승인일: 2008년 11월 13일

*본 논문은 2006년 춘계 한국유방암학회에서 구연되었음.

*본 연구는 Brain Korea 21 project의 지원 및 (주)동아제약, (주)노바티스, (주)아스트라제네카, (주)릴리의 지원으로 이루어졌음.

징적인 조직학적 특징을 갖는 유방암의 하나이다. 1945년 Moore와 Foote는 간질에 림프구침윤이 있으며 경계가 매우 좋은 유방암으로 기술하였고, 발생률은 전체 유방암의 1-7% 정도로 보고되고 있다. (1-3) 수질성유방암은 일반적으로 양호한 예후인자로 알려진 호르몬 수용체의 발현이 적고, 높은 핵등급과 조직학적 등급을 갖는 것으로 알려져 있지만 예후에 있어서는 다른 침윤성유방암에 비해 양호한 것으로 알려져 있다. (4-6) 하지만 Fisher 등 (7)과 Ellis 등 (8)은 수질성유방암이 다른 침윤성유방암에 비해 예후에 있어 크게 유리하지 않다고 하였으며 이러한 차이는 수질

성유방암의 진단기준의 차이에 기인한 것으로 생각된다. 따라서 예후의 정확한 예측을 위해 수질암에 대한 엄격한 진단기준의 중요성이 강조되게 되었다. (9,10)

유방암의 조직학적 진단은 재현성이 높고 예후에 있어서 동일한 결과를 나타낼 수 있어야 하지만 초기 수질성유방암의 진단에 있어 연구자에 따라 차이가 있었으며, Fisher 등(11)과 Ridolfi 등(3)의 진단기준을 사용했을 때 검사자 간 진단의 재현성이 일치하지 않는 문제점이 있어, (12) 보다 단순화된 진단기준들이 제시되기도 하였지만, (9,10,13) 현재까지도 예후를 가장 잘 대변하는 것으로 알려진 1977년 Ridolfi 등(3)에 의해 제안된 진단기준이 널리 사용되고 있다. 저자들은 과거 수질성유방암으로 진단된 환자의 병리조직 슬라이드를 Ridolfi 등(3)의 진단기준에 의거하여 전형적 수질성유방암과, 비전형적 수질성유방암으로 구분하여 각각의 임상병리학적 특성과 예후를 침윤성유관암(Not Other-wise Specified, NOS)과 비교하였다.

방 법

1. 대상 환자

1980년 1월에서 2005년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 유방암으로 수술받은 환자는 4,601명이었으며 이들을 침윤성유관암(NOS, 3743), 수질성유방암과 기타(남성유방암, 비침윤성유방암, 특수형유방암 등)로 분류하여 기타를 제외하고 연구를 시행하였다. 대상환자 중 수질성유방암으로 진단받은 환자는 총 91명이었으며 전체의 2.4%에 해당하였다. 전형적 수질성유방암과 비전형적 수질성유방암의 분류는 Ridolfi 등(3)의 진단기준(Table 1)에 근거하였다. 평균추적관찰 기간은 73개월이었으며 의무기록을 토대로 진단 당시 나이, 종괴의 크기, TNM 병기, 액와림프절 전이, 수술방법, 호르몬수용체 발현 유무, HER2/neu 발현, 수술 후 보조치료 방법 및 생존율에 대해 후향적으로 연구를 시행하였으며 병기 IV인 침윤성유관암 36명은 생존율 분석에서 제외하였다.

2. 면역조직화학적 염색의 판정

호르몬수용체 발현 유무의 판정은 면역조직화학적 염색상 1-10% 염색 정도를 보이는 등급 2 이상을 양성으로 정하였으며, Ligand-binding assay가 시행되었던 1994년 이전의 결과는 3 fmol/mg protein 이상일 경우를 양성으로 정하였다. HER2/neu의 양성판정은 면역조직화학적 염색에 의한 염색 정도의 점수가 3+인 경우만을 양성으로 정하였다.

3. 통계학적 분석

분석처리는 SPSS (version 12.0)를 사용하였으며, t-test와 chi-square test를 이용하여 유의성을 분석하였고, 생존율의 분석은 Kaplan-Meier curve를 이용하였고 log-rank method를 이용하여 유의확률을 비교하였다. p-value가 0.05 미만일 경우 통계학적 의미가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1. 병리학적 재검

수질성유방암으로 진단되었던 환자의 조직 슬라이드를 Ridolfi 등(3)의 진단기준(Table 1)에 기준하여 재검하였고 전형적 수질성유방암은 총 91예 중 69명(75.8%)이었으며, 비전형적 수질성유방암은 22예(24.2%)였다. 합포체 형성이 75% 미만인 핵분화도가 나쁜 저분화성 침윤성유관암을 수질성유방암으로 진단한 예는 없었다.

2. 임상 및 병리학적 특성

전형적 수질성유방암, 비전형적 수질성유방암, 침윤성유관암 세 군 간의 연령은 침윤성유관암군에서 47.6세로 가장 높았지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 종양의 크기와, 수술방법에 있어서도 세 군 간에 차이가 없었다. 유방암에서 림프절 전이의 빈도는 전형적 수질성유방암에서 21.7%, 비전형적 수질성유방암에서 31.8%, 침윤성유관암에서 48.1%로 유의한 차이가 있었다($p <$

Table 1. Histologic criteria for classification of medullary carcinoma of the breast*

Typical medullary carcinoma	Atypical medullary carcinoma
Predominant syncytial growth pattern (>75% of tumor area)	Predominant syncytial growth pattern (>75% of tumor area)
Completely circumscribed with 'pushing' margins	Infiltrative margins
Moderate to marked mononuclear infiltrate in supporting and surrounding stroma	Spare or only peripheral mononuclear infiltrate
Grade 2 or 3 nuclei	Grade 1 nuclei
No intraductal component	Presence of intraductal component
No microglandular differentiation	Presence microglandular features

*adapted from Ridolfi et al.(3)

0.001). TNM 병기는 수질성유방암에서 1기 2기 조기유방암이 침윤성유관암에 비해 많았다($p=0.002$). 에스트로겐수용체와 프로게스테론수용체의 경우 전형적 수질성유방암에서 18.9%와 16.2%였으며, 비전형적 수질성유방암에서 15.0%, 20.0%의 양성률을 보였고, 침윤성유관암에서 63.2%, 57.2%로 나타나 수질성유방암과 침윤성유관암 사이에 의미 있는 차이가 있었다($p<0.001$). HER2/neu 발현은 전형적 수질성유방암과 비전형적 수질성유방암에서 47.4%, 45.5%로 침윤성유관암에서의 28.3%에 비해

Table 2. Clinicopathologic characteristics

	TMC (%)	AMC (%)	IDC (%)	p-value
Number of patients	69	22	3,743	
Mean age (range)	46.7 (25-76)	46.9 (30-73)	47.6 (20-93)	0.395
Age (yr)				
<35	16 (23.2)	4 (18.2)	774 (20.7)	0.841
≥35	53 (76.8)	18 (81.8)	2,968 (79.3)	
Tumor size				
T1	30 (43.5)	4 (18.2)	1,551 (41.4)	0.426
T2	35 (50.7)	17 (77.3)	1,900 (50.8)	
T3	4 (5.8)	1 (4.5)	207 (5.5)	
T4			84 (2.3)	
TNM stage				
I	24 (34.8)	2 (9.1)	1,071 (28.7)	0.002
II	41 (59.4)	18 (81.8)	1,738 (46.5)	
III	4 (5.8)	2 (9.1)	892 (23.8)	
IV			36 (1.0)	
Node status				
Negative	54 (78.3)	15 (68.2)	1,937 (51.9)	<0.001
Positive	15 (21.7)	7 (31.8)	1,798 (48.1)	
Surgery				
BCS	16 (23.2)	4 (18.2)	774 (20.7)	0.841
RM	53 (76.8)	18 (81.8)	2,968 (79.3)	
ER receptor				
Negative	30 (81.1)	17 (85.0)	1,067 (36.8)	<0.001
Positive	7 (18.9)	3 (15.0)	1,833 (63.2)	
PR receptor				
Negative	31 (83.8)	16 (80.0)	1,212 (42.8)	<0.001
Positive	6 (16.2)	4 (20.0)	1,622 (57.2)	
HER2				
Negative	10 (52.6)	6 (54.5)	1,387 (71.7)	0.001
Positive	9 (47.4)	5 (45.5)	547 (28.3)	
CTx				
Not done	33 (50.8)	3 (14.3)	996 (27.6)	<0.001
Done	32 (49.2)	18 (85.7)	2,618 (72.4)	
HRTx				
Not done	54 (84.4)	16 (76.2)	1,642 (46.7)	<0.001
Done	10 (15.6)	5 (23.8)	1,874 (53.3)	
RTx				
Not done	44 (68.8)	16 (80.0)	2,199 (62.7)	0.439
Done	20 (31.2)	4 (20.0)	1,306 (37.3)	

TMC=typical medullary carcinoma; AMC=atypical medullary carcinoma; IDC=invasive ductal carcinoma; ER=estrogen; PR=progesterone; CTx=chemotherapy; HRTx=hormonal therapy; RTx=radiation therapy.

높게 나타났다($p=0.001$). 수술 후 호르몬 치료는 호르몬수용체 양성인 상대적으로 많았던 침윤성유관암에서 많이 시행되었으며, 항암치료도 침윤성유관암군에서 좀더 많이 시행된 것으로 조사되었다($p<0.001$, Table 2).

3. 생존율 분석

1) 무병생존율

5년, 10년 무병생존율은 전형적 수질성유방암이 85.4%, 77.8%를 보였으며 비전형적 수질성유방암은 75.3%, 67.8%를 침윤성유관암은 77.6%, 68.3%의 생존율을 각각 보여 전형적 수질성유방암과 침윤성유관암 사이에는 생존율의 차이가 있었지만($p=0.002$), 비전형적 수질성유방암과 침윤성유관암과는 의미 있는 차이가 없었다($p=0.117$, Figure 1).

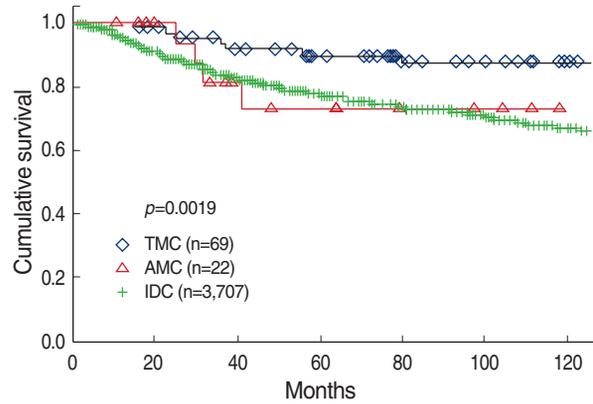


Figure 1. Comparison of disease-free survival curve between medullary subtype and infiltrating ductal carcinoma. TMC=typical medullary carcinoma; AMC=atypical medullary carcinoma; IDC=invasive ductal carcinoma.

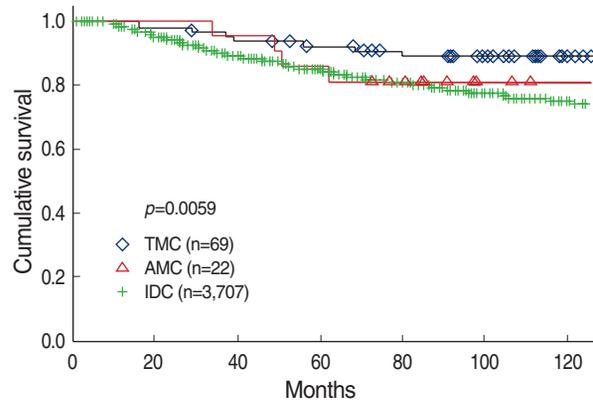


Figure 2. Comparison of overall survival curve between medullary subtype and infiltrating ductal carcinoma. TMC=typical medullary carcinoma; AMC=atypical medullary carcinoma; IDC=invasive ductal carcinoma.

Table 3. Prognostic significance of clinicopathologic variables of TMC

Variable	p-value	
	DFS	OS
Age (<35 vs. ≥35)	0.408	0.543
Tumor size (≤2 cm vs. >2 cm)	0.689	0.665
Nodal status (+/-)	0.042	0.045
ER (+/-)	0.587	0.597
PR (+/-)	0.511	0.588
Chemotherapy (Not done/done)	0.762	0.692
Hormonal therapy (Not done/done)	0.479	0.368
Radiation therapy (Not done/done)	0.516	0.495

TMC=typical medullary carcinoma; DFS=disease free survival; OS=overall survival; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

2) 전체 생존율

5년, 10년 누적생존율은 전형적 수질성유방암이 90.7%, 86.0%를 보였으며 비전형적 수질성유방암은 84.9%, 77.8%를 침윤성 유관암은 80.5%, 74.7%의 생존율을 각각 보여 전형적 수질성유방암과 침윤성유관암 사이에는 생존율의 차이를 관찰할 수 있었으나($p=0.006$), 비전형적 수질성유방암과 침윤성유관암 사이에는 차이가 없었다($p=0.314$, Figure 2).

3) 병기별 생존율의 비교

TNM 병기 1기와 3기의 경우는 생존율에 있어 통계학적 차이를 보이지 않았지만 병기 2기에서는 전형적 수질성유방암과 침윤성유관암 사이에 의미 있는 무병생존율과 전체 생존율의 차이를

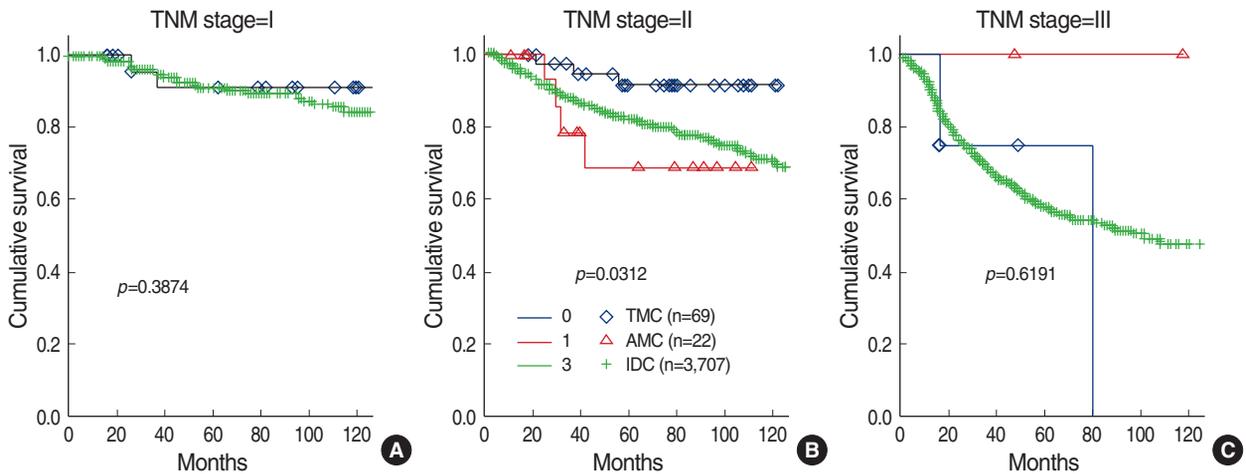


Figure 3. Disease free survival curve according to TNM stage. TMC=typical medullary carcinoma; AMC=atypical medullary carcinoma; IDC=invasive ductal carcinoma.

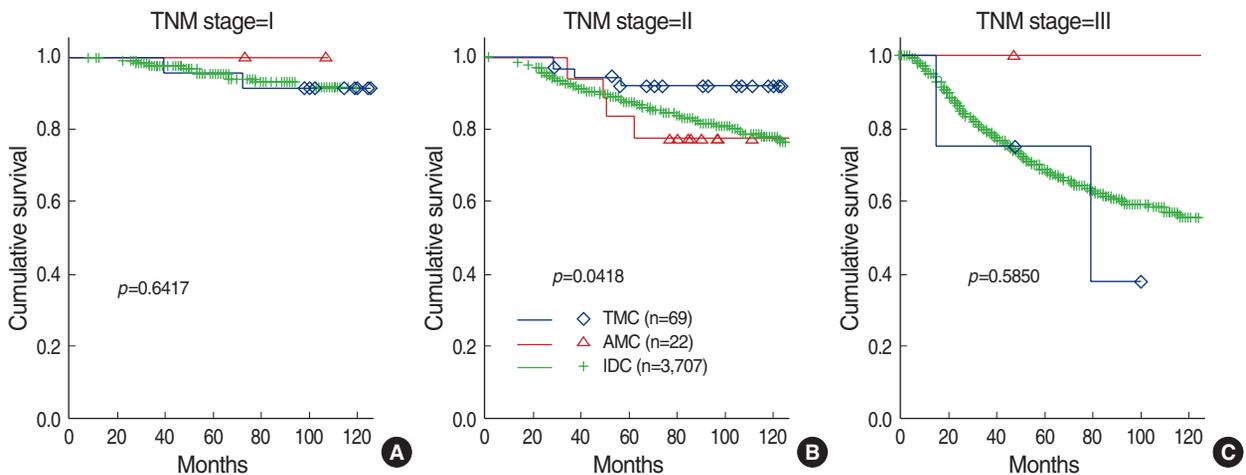


Figure 4. Overall survival curve according to TNM stage. TMC=typical medullary carcinoma; AMC=atypical medullary carcinoma; IDC=invasive ductal carcinoma.

확인할 수 있었다($p=0.031$, $p=0.042$, Figure 3, 4).

4. 전형적 수질성유방암의 예후인자 분석

전형적 수질성유방암의 생존에 영향을 미치는 요인에 대한 단변량분석 시 환자의 나이, 종양의 크기, 호르몬 수용체 발현 유무, 수술 후 보조요법의 종류와 유무는 통계학적 유의성을 확인할 수 없었으나 림프절 침범여부는 무병생존율과 전체생존율에 영향을 미치는 요인으로 나타났다($p=0.042$, $p=0.045$, Table 3).

고 찰

1977년 Ridolfi 등(3)이 수질성유방암의 여섯 가지 엄격한 진단기준을 제시한 이후 진단의 어려움으로 병리학자 간 혹은 동일한 병리학자 내에서도 진단의 재현성이 떨어진다는 문제점이 제시되었고, 그로 인해 단순화되고 재현성이 높은 진단기준이 계속 보고되었다.(9,10,13,14) 그러나 단순화된 진단기준들은 수질암의 과잉진단과 이로 인해 일반적인 침윤성유방암에 가까운 비전형적 수질성유방암과, 비수질성유방암을 수질성유방암으로 진단하여 부적절한 치료와 예후의 예측에 있어 문제점을 만들게 되었다.(14,15)

1997년 Jensen 등(5)은 진단기준에 따른 수질성유방암의 재분류와 그에 따른 예후를 비교하여 어떤 진단기준이 예후를 가장 잘 반영하는가에 대한 연구를 시행하였다. Ridolfi 등(3)의 진단기준보다 단순화된 Pedersen 등(12)의 진단기준이나, 더 엄격한 Tavassoli(6)의 진단기준 모두 예후의 차이를 잘 나타내지 못함을 확인하였고, Ridolfi 등(3)의 진단기준에 의한 분류가 전형적 수질성유방암의 예후를 가장 잘 반영한다고 주장하였다. 본 연구도 Ridolfi 등(3)의 진단기준에 따라 수질성유방암을 분류하여 진행하였으며, 전형적 수질성유방암의 예후를 잘 반영하는 결과를 보였다.

유방암의 임상병리학적 특성 중 침윤성유방암에서 적용할 수 있는 예후인자들이 수질성 유방암에서는 혼동을 야기시킬 수 있는데 변형 Bloom-Richardson의 점수 계산법에 의한 핵등급이나, 호르몬 수용체발현, HER2/neu 발현 등은 다른 침윤성유방암과는 반대되는 결과를 나타낸다. 수질성유방암의 임상양상을 살펴보면 다른 침윤성암종에 비해 젊은 나이에 발병한다는 보고와,(10,14) 비슷한 연령 때에 발병한다는 보고들도 있으나,(4,16,17) 본 연구결과는 수질성유방암과 다른 침윤성암종 사이에서 발병연령의 차이는 없었다. 유방암의 예후인자로 가장 중요한 액와림프절 전이빈도는 수질성유방암에서 상대적으로 낮아 대부분의 연구에서 전이 양성률을 낮게 보고하고 있다.(10,14,18) 저자들의 결과도 전형적 수질성유방암에서 액와림프절 전이가 21.7%로 다른 침

윤성암의 48.1%에 비해 낮은 것으로 조사되었다. 호르몬수용체 양성률은 수질성유방암에서 다른 침윤성암종에 비해 낮은 것으로 보고되고 있다. Jensen 등(19)은 수질성유방암의 형태를 갖는 60명의 대상 중 13명의 전형적 수질성유방암 환자에서 모두 호르몬수용체가 발현되지 않았다고 보고하였고, Ponsky 등(4)도 수질성유방암에서 에스트로겐수용체 양성률을 25%, 프로게스테론수용체 양성률을 10%로 보고하였다. 본 연구의 결과에서 전형적 수질성유방암과 비전형적 수질성유방암의 에스트로겐수용체 양성률(18.9%, 15.0%)과 프로게스테론수용체 양성률(16.2%, 20.0%)이 다른 침윤성암종(63.2%, 57.2%)에 비해 낮은 것을 확인할 수 있었다($p<0.001$, Table 2). HER2/neu 유전자의 증폭의 경우, Xu 등(20)은 비전형적 수질성유방암에서 46%의 발현율을 보고하였다. 저자들도 전형적 수질성유방암과 비전형적 수질성유방암에서 HER2/neu 발현이 각각 47.4%, 45.5%로 다른 침윤성유방암의 28.3%에 비해 높게 측정 되었지만 조사대상의 수가 적어 결과를 단정하기는 어렵다. Jacquemier 등(21)은 수질성유방암의 이해와 진단을 향상시키기 위한 방법으로 tissue microarray (TMA)를 이용하여 여러 표지자를 알아보았으며 P-cardherin, MIB1, ERBB2, p53과의 연관성을 언급하였다. 저자들도 유방암의 성장과 진행에 관여하는 보다 많은 예후인자에 대한 조사가 필요할 것으로 생각된다. 이와 같이 수질성유방암은 낮은 호르몬수용체 발현과 높은 HER2/neu 발현 등의 분화가 나쁜 병리학적 특성을 보이면서 액와림프절 전이가 적은 생물학적 특성을 보인다.

전형적 수질성유방암의 예후에 있어 Fourquet 등(17)은 83%의 환자가 재발 없이 6년간 생존하였다고 보고하였고, Ridolfi 등(3)도 수술적 치료 후 단핵구 침윤 정도에 따라 84-91%가 10년 생존율을 보였으며, Krutz 등(22)과 Wargotz 등(14)은 각각 90%와 94%의 5년 생존율을 보였다고 보고하였다. 하지만 비전형적 수질성유방암의 예후는 다른 침윤성유방암과 크게 다르지 않아 Rapin 등(10)은 10년 무병생존율을 각각 53%, 51%로 보고하였다. 본 연구결과 역시 10년 무병생존율과 전체생존율이 전형적 수질성유방암(77.8%, 86.0%), 비전형적 수질성유방암(67.8%, 77.8%)에서 각각 조사되어 침윤성유방암(68.3%, 74.7%)과의 비교에서 전형적 수질성유방암의 예후는 침윤성유방암보다 양호한 것으로 조사되었으며, 비전형적 수질성유방암과 침윤성유방암 사이의 예후에 있어서는 차이가 없었다. 저자들은 수질성유방암과 침윤성유방암의 병기별 생존율을 비교 분석하였으며 TNM 병기 1기에서는 생존율의 의미 있는 차이를 발견하지 못하였으며, 병기 3의 경우도 생존율의 차이를 확인할 수 없었는데 유효분석 대상의 수가 적어 결과를 단정하기 어렵다. 병기 2의 경우는 무병생존율과 전체생존율에 있어 모두 전형적 수질성유방암이 침윤성유방암에 비해 예후가 좋은 것으로 나타났으며, 무병생존

울에 있어서는 전형적 수질/성유방암과 비전형적 수질성유방암 사이에도 전형적 수질성유방암이 양호한 예후를 보이는 것으로 나타났다($p=0.037$).

전형적 수질성유방암의 생존에 영향을 주는 요인에 대한 분석으로 Reinfuss 등(18)은 52명의 전형적 수질성유방암 환자에 대한 조사에서 17명이 액와림프절 전이 양성이었으며 10년 무병생존율과 관련된 인자는 단지 액와림프절 전이 유무라고 주장하였고, Kim 등(23)도 수질성유방암에서 림프절 전이가 있거나 35세 이하의 젊은 연령인 경우 재발이 증가함을 확인하였다. 저자들도 단변량분석을 통한 전형적 수질성유방암의 생존에 영향을 주는 인자가 림프절 전이여부임을 확인하였지만, 발병연령은 생존율에 영향을 미치는 요인으로 확인되지 않았다. 그 외 HER2/neu에 대한 분석은 추가적인 환자 예와 대상기간을 다시 정하여 분석하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

결론

전형적 수질성유방암은 병리학적 특성상 높은 핵등급과 조직학적 등급, 호르몬 수용체 발현율의 감소 등 좋지 않은 예후인자가 많음에도 불구하고 다른 침윤성유관암종에 비해 좋은 예후를 나타내지만, 비전형적 수질성유방암은 다른 침윤성유관암종과 비슷한 예후를 나타내는 것으로 조사되었다. 따라서 수질성유방암의 진단은 전형적 수질성 유방암인지 비전형적 수질성 유방암인지 아형의 분류에 따른 정확한 진단이 필요하며 이에 따라 추가적 치료 방향을 설정하는 것이 치료 성적의 향상에 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

- Moore OS, Foote FW Jr. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* 1949;2:635-42.
- Dardick I, Yazdi HM, Brosko C, Rippstein P, Hickey NM. A quantitative comparison of light and electron microscopic diagnoses in specimens obtained by fine-needle aspiration biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1991;15:105-29.
- Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977;40:1365-85.
- Ponsky JL, Gliga L, Reynolds S. Medullary carcinoma of the breast: an association with negative hormonal receptors. *J Surg Oncol* 1984; 25:76-8.
- Jensen ML, Kiaer H, Andersen J, Jensen V, Melsen F. Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast. *Histopathology* 1997;30:523-32.
- Tavassoli FA. Infiltrating carcinomas, common and familiar special types: medullary carcinoma. In: Schnitt ST, editor. *Pathology the breast*. Norwalk: Appleton & Lange; 1992. p.333-9.
- Fisher ER, Kenny JP, Sass R, Dimitrov NV, Siderits RH, Fisher B. Medullary cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res Treat* 1990;16:215-29.
- Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20:479-89.
- Pedersen L, Zedeler K, Holck S, Schiodt T, Mouridsen HT. Medullary carcinoma of the breast, proposal for a new simplified histopathological definition. Based on prognostic observations and observations on inter- and intraobserver variability of 11 histopathological characteristics in 131 breast carcinomas with medullary features. *Br J Cancer* 1991;63:591-5.
- Rapin V, Contesso G, Mouriesse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekariski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988;61:2503-10.
- Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer* 1975;36:1-85.
- Pedersen L, Holck S, Schiodt T, Zedeler K, Mouridsen HT. Inter- and intraobserver variability in the histopathological diagnosis of medullary carcinoma of the breast, and its prognostic implications. *Breast Cancer Res Treat* 1989;14:91-9.
- Pedersen L, Holck S, Schiodt T, Zedeler K, Mouridsen HT. Medullary carcinoma of the breast, prognostic importance of characteristic histopathological features evaluated in a multivariate Cox analysis. *Eur J Cancer* 1994;30A:1792-7.
- Wargotz ES, Silverberg SG. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria. *Hum Pathol* 1988;19:1340-6.
- Rubens JR, Lewandrowski KB, Kopans DB, Koerner FC, Hall DA, McCarthy KA. Medullary carcinoma of the breast. Overdiagnosis of a prognostically favorable neoplasm. *Arch Surg* 1990;125:601-4.
- Black CL, Morris DM, Goldman LI, McDonald JC. The significance of lymph node involvement in patients with medullary carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157:497-9.

17. Fourquet A, Vilcoq JR, Zafrani B, Schlienger P, Jullien D, Campana F. Medullary breast carcinoma: the role of radiotherapy as primary treatment. *Radiother Oncol* 1987;10:1-6.
18. Reinfuss M, Stelmach A, Mitus J, Rys J, Duda K. Typical medullary carcinoma of the breast: a clinical and pathological analysis of 52 cases. *J Surg Oncol* 1995;60:89-94.
19. Jensen ML, Kiaer H, Melsen F. Medullary breast carcinoma vs. poorly differentiated ductal carcinoma: an immunohistochemical study with keratin 19 and oestrogen receptor staining. *Histopathology* 1996;29:241-5.
20. Xu R, Feiner H, Li P, Yee H, Inghirami G, Delgado Y, et al. Differential amplification and overexpression of HER-2/neu, p53, MIB1, and estrogen receptor/progesterone receptor among medullary carcinoma, atypical medullary carcinoma, and high-grade invasive ductal carcinoma of breast. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1458-64.
21. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, Lakhani SR, Penault-Llorca F, Denoux Y, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 2005;207:260-8.
22. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hunig R, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989;63:1630-5.
23. Kim SW, Kang HJ, Noh DY, Youn YK, Oh SK, Choe KJ. Comparison of the prognostic factors between medullary cancer and infiltrating ductal carcinoma in the breast. *J Korean Surg Soc* 2000;59:182-90.