

유방의 관상피내암종에서 임상병리학적 및 생물학적 특성의 의의

인제대학교 의과대학 부산백병원 외과학교실 및 ¹병리학교실

김현철 · 송은영 · 정수진¹ · 윤혜경¹ · 이진용

Clinical Relevance of Clinicopathologic Parameters and Tumor Markers in Ductal Carcinoma in Site of the Breast

Hyun Chul Kim, M.D., Eun Young Song, M.D., Soo Gin Jung, M.D.¹, Hye Kyung Yoon, M.D.¹ and Jin Yong Lee, M.D.

Purpose: Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breasts is a heterogeneous group of lesions with diverse malignant potentials and controversial treatment options. This study was planned to investigate the patterns of clinicopathologic parameters and tumor markers related to biological aggressiveness and to make treatment decisions available based on a variety of these parameters.

Methods: We reviewed forty cases of DCIS treated at Pusan Paik Hospital from March 1992 to July 2002. Clinicopathologic features such as age, chief complaint, mammographic finding, tumor size, histologic subtype, and operation type were analysed, and the expression of ER, PR, p53, C-erbB-2, cathepsin D, bcl-2, MIB-1 and CD34 were evaluated using immunohistochemical methods.

Results: The size of the tumor was less than 1.5 cm in 16 (44.4%) cases, 1.5 cm to 4 cm in 17 (47.2%) cases, and more than 4 cm in 3 (8.3%) cases. There were 11 (27.5%) cases of the comedo subtype and 29 (72.5%) cases of the noncomedo subtype. Nuclear grade was divided into low (8 cases, 20.0%), intermediate (20 cases, 50.0%), and high (12 cases, 30.0%). According to Van Nuys' classification, there were 25 (62.5%) cases, 4 (10.0%) cases, and 11 (27.5%) cases of group I, II, and III, respectively. The groups presenting as mass on mammogram had no significant relationship with those presenting as microcalcification in terms of tumor size, histologic subtype, nuclear grade, and Van Nuys classification. The expression rates of PR, p53, C-erbB-2, cathepsin D, and bcl-2 were 32.4%, 67.6%, 35.1%, 29.7%, 67.6%, and 45.9%, respectively. High

MIB-1 labelling index (LI) and high microvessel density were observed in 8.1% and 32.4%, respectively. The group presenting as mass on mammogram showed higher ER (P=0.0276) and PR (P=0.102) expression, compared with the microcalcification group. Positive ER and PR were associated with low nuclear grade (P=0.0233, 0.1727), while positive p53 and C-erbB-2 and high MIB-1 LI correlated with Van Nuys' group III (P=0.0637, 0.0532). Positive ER correlated with positive PR (P=0.0581) and negative C-erbB-2 (P=0.0642). In addition, there were positive associations between PR and bcl-2 expression (P=0.0939), between p53, C-erbB-2 (P<0.0001) and high MIB-1 labelling index (P=0.0785), and between cathepsin D and high microvessel density (P= 0.0151).

Conclusion: Clinico-pathologic evaluation of tumor size, histologic subtype, nuclear grade, and Van Nuys classification can help predict more aggressive immunophenotypes of DCIS. Positive p53 and C-erbB-2 and high MIB-1 is associated not only with more aggressive clinical behavior and more advanced histologic features of DCIS, but also with negative ER, PR, and bcl-2. Our results support the clinical relevance of combining both clinico-pathologic factors and biologic tumor markers for determining the treatment modality in DCIS patients. (*J Korean Surg Soc* 2003;65: 284-294)

Key Words: DCIS, Clinicopathologic parameters, Tumormarker marker

중심 단어: 관상피내암종, 임상병리학적 특징, 종양표지자

Department of Surgery and ¹Pathology, College of Medicine, Inje University, Busan Paik Hospital, Busan, Korea

서 론

유방의 관상피내암종은 유관을 싸고 있는 상피조직들의 악성화로 일반적으로 광학 현미경하에서 유관의 기저막이 유지되고 악성세포의 기질 침윤이 없는 상태를 말한다.^(1,2) 유방 관상피내암은 비교적 드문 질환으로 주로 유방 종괴, Paget씨 병, 유두 분비 등의 증상이 있을 경우 발견되며 수

책임저자 : 김현철, 부산시 부산진구 개금동
☎ 614-735, 부산백병원 외과 의국
Tel: 051-890-6352, Fax: 051-898-9427
E-mail: ovas99@hanmail.net

접수일 : 2003년 4월 12일, 게재승인일 : 2003년 9월 1일

술적 치료로 완치를 기대할 수 있는 질환으로 알려져 왔다.(3,4) 그러나 1980년 이후 유방 촬영술의 발달과 일반인의 유방암에 대한 관심의 증가로 관상피내암종의 빈도가 급속히 증가하고 있어서 최근 새로 진단되는 유방암 중 20~25%의 빈도를 보이고 증상 없이 유방촬영만으로 발견되는 유방암 환자 중 35%의 빈도를 나타내고 있다.(5)

관상피내암의 생물학적 특성이 다양하다는 것이 여러 연구에서 보고되어 있으며, 특히 면포형의 관상피내암은 분화도가 낮고, 미세침윤성, 국소 재발, 다발성, 액와림프절전이 및 침윤성 유방암 발생률이 높으며 낮은 생존율을 보여준다.(4-6) 이와 같이 관상피내암종은 다양한 생물학적 악성도를 지니고 있어 관상피내암종 환자에서 동일한 방법으로 치료를 시행할 수 없다는 문제점이 있다. 관상피내암종 환자의 임상적, 병리학적, 생물학적 특징들을 연구하여 생물학적 악성도를 파악함으로써 각각의 환자에 적절하게 수술방법, 방사선요법, 항호르몬요법 등을 선택하여 치료를 시행하여야 치료 성적을 향상시킬 수 있을 것이다.

본 연구에서 관상피내암 환자들의 임상적, 병리학적, 생물학적 양상들을 분석하여 생물학적 악성도와 관련된 특징들을 연구함으로써 적절한 치료들을 결정하는 데 이용하고자 본 연구를 계획하였다.

방 법

본 연구에서는 관상피내암종 환자를 대상으로 임상적 예후 인자, 병리학적 예후 인자를 조사하고, 생물학적 예후인자인 종양표지자 발현을 면역조직화학적 방법으로 연구한다. 임상적, 병리학적, 생물학적 특징들의 다양한 생물학적 악성도와의 상호관련성을 통계학적으로 분석함으로써 재발 위험을 최소화시키는 적절한 치료를 결정하는 데 도움을 얻고자 이 연구를 시행하였다.

1) 연구대상

1992년 3월부터 2002년 7월까지 10년 5개월간 인제대학교 부산백병원 외과학교실에서 유방암으로 수술받은 500명의 환자들 가운데 병리조직학적 검사 결과 유방 관상피내암종으로 진단된 증례 중 조직학적 재검경이 가능한 40예 (8.0%)를 대상으로 하였다.

2) 연구방법

(1) **임상인자:** 환자의 입원 및 외래 임상 기록지를 참고로 하여 연령, 임상 증상, 유방 촬영 및 초음파검사조건, 세침흡인세포검사, 술 전 조직검사 소견, 수술 술식 및 수술 후 합병증, 재발의 유무 및 부가적으로 시행한 치료 방법 등을 조사하였다.

(2) **병리조직학적 검색:** 술 전 및 술 후 조직 슬라이드를 재검정하여 조직학적 유형, 핵 등급, 괴사 유무, 석회화 유무

를 조사하였다. 조직학적 유형은 면포형(comedo), 고형형(solid), 미세유두형(micropapillary), 유두형(papillary), 사상형(cribriform)으로 구분하여 한 가지 유형이 75% 이상을 차지하는 경우 이에 해당되는 주된 유형을 기준으로 하였고, 그렇지 않은 경우는 혼합형으로 간주하였는데, 크게 면포형과 비면포형으로 대별하였다. 핵 등급은 Consensus Conference Committee(1)의 기준에 의해 저등급, 중등급, 고등급으로 나누었다. 괴사는 종양 군집 내 뚜렷하게 관찰되는 경우에 한하여 있는 것으로 하였고, 개개 종양세포의 괴사는 음성으로 간주하였다. 핵 등급과 괴사 유무를 판독한 결과에 의해 Van Nuys 분류를 적용하여 I, II, III군으로 구분하였는데, I군은 핵이 고등급이 아니고 괴사도 없는 경우, II군은 핵 등급은 고등급이 아니지만 괴사가 있는 경우, III군은 괴사 유무와 무관하게 핵이 고등급인 경우이다.

(3) **면역조직화학적 검사:** 조직소견상 종양과 정상조직이 충분히 포함된 파라핀 포매 블록을 선택하여 4 um 두께로 박절한 후 DAKO사의 LSAB (Labelled streptavidin biotin) kit를 이용하여 통상적인 streptavidin-biotin complex 방법으로 면역염색을 실시하였다. 사용한 일차 항체는 호르몬 수용체인 ER 및 PR (Zymed, San Francisco, US)과 종양표지자인 p53 (DAKO, Carpinteria, US), C-erbB-2 (Novocastra, New Castle, UK), bcl-2 (Zymed, San Francisco, US), cathepsin D (DAKO Carpinteria, US), MIB-1 (DAKO Carpinteria, US), CD34 (Immunotech, Marseille, France)이며, ER 및 PR 발현은 종양세포의 핵에서 5% 이상 미만성 발현을 보이면 양성으로 해석하였고, p53 발현 역시 핵에서 5% 이상인 경우, C-erbB-2 발현은 세포막을 따라 뚜렷한 발현을 보일 경우, bcl-2와 cathepsin D는 세포질에 발현을 보이면 양성으로 판독하였다. MIB-1 면역염색에서는 핵에 발현을 보이는 수를 백분율로 표시하여 10% 미만이면 저등급, 10% 이상 50% 미만이면 중등도 등급, 50% 이상이면 고등급으로 구분하였다. CD34 면역염색에서 관찰되는 신생혈관 개수를 산정하여 미세혈관밀도 증가군 및 비증가군으로 구분하였다.

(4) **통계학적 분석:** 관상피내암종 환자의 임상 및 병리학적 특성에 대한 일원분석을 시행하였고, 특성들 간의 유의성 비교는 SAS (ver.8.1)를 이용하여 chi-square test 및 Fisher's test를 적용하여 비교하였으며, P값이 0.05 이하인 경우를 유의하다고 정의하였다.

결 과

1) 임상적 특성(Table 1)

관상피내암종 환자는 동 시기의 유방암으로 수술받은 500명의 환자들 가운데 병리조직학적 검사 결과 조직학적 재검정으로 관상피내암종으로 진단된 40예(8.0%)이었으며, 40예의 연령은 27세부터 62세까지 분포하였고 평균 연령은 43.1세이었다. 30~40대 환자가 32명(80%)으로 대부분을 차

Table 1. Clinicopathologic characteristics of ductal carcinoma in situ

Clinical characteristics		No. of patients (%)	Pathologic characteristics		No. of patients (%)
Age (yrs)	Mean	43.1	Size	< 1.5 cm	16 (44.4)
	< 30	2 (5.0)		1.5 ~ 4.0 cm	17 (47.2)
	31 ~ 50	32 (80.0)		> 4.1 cm	3 (8.3)
	> 51	6 (15.0)	Histologic type	Comedo	11 (27.5)
Chief complaint	Mass	32 (80.0)		Noncomedo	29 (72.5)
	None	4 (10.0)		Nuclear grade	Low
	Mass & discharge	3 (7.5)	Intermediate		20 (50.0)
Mass & pain	1 (2.5)	High	12 (30.0)		
Symptom	Subclinical	8 (20.0)	Necrosis	Absent	29 (72.5)
	Clinical	32 (80.0)		Present	11 (27.5)
Mammogram	Microcalcification	12 (66.7)	Microcalcification	Absent	26 (65.0)
	Mass	5 (27.8)		Present	14 (35.0)
	None	1 (5.5)	Microinvasion	Absent	33 (82.5)
Diagnostic modality	FNA	4 (10.0)		Present	7 (17.5)
	Excisional biopsy	25 (62.5)	Van Nuys classification	I	25 (62.5)
	localization biopsy	10 (25.0)		II	4 (10.0)
	ABBI	1 (2.5)		III	11 (27.5)
Treatment modality	MRM	30 (75.0)			
	Lumpectomy	5 (12.5)			
	Lumpectomy with ALND	4 (10.0)			
	Excisional biopsy	1 (2.5)			

ABBI = advanced breast biopsy instrument.

지하였으며, 40대가 22예(55%)로 가장 많았다. 임상 증상으로는 촉지되는 유방 종괴가 32예(80%), 종괴가 촉지되지 않으나 건강검진 목적으로 시행한 유방촬영상 미세석회화 음영이 관찰된 경우가 4예(10%), 촉지성 종괴와 동반된 유두 분비가 3예(7.5%), 유방동통이 1예(2.5%)에서 관찰되었다.

유방촬영이 실시된 21명 중 미세석회화 음영이 14예(66.7%), 종괴음영이 6예(28.6%)에서 나타났으며, 1예는 이상 소견이 관찰되지 않았다.

진단 방법의 분포를 살펴보면 촉지성 종괴를 가진 36예 중 4예(10%)는 세침흡인세포검사가, 25예(62.5%)에서는 절제 생검이 실시되었으며, 유방촬영 이상 병변으로 종괴 혹은 미세석회화음영을 보였던 17예 중 침정위절제생검이 10예(25%), ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrument)이 1예(2.5%)에서 시행되었다.

수술 및 치료방법으로는 변형근치유방절제술이 30예(75%)였고 유방보존술이 10예(25%)이었는데, 그중 부분유방절제술과 액와림프관절술 후 방사선요법이 4예(10%), 부분유방절제술 후 방사선요법이 5예(12.5%), 종괴절제술만 실시된 경우가 1예(2.5%)이었다. 40예 중 13예에서 항에스트로겐 호르몬 요법을 추가하였다. 수술 후 추적 관찰 기간은 1개월부터 10년 4개월까지로 평균 39개월이었으며 현재까지 재발

및 사망한 예는 전체 40명의 추적 환자 중 한 예도 없었다.

2) 병리조직학적 특성(Table 1, 2)

종양의 크기는 36예에서 측정이 가능하였으며, 최대 직경이 0.5 cm에서 7 cm까지 분포하였고, 1.5 cm 이하가 16예(44.4%), 1.5 cm에서 4 cm 사이가 17예(47.2%), 4.1 cm 이상이 3예(8.3%)였다. 총 40예의 조직학적 유형 분포를 보면 한 가지 조직학적 유형을 보이는 경우 중 고형형이 10예(25.0%)로 가장 많았고, 면포형이 7예(17.5%), 사상형 6예(15.0%), 유두형 5예(12.5%)이었고, 나머지 12예(30.0%)는 두 가지 이상의 유형이 섞인 혼합형이었다. 조직학적 유형을 크게 면포형과 비면포형으로 구분하면 면포형은 11예(27.5%) (혼합형 중 면포형을 가진 4예 포함), 비면포형은 29예(72.5%)이었는데, 비면포형을 주된 조직학적 유형에 따라 (혼합형 중 면포형을 제외한 8예 포함) 구분하면 고형형과 사상형 11예(27.5%)로 많았으며, 유두형 6예(15.0%), 미세유두형 1예(2.5%)순이었다.

전체 40예 중 20예(50%)가 핵 등급이 중등급이었고, 고등급이 12예(30%), 저등급이 8예(20%)이었다. 핵이 고등급인 빈도는 조직학적 유형이 면포형인 경우 63.6%로서 비면포형인 경우의 17.2%보다 많았으며, 비면포형에서 핵이 고등

Table 2. Relationship between histologic subtypes and pathologic parameters

Histologic subtype	Number	Nuclear grade	Calcification	Microinvasion
		High (%)	Present (%)	Present (%)
Comedo	11	7 (63.6)	5 (45.5)	4 (36.4)
Non-comedo	29	5 (17.2)	9 (31.0)	3 (10.3)
Solid	11	3 (27.3)	4 (36.4)	2 (18.2)
Cribriform	11	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)
Papillary	6	1 (16.7)	1 (16.7)	0
Micropapillary	1	0	1 (100)	0
Total	40	12 (30.0)	14 (35.0)	7 (17.5)

Table 3. Relationship between pathologic parameters and clinical factors in ductal carcinoma in situ

	Size	Histologic type	Nuclear grade	Van Nuys
	> 1.5 cm (%)	Comedo (%)	High (%)	III (%)
Mammography				
Mass (n=5)	3 (60.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Microcalcification (n=12)	5 (41.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	3 (25.0)
P-value	0.3074	0.5825	0.1551	0.7673
Symptom				
Subclinical (n=8)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Clinical (n=32)	19 (58.4)	10 (31.3)	11 (34.4)	10 (31.3)
P-value	0.0560	0.2881	0.4824	0.4988

급인 빈도는 고행형은 27.3%, 유두형은 16.7%, 사상형은 9.1%순이었다. 미세석회화는 40예 중 14예(35.0%)에서 관찰되었으며, 면포형 11예 중 5예(45.5%)에서, 비면포형은 29예 중 9예(31.0%)에서 관찰되어 면포형에서 다소 자주 보였으며, 비면포형 중 고행형 11예 중 4예(36.4%), 사상형 11예 중 3예(27.3%), 유두형 6예 중 1예(16.7%)의 순으로 미세석회화가 관찰되었고 미세유두형 1예도 석회화를 보였다. 미세침윤성 병소는 40예 중 7예(17.5%)에서 관찰되었고, 면포형은 11예 중 4예(36.4%), 비면포형은 29예 중 3예(10.3%)로 면포형에서 자주 관찰되었고, 비면포형 중 고행형 11예 중 2예(18.2%), 사상형 11예 중 1예(9.1%)의 순이었다. Van Nuys 분류에서 I군은 25예(62.5%), II군은 4예(10.0%), III군은 11예(27.5%)이었다. 총 40예 중 34예(85.0%)에서 액와림프절 광청술을 시행하였으나 림프절 전이가 관찰된 예는 없었다.

(1) 임상 인자와 병리학적 인자들과의 연관성(Table 3): 유방촬영상 종괴로 나타난 군에 비해 미세석회화 음영을 보였던 군에서 핵 등급이 높은 경우가 다소 많았으나 통계학

적 유의성은 없었으며(P=0.1551), 유방촬영 결과 종괴로 나타난 군과 미세석회화 음영을 보였던 군 사이에 종양의 크기, 조직학적 유형, Van Nuys 분류 등에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다.

임상적으로 증상이 있었던 군과 그렇지 않은 군 사이에 종양의 크기가 유의한 차이를 보였다(P=0.0560). 그러나 양군 간 조직학적 유형, 핵 등급, Van Nuys 분류의 유의한 차이를 보이지 않았다.

3) 종양표지자 발현

종양표지자에 대한 면역염색은 40예 중 37예에서 시행되었으며, ER 발현은 12예(32.4%), PR은 25예(67.6%), p53은 13예(35.1%), C-erbB-2 발현은 11예(29.7%), Cathepsin D는 25예(67.6%), bcl-2는 17예(45.9%), MIB-1 표지자수가 고등급 3예(8.1%), 중등도 8예(21.6%), CD34 발현은 12예(32.4%)가 양성 반응이었다(Table 6).

(1) 임상인자의 종양표지자 발현(Table 5): 유방촬영 결과 종괴로 관찰된 군에서 미세석회화를 보인 군에 비해 ER 양

Table 4. Correlation between pathologic parameters

	No.	Type	Nuclear grade	Necrosis
		Comedo (%)	High (%)	Present (%)
Van Nuys				
I	25	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
II	4	3 (75.0)	0 (0.0)	4 (100)
III	11	7 (63.6)	11 (100.0)	7 (63.6)
P-value		<.0001	<.0001	<.0001
Histologic type				
Comedo	11		7 (63.6)	11 (100.0)
Noncomedo	29		5 (17.2)	0 (0.0)
P-value			0.0236	<.0001
Nuclear grade				
Low	8			1 (12.5)
Intermediate	20			3 (15.0)
High	12			7 (58.3)
P-value				0.0236

Table 5. Relationship between tumor markers and clinical factors

No.	Expression rate (%)						High LI of MIB-1 (%)	High MVD (%)	
	ER	PR	p53	CEB	Cath-D	bcl-2			
Mammography									
Microcalcification	12	2 (16.7)	6 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	1 (8.3)	4 (33.3)
Mass	5	4 (80.0)	5 (100.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (33.3)
P-value		0.0276	0.1020	0.600	0.600	1	0.6199	0.4134	1
Sx									
Subclinical	8	3 (37.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)
Clinical	29	9 (31.0)	0 (69.0)	12 (41.1)	10 (34.5)	22 (75.3)	15 (51.7)	2 (6.9)	10 (34.5)
P-value		1	1	0.2164	0.3909	0.0829	0.2455	0.5329	1

Sx = symptom; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; CEB = C-erbB-2; Cath-D = cathepsin D; LI = labeling index; MVD = microvessel density.

성률이 유의하게 높았고(P=0.0276), PR 양성률은 높은 경향을 보였다(P=0.102). 그러나 유방촬영 결과 종괴로 관찰된 군과 미세석회화를 보이는 군 사이에 p53, C-erbB-2, bcl-2, cathepsin D 발현 및 MIB-1 표지자수, 미세혈관밀도의 차이를 보여주지 않았다.

임상 증상이 있었던 경우 무증상이었던 경우에 비해 cathepsin D 발현율이 높은 경향을 보였으나(P=0.0829) 임상 증상 유무에 따른 ER, PR, p53, C-erbB-2, bcl-2 발현, MIB-1 표지자수 및 미세혈관밀도의 차이를 보여주지 않았다.

(2) 병리학적 인자의 종양표지자 발현(Table 6): 종양의 크

기가 4.1 cm 이상인 경우 ER 발현율이 유의하게 높았고(P=0.0191), MIB-1 표지자수가 고등급인 빈도와 종양의 크기와의 연관성에 대한 분석은 변수가 적어 의의가 없었으며, 종양의 크기에 따른 PR, p53, C-erbB-2, cathepsin D, bcl-2 발현 및 미세혈관밀도의 유의한 차이를 보여주지 않았다.

관상피내암종 중 면포형인 경우 p53 및 C-erbB-2 발현율이 다소 높았으나 유의한 차이는 아니었고, 조직학적 유형에 따른 ER, PR, cathepsin D, bcl-2 발현 및 MIB-1 표지자수, 미세혈관밀도의 유의한 차이 역시 보여주지 않았다.

핵 등급이 낮을수록 ER 발현율 유의하게 높았으며(P=

Table 6. Relationship between tumor markers and pathologic parameters

	No.	Expression rate (%)						High LI of MIB-1 (%)	High MVD (%)
		ER	PR	p53	CEB	Cath-D	bcl-2		
Size									
<1.5 cm	14	2 (14.3)	11 (78.6)	4 (28.6)	4 (28.6)	10 (71.4)	6 (42.9)	0 (0.0)	3 (18.8)
1.5~4.0 cm	16	5 (31.3)	9 (56.3)	8 (50.0)	6 (37.5)	11 (68.4)	9 (56.3)	2 (12.5)	7 (46.7)
>4.1 cm	3	3 (100)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.)	3 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
p-value		0.0191	0.4371	0.2018	0.5512	0.7346	0.6861	0.0570	0.1993
Histologic type									
Comedo	10	2 (20.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	4 (50.0)	2 (20.0)	2 (18.9)
Noncomedo	27	10 (37.0)	18 (66.7)	7 (25.9)	6 (22.2)	17 (62.9)	12 (44.4)	1 (3.7)	10 (38.5)
p-value		0.3255	0.8475	0.1178	0.1006	0.3255	0.7633	0.7008	0.2284
Nuclear grade									
Low	8	6 (75.0)	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (33.3)
Intermediate	18	4 (22.2)	14 (77.8)	6 (33.3)	4 (22.2)	12 (66.7)	10 (55.6)	1 (5.6)	7 (36.8)
High	11	2 (18.2)	5 (45.5)	6 (54.5)	6 (54.6)	9 (81.8)	4 (36.4)	1 (9.1)	3 (25.0)
p-value		0.0233	0.1727	0.1618	0.1298	0.3408	0.5205	0.7697	0.7789
Van Nuys									
I	22	9 (39.0)	17 (73.9)	5 (21.0)	4 (17.4)	13 (56.5)	12 (52.2)	1 (4.4)	8 (36.4)
II	4	1 (25.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
III	11	2 (20.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	8 (80.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (27.3)
p-value		0.6665	0.3914	0.0637	0.0532	0.2502	0.5623	0.0137	0.8785
Total	37	12 (32.4)	25 (67.6)	13 (35.1)	11 (29.7)	25 (67.6)	17 (45.9)	3 (8.1)	12 (32.4)

ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; CEB = C-erbB-2; Cath-D = cathepsin D; LI = labeling index; MVD = microvessel density.

0.0233), PR 발현을 역시 조금 높았으나 통계학적 유의성은 없었고, 핵등급이 높을수록 p53과 C-erbB-2의 발현율은 오히려 다소 높았지만 통계학적 유의성은 없었으며, 핵 등급에 따른 cathepsin D, bcl-2 발현 및 MIB-1 표지지수, 미세혈관밀도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

Van Nuys 분류상 I, II군에 비해 III군에서 p53 및 C-erbB-2 발현율이 높은 경향을 보였으며(P=0.0637, 0.0532), II군에서 MIB-1 표지지수가 높은 빈도가 많았으나 변수가 적어 통계학적 의의는 없었다. 그러나 Van Nuys 분류에 따른 ER, PR, cathepsin D, bcl-2 발현 및 미세혈관밀도의 유의한 차이는 없었다.

(3) 종양표지자 간 상호연관성(Table 7): ER 양성인 경우 PR 양성이거나 C-erbB-2 음성인 경향이 있었으며(P=0.0581, P= 0.0642), PR 양성인 경우 bcl-2 양성인 빈도가 높은 경향을 보였으며(P=0.0939) MIB-1 표지지수가 낮은 경향을 보였다(P=0.1682). P53 양성인 경우 C-erbB-2 양성인 빈도가 유의하게 높았으며(P<0.0001), MIB-1 표지지수가 높은 경향을 보였으며(P=0.0785). Cathepsin D 양성군에 비해 음성군에서 미세혈관밀도가 증가한 경우가 유의하게 많았다(P=0.0151).

고 찰

유방의 관상피내암종은 병리학적으로 유관 상피세포에 암이 발생하여 기저막을 아직 통과하지 않으므로 주변 간질에 침윤이 일어나지 아니한 0기 유방암이다.(1,2) 이는 1941년 Foote와 Stewart가 처음 발표한 이후 유방암의 매우 드문 형태로 알려져 왔다. 1970년 이전 유방촬영술이 흔히 이용되기 전에는 진단이 쉽지 않아 임상적으로 촉지되는 유방 종괴, Paget씨 병, 이상 유두 분비 등의 증상을 통해 발견되었으므로 전체 유방암의 1~2%에 불과하였으며 유방조직 생검의 1.4%가 관상피내암종으로 알려져 왔다.(3) 1970년대 이후 유방암에 대한 관심이 증가하고 유방촬영술의 발전과 체계적인 보급을 통해 증상이 없는 유방암 환자의 발견이 늘어나면서 그 빈도가 현저히 증가하였는데, 국내의 경우 유방암의 관상피내암종은 전체 유방암의 약 2~7%의 빈도를 보인 반면,(4) 서양에서는 새롭게 진단되는 유방암의 20~25%의 빈도를 보이고 유방촬영에서 발견되는 유방암의 경우 적어도 35%를 차지하는 것으로 보고되어 있다.(5) 본 연구에서도 총 500명의 유방암 환자 중 유방암의

Table 7. Correlation among tumor markers in ductal carcinoma in situ

	No. of cases (%)	Expression rate (%)					High LI of MIB-1 (%)	High MVD (%)
		PR	p53	CEB	Cath-D	bcl-2		
ER								
Negative	25 (67.6)	14 (56.0)	10 (40.0)	10 (40.0)	18 (72.0)	11 (44.0)	1 (4.0)	7 (28.0)
Positive	12 (32.4)	11 (91.0)	3 (29.0)	1 (8.3)	7 (58.0)	6 (50.0)	2 (16.0)	5 (55.6)
P-value		0.0581	0.7309	0.0642	0.4684	0.7317	0.3277	0.2239
PR								
Negative	12 (32.4)		4 (33.3)	4 (33.3)	7 (58.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	5 (41.7)
Positive	25 (67.6)		9 (36.0)	7 (28.0)	18 (72.2)	14 (56.0)	3 (12.0)	7 (31.8)
P-value			0.8736	1	0.4684	0.0939	0.1682	0.7113
p53								
Negative	24 (64.9)			2 (8.3)	16 (66.7)	13 (50.0)	0 (0.0)	7 (31.8)
Positive	13 (35.1)			9 (69.2)	9 (69.2)	5 (29.4)	3 (23.0)	5 (41.7)
P-value				<.0001	1	0.7307	0.0785	0.7113
CEB								
Negative	26 (70.3)				18 (69.2)	13 (50.0)	2 (7.7)	9 (37.5)
Positive	11 (29.7)				7 (63.6)	4 (36.4)	1 (9.1)	3 (30.0)
P-value					0.7397	0.4991	0.8465	1
Cath-D								
Negative	12 (32.4)					4 (33.3)	1 (8.3)	7 (70.0)
Positive	25 (67.6)					13 (52.0)	2 (8.0)	5 (20.0)
P-value						0.3193	0.3965	0.0151
bcl-2								
Negative	20 (54.1)						2 (10.0)	6 (33.3)
Positive	17 (45.9)						1 (5.8)	6 (37.5)
P-value							1	0.7997
MIB-1								
Low	26 (70.3)							10 (38.5)
Mid	8 (21.6)							2 (33.3)
High	3 (8.1)							0 (0.0)
P-value								0.8291

ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; CEB = C-erbB-2; Cath-D = cathepsin D; LI = labeling index; MVD = microvessel density.

관상피내암종은 8%로 유사하게 낮았다. 일반적으로 한국인 여성의 유방암 발생빈도가 서구 여성보다 1/6로 낮지만 점차 증가하고 있다. 진단 당시 연령은 침윤성 유방암과 유사하게 구미에서는 50대(6) 국내에서는 40대에 가장 많으며 본 연구에서도 평균 연령은 43.1세로 차이가 없었다.

유방의 관상피내암종의 진단에는 이학적 소견과 유방촬영술이 기본적인 진단도구로서 널리 이용되고 있는데 조직 생검이 필요한 가장 흔한 유방촬영의 소견은 미세석회화침착이다. Silverstein 등(7)은 미세석회화 침착으로 인해 조직 생검을 시행한 환자 중 34%가 유방암으로 진단되었다. Tinnemans 등(8)은 유방촬영으로 진단된 관상피내암종 환자 중 95%가 미세석회화침착과 연관이 있었다고 하였다. 또

한 Evans 등(9)은 암 종괴의 크기가 클수록, 면포형일수록 미세석회화침착이 많이 관찰된다고 하였는데 본 연구의 경우 미세석회화침착이 관상피내암종의 35%로서 타 보고에 비해서 약간 낮았다.

1970년대부터 검진 목적의 유방촬영검사의 질과 양이 확대됨에 따라 무증상인 관상피내암종의 발견율이 급증하여 최근 유방촬영으로 진단된 유방암 중 35%가 관상피내암종으로 보고되고 있다. 많은 연구를 통해 관상피내암종은 침윤성 유방암과는 생물학적 성질이 다르다는 사실이 밝혀지게 되었는데 대부분의 관상피내암종은 진행되더라도 대부분 관상피내암종으로 존재하며, 동시에, 후속으로 혹은 치료 후 재발 시 발견되는 침윤성 유방암종은 잠복해있던 다른

침윤성 유방암세포에서 기원하는 것으로 추정되고 있다.

약 20년 전부터 침윤성 유방암은 수술적 치료법의 큰 변화가 일어나서 유방절제술과 동등한 생존율을 보이면서 미용적으로 뛰어난 유방보존수술이 보편화되었다.

관상피내암종에서 유방보존술에 수반되는 문제점인 국소 재발 위험을 예방하며 무증상인 관상피내암의 진단율을 증가시키기 위해서는 유방촬영에서 발견된 비축지성 종괴 혹은 미세석회침착에 대한 비침습적이면서 진단 정확도가 높은 조직생검법이 요구된다. 종괴가 축지되는 경우에 세침 흡인 세포검사법으로는 비정형 관상피증식증(atypical ductal hyperplasia, ADH), 관상피내암종, 침윤성 관암종을 감별 진단하지 못하므로 조직 생검이 필요하다. 본 연구에서도 세침흡인 세포검사서 관상피내암종이 진단된 4예는 절제 생검술을 재시행하여 진단의 정확성을 기했다. 그러나 유방촬영에서 발견되는 미세석회침착의 경우 정위 및 절제 생검뿐만 아니라 초음파나 유방 촬영술 유도하에 Mammotome (Directional Vacum Assisted Core Needle Biopsy), SCNB (Stereotactic Core Needle Biopsy), ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrument) 등의 투관침 생검법이 유용하게 사용되고 있지만 큰 구경(11 or 14 KG)의 투관침을 사용하여 충분한 조직표본을 획득하는 것이 관건이다. 보고자들에 의하면(10) 비축지성 종괴나 미세석회침착에 대한 투관침 생검의 결과가 ADH로 진단되었을 경우 정위절제생검에서 그중에 약 15~50%가 관상피내암으로 확인되었다고 한다. 투관침 생검결과가 ADH로 진단될 경우 원칙적으로 정위절제생검술을 시행해야 하며 절제생검을 안 할 때에는 36개월간 정기적으로 유방촬영을 통한 추적검사가 필요하다는 보고들이 대부분이다.(11)

최근 들어 관상피내암종의 조직학적 구조나 형태 뿐만 아니라 핵 등급, 괴사 유무와 스테로이드 호르몬수용체, 증식성 표지자(Ki-67), 유전자 산물인 c-erb-2, p53, p21 등의 면역조직화학적 소견들에 대한 연구가 많다. 1997년 관상피내암종의 분류법에 대한 Consensus Conference(1)에서 구조는 이차적으로 고려하며 핵 등급과 괴사를 강조하는 분류법을 권장하기로 결정하여 현재 이용률이 증가되고 있다. 그러나 아직도 핵 등급과 괴사를 강조하는 이러한 분류법으로는 ADH와 저등급의 관상피내암종을 구별하거나 관상피내암종의 생물학적 악성도의 정도를 치료에 효과적으로 적용하기가 어렵다.

관상피내암종에 대한 유방보존치료의 여러 방법들에 대한 치료성적들을 보면 생존율은 차이가 없었고 국소 재발율이 부분유방절제술(12)에서 평균 20%, 부분유방절제술 및 방사선요법(13)에서 평균 10%, 부분 유방절제술 후 방사선요법 및 tamoxifen 추가요법(14)에서 6.4% 등으로서 부분유방절제 후 방사선요법 및 tamoxifen이 가장 낮은 국소 재발률을 보여주지만 각각의 유방보존치료 방법에 대한 적절한 대상 요건이 아직 구체적으로 확정되지 못하고 있다.

관상피내암종 환자의 치료에서 종괴절제술 단독과 종괴절제술 및 방사선요법을 비교한 NSABP-17 보고에서 5년 국소 재발률이 종괴절제술만을 받은 환자에서 21%, 종괴절제술과 방사선요법을 받은 환자에서 10%로 나타나서 NSABP-17는 유방보존수술을 받은 모든 환자에서 방사선요법을 시행하기를 권장하고 있다.(15) 그러나 이 연구에서는 형태학적 혹은 생물학적 기준을 사용하여 종괴절제술 단독으로 치료 후 재발한 환자집단을 세부적으로 확인하지 못한 단점이 있다. 현재 유방보존수술 단독 시행 후 재발하기 쉬운 관상피내암종 환자를 파악하기 위해서 인용되는 기준은 종괴의 크기, 경계, 구조 등이 있다. 관상피내암종 환자의 치료지침을 개발하기 위하여 관상피내암종의 하위 분류를 구분한 첫 시도는 Silverstein(16)이 제안한 Van Nuys Prognostic Index (VNPI)이다. 이 VNPI은 재발을 예측하기 위하여 관상피내암종의 크기, 핵등급, 경계의 넓이를 이용하여 치료결정에 있어서 차이점을 적용시킴으로써 환자 개개인에 맞는 지침을 만든 첫 번째 분류기준이다. 하지만 VNPI가 외과의사, 병리의사, 방사선 종양의사들에 의하여 일정한 방식으로 신뢰성있게 용이하게 사용될 수 있을지는 아직 논란이 있다. Swartz(12)에 의하면 score 3에서 7까지의 관상피내암종 환자에서 부분유방절제술 단독을 시행하였을 때 score 5 이하와 이상 index 사이에 재발률의 중요한 차이가 발견되었다. 그러나 VNPI가 score 3, 4, 5인 경우 유방부분절제술 단독으로 시행하기 위해서는 암 종괴 주변 정상 조직을 1 cm 이상 남겨두고 절제하여야 하며, 침윤성 유방암의 재발 위험이 높은지 예측할 수 있는 생물학적 표지자를 찾는 것이 중요할 것이다.

따라서 유방보존술 후에 발생하는 재발의 위험인자들로 알려져 있는 종괴의 크기, 종괴 경계부의 상태, 핵 등급, 괴사, 스테로이드 호르몬수용체, 증식능, 종양유전자들을 어떻게 다양하게 결합하여 이용함으로써 유방보존수술을 단독으로 받을 수 있는 환자, 혹은 유방보존수술 및 방사선요법을 받을 수 있는 환자, 유방절제술을 받을 수 있는 환자들을 정확하게 예측하여 구분할 수 있는지가 중요할 것이다. 병리학적으로 재발 위험인자들로 알려져 있는 핵 등급, 조직학적 유형, 괴사, 종양의 크기 등은 독립적으로 혹은 조합하여 관상피내암종의 재발 위험성 평가에 가장 흔히 사용되었다.(17) Fisher 등(17)은 핵 등급, 면포상 괴사, 조직학적 유형 등이 재발률과 연관이 있다고 하였고, Silverstein 등(16)은 핵 등급과 괴사를 조합하여 관상피내암종을 분류하였을 때 재발률과 예후가 연관성이 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 다양한 조직학적 유형이 관찰되었고, Van Nuys 분류상 II, III군인 경우 면포형인 빈도와 핵이 고등급인 빈도가 유의하게 높았으며, 면포형인 경우 및 괴사를 동반한 경우 핵이 고등급인 빈도가 유의하게 높았으며, 다른 보고와 일치하는 소견을 보였다.(18)

침윤성 유방암에서 중요한 예후 추정인자인 종양 표지자

들에 대한 연구가 관상피내암종에도 시행되어 그 유용성을 밝히고자 하는 노력들이 이루어지고 있는데, 본 연구에서 에스트로겐 및 프로그스테론 수용체(이하 ER 및 PR로 함)에 대한 발현율은 32.4%, 67.6%이었으며, 종양의 크기가 클수록 ER 발현율이 높았으며, 핵 등급과는 반비례하였고, 비면포형에서 면포형에 비해 조금 높았다. ER 발현율이 재발 위험인자로 알려진 핵 등급에 따라 유의한 차이를 보였으나 PR 발현율은 핵 등급이 높으면 다소 감소하였으나 뚜렷한 차이는 없었으며, 종양의 크기, 조직학적 유형, Van Nuys 분류에 따른 차이를 보이지 않으므로 또한 본 연구의 대상 환자 모두에서 재발이 한 예도 없었으므로 관상피내암에서 ER 및 PR의 예후인자로서 의의를 판단하기 어려웠다.

침윤성 유방암종의 발생에 p53 유전자의 돌연변이나 소실이 관여하며, 관상피내암종에서 p53 양성률은 10~40%까지 다양하게 보고되어 있다. 본 연구에서는 p53 발현율이 35.1%로서 비슷한 결과를 보였다. Done 등(19)에 의하면 촉진성 관상피내암종의 p53 발현율이 저등급군에서 0%, 중등급군에서 4.35%, 고등급군에서 40.9%로서 VNPI의 점수가 높을수록 높다고 하였다. 본 연구에서도 촉진되는 DCIS 병변에서 p53 발현율이 높았으며 조직학적 유형이 면포형이거나 핵이 고등급이고 Van Nuys 분류상 I군에 비해 II, III군에서 p53 발현율이 높아 생물학적 악성도가 높은 것과 연관이 있음을 보여주었다.

또한 MIB-1은 핵 내 단백질로 G0와 초기 G1기의 세포를 제외한 모든 세포주기에 발현되며 정상 또는 종양 세포의 증식능을 반영하는 표지자이다. Ruda 등(20)은 MIB-1 표지 지수의 평균값이 관상피내암종에서 13.5%라고 보고했으며, Holland 등(21)의 분류법에 따라 분류한 결과 저등급에서 3%, 중등급에서 12.7%, 고등급에서 22.4%로 점차 증가하였고, 특히 핵의 비정형성과 통계학적으로 유의한 관련을 보인다고 하였다. 본 연구에서는 MIB-1 표지 지수가 10% 이하인 경우가 71.8%로 가장 많으며, 10~50% 사이가 20.1%, 50% 이상 증가한 경우는 8.1%이었다. Van Nuys 분류상 II군에서 MIB-1 표지 지수가 고등급인 빈도가 가장 높았으나 개체의 수가 적어 통계학적 의의를 평가할 수 없었다. Barnes 등(22)은 면포형이 높은 증식력과 밀접한 관계가 있다고 하였고, 고 등(23)은 면포형이거나 핵이 고등급이면 높은 MIB-1 표지 지수를 보인다고 하였으나 본 연구에서는 면포형에서 표지 지수가 조금 높았으나 통계학적 의의는 없었다.

C-erbB-2는 transmembrane growth factor receptor로서 세포의 성장을 자극하며, 유방암종에서 예후를 예측하고 항암 치료 및 호르몬 치료의 효과를 예측할 수 있는 인자로 알려져 있다. Silverstein은 관상피내암종의 Van Nuys 등급과 C-erbB-2의 증폭이 유의한 상관관계를 보이므로 불량한 예후와 연관이 있다고 하였다.(16) 본 연구에서 C-erbB-2 발현율은 29.7%로서 Poller 등(24)이 보고한 42~61%에 비해 다

소 낮은 이유는 본 연구에서 추적기간이 짧고 근치유방절제수술을 받은 환자가 30예(75%)로 유방보존수술 환자보다 월등히 많음으로 인해서인지 재발 예가 한 예도 없었으나 생물학적 악성도가 낮았기 때문으로 추정되며, 면포형이거나 핵이 고등급인 경우 및 Van Nuys III군에서 C-erbB-2의 발현율이 높으므로 C-erbB-2 발현은 생물학적 악성도와 연관성이 있을 것으로 추정되었다. 그러나 Zafrani 등(26)은 유방촬영으로 발견된 관상피내암종에서 C-erbB-2 발현율이 57%로 높았다고 하였으며, 침윤성 유방암에 비해 관상피내암종에서 C-erbB-2 발현율이 높은 것으로 알려져 있는데 이것은 C-erbB-2의 과발현이 유방암 발생의 초기 단계에 관여하고 있음을 시사하는 소견이며, C-erbB-2의 과발현이 관상피내암종에서 침윤성 유방암으로 진행될 때 하향조절되거나 침윤성 유방암이 관상피내암종에서 진행된 것이 아니기 때문일 것으로 추정된다고 하였다. 관상피내암종의 재발을 연구한 한 보고에서도 C-erbB-2 발현율이 국소 재발의 위험과는 상관없이 없었으므로 아직 C-erbB-2의 과발현과 생물학적 악성도와의 연관성을 본 연구로서 확정짓기는 어렵다고 생각된다.

Cathepsin D는 유방 조직에서 에스트로겐의 조절을 받는 단백질분해효소로서 cathepsin D의 농도는 정상 세포에 비하여 성장 세포나 종양 세포에서 높으며 유방암종의 성장을 촉진시키고 단백질 분해작용을 일으켜서 유방암종의 전이에 관여하는 것으로 알려져 있다.(27) 관상피내암종에서 cathepsin D 발현을 조사한 연구는 많지 않지만 15% 정도의 낮은 발현율을 보였는데(28) 본 연구에서는 67.6%의 비교적 높은 발현율이 종양세포에서 관찰되었으며, 임상적으로 촉진되는 종괴로 나타난 경우 cathepsin D 발현율이 높은 경향을 보였으나 종양의 크기, 조직학적 유형, 핵 등급 및 Van Nuys 분류에 따른 cathepsin D 발현의 유의한 차이를 보여주지 않으므로 예후인자로서의 의의를 찾기 어려웠다.

bcl-2는 상피세포암종의 발생과 진행과정에서 세포자살을 억제시키는 작용을 갖고 있으며 침윤성 유방암에서 bcl-2 발현은 낮은 생물학적 악성도와 연관이 있는 유방암의 예후인자로 알려져 있다.(29) Zhang(30)은 bcl-2의 과발현율이 정상 유관상피세포 96%, 관상피내암종 79%, 침윤성 암종 45%로서 관상피내암종이 침윤성 유관암종보다 의미 있게 높다고 보고하였다. bcl-2 발현율은 본 연구에서 45.9%이었으며, 유방촬영 소견, 임상 증상 유무, 종양의 크기, 핵 등급, 조직학적 유형, Van Nuys 분류와 연관성이 없었다.

본 연구에서 관상피내암종에서 종양표지자 간의 상호관련성을 살펴보면 ER 양성인 경우 PR 양성이거나 C-erbB-2 음성인 경향이 있었으며, PR 양성인 경우 bcl-2 양성인 빈도가 높은 경향을 보였다. p53 양성인 경우 C-erbB-2 양성인 빈도가 유의하게 높았으며, MIB-1 표지 지수가 높은 경향을 보였다. Cathepsin D 양성군에 비해 음성군에서 미세혈관 밀도가 증가한 경우가 유의하게 많았다.

이상의 결과로 관상피내암종에서도 침윤성 유방암과 마찬가지로 p53 및 C-erbB-2 발현은 생물학적 악성도를 암시하는 핵등급 및 먼포형 괴사와 연관성이 있는 것을 알 수 있으나, ER, PR, bcl-2 발현과는 반비례의 관계를 보여주었으며, 다른 보고에서도 유사하게 ER과 PR 양성은 c-erb-B2 발현과 반비례 관계를 나타내었다.(16) 침윤성 유방암에서 p53 발현은 높은 악성도, 나쁜 조직학적 분화도, 핵의 다형성, 높은 재발률, 낮은 생존율과 연관성이 있다. 고 등(23)은 관상피내암에서 p53 발현율과 높은 MIB-1 표지자수가 상관관계가 있으며, MIB-1 표지자수와 ER과 PR 발현율이 역 상관관계를 보인다고 하였다. Zhang(30)은 정상 유관상피세포에서 관상피내암, 침윤성 암으로 진행될수록 bcl-2의 과발현과 P53의 양성률이 반비례의 양상을 보여주었다고 한다.

결 론

관상피내암종 환자들의 임상적 및 병리학적 및 생물학적 특징을 분석한 결과:

1) 유방촬영 결과 종괴로 나타난 군과 미세 석회화 음영을 보였던 군 사이에 종양의 크기, 조직학적 유형, 핵 등급, Van Nuys 분류 등에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다.

2) 먼포형인 경우 및 괴사를 동반한 경우 핵이 고등급인 빈도가 유의하게 높았다.

3) 유방 촬영 결과 종괴로 관찰된 군에서 미세 석회화를 보인 군에 비해 ER 양성률이 유의하게 높았다.

4) 종양의 크기가 4.1 cm 이상인 경우 ER 발현율이 유의하게 높았으며 핵 등급이 낮을수록 ER 발현율이 높았으며 Van Nuys 분류상 III군에서 p53 및 C-erbB-2 및 MIB-1의 발현율이 유의하게 높았다.

5) ER 양성인 경우 C-erbB-2의 발현율이 유의하게 낮았으며 p53 양성인 경우 C-erbB-2 양성인 빈도가 유의하게 높았으며 Cathepsin D 음성군에서 미세혈관밀도가 유의하게 증가하였다.

6) 본 연구에서 관상피내암종의 대상환자 중에 재발 예가 한 예도 없었는데 수술 방법으로 변형 근치유방 절제술이 30예(75%)로서 유방 보존술 9예(22.5%)보다 월등히 많았음에 기인한 것으로 추정되며 치료 후의 재발이나 전이에 영향을 미치는 임상적 병리학적 생물학적 위험인자를 조사하여 적절한 수술방법을 결정하는 데 이용하기 위해서는 본 연구에서 대상환자의 수가 적고 재발 예가 없으므로 한계가 있는 것 같으나 먼포형 괴사 및 핵등급으로 구성된 Van Nuys 분류상 III군이 여러 보고자에 의하여서도 재발위험인자로 알려져 있으므로 본 연구 결과에서 보이는 p53, C-erbB-2, MIB-1의 과발현과 유의한 관계를 나타내므로 이러한 종양표지자들이 생물학적 악성도와 연관될 것으로 추정되나 더 많은 예의 대상환자에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80:1798-1802.
- 2) Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D. Noninvasive breast carcinoma: Frequency of unsuspected invasion and implication for treatment. *Ann Surg* 1979;189:377-82.
- 3) Rosner D, Bedwani RN, Vana J. Non invasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139-47.
- 4) Bae JW, Ku BW. Ductal carcinoma in situ. *J of the Korean Cancer Soc* 1995;27:419.
- 5) Frykberg ER, Masood S, Copeland EM, Bland KI. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:425-40.
- 6) Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients. *Eur J Cancer* 2001;37:2365-72.
- 7) Silverstein MJ, Waisman JR, Gierson ED. Radiation therapy for intraductal carcinoma: is it an equal alternative? *Arch Surg* 1991;126:424-8.
- 8) Tinnemans JGR, Wobbes T, Holland R. Mammographic and histopathologic correlation of nonpalpable lesions of the breast and the reliability of frozen section diagnosis. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:523-9.
- 9) Evans A, Pinder S, Wilson R. Ductal carcinoma in situ of the breast: Correlation between mammographic and pathologic findings. *Am J Radiol* 1994;162:1307-11.
- 10) Gadzala DE, Cederbom GJ, Bolton JS. Appropriate management of atypical ductal hyperplasia diagnosed by stereotactic core needle breast biopsy. *Ann Surg Oncol* 1997;4:283-6.
- 11) Maganini RO, Klem DA, Huston BJ, Bruner ES, Kurt Jacobs H. Upgrade rate of core biopsy-determined atypical ductal hyperplasia by open excisional biopsy. *Am J Surg* 2000;182: 355-8.
- 12) Swartz GF. Treatment of subclinical ductal carcinoma in situ of the breast by local excision and surveillance. A personal experience. In: Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore, Williams & Wilkins; 1997, p.353-60.
- 13) Amichetti M, Caffo O, Richetti A. Ten-year results of treatment of ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1997;33:1559-65.
- 14) Fisher B, Dignam J, Wolmark N. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
- 15) Fisher ER, Dignam J, Wolmark N. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings

- from NSABP project B-17. *J Clin Oncol* 1988;16:441-52.
- 16) Silverstain MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345:1145-7.
- 17) Fisher ER, Costantino J, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995;75:1310-9.
- 18) Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins. 2nd edition; 2001.
- 19) Done SJ, Sasha E, Shelley B. P53 missense mutations in microdissected high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Ins* 2001;93:700-4.
- 20) Rudas M, Neumayer R, Gant MFX. p53 protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular in situ carcinomas of the breast. *Eur J Cancer* 1997; 33:39-44.
- 21) Holland R, Peterse JL, Millis RR. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:167-80.
- 22) Barnes DM, Meyer JS, Gonzalez JG. Relationship between C-erb-2 immunoreactivity and thymidine labeling index in breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18: 11-7.
- 23) Ko CD, Kang HJ, Kim SW, Kim YK, Oh SK, Choi KJ, et al: Assessment of MIBI (ki-67) labeling index and correlation with other well established prognostic factors in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2001;60:361-7.
- 24) Poller DN, Silverstein MJ, Galea M. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994;7:257-62.
- 25) Gusterson BA, Machin LG, Gullick WJ. Immunohistochemical distribution of c-erb-2 in infiltrating and in situ breast cancer. *Int J Cancer* 1988;42:842-5.
- 26) Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A. Mammographically detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: Correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erb-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:208-14.
- 27) Rochefort H, Capony F, Garcia M. Cathepsin D in breast cancer: from molecular and cellular biology to clinical applications. *Cancer Cells* 1990;42:383-8.
- 28) Zheng WG, Looi LM, Cheah PL. A comparison of the pattern of cathepsin-D expression in fibroadenoma, fibrocystic disease, preinvasive and invasive ductal breast cancer. *Pathology* 1999; 31:247-51.
- 29) Silvestrini R, Veneroni S, Daidone MG, Benini E. The bcl-2 protein: a prognostic indicator strongly related to P53 protein in lymph node negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1995;86:499-504.
- 30) Zhang G, Kimijima I, Abe R, Kanno M. Correlation between the expression of apoptosis-related bcl-2 and P53 oncoprotein and the carcinogenesis and progression of breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997;3:2329-35.