

유방의 아포크린 선암의 임상병리학적 특성

인하대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

최소영 · 김세중 · 조영업 · 박재영 · 박정미 · 주영채¹ · 최윤미
최선근 · 허윤석 · 이진영 · 안승익 · 홍기천 · 신석환 · 김경래

Clinicopathological Characteristics of Apocrine Carcinoma of the Breast

So Young Choi, M.D., Sei Joong Kim, M.D., Young Up Cho, M.D., Jae Young Park, M.D.,
Jeong Mi Park, M.D., Young Chae Chu, M.D.¹, Yun Mee Choe, M.D., Sun Keun Choi, M.D.,
Yoon Seok Heo, M.D., Keon Young Lee, M.D., Seung Ik Ahn, M.D., Kee Chun Hong, M.D.,
Seok Hwan Shin, M.D., Kyung Rae Kim, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Purpose: Apocrine carcinoma of the breast is rare and there is confusion about the criteria of its histopathologic diagnosis. The purpose of this study is to investigate the clinical and pathologic characteristics of the disease.

Methods: 9 patients diagnosed with apocrine carcinoma or apocrine carcinoma in situ and 1,009 patients diagnosed with non-apocrine carcinoma of the breast from April 1999 to March 2008 were retrospectively analyzed.

Results: The mean age of the patients with apocrine carcinoma was 52.3 year. 5 patients (55.6%) among 9 patients with apocrine carcinoma were postmenopausal. There were 2, 1 and 6 patients with stage 0, I and II disease, respectively according the TNM stage. These demographic and clinical differences between the patients with apocrine carcinoma and non-apocrine carcinoma were not significant. Only four patients (44.4%) were preoperatively diagnosed with apocrine carcinoma or apocrine carcinoma in situ. By surgical biopsy, additional 5 patients were diagnosed as apocrine carcinoma. In the immunohistochemical study, Bcl-2 was positive in one (12.5%) of 8 patients. p53 was positive in 4 (44.4%) of 9 patients. Expressions of estrogen and progesterone receptor were positive only in two patients (22.2%) with weakly positive staining. Androgen receptor was positively expressed in all cases (100%) of apocrine carcinoma. Overexpression of c-erb-B2 was detected in four patients.

Conclusion: Treatment modality and prognosis of apocrine carcinoma are similar as non-apocrine carcinoma. But its preoperative diagnosis is more difficult than that of non-apocrine carcinoma and it shows different expression of hormone receptor. Further study is needed for the development of new hormonal therapy using androgen.
(J Korean Surg Soc 2009;76:285-292)

Key Words: Breast cancer, Apocrine, Androgen receptor

중심 단어: 유방암, 아포크린, 안드로젠 수용체

책임저자: 조영업, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206
☎ 400-711, 인하대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 032-890-3438, Fax: 032-890-3097
E-mail: yucho@inha.ac.kr

접수일 : 2008년 11월 9일, 게재승인일 : 2009년 2월 25일
본 논문의 요지는 2006년 춘계 유방암학회 학술대회에서 포스터
전시되었음.

이 논문은 인하대학교의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

서 론

유방의 아포크린 선암은 1916년 Krompecher가 처음 소개
한 유방 악성 종양의 분류로, (1) 매우 드물어 전체 침윤성
유방암의 약 0.4~4%로 보고되고 있으며, (2) 순수 유형의

아포크린 선암은 전체 침윤성 유방암의 1% 이하로 보고되는 정도로 드물다.(3)

아포크린 선암을 구성하는 세포는 호산성의 세포질과 풍부한 과립을 특징으로 하나, 병리조직학적 진단에 대해 그 주장이 다양하여, Eusebi 등(4)은 전자현미경 소견에서 보이는 osmium에 잘 염색되는 과립, gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15)의 면역조직화학적 검출을 보조적인 진단 조건으로 제시했으며, Japaze 등(5)은 hematoxylin-eosin 슬라이드에서 보이는 소견만을 이용해서 아포크린 선암의 순수 아류와 복합 아류를 정의하는 병리조직학적 기준을 제시한 바 있다. 아포크린 분화의 지표로 여겨지는 안드로젠 수용체와 안드로젠은 유방암 세포의 성장에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.(6)

저자들은 다른 종류의 침윤성 유방암에 비해 희소성을 가지는 아포크린 선암의 특징을 알아보고자 본원에서 아포크린 선암 및 상피내암으로 진단받은 환자의 의무 기록과 조직을 검토하고 문헌을 고찰하였다.

방 법

1) 대상 환자의 선택

1999년 4월부터 2008년 3월까지 본원 외과에서 유방암으로 진단받고 수술 받은 1,018명 중 최종 조직검사에서 아포크린 선암 또는 상피내암 및 아포크린 선암 부분을 포함하는 침윤성 유방암으로 진단받은 환자는 9명이었다. 이들의 의무기록을 토대로 임상 및 병리적 특성을 조사하였으며, 안드로젠 수용체에 대한 추가 검사를 시행하였다.

2) 면역조직화학 염색 및 호르몬 수용체 검사

모든 환자의 절제된 유방암 조직에서 에스트로젠, 프로게스테론 수용체 검사를 시행하였다. 수술 시기에 따라 cyclin D, Bcl-2, EGFR, CK5/6, Ki67에 대한 검사 결과가 일부 누락되어 있었다. 아포크린 선암 9명 환자의 모든 조직에 대하여 p53, erb B2 검사를 시행하였고 cyclin D-1, Bcl-2, EGFR, CK5/6, Ki67, E-cadherin, SMA에 대한 면역조직화학 염색은 일부의 환자에서만 시행하였다. 조직학적 등급은 Elston과 Ellis의 분류를, 핵등급은 Black의 등급체계를 사용하였다.

모든 환자에서 안드로젠 수용체 검사는 시행되어 있지 않아 아포크린 선암 환자 9명의 조직에서 추가로 검사를 시행하였다. 1차 항체로 monoclonal mouse anti-human an-

drogen receptor antibody (clone AR441, Labvision, USA)를 사용하였고, 면역조직화학염색의 판정은 염색의 강한 정도(0: 음성, 1: 약 양성, 2: 중등도의 양성, 3: 강 양성)와 양성으로 염색된 부위에 따른 점수(1: <10%, 2: 10%~1/3, 3: 1/3~2/3, 4: >2/3)를 합하여 음성(0~1점), 약 양성(2~3점), 중등도의 양성(4~5점), 강 양성(6~7점)으로 정하였다.

3) 통계학적 분석

아포크린 선암 환자와 비아포크린 유방암 환자 군의 임상적 특징의 비교를 위해 Fisher's exact test와 student t-test를 이용하였고, 통계처리는 SPSS 12.0 통계 프로그램을 이용하였다.

결 과

1) 환자의 임상적 특성 및 경과

1999년 4월에서 2008년 3월까지 본원에서 유방암으로 진단받고 수술 받은 환자 1,009명 중 아포크린 선암 및 상피내암으로 진단된 환자는 9명으로, 0.89%의 빈도로 나타났다.

9명의 환자는 모두 여성이었고 진단 당시 나이는 38세에서 76세까지의 분포를 보였으며 평균 연령 52.3세로, 전체 유방암 환자 중 아포크린 선암 이외의 유방암 환자 1,009명의 진단 당시 평균 연령 48.8세보다 많았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.369$). 아포크린 선암 환자 9명 중 5

Table 1. Clinical characteristics of the patients with apocrine carcinoma and non-apocrine carcinoma

Characteristics	No. of patients (%)		P-value
	Apocrine carcinoma	Non-apocrine carcinoma	
Age (years)			0.365
<40	1 (11.1)	204 (20.2)	
40~60	5 (55.6)	640 (63.4)	
>60	3 (33.3)	165 (16.4)	
Mean age (years)	52.3	48.8	0.369
Menstruation status			0.826
Pre-	4 (44.4)	599 (59.4)	
Post-	5 (55.6)	410 (40.6)	
Stage			0.127
0	2 (22.2)	61 (6.0)	
I	1 (11.1)	343 (34.0)	
II	6 (66.7)	468 (46.4)	
III	0 (0.0)	123 (12.2)	
IV	0 (0.0)	14 (1.4)	

명(55.6%)이 진단 당시 폐경 상태였고 비아포크린 유방암 환자 1,009명 중에서는 410명(40.6%)이 폐경 상태로, 아포크린 선암 환자에서 폐경 환자의 비율이 더 높았으나 역시 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.826$)(Table 1).

아포크린 선암 및 상피내암 환자의 유방 종양은 9명 중 5명(55.6%)에서 좌측에 위치했고 나머지 4명(44.4%)에서 우측에 위치했다. 아포크린 선암 환자의 수술 전 조직검사는 3명에서 세침흡인검사, 4명에서 중심침생검, 2명에서 종양 절제를 통해 이루어졌다. 수술 전 조직검사에서 아포크린 선암 혹은 아포크린 상피내암으로 진단 받은 환자는 4명

(44.4%)뿐이었다(Table 2).

9명의 환자 중 5명이 Auchincloss 변형유방절제술, 1명이 감시 림프절 생검 후 단순유방전절제술, 2명이 유방 부분 절제술과 액와 림프절 광청술, 1명은 유방 부분 절제술과 감시림프절 생검을 시행받았다. 이들의 병기는, 아포크린 상피내암으로 진단된 T0 환자 2명, T1N0 1명, T1N1 2명, T2N1 3명, T3N0 3명의 분포를 보여 모두 II기 이하였으며 진단 당시 전이는 없었다(Table 2). 비아포크린 유방암 환자 1,009명 중에는 0기의 상피내암 환자가 61명(6.0%), I기 환자가 343명(34.0%), II기 환자가 468명(46.4%), III기 환자가 123

Table 2. Clinical characteristics of the patients with apocrine carcinoma

Case number (age)	Menstruation status	Preoperative biopsy method	Result	Site of tumor	Type of operation	T stage (tumor size)	N stage (number of positive node)	Adjuvant therapy
1 (48)	Pre*	FNA [†]	IDC [‡]	R ^{††}	PMAD ^{§§}	1 (1.2 cm)	1 (2/27)	C ^{†††} , R ^{†††}
2 (46)	Post [†]	Core [§]	IApo [¶]	L ^{††}	MRM ^{‖‖}	3 (7.5 cm)	0 (0/16)	C, R
3 (45)	Pre	Core	ApoIS**	R	SM ^{¶¶}	0 (10.0 cm)	0 (0/5)	N ^{§§§}
4 (49)	Post	Excision	IApo	L	MRM	1 (1.3 cm)	1 (2/12)	C
5 (38)	Pre	Excision	ApoIS	L	MRM	0 (1.0 cm)	0 (0/20)	N
6 (45)	Pre	FNA	Atypia	R	MRM	2 (2.5 cm)	1 (1/24)	C
7 (63)	Post	Core	IDC	R	MRM	2 (4.5, 0.6 cm)	1 (1/12)	C
8 (76)	Post	FNA	IDC	L	PM***	1 (2.0 cm)	0 (0/1)	C
9 (61)	Post	Core	IDC	L	PMAD	2 (3.8 cm)	1 (1/13)	C

*Pre = premenopausal; [†]Post = postmenopausal; [†]FNA = fine needle aspiration cytology; [§]Core = core needle biopsy; [‡]IDC = invasive ductal carcinoma; [¶]IApo = invasive apocrine carcinoma; ^{**}ApoIS = apocrine carcinoma in situ; ^{††}R = right; ^{††}L = left; ^{§§}PMAD = partial mastectomy with axillary node dissection; ^{‖‖}MRM = modified radical mastectomy; ^{¶¶}SM = simple mastectomy; ^{***}PM = partial mastectomy with sentinel node biopsy; ^{†††}C = chemotherapy; ^{†††}R = radiotherapy; ^{§§§}N = no adjuvant therapy.

Table 3. Pathology and immunohistochemical study of the apocrine carcinoma

Case number (age)	Pathologic result	DCIS component	Histologic grade	Nuclear grade	Mitotic count (MFs/ 10HPF)	Lymphatic invasion	Vascular invasion	ER	PR	AR	erb- B2 ^{‖‖}	P53	Bcl-2
1 (48)	IApo*	50%				A [§]	A	— [¶]	—	3 ^{††}	1+***	+ ^{§§}	—
2 (46)	IApo	>95%	Poor	High		A	A	—	1	1	3+ ^{†††}	—	—
3 (45)	ApoIS [†]			Intermediate				—	—	3	3+	+	—
4 (49)	IApo	<5%	Well	Low			A	—	—	2 ^{††}	3+	—	—
5 (38)	ApoIS							1 ^{**}	—	1	1+	—	—
6 (45)	IDC [†]		Intermediate	Intermediate		A		1	1	3	0 ^{¶¶}	—	1
7 (63)	IApo	15%		Low	<10	P [‖]	P	—	—	3	0	+	—
8 (76)	IApo	20%	Intermediate	Intermediate	10~19	A	A	—	—	2	3+	+	—
9 (61)	IApo	2%	Intermediate	Low	10~19	P	A	—	—	1	0	—	—

*IApo = invasive apocrine carcinoma; [†]ApoIS = apocrine carcinoma in situ; [†]IDC = invasive ductal carcinoma with apocrine component; [§]A = absent; [‖]P = present; [¶]— = negative; ^{**}1 = weakly positive; ^{††}2 = intermediately positive; ^{††}3 = strong positive; ^{§§}+ = positive; ^{‖‖}assessment of c-erb-B2 overexpression; ^{¶¶}0 = negative; ^{***}1+ = negative; ^{†††}3+ = strongly positive.

명(12.2%), IV기 환자가 14명(1.4%) 포함되어 있었다. 아포크린 선암 환자의 병기와 비아포크린 유방암 환자의 병기간 차이는 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.127$)(Table 1).

항암요법은 아포크린 상피내암 환자 2명을 제외한 7명에서 모두 시행되었다. 6명은 항암 주사치료를 시행받았으며 76세의 고령 환자 1명은 경구 항암제치료를 시행받았다. 방사선치료는 2명에서만 시행하였다. 그 중 1명은 유방 전절제술을 시행받았으나 종양의 크기가 큰 T3의 침윤성 아포크린 선암 환자였고, 나머지 1명은 침윤성 아포크린 선암으로 유방 부분절제술을 시행받은 환자였다. 침윤성 아포크린 선암으로 유방 부분절제술을 시행받았으나 방사선 치료를 받지 않은 환자는 2명으로, 진단 당시 61, 76세의 고령 환자였다. 9명 모두 호르몬 요법은 시행받지 않았다(Table 2).

아포크린 선암 또는 상피내암 환자는 모두 진단 당시 전이 소견이 없었으나 48세에 유방부분절제술 및 액와림프절 광청술을 시행받은 1명의 환자에서 수술 2년 뒤 골 전이와 종격동 림프절 전이가 발견되었고, 수술 3년 뒤 이로 인해 사망하였다. 다른 환자들에서는 현재까지의 추적 검사에서 전이의 소견이 나타나지 않고 있으며, 이들의 추적관찰 기간은 최단 10개월에서 최장 90개월, 평균 48.6개월이다.

2) 아포크린 선암의 병리조직학적 소견 및 호르몬 수용체 검사

9명 중 수술 후 최종 병리조직검사에서 2명이 아포크린 상피내암으로 판명되었다. 이 중 1명은 수술 전 중심침생검에서 아포크린 상피내암으로 진단되었고 다른 1명은 수술

당시 종괴를 절제하여 동결절편검사에서 아포크린 상피내암 소견이 나타났다. 침윤성 아포크린 선암은 7명에서 진단되었으며, 이들 중 1명의 최종 병리조직검사에서 아포크린 선암의 부분을 동반하는 침윤성 선암으로 판정되었고, 이 환자의 술 전 조직검사는 비전형 세포 소견만을 보였다. 나머지 6명은 모두 순수한 아포크린 선암으로 진단되었으며 이들 중 4명은 수술 전 세침흡인검사 또는 중심침생검에서 침윤성 선암의 소견을 보였고, 2명에서만 중심침생검에서 아포크린 선암의 소견이 보였다(Table 2, 3, Fig. 1).

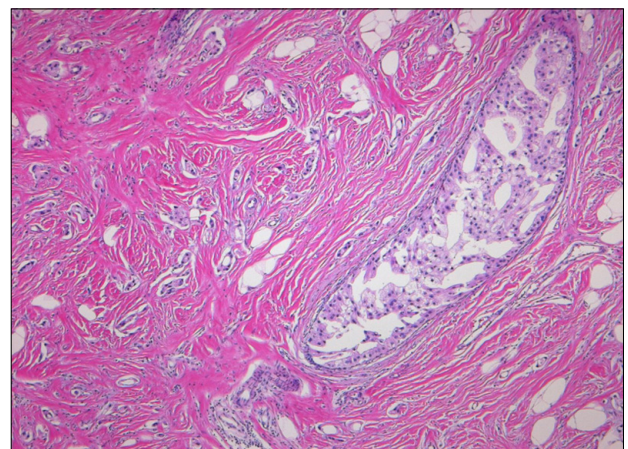


Fig. 1. Microscopic finding of apocrine carcinoma of the breast. Cell shows acidophilic cytoplasm with acidophilic granules, central to eccentric vesicular nuclei with prominent nucleoli. It may have granular differentiation with apocrine snouts (H&E stain, $\times 200$).

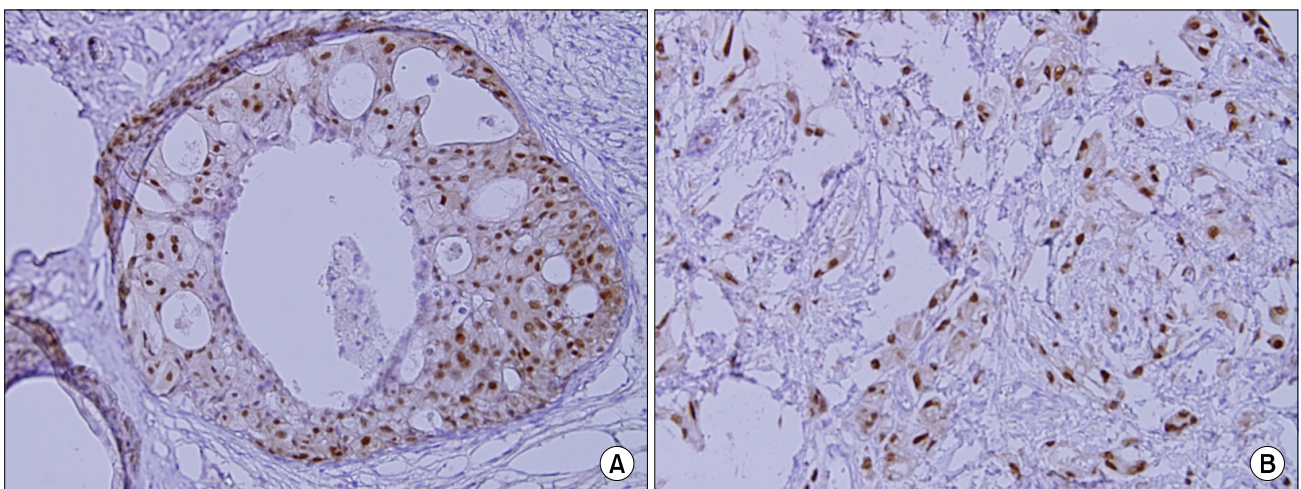


Fig. 2. Immunostain for androgen receptor. Sections of apocrine carcinoma in situ (A) and invasive apocrine carcinoma (B) show strong expression of androgen receptor ($\times 200$).

조직학적 등급은 5명의 환자에서 기술되었고, 저분화는 1명, 중등도의 분화는 3명, 고분화는 나머지 1명의 조직에서 나타났다. 핵 등급은 7명 환자의 조직에 대해 기술되어 있었고, 1명에서 고분화, 3명에서 중등도 분화, 3명에서 저분화의 소견이 보였다. Mitotic count는 3명의 조직에서 기술되었고, 1명에서 10 MFs/10 HPF, 2명에서 10~19 MFs/10 HPF였다. 림프관 및 혈관 침범에 대해서 각각 9명 중 6명 환자의 조직에서만 기술되어 있었으며, 기술된 6명의 조직 중 림프관 침범이 2명(33.3%), 혈관 침범이 1명(16.7%)의 조직에서 관찰되었다.

면역조직화학 검사 중 Bcl-2에 대해서는 8명에서만 검사가 시행되었는데, 이 중 침윤성 선암 환자 1명(12.5%)에서 양성 결과가 나타났다. p53에 대한 검사는 모든 환자의 조직에서 시행되었으며, 아포크린 선암 환자 7명 중 3명(42.9%), 아포크린 상피내암 환자 2명 중 1명(50%)의 조직에서 양성으로 나타났다.

에스트로젠과 프로게스테론 수용체 검사에서 각 2명(22.2%) 환자의 조직에서 약 양성의 소견이 나타났고 그 외에는 모두 음성의 결과가 나타났다(Fig. 2). 반면 안드로젠 수용체는 모든 환자의 조직에서 양성이었으며, 4명에서 강 양성, 2명에서 중등도 양성, 3명에서 약 양성이었다. c-erb-B2 검사는 침윤성 아포크린 선암의 경우 7명 중 3명(42.9%), 아포크린 상피내암의 경우 2명 중 1명(50.0%) 환자에서 양성의 결과를 보였다(Table 3).

고 찰

아포크린 선암은 일반형 침윤성 같은 구조적 성장 형태를 보이나 세포학적 형태의 차이로 구별된다. 전형적인 형태는 풍부한 호산성 미세과립성 세포질, 뚜렷한 다량의 핵소체를 특징으로 한다. 그러나 진단 기준은 정립되지 않았으며, 이에 대한 주장도 다양하다. 부분적인 아포크린 분화는 일반형 침윤성 유방암의 12~57%에서도 보고되고 있다.(4,7) Rosen(8)은 아포크린 선암이라는 진단은 종양의 전상피세포 또는 거의 모든 상피세포가 아포크린 세포의 형태를 보여야 아포크린 선암이라고 진단 내리는 것이 합당하다고 주장하였다. Japaze 등(5)도 합당한 배제 기준을 적용하여 순수 유형의 아포크린 선암을 구분할 수 있다고 하였다. O'Malley와 Bane(9)은 아포크린 선암을 독립된 유방암의 형태로 인정하지 않았으나, 특징적인 면역조직화학 및 분자생물학적 특징 및 임상적 경과의 차이에 대한 연구

로 아포크린 선암을 독립된 형태로 정립하는 것에 대한 가능성을 제시하였다. 이러한 이유로 수술 전 조직검사만으로는 아포크린 선암을 진단하기 어려운 경우가 많다. 본원에서의 경우도 진단 받은 9명 중 수술 전 조직검사에서 아포크린 선암 혹은 상피내암으로 진단 받은 환자는 4명(44.4%)에 불과하였다. 또한 9명 중 1명의 조직에서는 침윤성 선암과 아포크린 선암의 형태가 모두 보였던 경우이므로 순수 유형이라 할 수 없다.

관 상피세포의 유두상 증식, 섬유선종, 경화성 선종 등의 양성 증식성 유방 질환에서 흔히 발견되는 아포크린 화생은 30세 이상 여성의 유방에서 흔히 발견되며 그 빈도가 40대에 가장 높은 것으로 알려져 있다. 이 아포크린 화생 자체는 유방암 발생 위험과 관련이 없는 것으로 알려져 있다.(10)

대부분의 아포크린 증식은 양성 병변이다. Jones 등(11)은 아포크린 병변의 세포유전자 검사에서 비아포크린 선암에서와 다른 염색체의 변화를 아포크린 증식, 아포크린 상피내암, 아포크린 선암 조직에서 발견하고, 아포크린 증식이 아포크린 선암의 전구 병변이며 종양 형성에 있어 비아포크린 선암과 다른 유전적 경로를 가질 가능성을 제시하였다. 비정형 유관내상피증식증과 저 등급의 관상피내암을 구별하는 기준을 비정형 아포크린 병변에 대해 적용하기는 어렵다.(9) 따라서 아포크린 증식성 병변에서의 비정형의 정의를 어떻게 하느냐에 따라 전암성 병변으로서의 의의가 다르게 보고되기도 하였다.(12,13) 그러나 비정형의 기준을 제시한 연구가 많지 않을 뿐더러, 이 연구들은 장기간의 임상적 추적 관찰의 결과가 포함되지 않는다는 제한점을 가지고 있다.(14,15) O'Malley와 Bane(9)은 중심침생검에서 비정형 아포크린 병변이 발견되면 완전절제를, 완전 절제된 병변에서 비정형 아포크린 병변이 발견되면 추적 관찰을 할 것을 제안하였다.

아포크린 선암은 그 희귀성뿐 아니라 진단 기준에 대한 논란 때문에, 그 임상적 특징에 대한 보고가 많지 않고, 보고된 임상 양상이 일치하지 않는 경우도 있다. Bundred 등(16)은 고령과 폐경 상태의 여성에서 더 높은 빈도를 보인다고 하였다. 그러나 d'Amore 등(17)에 의하면 연령분포에 있어 아포크린 선암과 비아포크린 유방암 사이에 차이가 없다고 하였다. 본원에서 진단된 아포크린 선암 환자는 통계적으로 유의하지는 않았으나 비아포크린 유방암 환자보다 연령이 높고 폐경 환자의 비율이 높았다. 남자의 유방에서도 아포크린 선암은 발생하며,(7) 국내에서도 보고된 바 있

다.(18,19)

유방의 아포크린 선암에서는 면역조직화학 검사에서 gross cystic disease fluid protein (GCDFP)-15라는 아미노산에 대해 양성 반응을 보이는 것이 특징이다. GCDFP-15는 유방 뿐 아니라 그 외의 아포크린선에서도 발견되며, Mazoujian 등(20)은 전체 유방암의 55%, 상피내암의 70%, 침윤성 소엽암의 70%, 아포크린 선암의 75%에서 GCDFP-15에 대한 염색에 양성 반응을 나타냈다고 하였다. 그러나 GCDFP-15에 대한 염색 반응은 병기나 예후와는 연관성을 발견하지 못하였다. Murphy 등(21,22)은 GCDFP-15와 구조적으로 유사한 아미노산인 prolactin-inducible protein (PIP)을 발견한 바 있으나 역시 임상적인 의미는 밝히지 못했다.

Bcl-2는 침윤성 유방암의 75~80%에서 발견되는 항 세포자멸 유전자로,(22,23) 본원의 면역조직화학 검사에서는 아포크린 선암 1예를 제외하고 모두 음성으로 나타났으나, O'Malley와 Bane,(9) Mazoujian 등(20)의 보고에 의하면 아포크린 상피내암에서는 낮고 아포크린 선암에서는 높은 양성율을 보여 각각 0~3%, 50%로 보고되어 왔다. 종양억제 유전자 p53은 본원의 아포크린 상피내암 및 아포크린 선암에서 각각 50.0%, 42.9%의 양성률로 나타났다. 여러 문헌에 따르면, p53의 경우 일반적인 유방의 상피내암에서 10~40%의 양성율을 보이며 양성 아포크린 병변에서는 30% 이하, 아포크린 상피내암에서는 62~67%, 아포크린 선암에서는 46~50%의 양성율이 보고되어 왔다.(9,20) 이의 임상적인 의미는 밝혀진 것이 없다.

Bundred 등(16)은 아포크린 선암의 조직학적 등급이 일반형 유방암보다 상대적으로 낮다고 하였다. 본원의 아포크린 선암 환자 9명 중 조직학적 등급이 명시된 5명에서는 그런 경향이 나타나지 않았으나, 환자 수가 적어 의미를 찾을 수는 없다.

본원의 아포크린 선암 환자 9명의 조직에서는 에스트로젠과 프로세스테론 수용체가 각각 22.2%에서만 양성으로 나타났고, 염색의 강도에는 차이가 있었지만 9명 환자 모두의 조직에서 안드로젠 수용체가 양성으로 나타났다. 아포크린 선암의 호르몬 수용체에 대한 보고가 모두 일관되어 있지는 않으며, 이에겐 진단 기준에 대한 논란과 아포크린 선암의 회귀성의 영향이 있을 것이다. 전체 유방암 유방암 환자의 70~80%의 조직에서 존재하는 에스트로젠 수용체의 양성율은 아포크린 선암에서 상대적으로 낮다.(16) 한편 Eusebi 등(4)은 아포크린 선암에서의 에스트로젠 수용체 발현이 일반형 침윤성 유방암에서의 차이가 없다고 하였

다. 양성 아포크린 병변과 아포크린 상피내암에서는 일반적으로 에스트로젠과 프로세스테론 수용체 발현이 0~6%로 적고 안드로젠 수용체의 발현이 97~100%로 많은 것으로 알려져 있으나 침윤성 아포크린 선암에 대한 보고는 일관되지 않아 에스트로젠 수용체 양성률 3.8~60%, 프로세스테론 수용체 양성률 5.8~40%, 안드로젠 수용체 양성률 56~100%로 다양하다.(9,24) Selim 등(6)은 유형을 제한하지 않은 상피내암의 연구에서 에스트로젠이나 프로세스테론 수용체가 안드로젠 수용체와 상관관계가 없다고 하였다. Moinfar 등(24)은 안드로젠 수용체가 저분화 침윤성 유방암과 고 등급 상피내암에서 빈도가 높게 발현된다고 하였다.

안드로젠 중 fluoxymesterone으로 치료했을 때 혈청 GCDFP-15 수치가 증가되었다는 임상적 보고가 있다.(25) 동물에서의 유방암 발생과 인간 유방암의 조직 배양에서 관찰된 안드로젠의 효과는 알려져 있다.(26) 한편 역설적으로 전이성 유방암 환자에서 안드로젠의 치료적 효과도 보고된 바 있다.(27) 이는 안드로젠을 이용한 호르몬 요법의 가능성을 시사하며, 이에 대해서는 추가적인 임상 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서 c-erb-B2 발현률은 아포크린 선암에서 42.9%, 아포크린 상피내암에서 50.0%, 전체적으로 44.4%로 나타났다. 이전의 연구에서 그 발현률은 아포크린 상피내암에서 47%, 아포크린 선암에서 50%로 보고된 바 있다.(9) 유방암에서 c-erb-B2 유전자 증폭을 보이는 비율에 대해서는 20~30%에 이른다고 일반적으로 보고되나 Kim 등(28)은 255명의 모든 유방암 환자를 대상으로 한 연구에서 54.9%의 높은 비율을 보고한 바 있다. 그러나 Kim 등이 제시한 c-erb-B2 발현의 기술 방법이 본원의 기술 방법과 차이가 있어서 같은 방법으로 기술한다면 41.4%로 본 연구에서의 결과와 큰 차이가 없고, 아포크린 선암 환자의 수가 적기 때문에, 이 결과로는 아포크린 선암에서의 c-erb-B2 발현과 예후와의 연관성에 대하여 의미를 찾을 수 없다.

Chang 등(29)은 아포크린 선암에서 다른 유형의 유방암에서보다 β -hCG이 높은 비율로 발현되는 것을 발견하였고 이의 임상병리학적 특성과의 연관성을 밝히지는 못했으나, β -hCG를 임상에서 치료에 적용할 수 있는 가능성을 제시한 바 있다.

본원에서 진단된 아포크린 선암의 경우 비아포크린 선암 환자에서보다 낮은 병기를 나타냈으나, 환자의 수가 적어 통계적으로 유의하지 않았을 뿐만 아니라 생존율에 대해서도 추적관찰 기간이 짧아 판단할 수 없었다. 아포크린 선암

의 병기별 예후는 일반형 침윤성 암종과 유사하다고 보고되고 있다.(16) 그러나 Japaze 등(5)은 순수 유형의 아포크린 선암을 구별하였을 때 일반형 침윤성 관암종보다 좋은 생존율을 보였다고 보고하였다. 지금까지 보고된 아포크린 선암의 특성에 대한 보고들이 희귀성으로 인해 많지 않을 뿐만 아니라, 장기간 추적 관찰에 의한 자료가 부족하므로, 아포크린 선암의 예후 및 예후인자에 대해서는 장기간의 추적 관찰 통한 연구가 필요할 것이다.

결 론

유방의 아포크린 선암의 진단, 치료 및 추적관찰 방법은 일반적인 침윤성 유방암과 같다. 그러나 진단 과정에서 비전형적인 소견을 보여 정확한 진단이 어려울 수 있으며 다른 침윤성 유방암과 같이 침습적 특성과 경과를 보일 수 있으므로, 아포크린 병변에 대해서 정확한 진단을 위해 적극적인 조직검사를 통한 진단과 치료를 시행해야 할 것이다.

아포크린 선암의 분자생물학 및 병리조직학적인 특성과 임상적 경과에 대한 장기간의 추적관찰을 포함한 연구를 통해 아포크린 선암의 진단 기준 및 독립된 분류로서의 가치가 정립될 수 있다.

안드로젠이 아포크린 선암의 발생에 관여된 것으로 알려져 있고 이는 새로운 호르몬 치료법의 가능성을 시사하며, 이에 대해서는 추가적인 임상 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- 1) Krompecher E. Zur Histogenese und Morphologie der Cystenmamma (maladie kystique reclus, cystadenoma Schimmelbuscin, mastitis chronica cystica Konig) des intrakanalikularen Kystadenomas und der Kystadenokarzinome der Brustdruse (Hidrokystoma, kystadenoma, Hidrokystadenocarcinoma mammae). Beitr Pathol Anat 1916;62:403.
- 2) 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.
- 3) Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty KS Jr. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. Cancer 1980;46:2463-71.
- 4) Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. Am J Pathol 1986;123:532-41.
- 5) Japaze H, Emina J, Diaz C, Schwam RJ, Gercovich N, Demonty G, et al. 'Pure' invasive apocrine carcinoma of the breast: a new clinicopathological entity? Breast 2005;14:3-10.
- 6) Selim AG, El-Ayat G, Wells CA. Androgen receptor expression in ductal carcinoma in situ of the breast: relation to oestrogen and progesterone receptors. J Clin Pathol 2002; 55:14-6.
- 7) Haagensen CD. Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1986.
- 8) Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- 9) O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast. Histopathology 2008;52:3-10.
- 10) Rosen PP. Invasive mammary carcinoma. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.83-8.
- 11) Jones C, Damiani S, Wells D, Chaggar R, Lakhani SR, Eusebi V. Molecular cytogenetic comparison of apocrine hyperplasia and apocrine carcinoma of the breast. Am J Pathol 2001; 158:207-14.
- 12) Carter DJ, Rosen PP. Atypical apocrine metaplasia in sclerosing lesions of the breast: a study of 51 patients. Mod Pathol 1991;4:1-5.
- 13) Seidman JD, Ashton M, Lefkowitz M. Atypical apocrine adenosis of the breast: a clinicopathologic study of 37 patients with 8.7-year follow-up. Cancer 1996;77:2529-37.
- 14) O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. Adv Anat Pathol 2004;11:1-9.
- 15) Tavassoli FA, Norris HJ. Intraductal apocrine carcinoma: a clinicopathologic study of 37 cases. Mod Pathol 1994;7:813-8.
- 16) Bundred NJ, Walker RA, Everington D, White GK, Stewart HJ, Miller WR. Is apocrine differentiation in breast carcinoma of prognostic significance? Br J Cancer 1990;62:113-7.
- 17) d'Amore ES, Terrier-Lacombe MJ, Travagli JP, Friedman S, Contesso G. Invasive apocrine carcinoma of the breast: a long term follow-up study of 34 cases. Breast Cancer Res Treat 1988;12:37-44.
- 18) Shin YD, Ko YG, Park HC, Koh SH, Yoon C. Three cases of apocrine carcinoma. J Korean Surg Soc 1996;50:602-7.
- 19) Jung KH, Lee US, Bae JW, Koo BH. Apocrine carcinoma of the breast: the report of 2 cases. J Korean Surg Soc 1997; 52:755-9.
- 20) Mazoujian G, Bodian C, Haagensen DE Jr, Haagensen CD. Expression of GCDP-15 in breast carcinomas. Relationship to pathologic and clinical factors. Cancer 1989;63:2156-61.
- 21) Murphy LC, Lee-Wing M, Goldenberg GJ, Shiu RP. Expression of the gene encoding a prolactin-inducible protein by human breast cancers in vivo: correlation with steroid receptor status. Cancer Res 1987;47:4160-4.
- 22) Haagensen DE Jr, Dilley WG, Mazoujian G, Wells SA Jr. Review of GCDP-15. An apocrine marker protein. Ann N Y Acad Sci 1990;586:161-73.

- 23) Pagani A, Eusebi V, Bussolati G. Detection of PIP-GCDFP-15 gene expression in apocrine epithelium of the breast and salivary glands. *Appl Immunohistochem* 1994;2:29-35.
- 24) Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:703-11.
- 25) Haagensen DE Jr. Is cystic disease related to breast cancer? *Am J Surg Pathol* 1991;15:687-94.
- 26) Smith JA, King RJ. Effects of steroids on growth of an androgen-dependent mouse mammary carcinoma in cell culture. *Exp Cell Res* 1972;73:351-9.
- 27) AMA Committee on Research. Androgens and estrogens in the treatment of disseminated mammary carcinoma. *JAMA* 1960;172:1271-4.
- 28) Kim BN, Park HY, Lee YH, Park JY, Son YK. Immunohistochemical expression of c-erbB-2 protein in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2002;62:456-62.
- 29) Chang ED, Lee EJ, Oh SJ, Kim JS, Kang C. Immunohistochemical localization of beta human chorionic gonadotrophin (beta-hCG) in breast carcinomas and its prognostic significance. *J Breast Cancer* 2005;8:86-91.