

## 유방의 화생성 편평세포암종

가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 외과학교실 및 <sup>1</sup>임상병리학교실

최승혜 · 성준경 · 박종경 · 윤상섭 · 이 성 · 민기옥<sup>1</sup>

### Metaplastic Squamous Cell Carcinoma of the Breast

Seung Hye Choi, M.D., Joon Kyoung Sung, M.D., Jong Kyung Park, M.D., Sang Seob Yun, M.D., Seong Lee, M.D. and Ki Ouk Min, M.D.<sup>1</sup>

Metaplastic carcinomas of the breast are very rare malignancy and accounts for less than 1% of all mammary tumors. Metaplastic breast cancers are a highly heterogeneous group of neoplasms, where an adenocarcinoma is found to co-exist with an admixture of spindle, squamous and chondroid or bone-forming neoplastic cells. The degree of differentiation of metaplastic cells is also quite variable. Due to the rarity and highly heterogeneous nature of metaplastic breast cancer, there has been controversy regarding the nomenclature and classification of these neoplasms. Also there is little information on the treatment and prognosis of metaplastic breast cancer in the literature. A 75-year old woman presented with a rapidly-growing huge mass in the outer upper quadrant of her left breast of 5 months duration. The mass was a metaplastic squamous breast cancer. We report this case with a review of the literature. (*J Korean Surg Soc* 2003;64:170-174)

**Key Words:** Metaplastic carcinoma, Squamous cell carcinoma, Breast

**중심 단어:** 화생성 암종, 편평세포암종, 유방

Department of Surgery and <sup>1</sup>Clinical Pathology, St. Paul's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

책임저자 : 이 성, 서울시 동대문구 전농동 620-56

☎ 130-020, 가톨릭대학교 의과대학

성바오로병원 외과학교실

Tel: 02-958-2135, 2462, Fax: 02-958-2136

E-mail: slee53@catholic.ac.kr

접수일 : 2002년 10월 18일, 게재승인일 : 2002년 10월 29일

### 서 론

화생(metaplasia)이란 조직의 성숙세포가 그 조직에서는 정상이 아닌 다른 형태로 변화되는 것으로 화생성 암종(metaplastic carcinoma)은 선암(adenocarcinoma)에 방추형(spindle), 편평 상피형(squamous), 골성(osseous) 혹은 연골성(chondroid)으로 분화된 조직들이 혼합되어 나타나는 매우 다양한 조직학적 특징을 보이는 이형성(heterogeneous)의 암종이다.(1) 유방에 발생하는 화생성 암종도 선암과 더불어 분화 정도는 다양하지만 상피 세포 혹은 간엽 세포군(mesenchymal cell population)을 포함한 다양한 조직학적 구성을 갖는 암종이다.(2) 화생성 유방암은 전체 유방암의 1% 미만을 차지하는 드문 암종이며, 매우 다양한 조직학적 특징을 갖기 때문에 명명하거나 분류하는 데 있어서 논란이 있다. 화생성 유방암중 편평화분화는 가장 흔히 볼 수 있는 화생화 변화로 성숙한 각질화된 조직을 보이기도 하지만 대부분은 조직학적으로 덜 분화된 상피조직을 보인다.(3) 또한 화생성 유방암은 드물게 나타나는 암종이기 때문에 항암 요법이나 호르몬 요법에 대한 치료 지침이나 효과는 물론 예후에 대해서도 충분히 밝혀져 있지 않다.(2) 저자들은 화생성 유방암 중에서 편평세포 암종에 대한 치료를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**연령 및 성별:** 75세 여자

**주 소:** 좌측 유방 상 외측의 종괴

**현병력:** 내원 약 5개월 전부터 좌측 유방의 상외측에 무통성의 종괴가 축지되었는데 특별한 치료 없이 지내다가 종괴가 빠르게 성장하여 피부를 침범하여 피부궤양을 일으켜 외래를 경유하여 입원하였다.

**과거력 및 가족력:** 4년 전부터 고혈압이 있어 약물 요법 중이었고, 가족력에서 특이 소견은 없었다.

**이학적 검사 소견:** 환자의 활력 증후는 정상이었으나, 약간 창백해 보이면서 마른 체형이었다. 좌측 유방에 쉽게 출혈하는 피부 궤양을 동반한 종괴가 있어 압박 치료를 하였다. 종괴의 크기는 약 7 cm로 컸으며 표면은 다소 불규칙하

면서 주변 조직과 경계가 뚜렷하지는 않았으나 유동성이 있으면서 흉벽에 고정되어 있지 않았다. 유두는 종괴에 의해서 내측으로 밀려 있으면서 함몰되어 있었고, 종괴 위의 피부는 진갈색으로 변화되고 일부는 암의 침범으로 인한 궤양 때문에 출혈하고 있었다. 좌측 액와 부위에 촉지되는 림프절은 없었고, 그 외 이학적 소견은 정상이었다.

**검사실 소견:** 입원 시 검사한 말초 혈액 검사상 헤모글로빈 8.7 g/dl, 헤마토크리트 27.2%, 적혈구수  $3.14 \times 10^{12}$ 개/ $\text{mm}^3$ 로 빈혈 소견을 보였으나 그 외 소변 검사 및 간기능 검사를 포함한 혈액화학 검사 소견은 정상이었다. 종양 표지자인 CA15-3은 16.68 U/ml로 정상이었다.

**방사선 소견:** 입원 시 촬영한 흉부 X-선 사진에서는 폐 실질 내에 전이 등의 이상 소견은 없었으나 좌측 유방 부위에 종괴를 의심할 수 있는 음영 소견을 관찰할 수 있었다 (Fig. 1). 전이 여부를 알기 위해서 시행한 흉추 및 요추 X-선 촬영, 전신 골 동위원소 검사 및 간 초음파 검사는 모두 정상 소견으로 원격 전이는 없었다.

**입원 후 경과 및 수술 소견:** 입원 후 환자는 국소 진행형 유방암으로 의심되어 조직학적 확진을 위해 종괴를 절개 생검하였는데 편평상피 세포암으로 폐나 피부에서 발생한 암종으로 의심되었으나 흉부 X-선 사진상 폐 실질에는 병변이 없었고 종괴가 처음 발생할 때에는 유방 피부에서 나타난 것이 아니고 유방 피부 병변 없이 유방 실질 내에서 발생하여 빠르게 성장하면서 피부를 침범한 것으로 나타나서 일차적으로 유방에서 발생한 암종으로 진단하였다. 그러나 종괴의 궤양에서 출혈이 계속되어 유방 촬영은 시행하지 못하고 검사상 원격전이 소견이 없어 유두를 포함한 유방 절제술과 액와부위 광청술을 시행하였다. 수술 시 소견은 6×7 cm 크기의 종괴가 유방의 외측에 있었는데 피부는 물론 대흉근의 근막까지 침범하였으며, 액와 부위 림프

절의 종대는 관찰할 수 없었다. 수술 후 종괴를 절개한 단면에서 종괴는 유방 실질에 위치하면서 황백색의 암조직으로 부분적으로 출혈과 괴사를 보이는 불규칙적인 다발성의 소엽으로 나뉘어 있었다 (Fig. 2).

**병리 조직학적 소견:** 유방 절제술 후 조직 병리학적 소견상 종괴의 크기는 7×6 cm이었으며, 림프관과 피부의 침습은 있었으나 제거된 28개의 액와부 림프절에는 암세포의 전이 소견은 없어서 환자의 TNM 병기는 IIIB (T4bN0M0)였다. 조직 병리학적 소견에서 종괴를 구성하는 전체 조직의 성분이 폐 또는 자궁 경부에서 가장 흔하게 발생하는 중등

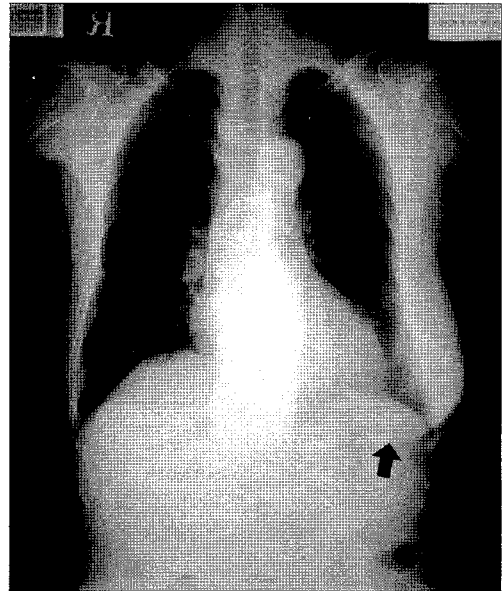


Fig. 1. The chest X-ray shows a huge mass shadow at the area of Lt breast (arrow).

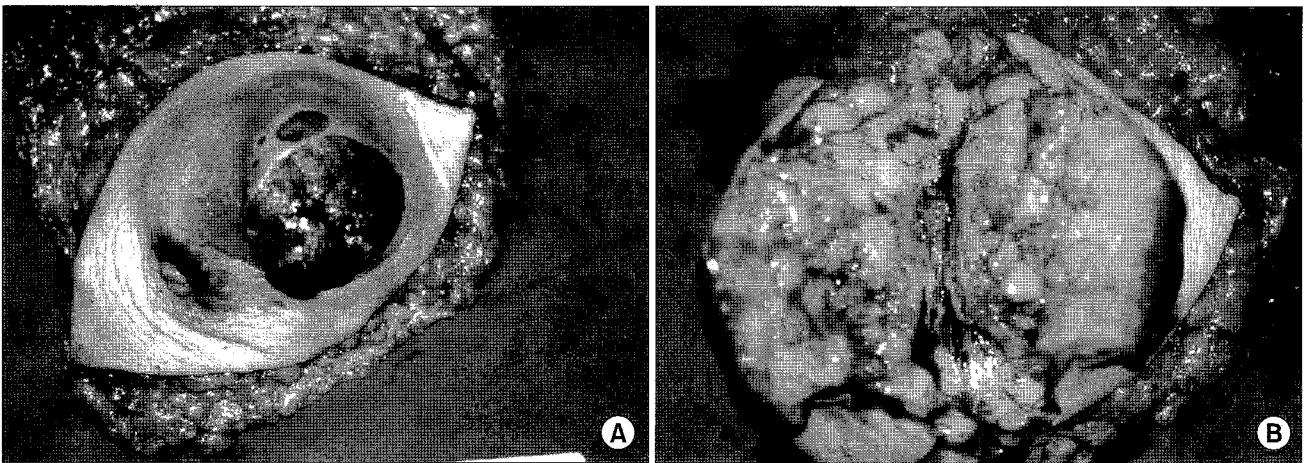


Fig. 2. Gross specimen after mastectomy shows a huge mass with ulceration and discoloration of skin at outer and upper quadrant of breast and retracted nipple (A). On cut section (B), there is a heterogeneous multiloculated mass with hemorrhage and calcification, which invaded into skin and fascia.

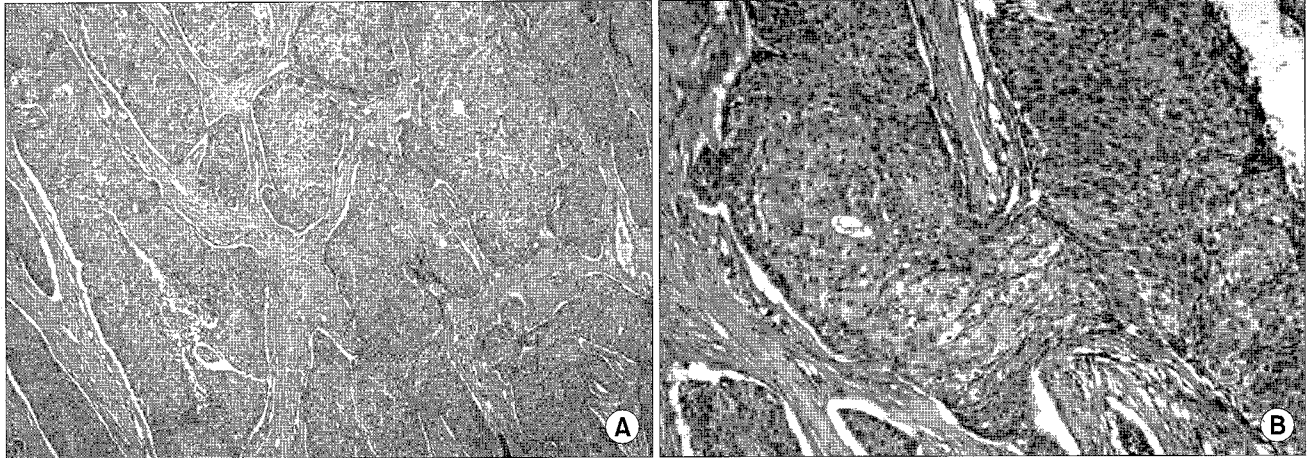


Fig. 3. Histopathologic findings show that the tumor is composed of nests of moderately differentiated squamous cell carcinoma (H&E stain A:  $\times 40$ , B:  $\times 200$ ).

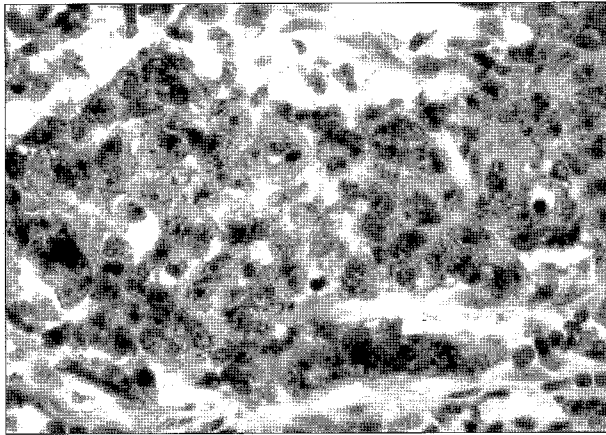


Fig. 4. Immunohistochemical staining for cytokeratin shows positive in the tumor cells.

도의 분화도를 보이는 편평 세포 암종으로 구성되었다(Fig. 3). 면역조직화학 염색에서는 에스트로젠과 프로제스테론 수용체에 음성 소견을 보였으며, cytokeratin에 대해서는 양성 소견을 보였다(Fig. 4).

**수술 후 경과:** 수술 후 환자는 특별한 합병증 없이 회복되었으며, 수술 창상에 삽입하였던 Hemovac은 수술 후 10병일에 제거하였고 수술 후 12병일에 퇴원하였다. 외래에서 추적 관찰하면서 한 차례 CMF (cyclophosphamide, 5-FU, methotrexate) 병합 항암요법을 시행하였으나 나이가 많고 환자가 힘들어하여 계속 시행하지 못하고 경구 항암요법으로 대체하여 현재까지 투여 중이다.

**고 찰**

유방암은 대부분 선조직(glandular tissue)에서 발생하여

선암(adenocarcinoma)의 형태로 나타나지만 종양 상피(neoplastic epithelium)가 드물게 ‘화생’의 과정을 통해서 비선조직의 성장 형태로 변형되기도 한다. 전형적인 유방선암에서도 매우 작은 화생화 조직을 발견할 수도 있지만 광범위한 화생성 변화를 일으키는 화생성 유방암은 드물어서 전체 유방암의 1% 미만이다.(3) 화생화를 동반한 암종은 조직학적으로 매우 다양한 특징을 나타내며 드물기 때문에 정확히 진단하고 분류하는 데 어려움이 있다. 조직학적으로 편평상피 세포, 방추형 세포 및 비정형의 간엽 성장 형태 등의 다양한 화생성 변화를 보이는 유방암을 명명하는 데 있어서도 아직 혼란이 있다. 방추 세포 암종(Spindle cell carcinoma), 가성 육종성 화생화를 동반한 암종(carcinoma with pseudosarcomatous metaplasia), 골성 화생화 암종(carcinoma with osseous metaplasia), 편평상피 세포 암종(squamous cell carcinoma) 및 암육종(carcinosarcoma) 등의 다양하게 명명되는 것을 통합하여 화생 암종(metaplastic carcinoma)으로 불리는데, 아직은 이런 다양한 조직학적 특징을 보이는 암종들이 한 종류의 화생성 유방암의 다양한 조직학적 표현인지 혹은 서로 다른 다양한 암종들로 분류하여야 하는지는 논란이 있다.(4) 일반적으로 하나의 질환인 화생성 유방암을 조직학적 특징에 따라서 분류하는 것이 받아들여지고 있지만, 주로 편평상피 세포와 방추형 세포로 구성된 암종과 비정형의 조직 요소들로 구성된 육종으로 크게 두 질환으로 분류하기도 한다.(5) 이와 같이 저자들에 따라서 다양하게 분류되고 있지만 일반적으로 이용되는 방법은 Wargotz와 Norris(6-9) 그리고 Tavassoli(1)의 분류로 Table 1과 같다.

화생화 변화가 일어나는 기전에 대해서는 확실히 밝혀져 있지 않지만 일종의 표현형의 변이로 유전자 변이에 의한 것으로 추측되는데, 유방의 정상 선상피 세포와 근상피 세포에서 정상적으로 표현되는 유전자형의 성질 표현에 필요

**Table 1.** Classification of metaplastic carcinoma of the breast

According to Tavassoli
Squamous carcinoma
• Large cell, keratinizing type
• Squamous carcinoma with spindle cell metaplasia (with or without acantholytic features)
Adenosquamous carcinoma
• High grade
• Low grade (including a syringomatous variant)
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia
Carcinoma with chondroid metaplasia
• Regular infiltrating duct or other types of carcinoma with focal chondroid differentiation
• Chondroid carcinoma (epithelioid chondrosarcoma?)
Carcinoma with osseous differentiation
According to Wargotz & Norris
Type 1: Matrix-producing carcinoma
Type 2: Spindle cell carcinoma
Type 3: Carcinosarcoma
Type 4: Squamous cell carcinoma
Type 5: Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells

한 단백질 생산이 분자학적 기전에서 변이되어 나타나는 것으로 알려지고 있다.(10) 화생화된 세포들의 기원이 관내 상피 세포와 근상피 세포라는 것은 여러 문헌에서 이런 세포들의 구성 요소인 S-100, actin, vimentin 및 cytokeratin 등의 면역조직화학적 연구를 통해 규명되었다.(11,12) 또한 전자현미경적 검사나 조직 검사상 상피에서 이형 형태로의 직접 전이 병소를 관찰하였을 뿐만 아니라 동물 실험에서도 상피 세포가 간엽 조직으로 화생변화를 일으키는 것을 증명하여 화생화된 세포들이 관내 상피 세포와 근상피 세포에서 기원한다는 가설을 주장하고 있다.(13)

본 저자들이 경험한 유방의 편평 상피형 화생암은 매우 드물어서 1990년대 초까지는 세계적으로 약 20예의 보고가 있으며,(9) 2000년 본 대학에서 방추형 화생암종에 대한 보고는 있었지만(14) 편평상피형 화생암은 우리나라에서 아직 문헌상 보고된 예는 없다. 다른 보고들에서도 순수한 편평 상피형 암종보다는 방추형 세포나 선세포 암종들과 혼합하여 나타나는 경우가 대부분으로 대개는 방추형 세포나 선세포가 많은 부분을 차지하는 것으로 알려져 있다. 일반적인 침윤성 유방 선암에서도 편평 화생화가 수질암(medullary carcinoma)에서 조금 흔히 볼 수 있지만 약 0.5~2%에서 나타난다.(9)

화생성 유방암은 드물게 보이는 암종일 뿐만 아니라 조직학적 분화나 특징이 매우 다양하여 문헌상 확실한 치료 지침도 알려져 있지 않다. Rayson 등(2)은 1966년부터 1997년까지 보고된 유방 화생 암종에 대한 연구 문헌 12개에 포

함된 429예의 환자를 분석함과 더불어 1976년부터 1997년까지 Mayo clinic에서 경험한 27예의 환자에 대한 임상적 특징, 치료 결과 및 예후 등을 비교하여 문헌상 처음으로 치료 지침이나 결과를 제시하였고 화생화가 없는 유방암과 다르다는 것을 발표하였다. 화생 유방암의 진단 시 평균 연령은 대부분의 보고에서 50대로(2,4,15) 전형적인 유방 선암과 비슷하였다. 임상 증상 역시 촉진되는 종괴가 가장 흔히 볼 수 있는 증상으로 발견 시 크기는 다양하지만 평균 3.4~4.0 cm로 비교적 빠른 성장을 보이는 것으로 보고된다.(2,4) 화생 유방암은 진단 시 암종의 평균 크기가 같은 전형적인 유방암들보다 액와 부위 전이는 적은 것으로 알려져 있으나 치료 후 재발률은 높은, 침습성이 있는 암종으로 보고되고 있다.(2) 화생화 유방암의 초기 진단 시 액와부 전이는 6~26% 사이로 평균 13%에서 나타나는데,(6-8,16) 암종의 크기가 3.0~5.0 cm일 경우 전형적인 유방 선암에서는 약 50%의 액와부 전이를 보이지만 화생화 유방암은 약 20%에서 액와부 전이가 있다.(2) 하지만 재발률은 유방 선암에 비하여 높아서 암종의 크기가 3~5 cm인 선암의 경우 치료 5년 후 재발률이 17~20%인 반면 화생성 유방암은 2.3~5.4년의 추적 기간 중에 35~62%에서 재발하였다.(6-8,16) 특징적으로 화생성 유방암이 재발하는 호발 부위는 폐로 화생성 유방암 환자의 31~70%가 폐전이를 보이며,(17,18) 일반적으로 골 혹은 연부 조직에 재발한 경우 내부 장기(vicera)에 전이된 경우보다 예후가 좋은 것으로 알려져 있어,(19,20) 이 질환의 나쁜 예후와도 연관이 있는 것으로 보고한다. 화생화 유방암에서 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 발현율이 낮으며 이에 대한 정보도 문헌상 거의 알려져 있지 않은데 이것은 화생화 유방암에는 뚜렷한 선상피 조직이 결핍되어 있기 때문인 것으로 생각되며,(21) 저자들의 증례에서도 두 수용체 모두 음성으로 나타났다. 유방 화생 암종은 매우 드문 악성 유방암으로 치료 지침이 확실히 정립되어 있지 않지만 일반적인 유방 선암에서 시행되는 기본적인 항암요법에 비교적 효과가 없는 것으로 알려져 있다.(2) 특히 Pitts 등(15)은 치료하는 데 있어서 화생화를 동반한 암종과 육종을 감별하는 것이 중요하다고 하였는데 육종의 경우 임상적으로 액와 부위의 전이가 의심될만한 병변이 없는 경우는 림프절 광추출이 필요없으며, 일반적인 유방 선암에 이용되는 항암요법이 효과가 없음을 강조하였다. 화생화가 예후에 미치는 영향은 확실히 밝혀져 있지는 않다. 편평상피 세포 암종의 5년 생존율이 약 63%로 보고되며, 방추형 세포 암과 matrix-producing carcinoma가 각각 64%, 68%로 60~70%의 5년 생존율을 보이는 반면(7) 암육종은 40~50%로 약간 낮은 생존율을 보인다.(8) 또한 전이성 화생 유방암은 화생화가 없는 전이성 유방 선암보다 평균 생존율이 낮은 것으로 알려져 있다.

결론적으로 유방의 화생 암종은 매우 드물게 보이는 유방의 악성 종양으로 발병 연령이나 임상 양상은 유방 선암

과 비슷하지만 유방 선암에 비하여, 발견 시 액와부 림프절 전이가 적고 호르몬 수용체가 음성일 경우가 많으며, 일반적인 유방 선암의 항암요법에 반응률이 낮고 전이가 잘 되는 예후가 불량한 암종으로 특히 폐 전이가 잘 되는 것으로 알려져 있으며 전이된 후에도 예후는 더 나쁜 것으로 보고되어 있다. 앞으로 유방 화생 암종에 대한 발암 기전, 치료 및 예후를 위한 p53, HER2/neu 및 bcl-2 등을 이용한 새로운 분자 생물학적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Tavassoli FAZ. Classification of metaplastic carcinoma of the breast. *Pathol Annu* 1992;27:89-119.
- 2) Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol* 1999;10:413-9.
- 3) Rosen PP, Ernsberger. Low-grade adenosquamous carcinoma. A Variant of metaplastic mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1987;11:351-8.
- 4) Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:918-29.
- 5) Huvos AG, Lucas JC, Foote FW. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *NY State J Med* 1973;73:1078.
- 6) Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol* 1989;20:628-35.
- 7) Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989;20: 732-40.
- 8) Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcoma. *Cancer* 1989;64:1490-9.
- 9) Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinoma of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1995;65: 272-6.
- 10) Herrington CS, Tarin D, Buley I, Athanasou N. Osteosarcomatous differentiation in carcinoma of the breast: a case of 'metaplastic' carcinoma with osteoclasts and osteoclast-like giant cells. *Histopathology* 1994;24:282-5.
- 11) Palmer JO, Ghiselli RW, McDivitt RW. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast diseases. *Pathol Annu* 1990;25:287-315.
- 12) Raju GC. The histological and immunohistochemical evidence of squamous metaplasia from the myoepithelial cells in the breast. *Histopathology* 1990;17:272-5.
- 13) Hay ED. Extracellular matrix, cell skeletons and embryonic development. *Am J Med Genet* 1989;34:14-29.
- 14) Kim KH, Hyun SW, Ahn CH, Kim JS, Jeon HM, Jeong SS, et al. Case of a spindle cell metaplastic carcinoma of the breast. 2000;59:815-20.
- 15) Pitts WC, Rojas VA, Gaffey MJ, Rouse RV, Esteban J, Frierson HF, et al. Carcinomas with metaplasia and sarcomas of the breast. *Am J Clin Pathol* 1991;95:623-32.
- 16) Gutman H, Pollock RE, Janjan NA, Johhston DA. Biologic distinctions and therapeutic implications of sarcomatoid metaplasia of epithelial carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1995;180:193-9.
- 17) Harris JR, Hellman S. Natural history of breast cancer. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (eds): *Diseases of the Breast*. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven 1996;375-91.
- 18) Honig SF. Treatment of metastatic disease. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (eds): *Diseases of the Breast*. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven 1996;669-734.
- 19) Perez JE, Machiavelli M, Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, et al. Bone-only versus Visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. *Am J Clin Oncol* 1990;13:294-8.
- 20) Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system, an indolent disease. *Am J Med* 1986;81:381-6.
- 21) Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. Philadelphia: Lippencott-Raven 1997;375-95.