

## ORIGINAL ARTICLE

## 유방의 아포크린 선암 19예의 임상 병리학적 분석

성민기 · 노우철 · 김민석<sup>1</sup> · 김현아 · 백남선 · 문난모 · 김양희<sup>2</sup>원자력의학원 외과 · <sup>1</sup>병리과, <sup>2</sup>강원대학교 의학전문대학원 외과학교실

## Apocrine Carcinoma of the Breast: Clinicopathologic Analysis of 19 Cases

Min Ki Sung, Woo Chul Noh, Min Suk Kim<sup>1</sup>, Hyun Ah Kim, Nam Sun Paik, Nan Mo Moon, Yang Hee Kim<sup>2</sup>Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, Korea Institution and Medical Science, Korea Cancer Center Hospital, Seoul; <sup>2</sup>Department of Surgery, School of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

**Purpose:** Apocrine carcinoma of the breast, a specific histologic type of human breast cancer, is a rare malignant tumor. Because of the rarity of apocrine carcinoma and lack of a standardized definition, the clinicopathologic features have not been definitively determined. In this study, we present a single institution analysis of the clinicopathologic features of 19 cases of apocrine carcinoma and contrast them with those seen in infiltrating ductal carcinoma, not otherwise specified (NOS).

**Methods:** We respectively reviewed the records of 19 patients with apocrine carcinoma who underwent surgery at Korea Cancer Center Hospital between October 1997 and April 2007.

**Results:** The mean patient age was 52.8 years. Eight patients (42.1%) were under 50 years of age. In all patients, the initial symptom was a breast mass. Twelve (63.2%) of 19 tumors were located in the right breast and the other 7 cases (36.8%) were located in the left breast. The average tumor

size was 2.19 cm (range 0.7-7 cm). Two patients had axillary lymph node metastasis. Estrogen receptor (ER) was positive in 3 cases (16.7%). The HER-2 overexpression rate was 35.3%. There was no locoregional recurrence, distant metastasis, or death during the median follow-up period of 35.4 months (range 4-114 months).

**Conclusion:** Compared with the alleged characteristics seen in Korean breast cancer patients, apocrine carcinoma was characterized by an older age at the time of diagnosis and a higher incidence of hormone receptor negativity. The HER-2 overexpression rate was similar to the rate for other tumors. Although there was a relatively low incidence ER positivity, there was no recurrence or death. Therefore, apocrine carcinoma appears to be clinically distinct from infiltrating ductal carcinoma, NOS.

Key Words : Breast, Carcinoma, Apocrine

중심단어 : 유방, 암, 아포크린

## 서 론

유방암은 다양한 조직학적 유형의 암종을 포함하는 질병군으로, 일반적으로는 종양 세포의 세포학적 모양에 따라 분류하는 세계보건기구의 질병분류에 따라 분류되고 있고 가장 흔한 질환군

책임저자 : 김양희

200-947 강원도 춘천시 효자3동 17-1, 강원대학교병원 외과

Tel: 033-258-2409, Fax: 033-258-2169

E-mail : autoway66@naver.com

접수일 : 2008년 7월 7일 게재승인일 : 2008년 9월 29일

\*본 논문의 요지는 2007년 춘계유방암학회 포스터 발표되었음.

은 침윤성 관암, 침윤성 소엽암 등이다. 침윤성 관암이나 침윤성 소엽암 등에 관하여서는 그 진단이나 치료, 치료 성적과 예후에 관한 많은 연구 발표들이 있고 현재도 이루어지고 있다.

그러나 유방암의 여러 조직학적 유형 중 하나인 아포크린 선암은 특징적인 조직학적 소견으로 인하여 유방암의 종류 중 특이 형태로 분류되고 있지만 발생 빈도가 낮고(0.3-0.4%), (1) 정확한 조직학적 진단 기준이 모호하여 그 임상병리학적 특성에 관한 보고가 적다. 국내에서도 다수의 환자를 대상으로 한 연구는 아직 없고 소수의 환자를 대상으로 한 증례보고만 있을 뿐이다. (2,3) 따라서 아포크린 선암에 대한 그 치료나 예후에 관한 정보가 미비

하며, 일반적으로 유방의 아포크린 선암 환자들은 통상의 유방암 치료에 준하여 치료 및 관리를 받고 있다.

최근 국외 몇몇 논문에서 아포크린 선암의 특징적 임상 병리학 적 소견 등이 발표되면서 아포크린 선암을 통상의 유방암과 다른 질병으로 분류하고자 하는 보고들이 있다.(4,5) 만약 아포크린 선암이 통상의 유방암과 다른 질병이라면 유방의 아포크린 선암 환자에 대한 적절한 치료에 대한 연구도 필요할 것이다. 이에 저자들은 아포크린 선암 19예를 대상으로 임상병리학적 특징을 조사하여 유방암의 다른 유형들과의 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 1. 대상

1997년 10월부터 2007년 4월까지 원자력병원 외과에서 유방암으로 수술을 받은 후 최종 병리학적 결과로 아포크린 선암으로 진단된 환자 19명을 대상으로 하여 연령, 초기 증상, 종양의 위치, 병기, 호르몬 수용체, HER-2, 생존율 등의 임상병리학적 특징을 의무기록을 통한 후향적 분석을 하였다.

### 2. 아포크린 선암의 정의

아포크린 선암의 정의는 종양세포의 90% 이상에서 아포크린 세포가 보인 경우를 아포크린 선암이라고 정의하였고 헤마톡실린-에오신(hematoxylin and eosin, H&E) 염색을 이용하여 검사하였다(Fig 1).

### 3. 면역조직화학염색

면역조직화학염색은 파라핀 포매된 조직을 4 mm 두께로 절단하고 식염수 또는 poly-L-lysine이 처리된 슬라이드에 얹어 통상

의 방법대로 탈-파라핀하고 증류수로 세척한 후, 3% 과산화수소로 5분간 처리하였다. 이후 10 mM citrate buffer (pH 6.0)에 담근 채 750 W microwave에 5분, trypsin에 5분간 처리하고 phosphate buffered saline (PBS) 용액으로 세척한 후 정상 쥐 혈청으로 20분간 반응시켰다. 이 후 각각에 해당하는 단클론 항체와 반응시켜 관찰하였다. 반응 후 PBS 용액으로 세척한 후 표지항체(labeled antibody; avidin-biotinylated peroxidase complex)로 30분간 반응시켰다. Diaminobenzidine으로 발색하고 hematoxylin으로 대조 염색하여 관찰하였다.

### 4. 병리 결과 판독

결과는 한 명의 병리전문의에 의해 판독되었으며, 호르몬 수용체는 면역조직화학염색 후, 고배율 시야에서 10% 이상 유방암 세포의 핵이 명확히 염색된 경우 발현 양성으로 판정하였고 HER-2는 NCL-CB-11 (Novocastra, New Castle, UK)를 이용하여 염색한 후 세포막에 염색된 정도에 따라 0에서 3+까지 나누어 3+를 발현양성으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 임상병리학적 특징

환자들의 평균 연령은  $52 \pm 12.9$ 세(범위 35-79세)였다. 19예의 모든 환자에서 초기 증상은 종괴였는데 1예의 환자에서 유두 분비를 동반하고 있었다. 종양의 위치는 우측 유방에 12예(63.2%), 좌측이 7예(36.8%)였다. 모든 환자에서 수술을 시행하였고 수술 후 전통적인 항암 화학 요법과 방사선 요법을 시행하였다. 그 중 변형 근치절제술을 받은 환자가 17예였고 유방 보존술은 2예의 환자에서 시행되었다. 한 예의 환자에서는 염증성 유방암으로 수

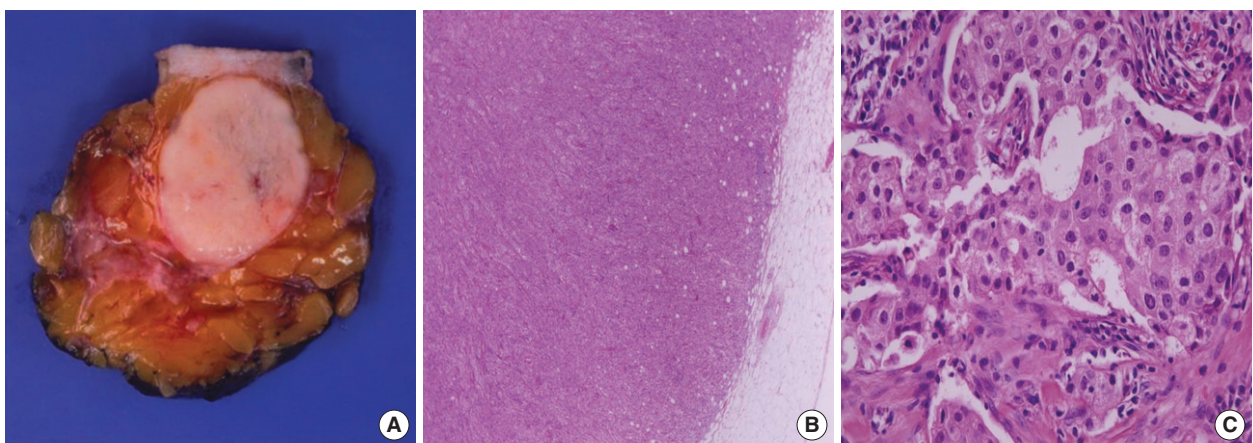


Fig 1. Invasive apocrine carcinoma. (A) Gross finding of apocrine carcinoma showed a 2×3 cm sized, well-circumscribed whitish gray mass, (B, C) Carcinoma characterized by well circumscribed margin, large tumor cells with relatively dense cytoplasm and large, hyperchromatic nuclei (HE stain ×40 [B], ×400 [C]).

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the patients with apocrine carcinoma

Case No.	Age (yr)	Location	Symptom	Tumor size (cm)	Lymph node (No. of positive node/ Total No. of node)	Stage	ER	HER2	Disease free survival (months)
1	59	Left	Mass	1.9	0/11	I	-	-	61
2	65	Right	Mass	1.8	x	I	-	+	43
3	50	Right	Mass	1.8	0/12	I	-	-	43
4	58	Left	Mass	1.5	0/13	I	-	-	38
5	66	Right	Mass	0.7	0/6	I	-	-	30
6	32	Left	Mass	3.0	0/16	IIa	+	-	27
7	59	Left	Mass	1.2	0/12	I	-	-	21
8	35	Left	Mass	1.5	6/10	IIb	+	-	19
9	69	Right	Mass	2.5	0/15	IIa	-	+	14
10	39	Right	Mass	0.7	0/6	I	-	+	8
11	41	Right	Mass	1.7	0/12	I	-	-	7
12	58	Right	Mass	1.0	0/6	I	-	+	7
13	45	Left	Mass	3.0	0/9	IIa	-	+	110
14	63	Right	Mass	3.5	0/18	IIa	-	-	109
15	39	Right	Mass	2.2	0/21	IIa	+	x	114
16	79	Right	Mass	2.2	1/11	IIb	x	x	8
17	53	Right	Mass	1.5	0/1	I	-	-	7
18	53	Left	Mass	7.0	0/16	IIb	-	+	5
19	40	Right	Mass	3.0	0/6	IIa	-	-	4

ER=estrogen receptor.

술 전 항암화학 요법을 먼저 시행 후 변형 근치 절제술을 시행받았다. 병리 검사 결과 종양의 평균 크기는 2.19 cm로 가장 큰 환자에서는 7 cm였다. 19명의 환자 중 2예의 환자에서 액와부 림프절 전이가 있었다(11.2%). 조직학적 병기는 I기가 10예로 가장 많았고, IIa가 6예, IIb가 3예였다(Table 1).

환자들의 연령 분포는 50세 이하가 8예로 42.1%였으며 50세 이상 환자는 11예로 57.9%였다. 종양의 크기는 2 cm 이하인 T1 종양이 11 (57.9%)예로 조사되었으며 액와부 림프절 전이가 있었던 2예의 환자 중 한 환자는 총 6개의 액와부 림프절 전이가 있었고 다른 한 예의 환자는 감시림프절에만 종양의 전이가 있었다. 호르몬 수용체는 3예(16.7%)의 환자에서만 에스트로겐 수용체 양성이었으며 15예(83.3%)의 환자에서는 에스트로겐 수용체에 음성을 나타내었다. 프로게스테론 수용체는 6예(31.3%)에서 양성으로 나타났고 에스트로겐 수용체만 양성인 환자가 2예, 프로게스테론 수용체만 양성인 환자가 4예(21.1%), 에스트로겐과 프로게스테론 모두에서 양성인 환자는 2예(11.5%)였다. 조사가 가능한 17예의 환자 중 6예(35.3%)에서 HER-2 양성을 나타내었다. 환자의 평균 추적기간은 35.4개월(범위 4-114개월)로 19예 전 환자에서 국소 재발, 전신 재발 및 사망은 없었다(Table 2).

## 고 찰

유방의 아포크린 선암의 특징에 대한 연구는 많지 않다. 그 이

Table 2. Clinicopathologic results in patients with apocrine carcinoma

Variables	No. of cases (%)
Age (years)	
≤50	8 (42.1)
>50	11 (57.9)
Tumor size (cm)	
≤2	11 (57.9)
>2	8 (42.1)
Estrogen receptor	
-	15 (83.3)
+	3 (16.7)
Lymph node metastasis	
-	16 (88.8)
+	2 (11.2)
HER2	
-	11 (64.7)
+	6 (35.3)

유는 아포크린 선암의 발생률이 낮고 그 진단 기준도 확정된 것이 없기 때문일 것이다. 아포크린 선암의 특징적인 조직학적 소견은 원형의 뚜렷한 핵을 보이면서 과립성 및 호산구성 세포질이 풍부한 형태를 나타내는 것으로 알려져 있다. 아포크린 선암의 진단 기준은 아직까지는 적립되어 있지는 않다. 여러 연구에서는 본 연구에서와 같이 종양세포의 90% 이상에서 아포크린 세포가 보인 경우를 아포크린 선암으로 정의하였으나, (6-9) Japaze 등(5)은

75% 이상에서 아포크린 세포가 보일 경우를 아포크린 선암으로 정의하기도 하였다. 병리 검사는 일반적으로 헤마톡실린-에오신 염색을 시행하여 검사하고 있다. 또한 아포크린 선암의 기능적 표지자라고 알려져 있는 gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15)를 면역 조직 화학적 방법으로 검사하여 진단할 수도 있다고 한다.(10-12) 그러나 Honma 등(9)의 연구에서는 크기가 큰 아포크린 선암에서는 GCDFP-15 양성률이 낮아 GCDFP-15 양성이 아포크린 선암의 명확한 표지자라고 할 수 없다고 보고 하였다.

아포크린 선암의 주 발생 연령은 Abati 등(13)은 평균 55세로 보고하고 있고, d'Amore 등(14)은 그 발생 연령이 일반 유방암과 차이가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 환자의 평균 연령이 52.8세로 조사되었는데 한국 여성의 유방암 발생 평균 연령인 47세와 비교 시 한국 여성의 경우에는 아포크린 선암이 통상의 유방암보다 더 고령에서 발생한다고 할 수 있다.(15)

일반적으로 종양의 크기와 액와부 림프절 전이는 통상의 침습적 유방암과 차이가 없다고 보고되고 있는데, (13,14) 한국인 유방암에서는 T1 종양이 47.3%로 가장 많은 것으로 조사되었고 림프절 전이 상태도 N0 (65.1%)가 가장 많았다고 보고되었다.(15) 본 연구에서는 종양의 크기가 평균 2.1 cm였고 그 중 T1 종양은 57.1%로 조사되었고 액와부 림프절 N0는 88.8%로 조사되어 오히려 통상의 유방암보다 더 조기 유방암이 많은 것으로 조사되었다.

아포크린 선암의 에스트로겐 수용체나 프로게스테론 수용체 발현이 통상의 유방암보다 낮다고 알려져 있다.(16-20) 본 연구에서는 3예(16.7%)의 환자에서만 에스트로겐 수용체 양성이었으며 프로게스테론 수용체는 6예(31.3%)에서 양성으로 나타나 역시 한국 유방암 통계와 비교해보면 통상의 유방암의 경우 에스트로겐 수용체 양성인 경우가 60.6%, 프로게스테론 수용체 양성인 경우가 53.7%로 발표되어 아포크린 선암과 통상의 유방암 사이에 호르몬 수용체 발현이 다를 수 있다.(15) 반면 아포크린 선암은 안드로겐 수용체 발현이 높은 것으로 보고되는데 아직까지는 그에 대한 유의성이나 임상적 중요성에 대한 연구가 없다. 본 연구에서도 이에 대한 조사는 시행되지 못했으며 추후 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.(20,21)

HER-2 발현율은 35.3%에서 양성을 보이는 것으로 조사되었는데 Matsuo 등(22)의 연구에서도 아포크린 선암에서 33%의 HER-2 양성률을 보고하였다. 따라서 일반적으로 20-30%의 HER-2 양성률을 보이는 통상의 유방암과 비슷한 HER-2 발현율을 보인다고 할 수 있다.

본 연구의 19예의 아포크린 선암의 환자는 모두 그 병기와 생물학적 표지자의 양성 유무에 따라 통상의 유방암 표준치료 지침에 맞는 수술 및 수술 후 항암 요법 및 방사선 요법을 시행받았다. 아

직까지 아포크린 선암의 표준 항암요법에 대한 연구는 미비한 실정이며, 다만 아포크린 선암에서 에스트로겐 수용체 음성이 많아 주로 내분비 요법보다는 항암 화학 요법이 많이 시행되고 있다. 항암제 또한 일반적 유방암에 사용하는 항암제가 주로 사용되며 방사선 요법에 대한 연구는 미비하다.

아포크린 선암의 예후는 통상의 유방암과 비슷하다고 알려져 있다.(13,23) 일반적으로 아포크린 선암의 예후는 통상의 유방암과 같이 종양의 크기나 림프절 전이 등의 병리학적 인자로 그 예후를 판단하고 있다. 그러나 Japaze 등(5)의 연구에서는 아포크린 선암이 고분화 유관암보다 비교적 덜 공격적인 성향을 보인다고 보고하고 아포크린 선암을 통상의 유방암과 다른 암종으로 분류할 것을 주장하였다. 본 연구에서도 평균 추적기간이 35.4개월이었는데 19예 전 환자에서 국소 재발, 전신 재발 및 사망은 없었다. 따라서 앞에서도 언급하였듯이 아포크린 선암의 경우 통상의 유방암의 예후 인자인 호르몬 수용체 발현에 있어서 낮은 호르몬 수용체 발현율을 보임에도 그 예후가 나쁘지 않다는 것은 아포크린 선암이 통상의 유방암과는 다른 임상병리학적 특성을 갖고 있다고 생각된다.

본 연구는 유방의 아포크린 선암의 임상 병리학적 특징을 살펴보고 통상의 유방암의 특성과 다른지 알아보고자 하였다. 따라서 본 연구 기관의 침윤성 관암종을 분석하여 두 암종 간의 차이를 비교하였더라면 더욱 더 좋은 결과를 보였을 것이라고 생각되며 이 점이 본 연구의 제한점이라고 할 수 있다.

## 결론

본 연구의 결과에 의하면 유방의 아포크린 선암은 기 알려진 통상의 한국 유방암 환자군보다 더 고연령에서 발생하고, 에스트로겐, 프로게스테론 호르몬 수용체 발현율이 낮은 것으로 조사되었고, HER-2 양성 발현율은 다른 연구들과 비슷한 수준으로 조사되었다. 향후 더 많은 증례 및 대조군과의 비교 분석이 필요하지만 호르몬 수용체의 양성률이 낮음에도 불구하고 추적기간 동안 전 환자에서 재발 및 사망이 없는 것은 아포크린 선암이 통상의 유방암과는 다른 임상적 특성을 갖고 있음을 시사하는 소견으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Azzopardi JG. Problems in breast pathology, Major problems in pathology. 11th ed. London: WB Saunders;1979.
2. Jung KH, Lee US, Bae JW, Koo BH. Apocrine carcinoma of the breast: the report of 2 cases. J Korean Surgical Soc 1997;52:755-9.



3. Shin YD, Ko YG, Park HC, Koh SH, Yoon C. Three cases of apocrine carcinoma. *J Korean Surgical Soc* 1996;50:602-7.
4. Tanaka K, Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe K. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. *Breast J* 2008;14:164-8.
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. Frable WJ, Kay S. Carcinoma of the breast. Histologic and clinical features of apocrine tumors. *Cancer* 1968;21:756-63.
7. Tavassoli FA, Devilee D. World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. 1st ed. Lyon: IARC Press; 2003.
8. Tavassoli FA, Norris HJ. Intraductal apocrine carcinoma: a clinicopathologic study of 37 cases. *Mod Pathol* 1994;7:813-8.
9. Honma N, Takubo K, Akiyama F, Sawabe M, Arai T, Younes M, et al. Expression of GCDFP-15 and AR decreases in larger or node-positive apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology* 2005;47:195-201.
10. Mazoujian G, Pinkus GS, Davis S, Haagensen DE Jr. Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast. A marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. *Am J Pathol* 1983;110:105-12.
11. Mazoujian G, Bodian C, Haagensen DE Jr, Haagensen CD. Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas. Relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer* 1989;63:2156-61.
12. 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.
13. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol* 1990;94:371-7.
14. 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.
15. Jeong J. Nationwide Korean breast cancer data of 2004 using breast cancer registration program. the Korean Breast Cancer Society. *J Breast Cancer* 2006;9:151-61.
16. Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty KS Jr. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer* 1980;46:2463-71.
17. Matsuo K, Fukutomi T, Tsuda H, Kanai Y, Tanaka SA, Nanasawa T. Apocrine Carcinoma of the Breast: clinicopathological analysis and histological subclassification of 12 cases. *Breast Cancer* 1998;5:279-84.
18. Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, Esaki Y, Sawabe M, Arai T, et al. Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. *Histopathology* 2003;42:120-7.
19. Leal C, Henrique R, Monteiro P, Lopes C, Bento MJ, De Sousa CP, et al. Apocrine ductal carcinoma in situ of the breast: histologic classification and expression of biologic markers. *Hum Pathol* 2001;32:487-93.
20. Gatalica Z. Immunohistochemical analysis of apocrine breast lesions. Consistent over-expression of androgen receptor accompanied by the loss of estrogen and progesterone receptors in apocrine metaplasia and apocrine carcinoma in situ. *Pathol Res Pract* 1997;193:753-8.
21. Shim HS, Jung WH, Kim H, Park K, Cho NH. Expression of androgen receptors and inhibin/activin alpha and betaA subunits in breast apocrine lesions. *APMIS* 2006;114:352-8.
22. Matsuo K, Fukutomi T, Hasegawa T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Tsuda H. Histological and immunohistochemical analysis of apocrine breast carcinoma. *Breast Cancer* 2002;9:43-9.
23. Takeuchi H, Tsuji K, Ueo H, Kano T, Maehara Y. Clinicopathological feature and long-term prognosis of apocrine carcinoma of the breast in Japanese women. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:49-54.