

## 유방의 화생성 편평상피세포암종 17예에 대한 임상 및 병리학적 분석

이선아 · 이경은<sup>1</sup> · 문병인<sup>2</sup> · 한운섭  
성순희

이화여자대학교 의학전문대학원 의과학연구소  
병리학교실, <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>외과학교실

접 수 : 2008년 9월 19일  
게재승인 : 2008년 10월 29일

책임저자 : 성 순 희  
우 158-710 서울시 양천구 목동 911-1  
이화여자대학교 의학전문대학원  
이대목동병원 병리과  
전화: 02-2650-5734  
Fax: 02-2650-2635  
E-mail: sunhsung@ewha.ac.kr

\*본 연구는 2001년 이화여대 동창회 연구비  
지원에 의해 이루어졌음.

### Metaplastic Squamous Carcinoma of the Breast: Clinicopathologic Analysis of 17 Cases

Sun Ah Lee, Kyung Eun Lee<sup>1</sup>, Byung In Moon<sup>2</sup>, Woon Sup Han and Sun Hee Sung

Departments of Pathology, <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Surgery, Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background** : Squamous cell carcinoma of the breast is very rare and it is considered to arise from metaplastic change of ductal carcinoma. Metaplastic squamous cell carcinoma (MSC) of the breast includes pure squamous cell carcinoma, metaplastic adenosquamous carcinoma and low grade adenosquamous carcinoma. Most of the cases of MSC of the breast were reported to have lymph node metastasis and this has a worse prognosis than that of conventional invasive ductal carcinoma. **Methods** : We collected 17 cases of MSC of the breast from 1,173 cases of breast cancer and analyzed the clinicopathological characteristics. **Results** : The age range was 31 to 69 years (mean age: 47.2). The mean tumor size was 3.6 cm. Twelve cases (70.6%) had a negative nodal status. The majority of the cases were of a high nuclear grade (grade III: 76.5%), and a high histologic grade (grade III: 88.2%). All the cases had no amplification of HER2, and they were negative for hormonal receptors, except for 2 cases with weak positivity. All the cases showed positivity for EGFR (3+: 14 cases, 1+: 3 cases). Clinical relapse was found in 3 patients on follow up and two of them expired due to lung and bone metastasis. **Conclusions** : MSC is associated with high nuclear and histologic grades, a high EGFR expression and they are triple negative for ER, PR, and HER2. The EGFR immunopositivity of MSC suggests a basal-like subtype.

**Key Words** : Breast cancer; Squamous cell carcinoma; Epidermal growth factor receptor; TP63 protein, human

원발성 유방암에서 편평상피세포로의 분화를 보이는 경우는 매우 드물며 관암종의 화생변화에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 화생성 편평상피세포암종(metaplastic squamous cell carcinoma, MSC)은 2003년도 WHO 유방암의 분류 중 화생암종으로서 그 중 상피성 화생암종으로 세분되며 그 아형으로 순수편평상피암종과 선편평상피암종이 포함된다.<sup>2</sup> 유방암세포의 90% 이상이 편평상피세포분화를 보일 때 진단할 수 있는 원발성 순수편평상피암은 더욱 드물어 전체 유방암 중 0.04%의 빈도로 보고된 바 있다.<sup>3</sup> 문헌에 보고된 MSC의 스펙트럼은 보다 다양하여 한관성암종(syringomatous carcinoma)을 포함하여<sup>4</sup> 남성변화를 잘 일으키는 저등급 선편평상피암종,<sup>5,6</sup> 방추세포변환 편평상피암종,<sup>7</sup> 고등급의 선편평상피암종,<sup>8</sup> 고등급의 순수편평상피암종<sup>3</sup> 등이 포함된다. 많은 경우 MSC에 대한 연구는 화생암의 범주에 포함되어 이루어졌는데 호르몬 수용체와 HER2에 모두

음성으로 알려져 있고 대체적으로 고등급의 종양으로 통상적인 침습성 관암종에 비하여 종양의 성장 속도가 빠르므로 발견 시에 종양의 크기가 크고 종양의 괴사나 남성 변화가 빈번하여 불량한 예후를 보일 것으로 고려되고 있다.<sup>9,10</sup> 림프절 전이는 보고에 따라 15%에서 54%까지 차이가 있다.<sup>11,12</sup> 종양세포의 유형에 대해서는 Koker와 Kleer<sup>13</sup>에 의하면 육종양 암종을 포함하여 MSC가 p63에 대부분 양성을 보여 근상피암의 일종임을 제시하였다. 국내 문헌에는 유방의 원발성 편평상피암에 대한 2예의 증례보고가 있으나<sup>14,15</sup> MSC에 대한 체계적인 연구는 아직 없다. 이에 저자들은 지난 13년간 본원의 유방암 증례 중 유방암의 전체 종양세포의 1/3 이상이 편평상피세포분화를 보이는 17예를 찾았으며 이를 MSC로 분류하여 임상 및 병리학적 소견을 분석하고 여러 면역조직화학적 표지자를 이용하여 통상적인 유방암과 구분되는 특징을 찾고자 하였다.

### 재료와 방법

1995년 3월부터 2007년 12월까지 이화여자대학교 의학전문대학원 부속 목동병원에서 유방암으로 진단받고 수술을 시행한 유방암 조직표본 1,173예 중 MSC에 해당되는 17예를 대상으로 하였다. 환자의 임상기록을 검토하여 나이, 유방암의 가족력, 폐경 여부, 수술 후 보조치료, 추적기간, 재발유무, 전이유무 및 전이장기, 사망여부를 확인하였다. 병리진단지와 함께 병리조직 슬라이드의 병리조직학적인 재검토를 통하여 각화상피분화, 각화진주(keratin pearl) 형성, 세포간교 등의 편평상피성 분화를 확인하였고, 종양의 크기, 림프절 전이 수, 수정된 Bloom-Richardson 조직학적 등급,<sup>16</sup> 종양주위 림프혈관 침습, 관상피내암종 비율 및 광범위한 도관 내 암종 성분(extensive intraductal carcinoma component, EIC)의 유무를 관찰하였으며, 종양 가장자리의 침윤형태, 종양의 괴사, 낭성 변화, 종양염증반응, 미세석회화 여부를 관찰하였다. 임상병기는 2006년 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 TNM병기에 따라 분류하였다. 아울러 인접한 피부조직에 종양이 없음을 모든 예에서 확인하였고 임상기록을 통해 타 부위 피부암의 전이가능성은 배제하였다.

면역염색을 위해 편평상피분화가 잘 보이는 대표적인 암조직 블록을 선택하여 4 µm 두께로 박절하여 탈 파라핀 과정과 함수 처리를 거친 후 Bond-maX 전자동 면역염색기(Leica, Wetzlar, Germany)를 이용하여 시행하였다. 항원노출을 위해 citrate 완충액에서 10분간 전자레인지에 가열하였으며 Bond Polymer Intense Detection kit (Catalog No. DS9588, Leica)와 함께 발색제는 diaminobenzidine (Leica)을 사용하였다. 면역조직화학적 염색을 위하여 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR), HER2, CK7, CK19, actin, vimentin, p63, epidermal growth factor receptor (EGFR), p53, MIB-1에 대한 일차항체를 이용하였다. 일차 항체에 대한 세부사항은 Table 1과 같다.

면역 염색 슬라이드에서 ER, PR, p63, p53과 MIB-1은 핵에 발현을 보일 때를, EGFR과 HER2는 세포막에 염색이 되는 것

을 양성으로 판독하였고, CK7, CK19, actin과 vimentin은 세포막과 세포질에 염색되는 것을 양성으로 하였다. ER과 PR은 Allred 점수화 지침에 따라<sup>17</sup> 염색이 된 종양 세포의 비율과 염색 정도를 음성 반응과 양성을 보이는 종양의 백분율과 염색강도를 점수화하였다. p53은 염색이 된 종양 세포의 비율과 염색 정도에 따라 완전한 음성 반응과 5% 이하의 매우 국소적이며 일부에 약하게 염색된 경우를 음성으로 판독하였고, 양성을 보이는 종양의 백분율과 염색강도를 점수화하여 1-3점을 1+, 4-5점을 2+, 6-7점을 3+로 판독하였다. HER2와 EGFR의 발현 정도는 세포막에 염색되는 정도에 따라, 음성 반응이거나 10% 미만의 암세포에서 약하게 염색되는 경우 0, 암세포의 10% 이상에서 염색되었으나 세포막의 일부가 약하게 염색된 경우를 1+, 암세포의 10% 이상에서 전체 세포막이 약하거나 중등도로 염색된 경우 2+, 암세포의 10% 이상에서 전체 세포막이 강하게 염색된 경우 3+로 판독하였다. MIB-1은 핵성 발현을 보이는 종양세포를 백분율로 해석하였다. 주변 정상 유방 조직에서 발현되는 것을 양성 대조군으로 하였다. HER2의 경우 2+ 이상일 때 추가적으로 HER2 형광제자리부합법(FISH)으로 증폭 여부를 확인하였다.

### 결 과

#### 임상 및 병리조직학적 소견

MSC 17예 중 순수편평상피암종은 1예, 침윤성 관암종에 편평상피세포분화를 보이는 고등급의 선편평상피암종은 16예였다 (Fig. 1A). 연령은 31세에서 69세(평균 연령 46.6세)까지 분포하였다. 이 중 45세 이상의 환자는 11예(64.7%), 45세 이전 환자는 6예(35.3%)였으며, 이 중 조사 불가능한 2예 제외하고 폐

Table 1. Antibodies for immunohistochemistry

Markers	Clone	Dilution	Source
ER	6F11	1:300	Novocastra
PR	16	1:600	Novocastra
HER2	Polyclonal	1:1,800	Dako
CK7	OV-TL 12/30	1:400	Novocastra
CK19	RCK108	1:400	Dako
Actin	αsm-1	1:400	Novocastra
Vimentin	V9	1:1,800	Novocastra
P63	7JUL	1:50	Novocastra
EGFR	EGFR.25	1:100	Novocastra
P53	DO-7	1:800	Novocastra
MIB-1	MM1	1:200	Novocastra

ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; CK7, cytokeratin 7; CK19, cytokeratin 19; EGFR, epidermal growth factor receptor.

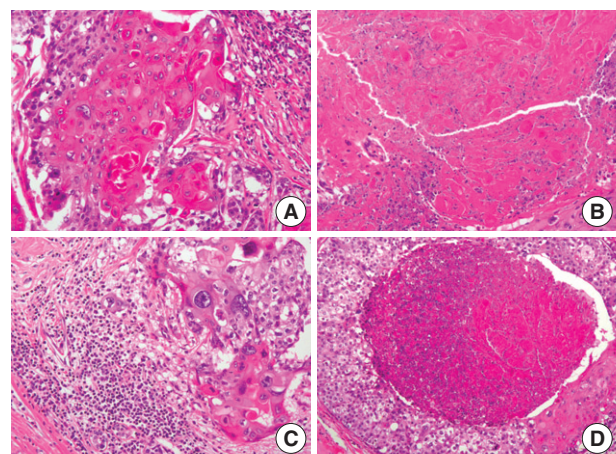


Fig. 1. Metaplastic squamous carcinoma shows keratin pearl formation in the tumor (A), necrosis (B), severe neutrophilic and lymphocytic infiltration in the tumor (C), and squamous cell carcinoma in situ with comedo-necrosis (D).

경 전 환자가 10예, 폐경 후가 5예였다. 조사가 불가능했던 1예를 제외한 16예 모두에서 유방암의 가족력은 없었다. 오른쪽 유방이 8예, 왼쪽이 9예로 좌우 우월성은 없었다. 환자들은 13예(76.5%)가 변형근치유방절제술을 받았고 4예(23.5%)가 유방보존술을 시행 받았다. 종양의 크기는 1.2 cm에서 6.5 cm까지로 종양의 평균크기는 3.6 cm이었다(Table 2). 종양의 가장자리는 10예(58.8)가 침윤성, 5예(29.4)가 팽창성이었으며 2예(11.8%)는 침윤성과 팽창성이 섞인 혼합성을 보였다. 13예(76.5%)에서 3등급의 핵등급을 보였으며 4예(23.5%)에서는 2등급의 핵등급

을 보였다. 15예(88.2%)에서 3등급의 조직등급을 보였으며 중등과 저등 조직등급은 각각 1예(5.9%)씩이었다(Table 3).

종양은 피사와 낭성 변화를 동반하는 빈도가 각각 15예(88.2%) (Fig. 1B), 9예(52.9%)로 높았으며 호중구와 림프구 염증세포 침윤도 15예(88.2%)로 높았다(Fig. 1C). 미세석회화는 4예(23.5%)에서만 발견되었다. 종양주변 림프관 또는 혈관 침습은 6예(35.3%)에서 관찰되었다. 관상피내암이 존재하지 않는 경우가 8예(47.1%)였으며 관상피내암이 있는 9예(52.9%)에서도 평균 10%의 관상피내암만이 존재하였고 광범위한 도관 내 암중 성분

Table 2. Clinical features and outcome of metaplastic squamous cell carcinoma

Case no.	Age	FHx	M	Site	Surgery	Tumor size (cm)	FU period (year)	Recur, metastasis	Current status
1	51	N	P	R	BCO	3.0×2.2	0.7	No	NED
2	31	N	P	L	MRM	4.4×4.0	0.7	Recur, node	AD
3	47	N	P	L	BCO	2.1×1.9	0.8	No	NED
4	69	N	M	R	MRM	2.0×1.2	1.0	No	NED
5	54	N	P	R	MRM	2.2×1.6	1.5	No	NED
6	31	U	P	L	BCO	3.5×2.0	2.0	No	NED
7	38	N	P	R	BCO	2.5×2.0	5.3	No	NED
8	33	N	P	L	MRM	6.0×3.5	6.3	No	NED
9	55	N	M	L	MRM	3.5×1.1	7.4	No	NED
10	44	N	P	L	MRM	5.0×3.5	-	No	FUL
11	55	N	P	R	MRM	6.5×4.0	1.0	Recur, lung/bone	DD
12	62	N	M	R	MRM	5.0×4.0	-	No	FUL
13	46	N	P	R	MRM	2.5	-	No	FUL
14	34	N	P	L	MRM	3.0×2.0	-	No	FUL
15	51	N	M	L	MRM	5.0×3.0	13.0	No	NED
16	52	N	M	L	MRM	1.2×1.2	14.0	No	NED
17	49	N	P	R	MRM	4.5×3.5	1.8	Recur, bone	DD

FHx, family history; N, none; U, unknown; M, menopause; P, premenopause; BCO, breast conserving operation; MRM, modified radical mastectomy; FU, follow-up; NED, no evidence of disease; AD, alive with disease; FUL, follow-up loss; DD, death due to disease.

Table 3. Pathologic characteristics of 17 cases of metaplastic squamous cell carcinoma

Case no.	Nuclear grade	Histologic grade	DCIS (%)	Necrosis	Cystic change	N/L infiltration	Micro-calcification
1	3	3	20	-	-	-	+
2	3	3	0	+	+	+	-
3	3	3	5	+	-	+	+
4	3	3	0	+	-	+	-
5	2	2	10	-	-	+	-
6	3	3	0	+	+	+	-
7	2	3	0	+	+	+	-
8	3	3	10	+	-	+	-
9	2	3	0	+	-	-	-
10	3	3	0	+	+	+	-
11	2	3	10	+	+	+	-
12	3	3	10	+	+	+	-
13	3	3	0	+	+	+	-
14	3	2	5	+	-	+	-
15	3	3	0	+	+	+	-
16	3	3	10	+	+	+	+
17	3	3	10	+	-	+	+

DCIS, ductal carcinoma in situ; N/L, neutrophilic and lymphocytic.

의 동반은 모든 예에 없었다. 1예(5.9%)에서는 관상피내 편평상피세포암이 관찰되었다(Fig. 1D).

TNM 병기에 따라 T1 1예(5.9%), T2 11예(64.7%), T3 5예(29.4%)였고, N0 12예(70.6%), N1 3예(17.6%), N2 1예(5.9%)

%, N3 1예(5.9%)였으며 진단 당시 원격전이는 없었다. 수술 후 살펴본 종양의 TNM 분류단계에 의한 중앙병기는 I기 1예(5.9%), IIA기 10예(58.8%), IIB기가 4예(23.5%)였다. IIA 병기 환자 중 3명이 45세 이전, 7명이 45세 이후 환자였으며, IIB 병기는 각각 1명과 3명이었다. IIIA, IIIC 병기가 각각 1예씩이었으며 2예 모두 45세 이전 환자였다(Table 4).

**Table 4.** Summary of clinicopathologic features and tumoral stages

Characteristics	No. of cases	%
Site, right: left	8:9	47.1:52.9
Surgery, BCO: MRM	4:13	23.5:76.5
Age		
≥ 45	11	64.7
<45	6	35.3
Mense		
Premenopause	10	58.8
Menopause	5	29.4
Unknown	2	11.8
Tumor size (mm)		
<20	1	5.9
20-49	11	64.7
≥ 50	5	29.4
Nodal stages		
N0	12	70.6
N1	3	17.6
N2	1	5.9
N3	1	5.9
Pathologic stages		
Stage I	1	5.9
Stage IIA	10	58.8
Stage IIB	4	23.5
Stage IIIA	1	5.9
Stage IIIC	1	5.9

BCO, breast conserving operation; MRM, modified radical mastectomy.

**면역조직화학적 염색결과**

ER와 PR에 대한 면역염색에서 15예(88.2%)가 음성이었다. HER2의 증폭은 모든 예에서 관찰되지 않았다. p53 변이는 13예(76.5%)에서 보였다.

CK7과 CK19에는 모든 예가 양성을 보였고, p63은 5예(29.4%)에서만 국소적인 양성이었으며 나머지 12예(70.6%)에서는 음성이었다. 16예가 근상피세포 표지자인 actin에 음성이었다. Vimentin은 3예만이 양성을 보이고 14예가 음성이었다. 면역조직화염색에서 MIB-1 증식성 표지자는 평균 15.2%의 양성을 보였다. p53은 9예(52.9%)에서 강한 과발현을 보였고 4예(23.5%)에서 중간 과발현을 관찰하였다. EGFR은 17예 모두에서 발현이 되었는데 13예(76.4%)에서 강한 양성을 나머지 4예에서는 약 양성을 보였다(Table 5).

**예후추적 결과**

전체 17증례의 환자 중 12명(70.5%)의 환자가 타목시펜 치료를 받았고 14명(82.3%)의 환자가 수술 후 전신적 항암 화학 치료를 받았으며 10명(58.8%)의 환자가 방사선적 치료를 받았다.

**Table 5.** The results of immunohistochemical stains and HER2 FISH

Case no.	ER	PR	HER2	p53	MIB-1 (%)	CK7	CK19	Actin	Vimentin	p63	EGFR	HER2 FISH
1	0	0	1+	3+	25	+	+	-	-	+	3+	NA
2	0	0	-	-	20	+	+	-	-	+	3+	ND
3	0	0	1+	3+	50	+	+	-	-	-	3+	NA
4	0	0	1+	2+	3	+	+	+	-	-	3+	NA
5	4	5	2+	2+	15	+	+	-	-	-	1+	NA
6	4	0	2+	3+	2	+	+	-	-	-	1+	NA
7	0	0	1+	3+	90	+	+	-	-	-	3+	NA
8	0	0	2+	2+	5	+	+	-	-	-	1+	NA
9	0	0	-	-	20	+	+	-	-	+	3+	ND
10	0	0	-	3+	10	+	+	-	-	-	1+	ND
11	0	0	-	-	5	+	+	-	+	-	3+	ND
12	0	0	-	3+	5	+	+	-	-	-	3+	ND
13	0	0	-	3+	10	+	-	-	+	+	3+	ND
14	0	0	-	3+	3	+	+	-	-	-	3+	ND
15	0	0	-	1+	0	+	+	-	-	-	3+	ND
16	0	0	-	3+	5	+	+	-	+	+	3+	ND
17	0	0	-	-	0	+	+	-	-	-	3+	ND

ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; CK7, cytokeratin 7; CK19, cytokeratin 19; EGFR, epidermal growth factor receptor; ND, not done; NA, no amplification.

수술 후 추적관찰이 되지 않은 4명을 제외한 13명의 평균 추적관찰 기간은 51.0개월(8-168개월)이었다. 추적관찰 기간 동안 10명의 환자가 추가적인 재발 없이 생존했고, 3명의 환자가 재발하여 그 중 2명의 환자가 원격 전이하여 사망하였다. 각각 1예는 진단 11개월 후 폐와 골 전이되어 다시 1개월 후 사망하였다. 다른 1예는 17개월 후 골 전이되어 다시 4개월 후 사망하였다.

## 고 찰

한국인의 유방암은 서구에 비해 젊은 나이에 발병률이 높아 서구와는 다른 유전 또는 환경적 발암요인을 시사한다.<sup>18</sup> 한국인의 유방암에서 MSC의 빈도는 아직 보고가 없는 바 본 기관의 경우 1.173 유방암 층례 중 17예로 그 발생빈도가 1.4%로서, 우리나라에서 보고된 0.18%나<sup>19</sup> 외국에서 보고된 순수 편평상피암종의 빈도인 0.04%에 비해<sup>3,20</sup> 다소 높다.

본 연구의 결과 MSC의 전 예가 고등급의 MSC로서 저등급의 선형평상피암종이나 방추세포변환 편평상피암종은 발견되지 않았다. 병리학적인 특징은 핵등급, 조직등급이 높고, 모든 예에서 EIC를 동반하지 않았으며 발견 당시 16예에서 T2 이상의 중앙 크기를 보이는 점과 평균 15.8%의 비교적 높은 MIB-1 양성률은 중앙의 빠른 성장을 시사한다. 반면 림프절 전이율은 29.4% (5예)로 다른 보고의 36-54%에 비해<sup>3,21</sup> 높지 않았으며 일반적인 고등급의 침윤성 관암종에 비해 낮은 편이었다. 그 외 중앙괴사가 현저한 점, 양성 변화를 잘 보이며, 호중구와 림프구의 침윤을 잘 동반하는 특징이 있는 반면 미세석회화의 동반비율은 높지 않았다. 또한 MSC의 대부분의 예에서 호르몬 수용체와 HER2가 음성인 소위, 삼중 음성암에 해당하며 이는 문헌에 보고된 MSC의 결과와 동일하다.<sup>22</sup> 삼중음성 아형의 경우 다른 면역조직화학적 분류에 의한 아형들에 비해 높은 재발률과 낮은 5년 생존율, 불량한 예후를 보이며,<sup>23</sup> MSC도 이에 준하는 나쁜 예후를 보일 것으로 사료된다. Luini 등<sup>10</sup>에 의하면 침윤성 관암종에 동반된 관기관의 편평상피암의 5년 누적 생존율이 63%에 불과하였는데 본 연구의 임상 추적 조사에서는 3예가 수술 후 항암 치료와 방사선 치료에도 불구하고 재발하였으며, 이 중 2예는 각각 골 전이, 폐와 골 전이하여 모두 수술 후 2년 이내 사망하였다.

면역조직화학적 검색에서 주목할만한 소견은 MSC의 76.4%에서 EGFR의 과발현을 보인다는 점이다. EGFR은 ErbB-1 또는 HER-1이라고 알려져 있으며 ErbB/HER family에 속하는 170 kDa tyrosine kinase receptor로 리간드와 결합한 후 이합체를 형성하고, tyrosine kinase domain에 의해 활성화된다. 이후 다양한 하류 경로로 신호를 전달하여 세포증식, 침투, 전이와 혈관 형성에 영향을 주며 세포 사멸을 억제한다.<sup>24</sup> EGFR은 주로 기관지 편평상피 형성 이상 병변에서 발현이 증가되는 것으로 보고되었고 편평세포암종에서 60-85%까지 과발현이 보고되며 샘

암종에서는 50% 정도로 그 정도가 낮다.<sup>25</sup> 유방암에서 EGFR의 과발현은 15-20%에서도 보고된 예가 있는데 FISH로 170예의 유방암 중 4.7%만이 EGFR 유전자 증폭이 확인되었다.<sup>26</sup> 최근 Bossuyt 등<sup>27</sup>의 연구에 의하면 유방암에서 편평상피세포로의 분화가 동반된 사례에서 87%의 높은 과발현을 보고하였고 Reis-Filho 등<sup>28</sup>은 화생암에서의 EGFR의 과발현은 68%, EGFR 증폭은 34%였다고 보고하였으며 이는 다른 유방암 아형에 비해 유의하게 높은 결과라고 보고하였다. MSC에서 EGFR이 과발현되는 것은 유방암에서 EGFR이 CK5/6와 함께 기저세포양 유형의 유방암의 표지자로 알려짐에 따라 MSC가 기저세포양 유방암의 한 유형일 가능성을 시사한다. 또한 통상적인 관암종의 유형과 달리 아직 치료약제나 치료계획의 원칙이 확립되어 있지 않은 MSC에서 EGFR의 과발현은 EGFR의 tyrosine kinase domain의 선택적 억제제인 gefitinib (Iressa®, ZD1839, AstraZeneca, UK)을 이용한 표적 치료의 가능성을 시사한다.

MSC에서 p53의 발현율은 76.4%로 상대적으로 p53의 변이가 흔히 동반되었다. p53의 변이는 인체 고형암의 발암과정에서 가장 흔한 변이로서 유방암의 경우 약 49.1%에서 양성으로 보고되며 일반적으로 높은 조직등급의 유방암과 상관관계가 있는데<sup>29</sup> 본 연구의 결과도 이에 부합한다.

p63은 p53 family에 포함되며 3q27-28 염색체에 존재하고 상피세포의 줄기세포 유지, 상피세포의 분화, 증식에 관여하는 조상피세포, 근상피세포의 표지자로 잘 알려져 있다.<sup>13</sup> p63이 유방의 화생암에서 높은 발현 빈도를 보여 화생암의 표지자로 유용하다고 제안한 연구결과가 있으며 특히 Tse 등<sup>30</sup>은 MSC의 편평상피분화를 보이는 부분에서 p63이 양성을 보인 반면 침윤성 관암 부위에서는 음성을 보여 편평상피분화의 표지자로 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 p63이 5예(29.4%)로서 발현율이 높지 않았다. 한편, 선상피세포 표지자인 CK7과 CK19에 공히 양성을 보인 반면 또 다른 근상피세포 표지자인 actin은 1예만이 국소적 양성을 보였다.

결론적으로 본 연구의 결과를 종합하면 MSC는 전체 유방암의 1.4%로서 현재까지 보고된 빈도보다 다소 높았으며 불량한 예후인자와 관련되고 EGFR의 과발현을 동반한다.

## 참고문헌

1. Hayes MM, Peterse JL, Yavuz E, Vischer GH, Eusebi V. Squamous cell carcinoma in situ of the breast: a light microscopic and immunohistochemical study of a previously undescribed lesion. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1414-9.
2. Tavassoli FA, Devilee P, eds. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC press, 2003; 37-40.
3. Aparicio I, Martinez A, Hernandez G, Hardisson D, De Santiago J.

- Squamous cell carcinoma of the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 222-6.
4. Tot T. Eccrine ductal and acrosyringial differentiation of the breast epithelium: a lesion associated with some metaplastic breast carcinomas. *Virchows Arch* 2006; 449: 565-71.
  5. Shigekawa T, Tsuda H, Sato K, *et al.* Squamous cell carcinoma of the breast in the form of an intracystic tumor. *Breast Cancer* 2007; 14: 109-12.
  6. Rosen PP, Ernsberger D. Low-grade adenosquamous carcinoma: a variant of metaplastic mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 351-8.
  7. Abboud B, Abou Jaoude S, Breidi C, Abadjian G, Chahine G. Metaplastic carcinoma of the breast: case report of a sarcomatoid type and literature review. *J Med Liban* 2003; 51: 234-7.
  8. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1079-83.
  9. Luini A, Aguilar M, Gatti G, *et al.* Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 349-53.
  10. Sentani K, Tashiro T, Oue N, Yasui W. Synchronous squamous cell carcinoma of the breast and invasive lobular carcinoma. *APMIS* 2007; 115: 1422-5.
  11. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast: IV. squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1990; 65: 272-6.
  12. Kochhar R, Howard EM, Umbreit JN, Lau SK. Metaplastic breast carcinoma with squamous differentiation: molecular and clinical analysis of six cases. *Breast J* 2005; 11: 367-9.
  13. Koker MM, Kleer CG. P63 expression in breast cancer: a highly sensitive and specific marker of metaplastic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1506-12.
  14. Lee KG, Lee KM, Yun KJ. Primary squamous cell carcinoma of the breast. *J Korean Cancer Assoc* 1997; 29: 1114-8.
  15. Choi SH, Sung JK, Park JK, Yun SS, Lee S, Min KO. Metaplastic squamous cell carcinoma of the breast. *J Korean Surg Soc* 2003; 64: 170-4.
  16. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, *et al.* Histologic grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995; 26: 873-9.
  17. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-68.
  18. The Korean Breast Cancer Society. Clinical characteristics of Korean breast cancer patients in 1998. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 569-79.
  19. Park JH, Han W, Kim SW, *et al.* The clinicopathologic characteristics of 38 metaplastic carcinomas of the breast. *J Breast Cancer* 2005; 8: 59-63.
  20. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol* 1999; 10: 413-9.
  21. Huvos AG, Lucas JC Jr, Foote FW Jr. Metaplastic breast carcinoma: rare form of mammary carcinoma. *N Y State J Med* 1973; 73: 1078-82.
  22. Barnes P, Boutilier R, Chiasson D, Rayson D. Metaplastic breast carcinoma: clinical-pathologic characteristics and HER2/neu expression. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91: 173-8.
  23. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-34.
  24. Normanno N, De Luca A, Bianco C, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2-16.
  25. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, *et al.* Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3798-807.
  26. Kersting C, Tidow N, Schmidt H, *et al.* Gene dosage PCR and fluorescence in situ hybridization reveal low frequency of EGFR amplifications despite protein overexpression in invasive breast carcinoma. *Lab Invest* 2004; 84: 582-7.
  27. Bossuyt V, Fadare O, Martel M, *et al.* Remarkably high frequency of EGFR expression in breast carcinomas with squamous differentiation. *Int J Surg Pathol* 2005; 13: 319-27.
  28. Reis-Filho JS, Pinheiro C, Lambros MB, *et al.* EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol* 2006; 209: 445-53.
  29. Kim DH, Park CK, Lee HJ, Lee WM, Kim EK, Joo JE. Expression of p34, p27, p21 and p53 in human breast cancers. *Korean J Pathol* 2005; 39: 391-400.
  30. Tse GM, Tan PH, Chaiwun B, *et al.* P63 is useful in the diagnosis of mammary metaplastic carcinomas. *Pathology* 2006; 38: 16-20.