

유방 수양암의 재분류 및 임상적 특성에 관한 고찰

계명대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²병리학교실

김상규¹ · 손창용¹ · 강구정¹ · 김유사¹ · 장은숙²

Reclassification of the Medullary Carcinoma and It's Clinical Characteristics

Sang Kyu Kim, M.D.¹, Chang Yong Sohn, M.D.¹ and Koo Jeong Kang, M.D.¹
You-Sah Kim, M.D.¹ and Eun Sook Chang, M.D.²

Departments of ¹Surgery and ²Pathology, School of Medicine, Keimyung University

Purpose: Reclassification of the medullary carcinoma using a strict histologic criteria and analysis of the clinical and pathological characteristics of the medullary carcinoma

Material & Methods: Thirty-seven cases of the breast carcinoma originally diagnosed as medullary carcinoma were reviewed. One to ten microscopic slides of each case were reexamined and reclassified using the strictly defined histologic criteria defined by Ridolfi et al. Tumors were excluded from the category of the typical medullary carcinoma(TMC) on the basis of presence of glandular features, focal marginal infiltrations, or sparse mononuclear infiltrations. Tumor with two or more atypical features, or extensive marginal infiltrations, no mononuclear cell infiltration and/or less than 75% syncytial growth were classified as infiltrating ductal carcinoma with medullary feature(IDC). A predominantly syncytial growth pattern (75% or more) was requisite for inclusion in both TMC and atypical medullary carcinomas(AMC).

Results: Twenty-two tumors (60%) fulfilled the criteria for TMC, and 12 tumors (32%) were AMC and three tumors (8%) were IDC. TMC occupied 3.1% of breast cancer. The mean age of patients with TMC was 45.4 ± 11.2 years and the average size of the tumor in TMC was slightly larger than that of breast cancer in general, although not statistically significant. The frequency of lymph node metastasis in TMC was similar to breast cancer in general. Five year survival of patients with TMC was 95.5% which was significantly better than breast cancer in general.

Conclusion: The TMC occupied 3.1% of breast cancer. The mean age of patient, tumor size and lymphnode metastasis were not different from that of breast cancer but 5 years survival of patient with TMC was significantly better than breast cancer in general.

Key Words : Typical Medullary Carcinoma, Breast

서 론

유방 수양암은 100년전부터 언급되어진 유방 종양의 한 형태로서, 1940년대 Moore와 Foote에 의하여 수양암(Medullary carcinoma)으로 기술되었으며(1), 전체 유방암의 5% 내외를 차지하는 비교적 드문 형태이고(2,3~5), 젊은 연령에 호발하며 35세 이하의 여성 유방암의 11%정도를 차지한다고 보고되고 있다(1,6,7).

유방 수양암은 현미경상 경계가 분명하고 합포체형으로 자라며, 비교적 예후가 좋은 종양으로서 림프절 전이가 있더라도 침윤성 도관암보다 좋은 예후를 가지는 것으로 보고 되어있고(8), 핵의 분화도가 나쁘고, 단핵구의 침윤 등의 현미경적 소견이 예후와 관계되는 것으로 생각되고 있다(9).

1977년 Ridolfi등이 유방 수양암의 진단에 필요한 새로운 병리학적 진단 기준을 제시하면서 과거에 수양암 혹은 수양암의 특성을 가진 도관암으로 진단된 192예를 재분류하여 이중 30%만이 수양암으로 재진단 되었고 이 재진단된 수양암 환자들은 10년 생존율에 있어 침윤성 도관암 환자보다 의미 있게 높다는 것을 보여 주었다(10). Eric등 및 Pederson등의 연구에서도 재분류한 결과에서 수양암이 침윤성 도관암 보다 좋은 생존율을 보인다고 보고하였다(11,12). 또 여러 연구에서 수양암이 미국 여성 보다 일본 여성에서 더 많고 이것이 일본 여성 유방암 환자의 예후가 더 좋은 원인중 하나일 것이라고 보고하였다(13~15).

저자들은 수양암이 과거에 많이 진단된 경우가 많다는 사실과, 침윤성 도관암 보다 수양암이 좋은 예후를 보여준다는 사실 및 이웃인 일본인에 수양암이 비교적 많다는 점에 착안하여 본원에서 진단된 수양암의 재분류를 시도하고 이들 재분류된 수양암 환자들의 특성을 분석하여 보았다.

재료 및 방법

1985년 1월부터 1996년 5월까지 유방암으로 진단 받고 치료 받은 환자 703명 중 42명이(6.0%) medullary cancer로 진단 받았으며 이 중 타병원에서 조직 검사를 한 후 전원되어와 재검사가 불가능한 5예를 제외한 37예를 대상으로 하였다.

이 37예를 1977년 Ridolfi등이 발표한 조직학적 분류(10)를 주로 이용하여 (Table 1), 각 환자당 1장부터 10장의 슬라이드를 재검사하여 다시 분류하였는데, 전형적인 수양암(Typical medullary carcinoma = TMC)은 75% 이상의 합포체형 성장 양상, 미만성 단핵구 침윤, 완전한 조직학적 경계를 가지고 유관으로의 침윤이 없을 때 하였고, TMC의 소견을 가지면서 선상 형태, 가장자리의 부분적 침윤소견, 빈약한 단핵구 침윤 등의 소견이 하나 이상 있을 경우에는 비전형적 수양암(Atypical medullary carcinoma = AMC)으로 분류하였다. 각

Table 1. Histologic criteria for classification of medullary carcinoma*

Typical Medullary Carcinoma (TMC)

(All of the criteria listed below)

Syncytial growth pattern $\geq 75\%$

Complete histologic circumscription

Diffuse mononuclear infiltration.

Absence of glandular feature

Atypical Medullary Carcinoma (AMC)

(Features of TMC, but with the criteria listed below)

Glandular feature

Focal marginal infiltration

Sparse mononuclear infiltration

Infiltrating Ductal Carcinoma with medullary feature (IDC)

Syncytial growth pattern $< 75\%$

Two or more atypical features

Extensive marginal infiltration

No mononuclear cell infiltration

*Ridolfi RL, et al. 1977

종양에서 둘 혹은 그 이상의 비전형적 양상, 가장자리의 광범위한 침윤, 단핵구의 침윤이 없는 소견, 75% 이하의 합포체형 성장 소견이 있는 경우에는 수양암 양상을 가진 침윤성 도관암(infiltrating ductal carcinoma with medullary feature = IDC)으로 분류하였다. 진단 당시의 나이, 림프절 전이 및 호르몬 수용체 유무, 수술출식, 병리조직학적 특징 등을 조사하였다.

결 과

1) 병리학적 재분류

조직 슬라이드의 재검사가 가능했던 37예 중 22예(60%)가 TMC로 진단되어 전 유방암 환자의 3.1%를 차지하였고, 12예(32%)는 AMC로 진단되었는데 이중 5예는 선상 형태가 남아 있어서, 3예는 가장자리의 부분적 침윤소견으로, 4예는 빈약한 단핵구 침윤으로 TMC에서 제외되어 AMC로 분류되었다. IDC로 재분류된 것은 3예(8%)였다.

2) 대상 환자의 연령 분포

진단 당시 환자의 연령은 TMC가 24세부터 63세 사이로 30대가 가장 많았으며 평균 연령은 45.4 ± 11.2 세였다. 전체 703명 환자의 연령분포는 20세에서 84세였고 평균 연령은 47.5 ± 11.2 세로 나

Table 2. Comparison of typical medullary carcinoma and breast cancer in general

	TMC	All Breast cancer
Age (years)		
Range	24~63	20~84
Mean	45.4 ± 11.2	47.5 ± 11.2 (P=0.731)
Size (cm)		
≤ 3	10 (45.4%)	339 (51.5%)
> 3	12 (54.6%)	319 (48.5%) (P=0.620)
Node Metastasis		
Negative	9 (40.9)	300 (45.8%)
Positive	13 (59.1)	355 (54.2%) (P=0.886)

타나 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다(P = 0.731)(Table 2).

3) 종양의 크기 및 림프절 전이

종양의 크기는 1.0 cm에서 11.5 cm이었고, 종양의 크기가 3 cm 이상인 경우는 TMC에서 12예(54.6%)였다(7,10). 전체 유방암 환자에서 종양의 크기가 3 cm 이상인 경우는 319예(48.5%)로 나타나 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다(P = 0.620). 림프절 전이는 TMC에서 13예(59.1%) 있었고 전체 유방암에서는 355예(54.2%)로 두 군간의 차이가 없었다(P = 0.886)(Table 2).

4) 호르몬 수용체 검사

TMC와 AMC 34명 중 17예에서 에스트로겐 수용체(ER), 프로제스테론 수용체(PR) 검사를 시행하였으며, TMC에서는 11예에서 검사하여 모두 음성이었고, AMC에서는 6예에서 검사하여 ER(+) 1예, PR(+) 3예로 나타났다.

5) 수술 출식

수술 출식은 TMC와 AMC 34예 중 3예에서 유방보존술을 실시하였고, 30예에서 변형근치유방절제술, 1예에서 근치유방절제술을 시행하였다.

6) 술후 추적조사

수술 뒤 추적 조사는 외래 방문으로 이루어졌으며 TMC와 AMC 34명 중 30예에서 추적 조사가 이루어졌으며, Kaplan-Meier method에 의한 TMC의 5년 생존율은 95.5%이고 평균 추적조사기간은 44개월 이었다. 재발은 TMC에서 3예 있었고 AMC에서 1예 있었다.

고 칠

유방 수양암은 100년 전부터 언급되어온 유방 종양의 한 형태로서 Geschickter가 cystic neomammary carcinoma로 명명하였고(16), 1940년 대에 Moore 등에 의하여 Medullary carcinoma라는 진단

명이 기술되었다(1).

1977년 Ridolfi 등이 새로운 조직학적인 기준을 제시하여 과거에 수양암 혹은 수양암 형태를 가진 도관암 192예를 재분류하여 TMC, AMC, IDC의 셋으로 나누었는데 그들의 연구에서는 57예(29.7%)만 TMC로 다시 진단되었고 이들은 다른 유형의 유방암에 비해 현저하게 10년 생존율이 좋았다고 보고했다(10). 본 연구에서는 Ridolfi 등이 발표한 조직학적 진단 기준을 기초로 하고 Pederson 등이 발표한 병리조직학적 특성(12)을 참고하여 Table 1에 제시한 조직학적 기준을 만들어 이것을 근거로하여 과거에 수양암으로 진단된 42예 중 다른 곳에서 조직 검사를 시행하여 슬라이드가 없는 5예는 연구대상에서 제외한 후 나머지를 모두 다시 정밀 검사하여 재분류한 결과 TMC가 22예(60%), AMC가 12예(32%), 그리고 IDC가 3예(8%)로 각각 진단되었다. 이와 같은 결과는 Rubens 등(17)이 30예를 분석하여 얻은 TMC 9예(30%), AMC 7예(23%), IDC 14예(47%)와, Ridolfi 등(10)이 192예를 분류한 결과 얻은 TMC 30%, AMC 41%, IDC 29%, Rapin 등(18)이 95명을 재분류하여 얻은 TMC 24예(45%), AMC 16예(30%), IDC 10예(18%) 보다는 TMC로 진단된 경우가 훨씬 많았다.

비전형적 수양암은 1975년 처음으로 제안되었는데, 성장 양상이 적어도 75% 이상의 합포체형을 보여야 하고, 적어도 2가지 이상의 유방 수양암의 조직 특성을 가지고 있어야 한다고 했다(19). 이러한 AMC는 핵의 분화도가 나쁜 도관암의 예후와 크게 다르지 않기 때문에 따로 분류할 만한 가치가 없다고 보는 것이 옳다고 보겠다(20).

수양암의 빈도는 5% 이하로 보고되고 있으나 (2,3), 7% 이상으로 보고하는 경우도 있다(4,5). 미국에서는 흑인이 백인보다 많이 발생하며(21), 일본인에게서 서구인보다 발생 빈도가 높은 것으로 보고 되어 있다(13-15). 그리고, 다른 유방의 악성 종양보다는 모계의 빈도가 높고, 자매간의 발생은 낮은 것으로 보고되고 있다(22). 본 연구에서

는 재분류한 전형적 수양암이 전체 유방암 중 3.1%를 차지하여 서구의 보고보다도 오히려 빈도가 낮고 일본보다는 현저하게 낮게 나타났다. 가족력상에서의 특이 사항을 발견할 수는 없었다.

수양암은 다른 유형의 유방암 보다 짧은 연령에서 많이 발견된다고 보고되어 있어서, Moore 와 Foote는 50세 이전 발생이 전체의 59%로 보고하고 있고(1), Harris 등은 35세 이하에서 발생하는 여성 유방암의 11%를 차지하고 있다고 하였으며 (7), Rosen 등은 연령 분포가 45세에서 54세라고 보고하고 있다(23). 한국인의 유방암 환자의 평균 연령은 40대 후반으로 보고되어 있는데(9,24), 본 연구에서도 유방암 환자의 평균 연령은 47.5 ± 11.2 세였고, 수양암 환자의 평균 연령은 45.4 ± 11.2 세여서 전체 유방암 환자의 평균 연령보다는 낮았으나 통계적인 의의는 없었다(Table 2).

육안 소견상 유방 수양암은 2~3 cm의 경계가 분명한 단단한 종괴로 발견되며, 이학적 검사상이나 유방 방사선 촬영 및 초음파 검사에서도 섬유선종등과 구별하기 힘들어 진단에 어려움이 없지 않다. 종양의 크기가 큰 경우에는 낭포성 변화를 나타낼 수 있다(25). 그러나, 작은 크기의 수양암에서 육안적으로 경계가 불분명한 소견을 보일 수도 있으며, 현미경 검사에서도 주위 조직에서 현저한 림프형질 세포반응을 볼 수 있다(7). 절단면은 소엽상 혹은 결절성의 내부 구조를 가지고 있으며, 간혹 2차성 결절이 종양의 외각에 위치하는 경우도 있다. 수양암은 옅은 갈색이나 회색의 색조를 띠며, 다른 악성종양보다는 단단하지 않다. 종괴의 크기가 2 cm 이내일 경우는 출혈이나 괴사가 잘 나타나지 않으나 종괴의 크기가 커질 수록 괴사가 많이 나타나며 이러한 괴사가 커지면서 낭포성 변화가 나타나고 이것은 종양의 크기가 5 cm 이상일 때 현저해진다(7,20). 본원의 수양암 환자들의 경우 종양의 크기는 1.0 cm에서 11.5 cm 이었고 종괴가 큰 환자에서 낭종성 변화를 나타낸 경우도 있었다. 전형적인 수양암에서 종양의 크기가 3 cm 이상인 경우는 12예(54.6%)로 나타나 전체 유방암의 48.5% 보다는 높으게

나타났으나 통계적으로 의의 있는 차이는 아니었다(Table 2).

해부학적인 위치는 일반적인 유방암과 빈도가 비슷하게 발생하며, 유방 수양암이 액와부의 미부에 발생 시는 액와 림프절 전이와 구별이 힘들 때도 있다(26). 양측성으로 발생하는 빈도는 그리 혼하지 않아 약 3~18% 정도로 보고되고 있고, 다발성은 약 10% 정도에서 보고되고 있다(27). 그러나, 본원의 환자에서는 양측성 발생이나 다발성 종괴는 볼 수 없었다.

수양암 환자에 있어서는 액와 림프절이 커져 있어도 전이가 없는 경우가 많으며, 이것은 임파형질세포(Lymphoplasmacyte)가 침윤되어 있거나, 배중심(geminal center)의 과형성, 동조직구증(sinus histiocytosis) 등이 있기 때문이라고 한다(28). Ridolfi 등(10)은 TMC에서는 AMC와 IDC보다는 림프절 전이가 적었다고 보고하였고, Rubens 등(17)의 보고에서는 TMC 9명 중 4명, AMC 7명 중 3명에서 액와 림프절 전이가 있어 큰 차이가 없었다고 보고하였는데, 본원의 경우 림프절 전이가 수양암에서는 13예(59.1%)로 나타나고 전체 유방암에서는 54.2%로 나타나 림프절 전이가 수양암에서 약간 많았으나 그 차이가 통계학적인 의의는 없었다(Table 2).

수양암의 에스트로겐 수용체(ER)와 프로제스테론 수용체(PR)의 양성도는 10% 이하로 보고되고 있고, 전이된 수양암에서 호르몬 치료는 비교적 반응이 없는 것으로 보고되어 있다(29). 본원의 환자 호르몬 수용체 검사에서도, TMC 환자 11예에서 에스트로겐 수용체와 프로제스테론 수용체가 모두 음성이었고, AMC는 6예에서 검사하여 ER(+) 1예, PR(+) 3예로 낮은 수용체 양성도를 보였다.

수양암은 다른 유방 악성 종양에 비하여 비교적 예후가 좋은 것으로 되어있고 근치적 유방절 제술이나 변형 근치 유방 절제술시 재발 없이 생존하는 확률이 매우 높다고 보고되고 있다(18). 수양암에 있어서 액와 림프절 전이는 다른 악성 종양에 비해 빈도가 떨어지지만, 종괴의 크기와

림프절 전이가 무병 생존율에 중요한 인자로 작용하고 있다. 종괴의 크기가 3 cm 이상이고 3개 이상의 임파절 전이가 있는 경우에는 재발율에 있어 다른 유방암과 차이가 없으며, 림프절 전이가 없는 경우에는 종괴의 크기가 3 cm 이하일 때 특히 예후가 좋은 것으로 되어 있고, 3개 이하의 림프절 전이가 있을 때도 좋은 예후를 가지는 것으로 되어 있다(10,18,30,31). Bloom 등에 의하면 제1병기의 치료받은 환자의 20년 생존율은 95%, 제2병기의 치료받은 환자의 20년 생존율은 61%로 높은 생존율을 나타낸다고 보고하고 있다(2). 본 연구에서는 TMC 및 AMC 환자 34명 중 30예에서 추적 조사가 이루어졌는데, 평균 추적 조사 기간은 44개월이었고, TMC의 경우 5년 생존율이 95.5%로 나타나 높은 생존율의 양상을 띠었다.

결 롬

수양암으로 진단된 37예를 재검사하여 Typical medullary carcinoma 22예(60%), Atypical medullary carcinoma 12예(32%)로 진단되었으며 Typical medullary carcinoma는 전체 유방암의 3.1%를 차지하였다. 전체 유방암과 비교하여 환자의 평균 연령, 종양의 크기 및 임파절 전이에서는 큰 차이가 없었고 Typical medullary carcinoma의 5년 생존율은 95.5%로 전체 유방암보다 높게 나타났다.

참 고 문 헌

1. Moore OS, Foote FW. The relatively favorable prognosis of medullary carcinomas of the breast. *Cancer* 1949; 2: 635-642.
2. Bloom HJG, Richardson WW, Fields JR. Host resistance and survival in carcinoma of breast: A study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1511 cases of breast cancer followed for 20 years. *Br Med J [Clin Res]* 1970; 3: 181-188.
3. Maier WP, Rosemond GP, Goldman LI, Kaplan GF, Tyson RR. A ten years study of medullary carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 695-698.
4. Richardson WW. Medullary carcinoma of the breast.

- A distinctive tumor type with a relatively good prognosis following radical mastectomy. *Br J Cancer* 1956; 10: 415-423.
5. Rosen PP. The pathological classification of human mammary carcinoma: Past, present and future. *Ann Clin Lab Sci* 1979; 9: 144-156.
 6. Rosen PP, Lessor ML, Kinne DW, Beattie EJ. Breast carcinoma in women 35 years or younger. *Ann Surg* 1984; 199: 133-142.
 7. R. Harris, Marc E. Lippman, M. Morrow, S. Hellman. Disease of the breast Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. 404-405.
 8. Richardson WW. Medullary carcinoma of the breast. A distinctive tumor type with a relatively good prognosis following radical mastectomy. *Br J Cancer* 1956; 10: 415-423.
 9. 김유사. 유방암의 진단과 치료. 서울; 군자출판사, 1992.
 10. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A et al. Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977; 40: 1365-1385.
 11. Eric S. Wargotz, Steven G. Silverberg. Medullary carcinoma of the breast: A clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria. *Human Pathology* 1988; 19(11): 1340-1346.
 12. L Pedersen, K Zedeler, S Holck et al. Medullary carcinoma of the breast, proposal for a new simplified histopathological definition. *Br J Cancer* 1991; 63: 591-595.
 13. Morrison AS, Black MM, Lowe CR, MacMahon B, Yuasa S. Some international differences in histology and survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1973; 11: 261-267
 14. Rosen PP, Ashikari R, Thaler H, Ishikawa S, Hirota T, Abe O, Yamamoto H, Beattie EJ Jr, Urban JA, Mike V. A comparative study of some pathological features of mammary carcinoma in Tokyo, Japan and New York, USA. *Cancer* 1977; 39: 429-434.
 15. Wynder EL, Kajitani T, Kuno J, Lucas JC, DePalo A, Farrow J. A comparison of survival rates between American and Japanese patients with breast cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 196-200
 16. Geschickter CF. Disease of the breast: diagnosis, pathology, treatment. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1945; 565-575.
 17. Rubens JR, Lewandroski KB, Kopan DB, Koerner FC, Hall DA, McCarthy KA. Medullary carcinoma of the breast. Overdiagnosis of a prognostically favorable neoplasm. *Arch Surg* 1990; 125: 601-604
 18. Rapin V, Contesso G, Mouriesse H et al. Medullary breast carcinoma: a reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; 61: 2503-2510.
 19. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Somers SC, Cooperating Investigators. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (No. 4). *Cancer* 1975; 36: 1-84.
 20. Rosen PP. *Breast Pathology* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996; 357-360.
 21. Natarajan N, Nemoto T, Mettlin C, Murphy GP. Race related differences in breast cancer patients. Result of the 1982 national survey of breast cancer by the American College of Surgeons. *Cancer* 1985; 56: 1704-1709.
 22. Rosen PP, Lessor ML, Senie RT, Kinne DW. Epidemiology of breast carcinoma. III. Relationship of family history to tumor type. *Cancer* 1982; 50: 171-179.
 23. Rosen PP, Lessor ML, Senie RT, Duthie K. Epidemiology of breast carcinoma. IV. Age and histologic tumor type. *J Surg Oncol* 1982; 19: 44-47.
 24. 박효원, 강구정, 정기용, 김유사. 유방암 환자의 생존율. 대한외과학회지 1996; 50: 322-329.
 25. Wargotz ES, Silverberg SG. Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria. *Hum Pathol* 1988; 19: 1340-1346.
 26. Haupt HM, Rosen PP, Kinne DW. Breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastasis: an analysis of specific histologic features. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 165-175.
 27. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast ca. *Surgery* 1982; 1: 234-240.
 28. Rosen PP, Lessor ML, Kinne DW, Beattie EJ Jr. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. *Ann Surg* 1983; 197: 276-283.
 29. Patel JK, Nemoto T, Dao TL. Is medullary carcinoma of the breast hormone dependent? *J Surg Oncol* 1983; 24: 290-291.
 30. Marisa C, Weiss, Barbara L, Fowble. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. I. *J. Radiation Oncology* 1992; 23(5): 941-947.
 31. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long term follow up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-366.