

화생성 유방암의 임상 및 병리학적 특성

서울대학교 의과대학 외과학교실

김성원 · 강희준 · 윤여규 · 오승근 · 최국진 · 노동영

The Clinicopathologic Characteristics of Metaplastic Carcinomas of the Breast

Sung-Won Kim, M.D., Hee Joon Kang, M.D., Yeo-Kyu Youn, M.D., Seung Keun Oh, M.D., Kuk Jin Choe, M.D. and Dong-Young Noh, M.D.

Purpose: Metaplastic carcinomas of the breast (MpC) are rare disease with little information. The goal of this study is to describe the clinicopathologic characteristics of MpC and to compare the prognosis of MpC with that of infiltrating ductal carcinoma (IDC).

Methods: Twenty-three patients who underwent surgery due to MpC at Seoul National University Hospital between May 1982 and February 2000 were retrospectively analyzed on the basis of medical records and pathologic reports.

Results: All patients were females and the mean age was 47.3 years. The mean tumor size was 4.0 cm (range 1.0~11.0 cm). Twenty-one patients were treated with mastectomy and the remaining 2 patients were treated with lumpectomy. Four patients had metastatic disease at presentation. Lymph node metastases were detected in 6 of 21 (28.6%) patients who underwent axillary dissection. Two of 11 patients (18.2%) were positive for ER and one of 10 patients (10.0%) was positive for PgR. Follow-up was possible for thirteen patients. The overall 5 and 10-year survival rates were 66.7% and 35.6%, respectively. Additionally, the 5 and 10-year disease-free survival rates were 63.3% and 33.8%, respectively. When comparing against the control patients with IDC, the group with MpC tended to have a more unfavorable prognosis. However, this data was not statistically significant.

Conclusion: Although MpC showed less frequent lymph node metastasis, the overall and disease-free survival rates of MpC patients was not better than IDC patients. Therefore patients with MpC require closer follow-up for disease recurrence. (J Korean Surg Soc 2001;60:251-255)

Key Words: Metaplastic carcinoma, Breast, Prognosis

중심 단어: 화생성암, 유방, 예후

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

화생성 유방암은 전체 유방암의 5%에도 미치지 못하는 드문 암으로, 형태학적으로는 이질적인 종류의 침윤성 암으로 이루어져 있다.(1) 화생성 유방암에서 종괴를 이루는 세포는 유관상피세포(glandular epithelial cell)에서 분화된 다른 종류의 세포로, 크게 비유관성 상피세포 유형과 간엽세포 유형으로 나눌 수 있다. 편평상피세포가 나타나는 경우가 전자에 해당되며(Fig. 1), 방추세포, 연골세포, 골세포 등이 나타나는 경우가 후자에 해당한다(Fig. 2).(2) 화생성 유방암은 드물고, 보통의 유방암과는 다르게 보이기 때문에 그 분류도 상당히 다양하다. 하지만, 화생성 유방암으로 진단하기 위해서는 명백한 암이 편평상피세포, 방추세포 혹은 골이나 연골과 같은 이질적인 요소를 포함한

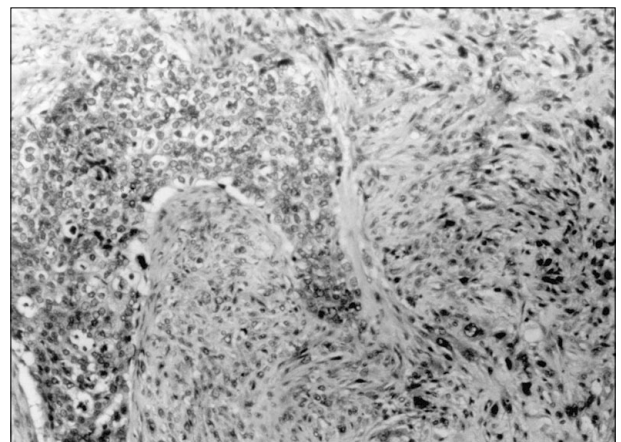


Fig. 1. Poorly differentiated carcinoma with traces of squamous metaplasia giving rise to spindle cell component (H&E stain, ×100).

책임저자 : 노동영, 서울시 중로구 연건동 28번지

☎ 110-744, 서울대학교병원 일반외과

Tel: 02-760-2921, Fax: 02-766-3975

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

접수일 : 2001년 1월 8일, 게재승인일 : 2001년 1월 30일

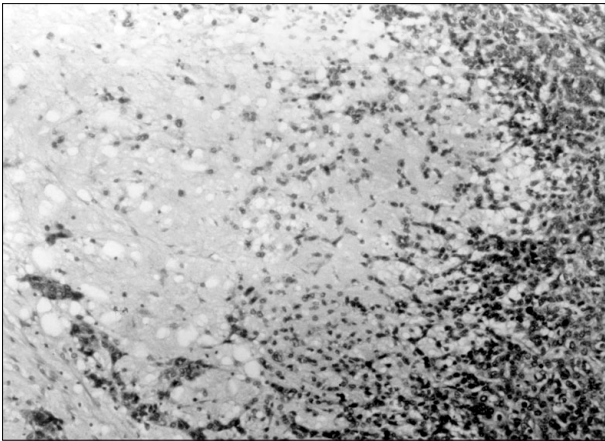


Fig. 2. Junction between poorly differentiated carcinoma arranged in lobulated fashion around the periphery of areas exhibiting chondromyxoid metaplasia (H&E stain, $\times 100$).

육종과 같은 성장 양상을 보이는 세포들로 이루어져 있어야 한다.(3,4) 이 중 가장 흔하게 나타나는 요소는 연골 또는 골이며,(5,6) 이 요소들은 양성으로 나타날 수도 있으며, 악성으로 나타날 수도 있다. 하지만, 어떤 기전에 의해서 유관세포가 간엽세포 표현형으로 전환되는 지는 현재까지 알려진 바가 없다. 화생성 유방암은, 많은 자료가 존재하지는 않지만, 현재까지 밝혀진 결과에 의하면 평균 연령, 종괴의 위치, 종괴가 발견되는 방법 등은 침윤성 유방암의 그것과 큰 차이가 없는 것으로 보인다.(3,7) 한 연구에 의하면 침윤성 유방암보다는 보통 큰 종괴로 발견된다고 보고하고 있고,(8) 액와림프절 전이의 경우 보통 6%에서 54%까지 보고하고 있다.(3,5,9) 화생성 유방암 환자의 생존율에 관한 자료는 일단 그 수가 적고, 각각의 저자가 사용한 진단 기준이 다양하다는 점에서 일반적인 결론을 내리기는 쉽지 않지만, 적게는 38%에서 많게는 86%까지 전체 생존율을 보고하고 있다.(3,5,7-9) Chhieng등(8)에 의하면 32명의 화생성 유방암 환자를 대상으로 연구한 결과 대조군으로 사용한 침윤성 유방암 환자에 비해서 5년 전체 생존율이 다소 좋은 것으로 보고하였지만, 통계적인 유의성은 없었다. 국내에서의 화생성 유방암에 관한 보고는 증례 보고 수준이어서,(10-12) 한국인의 화생성 유방암에 관한 고유한 특성에 관한 연구는 전무한 것이 현실이다.

저자들은 본 연구를 통하여 한국에서는 비교적 자료가 드문 화생성 유방암 환자를 대상으로 임상 및 병리학적 특성을 조사하고 생존율을 산출하고자 한다. 또한, 화생성 유방암 환자의 특성 및 생존율을 침윤성 유방암 환자と比較하여, 향후 화생성 유방암 환자의 치료에 지침이 되고자 한다.

방 법

1982년 5월부터 2000년 2월까지 서울대학교병원 일반외과에서 유방암으로 수술 받은 23명의 화생성 유방암 환자를 대상으로 의무기록과 병리학적 결과보고서를 이용하여 후향적 연구를 시행하였다. 중간 관찰 기간은 46개월로 적게는 3개월에서 길게는 133개월에 걸쳐서 분포하였다. 통계적 처리에는 SPSS 9.0을 이용하였다. 나이와 종괴의 크기와 같은 연속변수의 비교는 student's t-test를 시행하였고, 비연속변수의 비교에는 chi-square test를 시행하였다. 생존율 분석과 비교에는 Kaplan-Meier법과 log-rank법을 사용하였다. P-value가 0.05 미만일 경우 통계학적으로 의미 있는 값으로 선택하였고, 0.1 미만까지는 경계적 유의성(marginal significance)으로 해석하였고, 0.1 이상은 통계적인 유의성이 없는 것으로 분류하였다.

결 과

1) 임상 및 병리학적 특성 비교(Table 1)

수술을 시행한 화생성 유방암 환자를 대상으로 임상 및 병리학적 특성을 산출하고, 침윤성 유방암 환자와 그 특성을 비교하였다. 23명의 화생성 유방암 환자가 연구에 포함되었고, 이들은 모두 여성이었다. 같은 시기에 수술한 총 유방암 환자는 2,896명으로, 화생성 유방암의 빈도는 0.8%에 불과하였다. 평균 나이는 47.3세로 침윤성 유방암 환자의 그것과는 통계학적으로 차이가 없었다. 유방암 종괴의 좌우 위치에 대해서는 화생성 유방암의 경우 우측 유방에 69.6%로 침윤성 유방암에 비해서는 좀 더 우측에 많이 생기는 경향을 보이고 있으나, 통계학적인 유의성은 없었다. 양측성 유방암은 23예 중 한 예도 없었으며, 다발성 종괴의 경우 한 예에 불과하였다. 이 두 특성은 침윤성 유방암의 그것과는 통계적 유의성은 없었다. 유방 내에 생기는 종괴의 위치는 화생성 유방암의 경우 침윤성 유방암과 마찬가지로 상외측에서 발견되는 경우가 44.4%로 가장 많았고, 침윤성 유방암의 경우와 거의 유사한 분포를 보이고 있다. 수술 방법에 있어서도, 유방 보존술이 2예, 변형근치 유방 절제술이 21예로 침윤성 유방암의 치료 경향과는 차이가 없었다. 화생성 유방암의 평균 종괴의 크기는 4.0 cm로 작게는 1.0 cm에서 크게는 11.0 cm까지 분포하였다. 침윤성 유방암의 경우 평균 크기가 3.0 cm인 것과 비교해 보면, 화생성 유방암의 경우 종괴의 크기가 더 크다는 것을 확인할 수 있었고, 이는 통계적 유의성이 있었다($p=0.027$). 림프절 전이는 화생성 유방암에서 좀 더 낮게 관찰되었는데, 화생성 유방암의 경우 28.6%에서 림프절 전이가 확인되었고, 침윤성 유방암의 경우 49.5%에서 림프절 전이가 확인되었다. 이 차이는 통계학적으로는

Table 1. Distribution of clinicopathologic characteristics

	MpC n (%)	IDC n (%)	p-value
Age (years)	47.3±7.3	46.9±10.4	NS
Location (Rt.)	16/23 (69.6)	1184/2383 (49.7)	NS
Bilateral cancer	0/23 (0)	46/2291 (2.0)	NS
Multiple tumor	1/23 (4.3)	78/2369 (3.3)	NS
Location			NS
UOQ	8/23 (44.4)	1167/2249 (51.9)	
UIQ	3/23 (16.7)	427/2249 (19.0)	
LOQ	3/23 (16.7)	235/2249 (10.4)	
LIQ	1/23 (5.6)	142/2249 (6.3)	
Central	3/23 (16.7)	217/2249 (9.6)	
Surgery			NS
Lumpectomy	2/23 (8.6)	320/2423 (13.2)	
Mastectomy	21/23 (91.4)	2103/2423 (86.8)	
Tumor size (cm)	4.0±2.4	3.0±2.0	0.027
LN metastasis+	6/21 (28.6)	1192/2406 (49.5)	0.056
Distant metastasis+	4/23 (17.4)	143/2450 (5.9)	0.063
Stage			0.046
I	2/23 (8.7)	548/2426 (22.6)	
II	15/23 (65.2)	1411/2426 (58.2)	
III	2/23 (8.7)	325/2426 (13.4)	
IV	4/23 (17.4)	142/2426 (5.9)	
ER+	2/11 (18.2)	649/1312 (49.5)	0.039
PR+	1/10 (10.0)	528/1183 (44.6)	0.028

MpC = metaplastic carcinomas of the breast; IDC = infiltrating ductal carcinoma; n = number; NS = not significant; UOQ = upper outer quadrant; UIQ = upper inner quadrant; LOQ = lower outer quadrant; LIQ = lower inner quadrant; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor.

경계적 유의성이었다(p=0.056). 진단 시점에서 원격전이 유무는 화생성 유방암에서 좀 더 많이 발견되었다. 화생성 유방암의 경우 17.4%에서 원격전이가 있었고, 침윤성 유방암의 경우 5.9%에서 원격전이가 발견되었다. 이 결과는 통계적으로는 경계적 유의성을 보여 주고 있다(p=0.063). UICC-TNM 분류에 따라 병기를 구분하여 보았을 때, 화생성 유방암은 침윤성 유방암에 비해서 I기 유방암이 상대적으로 적게 발견되고, 진행된 유방암이 발견될 확률이 높았으며, 이는 통계적 유의성이 있었다(p=0.046). 호르몬 수용체에 관한 조사를 실시하였을 때, 에스트로겐 수용체 결과가 확인된 예는 11예로 이 중 2예(18.2%)에서 양성으로 판독되었다. 침윤성 유방암의 경우 49.5%에서 에스트로겐 수용체가 양성인 경우와 비교하면, 이는 상당히 낮은 빈도로 통계적 유의성도 있었다(p=0.039). 프로게스테론 수용체 결과가 있는 경우는 10예로 이 중 1예(10.0%)

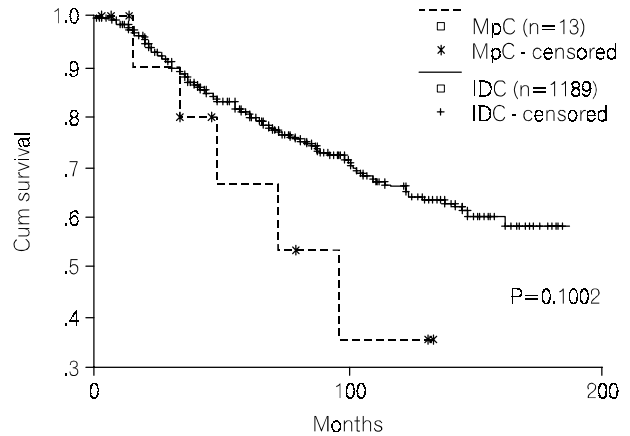


Fig. 3. Comparison of overall survival rates of MpC and IDC. The overall survival rates of MpC is not better than that of IDC, but this difference is statistically insignificant. MpC = metaplastic carcinoma of the breast; IDC = infiltrating ductal carcinoma of the breast.

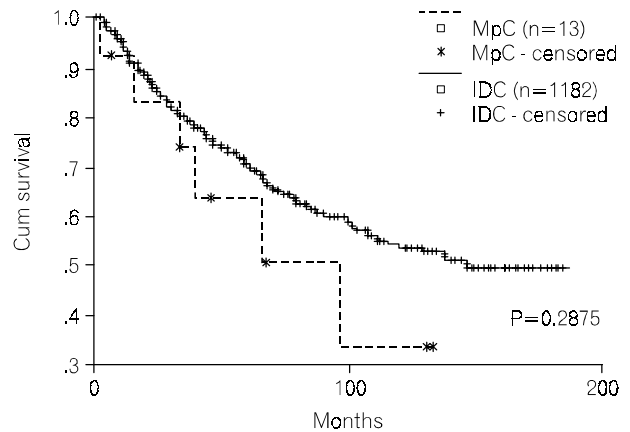


Fig. 4. Comparison of disease-free survival rates of MpC and IDC. The disease-free survival rates of MpC is not better than that of IDC, but this difference is statistically insignificant. MpC = metaplastic carcinoma of the breast; IDC = infiltrating ductal carcinoma of the breast.

에서 양성으로 판독되었다. 침윤성 유방암의 경우 44.6%에서 프로게스테론 수용체가 양성인 경우와 비교하면 매우 낮은 빈도로 이 역시 통계적 유의성이 있었다(p=0.028).

2) 생존을 비교(Fig. 3, 4)

화생성 유방암 환자 중 13명에서 추적관찰이 가능했다. 이 환자들의 생존율을 산출하였고, 이를 침윤성 유방암 환자와 비교하였다. 화생성 유방암 환자의 5년 및 10년 전체 생존율은 각각 66.7%와 35.6%였다. 침윤성 유방암 환자보다는 좋지 않은 경향을 보이고는 있으나, 통계적 유의성은 없었다. 병기별로 계층화하여 비교하려 하였으나,

환자의 수가 워낙 작아서 비교가 불가능하였다. 화생성 유방암 환자의 5년 및 10년 무병 생존율을 산출해 보면, 각각 63.3%와 33.8%로 침윤성 유방암 환자의 경우보다 좋지 않은 경향을 보이고 있으나, 통계적 유의성은 없었다. 이 역시 병기별로 계층화하여 비교는 불가능하였다.

고 찰

화생성 유방암의 기원에 관한 연구는 계속 진행 중이나, 아직까지 정확히 알려진 기전은 없다. 화생성 유방암은 유방 암육종(carcinosarcoma of the breast)으로 표현되기도 하는데, 이는 암종과 육종이 각각 동시에 자란 결과로 결국 두 종류의 암의 충돌에 의해 화생성 유방암이 형성되었다는 것을 의미한다.(13) 실제로 상피 세포 및 간엽세포를 나타내는 여러 항체를 이용하여 면역조직화학 염색을 시행해 보면, 두 종류의 항체에 모두 염색이 되는 것을 볼 수 있어서, 화생성 유방암이 두 종류의 세포에서 기원했다는 것을 확인할 수 있다.(4,14-16) 화생성 유방암의 비정상적인 분화와 관련 있는 유전자로 연구된 것은 인간의 암에서 가장 변이의 빈도가 높은 p53 유전자를 들 수 있다. Costa등(17)은 여성의 성기에 생긴 암육종을 대상으로 암종과 육종 부위에서 각각 80% 이상에서 p53 단백질이 과발현됨을 발견하고 p53 유전자가 암육종으로 분화하게 되는 과정에서 중요한 역할을 하게 될 것임을 주장하였지만, 그 인과관계가 정확히 밝혀지지 않은 상태이다.

화생성 유방암의 빈도는 보통 5%에 미치지 못하는 것으로 알려져 있다.(1) 본 저자들의 자료에서는 0.8%에 불과한 것으로 밝혀졌다. 서양의 보고에 비해서는 낮은 빈도를 보이고 있다. 50세 이상의 여성에서 주로 생기는 것으로 알려져 있고,(3,7) 본 연구의 경우도 평균 47.3세로 다른 연구의 결과와 큰 차이는 없었다. 종괴의 크기를 비교해 보았을 때, 화생성 유방암의 경우 4.0 cm으로 침윤성 유방암보다는 통계적으로 큰 종괴로 나타남을 볼 수 있다. 이 결과는 다른 논문과도 유사하다.(8) 화생성 유방암에서 림프절 전이의 빈도는 6%에서 54%까지 보고하고 있다.(3,5,9) 본 연구에 의하면 화생성 유방암에서 림프절 전이의 빈도는 28.6%로 침윤성 유방암보다는 그 빈도가 낮은 것으로 밝혀졌다. 다른 여러 연구에서도 화생성 유방암 환자에서 림프절 전이의 빈도는 침윤성 유방암보다는 낮게 나타나고 있다. Oberman등(3)은 화생성 유방암 환자에서 림프절 전이의 빈도는 낮으나, 5년 무병 생존율은 좋지 않음을 보고하면서, 침윤성 유방암과는 달리 화생성 유방암에서 액와림프절의 전이는 예후와 큰 연관성이 없음을 주장하였다. 하지만, 또 다른 해석도 있어서 Chao등(18)은 진단 시 액와림프절 전이는 예후와 깊은 상관관계가 있음을 증명하기도 했다. 진단 시점에서 원격 전이의 유무는 화생성 유방암의 17.4%에서 발견되었다. 침윤성

유방암의 경우 원격전이의 빈도가 5.9%인 것에 비하면 상당히 높은 수준으로, 이는 화생성 유방암의 경우 림프절 전이의 빈도가 낮으나 생존율이 침윤성 유방암에 비해서 좋지 않은 이유에 대한 설명이 될 수 있을 것이다. 화생성 유방암에서 호르몬 수용체가 양성인 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다. Oberman등(3)은 29명의 환자를 대상으로 한 연구에서 단 한 예도 호르몬 수용체가 발견되지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서도 에스트로겐 수용체의 경우 18.2%, 프로게스테론 수용체의 경우 10.0%로 침윤성 유방암에 비해서는 그 빈도가 매우 낮았다. 그 이유로 화생성 유방암의 경우 특징적으로 미분화성 요소가 많이 포함되어 있다는 사실을 들 수 있다.(19) 호르몬 수용체에 대한 양성률이 상대적으로 낮다는 것은 보조 항암요법으로 호르몬 치료에 대한 효과가 상대적으로 떨어진다는 것을 의미한다.

화생성 유방암 환자의 예후와 관련된 보고는 서로 상충되는 면이 없지 않다. Chao등(18)은 화생성 유방암이 침윤성 유방암에 비해서 예후가 좋지 않다고 보고하고 있는 반면, Chhieng등(8)은 오히려 화생성 유방암의 경우가 예후가 더 좋다고 보고하고 있다. 본 저자들의 연구 결과에 의하면, 화생성 유방암의 경우 침윤성 유방암보다 예후가 좋지 않은 경향을 보이고는 있으나 통계학적 유의성은 없었다. 하지만, 여러 자료들에 포함된 환자의 수가 너무 적고, 추적 관찰 기간이 각각의 연구마다 다르며, 치료 방법이 연구자들마다 상이하다는 점으로 인해서 일반적인 결론을 내릴 수는 없다. 본 연구에서도 환자의 수가 적은 관계로 병기별 계층화에 의한 통계분석은 불가능하였다.

이상의 결과를 종합해 보면, 화생성 유방암은 침윤성 유방암에 비해서 림프절 전이의 빈도는 드물지만, 진단 시 종괴의 크기가 크고, 원격 전이의 빈도가 높아서 병기가 상대적으로 높으며, 호르몬 수용체가 양성인 경우가 드문 암임을 확인할 수 있었다. 하지만, 생존율에 있어서는 성급히 결론을 내리기는 어려우나, 침윤성 유방암과 큰 차이가 없음을 알 수 있었고, 치료는 진단 시 병기에 근거하여 침윤성 유방암의 치료 방침을 따르는 데 큰 무리가 없음을 유추해 낼 수 있었다.

결 론

화생성 유방암은 총 유방암의 1%에도 미치지 못하는 매우 드문 유방암으로 침윤성 유방암에 비해서 림프절 전이는 비교적 적게 일어나지만, 종괴의 크기가 크고 진단 시 원격전이의 빈도는 더 많은 것으로 확인되었다. 특히 호르몬 수용체의 경우 침윤성 유방암에 비해서 매우 낮은 빈도로 존재하였다. 화생성 유방암 환자의 전체 생존율과 무병 생존율은 침윤성 유방암보다 좋지 않은 경향을 보이고는 있지만, 이는 통계적 유의성은 없었다. 이상의 결과

를 종합해 보면, 화생성 유방암 환자는 비록 림프절 전이가 없다고 해도 재발의 위험성이 높으므로 세심한 추적 관찰이 필요하다. 하지만, 전체적인 치료 방침을 결정하는데 있어서 진단 시 환자의 병기에 근거하여 침윤성 유방암의 그것을 사용하는 데는 큰 무리가 없을 듯 하다.

REFERENCES

- 1) Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the Mammary Gland. 3rd ed. Fascicle 7. Washington, DC: American Registry of Pathology AFIP; 1993.
- 2) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Disease of the Breast. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.440-3.
- 3) Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 29 patients. *Am J Surg Pathol* 1987;11: 918-29.
- 4) Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinoma of the breast: I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol* 1989;20:628-35.
- 5) Huvos AG, Lucas JC, Foote FW. Metaplastic carcinoma of the breast. *NY State J Med* 1973;73:1078-82.
- 6) Kahn LB, Uys CJ, Dale J, Rutherford S. Carcinoma of the breast with metaplasia to chondrosarcoma: a light and electron microscopic study. *Histopathology* 1978;2:93-106.
- 7) Kaufman MW, Marti JR, Gallagher HS, Hoehn JL. Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. *Cancer* 1984; 53:1908-17.
- 8) Chhieng C, Cranor ML, Lesser ME, Rosen PP. Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous elements. *Am J Surg Pathol* 1998;22:188-94.
- 9) Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinoma of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1990; 65:272-6.
- 10) Lee KG, Lee KM, Yun KJ. Primary squamous cell carcinoma of the breast. *J Korean Cancer Assoc* 1997;29:1114-8.
- 11) Cha ES, Park YH, Shinn KS, Yoo JY, Jeon JS. Metaplastic carcinoma of the breast: A case report. *J Korean Radiol Soc* 1998;39:1021-4.
- 12) Kim HJ, Park AY, Kim DW, Lee DW, Kwon KH. Fine needle aspiration cytology of matrix producing carcinoma of the breast - A case report. *Korean J Cytopathol* 1997;8:174-8.
- 13) Harris M, Persaud V. Carcinosarcoma of the breast. *J Pathol* 1974;112:99-105.
- 14) Eusebi V, Cattani MG, Ceccarelli C. Sarcomatoid carcinomas of the breast: an immunohistochemical study of 14 cases. *Prog Surg Pathol* 1989;10:83-99.
- 15) Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Carcinosarcoma *Cancer* 1989;64:1490-9.
- 16) Weidner N. Sarcomatoid carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1987;351-8.
- 17) Costa MJ, Vogelsang J, Young LJT. p53 gene mutation in female genital tract carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors): a clinicopathologic study of 74 cases. *Mod Pathol* 1994;7:619-27.
- 18) Chao TC, Wang CS, Chen SC, Chen MF. Metaplastic carcinomas of the breast. *J Surg Oncol* 1999;71:220-5.
- 19) Lesser ML, Rosen PP, Senie RT, Duthie K, Menendez-Botet C, Schwartz MK. Estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma: correlations with epidemiology and pathology. *Cancer* 1981;48:299-309.