

유방엽상종양의 임상적, 병리학적 및 면역조직화학적 특성

왈레스 기념 침례병원 외과, ¹병리과, ²대구가톨릭대학병원 병리과

구기범 · 방미지 · 최종우 · 이윤식 · 박진현 · 김현옥¹ · 정민희¹ · 오훈규² · 봉진구

Clinical, Pathologic and Immunohistochemical Features of Phyllodes Tumor of the Breast

Ki-beom Ku, Mi-ji Bang, Jong-woo Choi, Yoon-sik Lee, Jin-hyun Park, Hyun-ok Kim¹, Min-hee Jeong¹, Hoon-gyu Oh², and Jin-gu Bong

Departments of Surgery, ¹Pathology, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan and ²Department of Pathology, Daegu Catholic University Hospital, Daegu, Korea

The histological distinction between benign and malignant phyllodes tumors (PT) is often difficult and arbitrary. We analyzed clinical, histological features and expressions of Ki-67 and p53 using immunohistochemistry and estimate its significance in assessing the grade of malignancy and in predicting the clinical behavior of these tumors on 20 cases of PT of the breast (11 benign, 3 low-grade malignancy and 6 high-grade malignancy). Statistically significant differences between benign, low-grade malignant, and high-grade malignant PT by size of tumor, cellular atypism, stromal cellularity, margin of tumor, and number of mitotic figures. The mean labeling index (LI) of Ki-67 in high-grade malignant PT (9.6 ± 9.6) was three-fold higher than that in benign PT (2.7 ± 2.2), but this difference was not statistically significant ($P=0.074$). None of the benign PT were positive for p53, whereas 2 of 3 low-grade malignant and 3 of 6 high-grade malignant PT were positive for p53. Statistically significant differences in the pattern of p53 expression existed among the benign, low-grade malignant, and high-grade malignant lesions ($P=0.018$). Ki-67 LI and p53 expression were associated with numbers of mitotic figure, but were not associated with metastasis ($P=0.546$ and 0.216). Increased p53 immunoreactivity is present in high-grade and low-grade malignant PTs in contrast to benign PTs, and malignant PT had a higher Ki-67 LI than benign PT. Thus,

p53 and Ki-67 expression may assist in distinguishing benign from malignant PT in diagnostically difficult cases. (Journal of Korean Breast Cancer Society 2004;7:185-192)

Key Words: Phyllodes tumor, Ki-67, p53, Prognosis
중심 단어: 엽상종양, Ki-67, p53, 예후

서 론

유방의 엽상 종양은 전체 유방종양의 0.3~1.0%를 차지하는 드문 종양으로, 말단 관-엽 단위(terminal duct-lobular unit)의 상피와 기질성분에서 기원하며, 섬유상피종양의 약 2.5%를 차지한다.(1,2) 유방의 엽상종양은 저배율 소견상 섬유선종과 유사하게 보이나 조직학적으로 기질세포 밀도의 증가와 나뭇잎 모양의 잘 발달된 증식형태, 그리고 임상적으로 악성화 경로를 밟을 수 있다는 점에서 구별된다.(3)

조직학적 범주에 기초하여 엽상종양은 양성과 악성으로 분류되고, 더 세분하여 악성은 저등급(low-grade) 혹은 경계성(borderline)과 고등급(high-grade) 악성 종양으로 분류되는데, 이러한 분류기준은 아직까지 명확하게 확립되어 있지 않으며 따라서 여러 연구에 따라 다양하다.(4,5) 엽상종양은 일반적으로 그 특징적인 조직학적 특성에 따라 진단된다. 그러나 양성종양과 악성종양의 구분이 쉽지 않고 주관적이어서 임상결과와 일치하지 않는 경우도 있다. 양성종양에서도 국소재발과 전이가 가능하며 때로는 임상적으로 악성의 경과를 보이는 경우도 있는 반면, 많은 조직학적 악성종양이 재발이나 전이를 보이지 않는다고 보고되고 있으므로 종양의 다양한 조직학적 형태와 임상적인 경과 사이의 연관성을 알기 위한 많은 시도들이 있었으나 종양의 임상적 결과를 예측하는 데는 성공적이지 못하였다.(4-7)

최근 증식 표지자인 Ki-67과 종양억제 유전자인 p53이 유방암과 특히 엽상종양의 예후를 예측하는 데 적용될 수 있는지에 대한 연구들이 보고되고 있다.(2,8)

이에 저자들은 유방 엽상종양을 조직학적 소견에 따라 양성, 저등급 악성, 고등급 악성으로 분류하고 그 임상적

책임저자 : 봉진구, 부산광역시 금정구 남산동 374-75

☎ 609-728, 왈레스기념 침례병원 외과

Tel: 051-580-1293, Fax: 051-583-7114

E-mail: jgbong@wmbh.co.kr

접수일 : 2004년 5월 18일, 게재승인일 : 2004년 7월 23일

특성과 다양한 조직학적 소견들 상호간의 관련여부를 확인하고, Ki-67 발현 및 p53 단백발현 등의 면역조직화학적 발현 양상을 조사하여, Ki-67 labeling Index (LI)와 p53 단백발현의 분석이 조직학적으로 감별하기 어려운 증례에서 악성과 양성을 감별하고 예후인자로서의 의미가 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상

1997년 4월부터 2003년 10월까지 왈레스 기념 침례병원 외과에서 유방종괴의 조직검사를 시행한 1,162예 중 엽상종양으로 진단된 예는 20명(1.7%)이었다. 이 중 침샘검만 시행하고 절제수술을 시행하지 않았던 양성엽상종양 1예는 대상에서 제외하고, 유방종괴 절제술 혹은 유방절제술을 시행하였던 19명의 환자들을 대상으로 하였으며 이중 반대편 유방에 재발하여 유방절제술을 시행하였던 1예를 포함하여 20예를 조사하였으며, 양성 엽상종양은 11예, 저등급 악성 엽상종양은 3예, 고등급 악성 엽상종양은 6예였다.

2) 연구방법

(1) 임상 병력 검토: 환자의 임상 병력지를 이용하여 진단당시의 나이, 수술 전 진단(유방촬영술, 유방초음파, 세침흡인 세포검사 혹은 침샘검 조직검사 등 검사방법에 따른 진단의 정확도), 수술방법, 그리고 재발 혹은 전이에 관해 후향적으로 분석하였다.

(2) 병리학적 검색: 엽상종양조직들을 조직학적 재검색을 시행하여 종괴의 크기, 기질세포 이형성, 기질세포 밀도, 유사분열 수, 괴사유무 등을 관찰하였다. 엽상종양의 진단기준은 양성종양의 경우 유사분열 수가 0~4/10 HPF 이고 팽창성 경계를 가지며 1+ 또는 2+의 기질세포 이

형성을 가진 경우로 하였고, 저등급 악성(경계영역병변) 엽상종양은 유사분열 수가 5~9/10 HPF이고 2+세포이형성 그리고 팽창성 혹은 침윤성 경계를 가진 경우로 하였다. 고등급 악성 엽상종양은 유사분열 수가 10/10 HPF 이상이면서 침윤성 경계를 가지고 2+ 또는 3+의 기질세포 이형성이 있을 때로 정의하였다.(5) 그러나 유사분열 수가 10/10 HPF 이내라도 침윤성 경계를 가지면서 3+의 현저한 기질세포 이형성이 있는 경우는 고등급 악성 엽상종양으로 분류하였다. 병리학적 소견에 따라 엽상종양을 양성, 저등급 악성 그리고 고등급 악성의 3군으로 분류하여 각 군간의 임상적, 병리학적, 조직면역화학적 소견의 관련성을 분석하였으며, 또한 재발 혹은 전이 유무에 따라 재발군과 비재발군으로 나누어 임상적, 병리학적 예후인자와 면역조직화학적 소견이 재발에 미치는 영향을 조사하였다.

(3) 조직면역화학적 분석: 대상 환자들의 엽상종양조직 표본들을 박절하여 동시에 면역조직화학염색을 시행하여 악성도에 따른 발현정도를 비교하였다. 시행된 면역조직화학염색방법은 다음과 같다.

① Ki-67 labeling index; 파라핀 포매된 조직을 4 μ m 두께로 잘게 만들고 통상의 방법대로 탈파라핀 과정을 거친 뒤 증류수로 씻고 3% 과산화수소로 3분간 처리하였다. 다음 10 mM citrate buffer (pH 6.0)에 담근 채 750 W microwave에 7분간 끓인 뒤 phosphate buffered saline (PBS)용액으로 세척하였다. 여기에 150배 희석된 단클론 항체(DAKO, Denmark)를 30분 동안 반응시킨 후 PBS 용액으로 세척하였으며 표지항체(labeled antibody; avidin-biotinylated peroxidase complex)로 30분간 반응시켰다. 발색은 diaminobenzidine을 사용하였으며 hematoxylin으로 대조 염색하였다. 한 명의 병리전문의에 의해서 1,000개의 핵 중에서 염색된 핵의 수를 측정하여 전체 암세포에 대한 염색된 세포의 비율을 labeling index로 기록하였다.

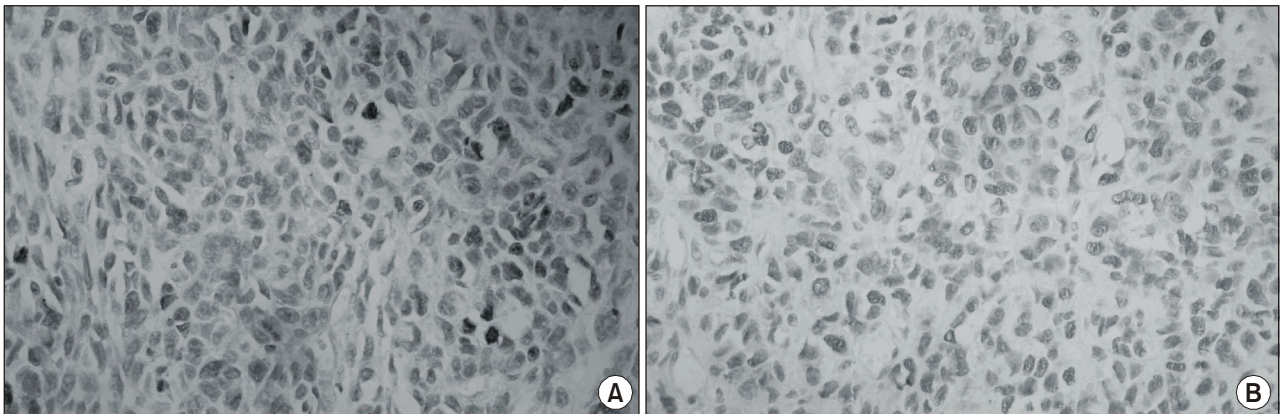


Fig. 1. Immunohistochemical staining of high grade malignant phyllodes tumor shows (A) over-expressed Ki-67 antigen (24.6%) and (B) diffuse positive expression of p53 protein in the nuclei of the subepithelial stromal tumor cells.

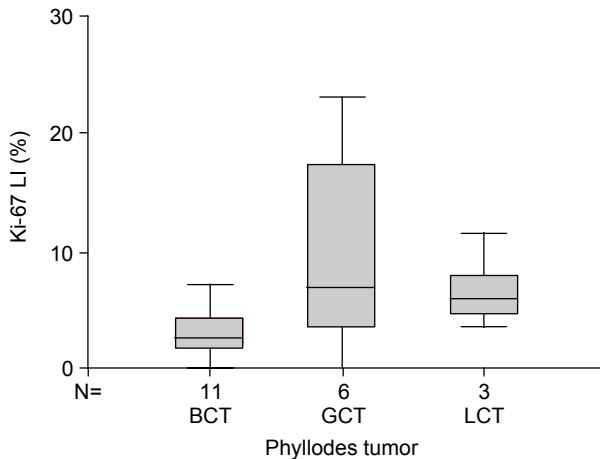


Fig. 2. Analysis of Ki-67 labeling index in phyllodes tumors. The distribution of Ki-67 labelling indices and the mean index for each group of neoplasms is shown. High-grade malignant phyllodes tumors had the highest labeling index, 3-fold higher than that of benign phyllodes tumors ($P=0.074$).

② **p53 단백질 발현**: Ki-67 항원 염색에 이용된 것과 동일한 파라핀 포매 조직의 4 μ m 두께의 절편을 사용하고 DAKO의 LSAB (Labeled streptavidin biotin) kit를 이용하여 통상의 avidin-biotin complex (ABC) 법에 따라 진행하였고 50배 희석된 p53 단클론 항체(DAKO, Denmark)를 일차항체로 사용하였으며 매 염색시 hematoxylin으로 대조 염색하여 종양의 핵이 적갈색으로 염색되는 것을 양성으로 판독하였다.

(4) **통계학적 검정**: 수집된 자료를 SPSS for window version 10.0을 이용하여 분석하였다. 양성 염상종양, 저등급 및 고등급 악성 염상종양사이의 평균 연령의 차이, 평균 종괴의 크기, 유사분열 수, 그리고 Ki-67 labeling index의 비교는 ANOVA test를 이용하였고, 기질세포 이형성, 기질세포밀도, 종양의 경계, 괴사유무, 그리고 p53 단백질 발현의 유무 비교는 비모수 검정의 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. 재발군과 비재발군, Ki-67 LI 10% 이상인 군과 10% 미만인 군, 그리고 p53 단백질 발현 양성인 군과 음성인 군사이의 연령, 종양의 크기, 기질세포 이형성, 기질세포밀도, 괴사유무, 유사분열의 수, 그리고 면역조직화학적 분석 상호간의 비교는 Mann-Whitney 검정을 이용하였으며 p -value 0.05 이하일 때 유의성이 있다고 판단하였다.

결 과

1) 환자들의 임상적 특성

(1) **연령**: 전체 염상종양의 평균연령은 36.1 ± 13.0 세였고 연령분포는 18세에서 58세였다. 양성염상종양은 평균 33.4 ± 11.6 세(범위 18~50세)였고, 저등급 악성염상종양은 평

Table 1. Clinical characteristics of 20 cases of phyllodes tumor

Clinical characteristics	Benign (N=11)	Low grade (N=3)	High grade (N=6)	PT (N=20)
Age (years)*				
Mean	33.4 ± 11.6	35.0 ± 12.1	41.7 ± 16.0	36.1 ± 13.0
Range	18~50	21~42	23~58	18~58
Operation method				
Excision	11	1		12
Wide Excision		2	2	4
Quadrantectomy (+ALD)			1	1
Simple mastectomy		1	1	
MRM			2	2
Outcome				
Local recurrence [†]	0	0	1	1
Distant metastases [‡]	0	0	2	2
Mortality	0	0	1	1

PT = phyllodes tumor; ALD = axillary lymph node dissection; MRM = modified radical mastectomy; * p -value = 0.470; [†] = contra-lateral breast; [‡] = soft tissue (buttock) and lung.

균 35.0 ± 12.1 세(범위 21~42세)였으며 고등급 악성 염상종양은 평균 41.7 ± 16.0 세(범위 23~58세)로 악성도가 증가할수록 평균연령이 증가되는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(p -value=0.470)(Table 1).

(2) **수술방법 및 추적관찰**: 악성 염상종양 6예 중 2예는 변형 근치 유방절제술, 1예는 단순 유방절제술, 1예는 부분절제술 및 액와부 림프절 절제술, 나머지 2예는 광역절제술을 시행하였다. 이 중 변형근치 유방절제술을 받았던 1예는 수술 후 6개월째 폐전이가 발견되어 술 후 8개월째 사망하였으며, 1예는 수술 23개월 후 우측 둔부의 연부조직에 종괴가 발견되어 절제수술을 받았으며 악성 염상종양 재발로 진단되었으나 재수술 후 현재(15개월)까지 재발이나 전이 없이 추적관찰중이다. 광역절제술을 받았던 1예는 술 후 44개월에 반대편 유방에 악성염상종양이 재발되어 유방전절제술을 받았으며 술 후 18개월이 지난 현재까지 무병생존중이다. 나머지 3예는 재발이나 원격전이의 소견없이 추적관찰중이다.

저등급 악성 염상종양 3예 중 침윤성 경계를 보였던 2예는 재수술을 시행, 1 cm의 안전범위를 포함하여 광역절제술을 시행하였고, 저등급 악성 염상종양 1예와 양성 염상종양 11예는 모두 종괴절제술을 받았으며 현재(관찰기간 6~81개월)까지 재발이나 전이는 없었으며 계속 추적관찰중이다(Table 1).

2) 조직학적 소견

(1) 종양의 수 및 크기: 종양의 수는 고등급 악성 엽상종양 1예에서만 3개로 다발성이었으며 나머지 19예(95%)는 단발성이었다. 종양의 크기는 1.7 cm에서 15 cm까지 다양하였으며 종양의 평균크기는 4.9 ± 3.8 cm이었다. 각군별로 종양의 크기는 양성 엽상종양 3.0 ± 1.4 cm, 저등급 악성 3.5 ± 0.5 cm, 고등급 악성 9.0 ± 4.5 cm였으며 양성에 비해 악성도가 높을수록 통계학적으로 유의하게 크기가 컸다(P value=0.001)(Table 2).

(2) 현미경학적 소견: 기질세포 이형성과 기질세포 밀도는 양성 엽상종양에 비해 고등급 악성종양으로 갈수록 현저하게 나타났으며 종양의 경계는 양성 엽상종양의 경우 9.1%에서 침윤성인데 반해 고등급악성 종양에서는 100% 침윤성 경계를 보였다. 평균 유사분열 수는 양성 엽상종

양 $1.0 \pm 1.1/10$ HPF, 저등급 악성 엽상종양 $6.7 \pm 1.5/10$ HPF, 고등급 악성 엽상종양 $15.0 \pm 9.1/10$ HPF로 악성도가 증가됨에 따라 증가되었다. 종양내 괴사의 유무는 양성 엽상종양과 저등급 악성 엽상종양에서는 관찰되지 않았으나 고등급 악성종양에서는 6예 중 2예(33.3%)에서 관찰되었으나 악성도에 따른 통계학적 유의성은 나타내지 못하였다(P=0.085)(Table 2). 엽상종양의 특징 및 예후인자로 알려진 기질세포 이형성, 기질세포밀도, 종양의 경계, 유사분열의 수, 괴사 유무 등을 조사한 결과 악성도가 증가될수록 통계학적으로 유의하게 기질세포 이형성 및 밀도는 현저해지며, 종양의 경계는 침윤성 소견을 보였고, 유사분열의 수가 증가되는 소견을 보였다. 그러나 종양내 괴사 유무는 고등급 악성종양에서만 33%에서 관찰되었으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

3) 면역조직화학적 분석

(1) Ki-67 labeling index: Ki-67에 대한 면역조직화학적 검색을 시행한 결과 각군별로 Ki-67 발현비율의 평균값은 양성 엽상종양 $2.7 \pm 2.2\%$, 저등급 악성 엽상종양 $7.0 \pm 3.4\%$, 고등급 악성 엽상종양 $9.6 \pm 9.6\%$ 로 악성도가 증가할수록 발현이 증가되었으나 통계학적 유의성은 없었다(P

Table 2. Histological characteristics and immunohistochemical analysis in 20 cases of phyllodes tumor

Histologic characteristics and immuno-stains	Benign (N=11)	Low-grade (N=3)	High-grade (N=6)	p-value
Size				0.001
Mean	3.0 ± 1.37	3.5 ± 0.5	9.0 ± 4.5	
Range	1.7 ~ 4.5	3 ~ 4	2.5 ~ 15	
Cellular atypism				0.002
Minimal	8	0	0	
Moderate	3	3	2	
Prominent	0	0	4	
Stromal cellularity				0.018
Minimal	8	1	0	
Prominent	3	2	6	
Margin				0.002
Pushing	10	1	0	
Infiltrating	1	2	6	
Mitotic figure (/10 HPF*)				0.000
Mean	15.0 ± 9.1	6.7 ± 1.5	1.0 ± 1.1	
Range	7 ~ 30	5 ~ 8	0 ~ 3	
Necrosis				0.085
Absent	11	3	4	
Present	0	0	2	
Ki-67 (%)				0.074
Mean	2.7 ± 2.2	7.0 ± 3.4	9.6 ± 9.6	
Range	0.1 ~ 6.0	3.8 ~ 11.7	0.0 ~ 24.6	
p53				0.018
Positive	0	2	3	
Negative	11	1	3	

HPF* = high power field ($\times 400$).

Table 3. Comparison of clinical and histological prognostic parameters according to Ki-67 LI

Prognostic parameters	Ki-67 LI		P-value
	<10% (N=17)	$\geq 10\%$ (N=3)	
Age (mean)	36.5 ± 13.8	33.7 ± 7.6	0.921
Size (mean)	4.2 ± 3.1	8.5 ± 5.9	0.118
Cellular atypism			0.216
Minimal	8	0	
Moderate	6	2	
Prominent	3	1	
Stromal cellularity			0.765
Minimal	8	1	
Prominent	9	2	
Necrosis			0.479
Absent	16	2	
Present	1	1	
Margin			0.093
Pushing	11	0	
Infiltration	6	3	
Mean mitotic figures (/10 HPF*)	4.9 ± 7.6	13.3 ± 7.6	0.028
p53			0.012
Negative	15	0	
Positive	2	3	

Table 4. Comparison of clinical and histological prognostic parameters according p53 protein expression

Prognostic parameters	p53		P-value
	Negative (N=15)	Positive (N=5)	
Mean age	37.1±14.3	33.2±8.6	0.800
Mean size	3.7±2.3	8.3±5.5	0.066
Cellular atypism			0.053
Minimal	8	0	
Moderate	5	3	
Prominent	2	2	
Stromal cellularity			0.306
Minimal	8	1	
Prominent	7	4	
Necrosis			0.197
Absent	14	4	
Present	1	1	
Margin			0.142
Pushing	11	0	
Infiltrative	4	5	
Mean mitotic figures (/10 HPF*)	4.1±7.6	12.4±6.2	0.005
Ki-67 (% of mean)	3.2±2.7	12.2±9.1	0.025

HPF* = high power field (×400)

value=0.074) (Table 2). Ki-67 LI 10% 이상 군과 10% 미만 군으로 나누어 조직학적 소견을 분석한 결과 유사분열의 수만이 통계학적 차이를 나타내었다(Table 3).

재발유무에 따른 Ki-67 LI를 비교한 결과 비재발군은 평균 4.5±4.7%, 재발군은 10.3±12.4%로 재발군에서 발현이 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다(P=0.546) (Table 5).

(2) p53: p53 단백질의 발현은 양성 엽상종양의 경우 전예에서 음성(0%)을 보였으며 저등급 악성 엽상종양은 3예중 2예(66.7%)에서 국소적(focal)으로 양성을 보였다. 고등급 악성 엽상종양의 경우 6예 중 3예(50%)에서 양성을 보였는데 이 중 2예는 국소적 양성, 1예는 미만성(diffuse) 양성을 나타내어 악성도가 증가될수록 유의한 발현율의 차이를 보였다(P=0.012)(Table 2). p53 발현 유무에 따른 조직학적 소견을 분석한 결과는 유사분열의 수만 p53 발현 양성인 군에서 통계학적으로 유의하게 높은 차이를 나타내었다(P=0.005)(Table 4). p53 발현 유무에 따른 재발은 p53 양성 40% (2/5), p53 음성 7.1%로 p53 발현 양성인 군에서 높은 재발률을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(P=0.216)(Table 5).

Table 5. Comparison of clinical, histological and immunohistochemical parameters according to patients' outcome

Prognostic parameters	Disease-free (N=17)	Recurred (N=3)	P-value
Mean age (years)	34.5±11.7	45.0±19.2	0.216
Mean size (cm)	4.0±3.2	9.8±3.0	0.004
Cellular atypism			0.054
Minimal	8	0	
Moderate	7	1	
Prominent	2	2	
Stromal cellularity			0.179
Minimal	9	0	
Prominent	8	3	
Margin			0.093
Pushing	11	0	
Infiltrating	6	3	
Mean mitotic figure (/10HPF*)	4.2±5.7	17.3±11.7	0.040
Necrosis			0.479
Absent	16	2	
Present	1	1	
Mean Ki-67	4.6±4.7	10.3±12.4	0.546
p53			0.216
Negative	14	1	
Positive	3	2	

HPF* = high power field (×400)

고 찰

1838년 J Miller가 낭성공동 안으로 나뭇잎모양으로 돌출되는 거대한 유방종양을 엽상육종으로 기술하였으며 이 종양은 전이의 잠재성이 없는 양성이라고 하였다. 그러나 1931년 Lee와 Pack은 이 종양에서 폐전이된 예를 발표하면서 대부분이 악성경향을 가지고 있다고 하였으며 이후 수많은 전이 증례들이 보고되었으며 대부분 폐로 전이된 증례들이었다.(9) 엽상종양은 유방의 상피하 결합조직(subepithelial connective tissue)인 섬유상피세포(fibro-epithelial cell)에서 기원하는 종양으로(10) 전체 유방종양의 0.3~1.0%,(1) 섬유세포성 종양의 약 2.5%를 차지한다.(10) 본 연구에서는 조사기간내의 유방종괴에 대해 침생검 이상 조직검사를 시행한 1162예 중 엽상종양으로 진단된 환자는 20명으로 1.7%이었다.

엽상종양은 임상적으로 40~50대의 여성에서 무통성이며, 단단하고, 주위조직과 경계가 잘 지워지는 유종성의 종괴로 나타나고, 방사선적 및 병리학적인 소견이 섬유선종과 유사하고 빈도도 드물어 수술 전에 엽상종으로 진단하기가 쉽지 않다.(9) 조직학적으로 섬유선종과 같이 상피

조직 및 간엽조직으로 이루어져 있으나 엽상구조를 가지면서 간엽조직의 세포밀도가 섬유선종보다 더 높고 기질과형성의 소견을 보이며 임상적으로 악성화 경로를 밟을 수 있다는 점에서 섬유선종과 구별된다.(11) 그러나 수술 전 세침흡인 세포검사나 침생검법으로도 섬유선종과의 감별이 힘든 것으로 알려져 있는데 이는 엽상종의 조직학적 특성이 검체에 나타나지 않는 경우가 있기 때문이다.(12) 저자들의 연구에서는 6예(30%)에서만 수술 전 진단으로 엽상종양으로 진단되었으며, 12예(60%)는 섬유선종, 그리고 2예(10%)에서는 유방암의심으로 진단되었다.

엽상종양의 연령은 주로 젊은 연령과 중년여성에서 호발하며, 40대에서 가장 높은 유병율을 보인다. 엽상종양으로 진단된 환자들의 연령은 섬유선종 환자들에 비해 높은 연령에서 발병하는 경향을 보이며, (40~50 vs 20~30 years)(9) 엽상종양 환자들 중에서도 환자의 나이가 젊을수록 양성화의 가능성이 높다고 보고되고 있다.(13) 본 연구에서는 악성도가 증가할수록 평균연령이 증가되는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(P-value=0.470).

유방의 엽상종양은 악성과 양성 모두에서 재발과 전이가 가능하며 어떠한 단일 예후 인자도 임상적 예후와 일치하지 않기 때문에 최근까지 악성과 양성을 구분하는 명확한 분류기준이 확립되어 있지 않으며, 여러 연구에 따라 다양하다. 1967년 Norris와 Taylor는 양성 및 악성을 나누는 기준으로 종괴의 크기와 종기변연부의 모양, 기질세포 이형성, 유사분열 수가 악성을 예측하는 인자로 포함하였으며 유사분열 수가 3/10 HPF이상일 때 전이가 가능하다고 하였다.(4) 1978년 Pietruszka와 Barnes는 종양의 크기는 제외하고 유사분열 수가 0~4/10 HPF이고 팽창성 경계를 가지며 1+ 또는 2+의 기질세포 이형성을 보일 때 양성, 유사분열 수가 5~9/10 HPF이고 2+의 이형성과 팽창성 혹은 침윤성 경계를 가지는 경우 경계 악성(Borderline malignant), 그리고 유사분열 수가 10/10 HPF 이상이면 침윤성 경계를 가지고 2+ 또는 3+의 이형성을 보이는 경우 악성으로 분류하였다.(5) Azzopardi는 종괴변연부의 침윤성, 기질 과성장(stromal overgrowth), 기질세포 이형성, 그리고 3/10 HPF 이상의 유사분열 수 등 4가지 조직학적 진단기준을 제시하였으며,(14) Murad 등은 공격성을 예측하는 조직소견은 피사와 1개 이상의 간엽성분의 존재이며 4/10 HPF 이상의 유사분열 수를 악성의 기준으로 주장하였다.(15) 이와 같이 조직학적으로 엽상종양을 악성과 양성, 혹은 악성과 경계악성(저등급 악성), 그리고 양성으로 분류하는 기준은 저자마다 다른 기준으로 분류하며, 현재까지 알려진 유용한 분류기준에는 종양의 크기와 경계, 기질세포의 밀도, 기질세포 이형성, 유사분열의 수, 그리고 피사유무 등이 포함되고 있다. 본 연구에서는 양성, 저등급 및 고등급 악성종양의 분류기준으로 종괴의 크기, 기질세포 이형성, 기질세포 밀도의 증가, 침윤성 경

계, 유사분열의 수 등이 통계학적으로 유의하게 의의가 있었으며 피사유무는 고등급 악성 엽상종양에서 만 관찰되었지만 통계학적 유의성은 없었다.

치료방법으로는 외과적 절제술을 우선적으로 고려해야 하는데 절제범위에 대해서는 아직 명확한 기준은 없다. 엽상종양은 방사상으로 성장하여 주변 유방조직을 압박하고, 엽상 기질의 침습성 돌기로 가피를 형성하여 주변 유방조직으로 스며들며 성장한다. 그러므로 적출술(enucleation)이나 충분한 절제면 없이 절제술만 시행한다면 이러한 침습성 돌기가 완전히 제거되지 않을 위험성이 있어 재발의 위험성을 증가시키게 되며,(9) 실제로 엽상종양의 적출술만 시행한 경우 높은 재발율을 보였다고 보고되고 있다.(15) 일부 저자들은 유방절제술을 시행하여 재발이나 전이를 방지하고 생존율을 향상시켜야 한다고 주장하고 있다.(4,16)

그러나 엽상종양에서 원격전이는 생존에 영향을 미치지 않지만 국소재발은 재절제나 유방절제술로 충분히 조절 가능하므로 생존에 영향을 끼치지 않는다.(18) 문헌에 보고된 엽상종양에서의 양성종양, 경계악성, 악성종양에 따른 임상적 결과를 보면 악성종양의 경우 큰 범위의 수술도 전이와 사망율에 영향을 주지 못하고 재발률은 10~50%로 국소재발 및 원격전이를 모두 보이지만, 양성 엽상종양의 경우 국소재발은 25%까지 보고되고 있으나 원격전이 예는 거의 관찰되지 않는다고 보고된다.(5,17-23) 그러므로 엽상종양의 수술방법의 선택과 예후 추정에 있어 악성종양과 양성종양의 구별은 매우 중요하며, 수술방법은 충분한 절제면(1~2 cm)을 가지고 광범위 절제술을 시행하는 것이 권장되고, 종양의 크기가 매우 크거나 경계영역 혹은 악성종양에서 재발한 경우에는 유방 전절제술이 필요하며 액와부 광범위 절제술은 필요치 않다.(18) 본 연구에서는 고등급 악성종양 및 저등급 악성종양에서 침윤성 경계를 보이는 경우에는 광범위 절제술 이상의 술식을 시행하였고, 팽창성 경계를 보이는 저등급 악성종양 1예와 양성종양에서는 절제술만 시행하였는데 재수술을 하지 않고 추적관찰 중이며 현재까지 재발된 예는 없었다.

조직병리학적 소견 외에도 면역조직화학적 염색을 시행하여 양성 혹은 악성 종양의 감별에 도움이 되는지 또한 예후 추정인자로서 의의가 있는지에 대한 연구가 시행되었다.

Kocova 등(24)과 Kleer 등(2)은 엽상종양에서 Ki-67 단백 발현을 조사하여 조직학적 악성 엽상종양의 Ki-67 발현이 양성 엽상종양에 비교하여 통계적으로 유의하게 높은 발현을 보고하면서 Ki-67 LI가 조직학적으로 분류하기 어려운 엽상종양에서 악성과 양성종양을 구별하기 위한 유용한 도구가 될 것이라고 주장하였다. 그러나 두 연구 모두 임상적 예후와 Ki-67 LI와의 관련성은 미약하여 예후 추정인자로서의 유용성을 밝히지는 못하였다.

Kim 등(25)과 Millar 등(26)은 p53 단백질 양성 엽상종양에서는 발현되지 않고 악성 엽상종양에서만 발현 증가를 보이므로, p53 발현은 악성 엽상종양의 독특한 양상으로 양성엽상종양에 감별에 가장 중요한 인자의 하나가 될 것이며, 양성 엽상종양에서 악성 엽상종양으로 진행하는데 중요한 역할을 할 것이라고 주장하였다. 그러나 엽상종양에서 p53 단백질의 이상발현이 국소 재발이나 장기생존의 유용한 결정인자로서의 연관성을 보이지는 못하였다.(27)

엽상종양에서 p53 단백질과 Ki-67 단백질발현이 상피층 아래의 기질세포에서 현저하게 나타나는 것은 이 종양이 상피조직보다는 기질조직에서 증식이 일어나며, 엽상종양의 특징으로 기질세포밀도의 증가를 보이는 것과 일치하는 소견이었다.

본 연구에서 Ki-67 LI가 고등급 악성 엽상종양의 경우 양성 엽상종양보다 통계학적 유의성은 없었으나 3배 이상 높은 발현(9.6 ± 9.6 vs 2.7 ± 2.2)을 보였고, p53 발현은 저등급 악성 엽상종양(66%)과 고등급 악성 엽상종양(50%)에서만 나타났으며 양성 엽상종양에서는 발현되지 않아 통계학적으로 유의한 차이($P=0.018$)를 보였다. 그러므로 Ki-67 LI와 p53 단백질발현은 조직소견만으로 양성 및 악성을 감별하기 어렵고 예후를 추정하기 어려울 때 유용한 도구로 생각된다. 그러나 조직학적 예후인자들과 조직면역화학적 분석 결과를 비교하였을 때, Ki-67 LI 10% 이상인 군과 p53 단백질 발현군은 유사분열의 수와 통계학적으로 유의한 상관성을 보였을 뿐 종괴의 크기, 기질세포 이형성, 기질세포밀도의 증가, 침윤성 경계, 괴사 유무 등과는 유의한 차이를 나타내지는 못하였다. 또한 조직면역화학적 소견이 임상적 예후를 추정하는데 유용한지를 알기 위하여 재발유무에 따른 Ki-67 LI와 p53 발현 유무를 조사한 결과 재발된 군에서 높은 Ki-67 LI 및 p53 양성률을 나타냈지만 증례 수가 적고 추적관찰기간이 짧아 통계학적으로 유의한 차이는 나타내지 못하였다.

요약하면, 엽상종양의 경우 양성 및 악성종양 모두 재발과 전이가 가능하다. 그러나 저등급악성과 고등급 악성을 포함한 악성 엽상종양은 재발과 전이가 가능하지만, 양성종양의 경우 재발은 관찰되지만 전이는 없었다는 보고가 있으며(5,17-23) 또한 큰 범위의 수술도 악성의 경우에는 전이와 사망률에 영향을 주지 못하고, 광범위 절제술 후 재발을 하더라도 재절제나 유방절제술로 국소재발은 충분히 조절 가능하므로 국소재발은 생존율에 영향을 끼치지 못한다.(18) 그러므로 엽상종양의 치료방법의 선택이나 예후의 추정에 있어 악성과 양성의 감별이 매우 중요하며, 조직학적으로 악성과 양성의 감별에 어려움이 있는 경우 Ki-67과 p53 단백질발현은 매우 유용한 조직면역화학적 분석방법인 동시에 엽상종양의 병인을 밝히는데 있어 중요한 단서가 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

유방의 엽상종양 20예에 대하여 조직학적 분류에 따라 임상적, 조직학적, 면역조직화학적 분석을 시행한 결과 양성종양에 비하여 저등급 및 고등급 악성종양에서 Ki-67과 p53 단백질발현이 더 높았다. 따라서 조직학적으로 악성과 양성의 감별에 어려움이 있는 경우 Ki-67과 p53 단백질발현은 매우 유용한 조직면역화학적 분석방법이라고 생각된다. 그러나 본 연구에서는 증례수가 적고 추적관찰기간이 짧아 면역조직화학적 분석과 임상적 예후와의 관련성에 대해서 밝히지는 못했지만 더 많은 증례와 장기적 추적관찰을 통한 연구가 동반되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Auger M, Hanna W, Kahn HJ. Cystsarcoma phyllodes of the breast and its mimics: An immunohistochemical and ultrastructural study. Arch Pathol Lab Med 1989;113:1231-5.
- 2) Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, Oberman H. Pathologic, immunological, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. Mod Pathol 2001;13:185-90.
- 3) Kim SN, WH Kim, SK Lee. Pathologic analysis of 15 cases of phyllodes tumors of the breast. Korean J Pathol 1993;27:19-26.
- 4) Norris HJ, Tayler HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes: analysis of ninety-four cases. Cancer 1967;20:2090-9.
- 5) Piertruska M, Barnes L. Cystsarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 42 cases. Cancer 1978;41:1974-83.
- 6) Browder W, McQuity JR Jr, McDonald JC. Malignant cystosarcoma phyllodes: treatment and prognosis. Am J Surg 1978;136:239-41.
- 7) Lindquist KD, Van Heerden JA, Welland LH, Martin JK Jr. Recurrent and metastatic cystsarcoma phyllodes. Am J Surg 1982;144:341-3.
- 8) Kim CJ, Kim WH. Patterns of p53 expression in phyllodes tumors of the breast: an immunohistochemical study. J Korean Med Sci 1993;8:325-8.
- 9) Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H, et al. Phyllodes tumor of the breast: pathology, histogenesis, diagnosis, and treatment. Breast Cancer 1996;3:79-92.
- 10) Lester J, Scout AP. Cystsarcoma phyllodes. Cancer 1954;7:335-53.
- 11) Pae JE, Williams JE. The radiologic features of phyllodes tumor of the breast with clinico-pathological correlation. Clin Radiol 1991;44:8-12.
- 12) Buchberger W, Strasser K, Heim K, Muller E, Schrocksnadel

- H. Phyllodes tumor: Finding on mammography, sonography, and aspiration cytology in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:715-9.
- 13) Briggs RM, Walters M, Rosenthal D. Cystosarcoma phyllodes in adolescent female. *Am J Surg* 1983;143:712-4.
 - 14) Azzopardi JG. Problems in breast pathology. In: Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR, editors. Major problems in pathology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1979. p.346-65.
 - 15) Murad TM, Hines JR, Beal J, Bauer K. Histopathological and clinical correlations of cystosarcoma phyllodes. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:752-6.
 - 16) Hopkins ML, McGowan TS, Rawling G, Liu FF, Fyles AW, Yeoh JL, et al. Phyllodes tumor of the breast: a report of 14 cases. *J Surg Oncol* 1994;56:108-12.
 - 17) Grigioni WF, Santini D, Grassigli A, Taffurelli M, Milani M, Vanzo M, et al. A clinico-pathologic study of cystosarcoma phyllodes: twenty cases report. *Arch Anat Cytol Pathol* 1982;30:303-6.
 - 18) Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989;63:2532-6.
 - 19) Zurida S, Bartoli C, Galimberti V, Squicciarini P, Delledonne V, Veronesi V, et al. Which therapy for unexpected phyllodes tumour of the breast? *Eur J Cancer* 1992;28:654-7.
 - 20) Grimmes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast: Histologic features, flow cytometric analysis, and clinical correlations. *Mod Pathol* 1992;5:232-9
 - 21) el-Naggar AK, Ro JY, McLemore D, Garnsy L. DNA content and proliferative activity of cystosarcoma phyllodes of the breast. Potential prognostic significance. *Am J Clin Pathol* 1990;93:480-5.
 - 22) Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G. Phyllodes tumor of the breast: a multicenter series of 59 cases. Coordinating Center and Writing Committee of FONCAM (National Task Force for Breast Cancer), Italy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:545-9.
 - 23) Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: and analysis of 170 cases. *Cancer* 1996;77:910-6.
 - 24) Kocova L, Skalova A, Fakan F, Rousarova M. Phyllodes tumor of the breast: immunohistochemical study of 37 tumors using MIB1 antibody. *Pathol Res Pract* 1998; 194:97-104.
 - 25) Kim CJ, Kim WH. Pattern of p53 Expression in phyllodes tumors of the breast: an immunohistochemical study. *J Kor Med Sci* 1993;8:325-8.
 - 26) Millar EK, Berotov J, Marr P, Sarris M, Clarke RA, Kearsley JH, et al. Malignant phyllodes tumours of the breast display increased stromal p53 protein expression. *Histopathol* 1999;34:491-6.
 - 27) Feakins RM, Mulcahy HE, Nickols CD, Wells CA. p53 expression in phyllodes tumours is associated with histopathological features of malignancy but does not predict outcome. *Histopathol* 1999;35:162-9.