

미세 유두성 유방 암 성분을 가진 침윤성 관암종의 면역조직화학적 및 임상병리학적 특성

김미정¹ · 공경엽¹ · 주희재² · 안세현³ · 김학희⁴ · 김성배⁵ · 노재운⁶

¹울산의대 서울아산병원 병리과, ³외과, ⁴방사선과, ⁵혈액종양 내과, ²아주대병원 병리과;
⁶코넬대 Methodist 병원 병리과

목적: 미세유두성 암종 (micropapillary carcinoma) 성분은 일반적으로 나쁜 예후를 보인다고 알려져 있으나, 미세유두성 암종에서 미세유두성 암종 성분의 면역조직화학 염색 결과를 비미세유두성 암종 성분과 비교한 결과는 거의 기술된 바가 없다. 저자들은 미세유두성 암종 성분을 포함한 38례의 침습성 미세유두성 유방암종의 임상병리학적 결과를 217례의 비미세유두성 암종과 비교하였고, 또한 침습성 미세유두성 유방 암에서 미세유두성 암종 성분과 비미세유두성 암종 성분의 면역조직화학적 특성을 비교하였다.

대상 및 방법: 저자들은 38례의 침습성 미세유두성 유방암으로부터 tissue microarray를 제작하였고 cytokeratin (CK)7, CK20, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, p53, c-erbB2, 및 CD34에 대한 면역조직화학 염색을 미세유두성 유방암종 성분과 비미세유두성 유방암종 성분 각각에서 시행하였다.

결과: 미세유두성 유방 암종을 가진 증례들은 그렇지 않은 증례들에 비해 더 큰 종양의 크기, 더 빈번한 혈관/림프관 침윤, 림프절 전이, 더 많은 숫자의 전이된 림프절의 개수, 더 높은 병기를 보였으나 생존률에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 면역염색에서는 p53 염색률만이 두 군 간에 유의한 차이를 보였다. 에스트로겐 수용체에 대한 양성률은 미세유두성 암종 성분에서 더 낮았으나 통계학적인 유의성은 관찰되지 않았다.

결론: 더 빈번한 림프절 전이와 높은 병기 뿐 아니라 더 높은 p53 양성률과 더 낮은 빈도의 에스트로겐 수용체 양성률에 근거하여 미세유두성 유방암은 비미세유두성 유방암에 비해 더 예후가 나쁜 조직형으로 생각이 된다.

Index words: Micropapillary carcinoma
Breast
Immunohistochemical staining

서 론

미세유두성 암종(micropapillary carcinoma)은 Fisher 등에 의해 처음으로 기술된 유방암의 조직학적 아형이다 (1). 미세유두성 세포암은 빈 공간(lacunar space)에 둘러싸인 작은 유두성 세포 군집으로 구성된 암종으로 정

의되며 유두암종(papillary carcinoma)와는 달리 섬유혈관 중심이 없는 것이 특징이다 (1, 2). 미세유두성 세포암 성분을 가진 침윤성 유방암은 림프절 전이를 잘 하여서 예후가 나쁘다고 알려져 있다 (3-7). 하지만, 유방암에서의 미세유두성 암종의 임상 양상 및 다른 예후 인자들의 발현(에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, p53, c-erbB2) 및 케라틴 양상(CK7과 CK20)에 대해서는 잘 기술되어 있지 않다.

저자들은 본 연구에서 38례의 미세유두성 유방 암종 성분을 가진 침윤성 유방암에서 미세유두성 암종 성분과 비미세유두성 암종 성분을 에스트로겐 수용체, 프로게스

책임저자: 공 경 엽
서울아산병원 병리과, (138-736) 서울시 송파구 풍납동 388-1
Tel. (02)3010-4554, Fax. (02)472-7898
E-mail: gygong@amc.seoul.kr

테론 수용체, p53, c-erbB2, CK7, 그리고 CK20를 사용하여 비교하였고, 38예의 미세유두성 유방암과 미세유두성 암종을 가지지 않은 침윤성 유방암(비미세유두성 유방암)의 임상병리학적 및 예후적 차이를 비교 분석하였다.

대상 및 방법

증례 선택

1989년 7월에서 1994년 1월까지 서울아산병원에서 수술 받은 255예의 침윤성 유방암을 선택하여 2명의 병리의사가 헤마톡실린 에오진 염색표본을 재검토하였고, 총 38예의 미세유두성 암종과 217예의 비미세유두성 암종으로 구분하였다. 환자의 임상병력지를 참고로 하여 환자의 추적 여부를 알아보았고 헤마톡실린 에오진 염색표본을 재검토하여 조직학적 요인들을 살펴보았다. 각 종양에서 알아본 임상병리학적 요인들에는 환자의 진단시 나이, 성별, 원발성 종양의 위치, 종양의 크기, extensive intraductal component(EIC), 종양의 조직학적 아형, 조직학적 등급, 핵등급, 혈관/림프관 침습의 유무, 종양의 병기, 림프절 전이 상태, 전이된 림프절의 개수, 종양의 재발 및 전이 유무, 재발 및 전이 장소, 그리고 추적 여부가 포함되었다. 또한, 소수유두성 암종 성분의 비율과 다른 임상병리학적 요인들과의 관계도 위와 같은 방식으로 평가하였다.

Tissue Microarray 제작

10% 중성 포르말린에 고정한 후 파라핀에 포매되어 고정된 38예의 침습성 미세유두성 암종에서 tissue microarray 기구를 이용하여 제작하였다. 간단히 요약하면, 각 종양의 대표적인 부분, 즉 미세유두성 암종 성분과 비미세유두성 암종 성분 각각을 헤마톡실린 에오진 염색절편에서 선택한 후 표시하였고 해당부분에서 tissue microarray를 제작하였다. 조직 제공 (donor) 블록의 해당부분을 1mm 직경의 실린더로 구멍을 내어 수납 (recipient) 블록으로 옮겼다. 각 샘플은 조직의 손실과 종양의 이질성을 최소화하기 위해 두 번씩 제작하였다.

면역조직화학 염색

CK7, CK20, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, p53, 및 c-erbB2에 대한 면역조직화학 염색은 각각 36예와 32예의 미세유두성 암종 및 비미세유두성 암종의 array 조직에서 시행하였다. 2예의 미세유두성 유방암과 6예의 비미세유두성 유방암은 array 제작 도중의 조직 손실로 인해 본 연구에서 제외되었다. 간단히 요약하면,

조직 절편을 4 um로 자르고 60°C에서 가열한 후 크실렌과 알코올로 탈파라핀 과정과 함수 과정을 거쳤다. 항원성 회복을 위해 구연산 완충액에 담가 10분간 극초단파 처리 후 실온에서 냉각시키고 인산염 완충액으로 세척하였다. 3% 과산화수소수로 10분간 처리하여 내인성 과산화효소를 비활성화시켰고, 비특이적 반응은 인산염 완충액으로 희석된 10% 비면역 염소 혈청에서 반응시켜 억제하였다. 조직 절편들은 CK7(1:200, DAKO, Glostrup, Denmark), CK20(1:200, DAKO), 에스트로겐 수용체(1:50, Dinona, Seoul, Korea), 프로게스테론 수용체(1:100, Dinona), p53 (1:1600, DAKO), c-erbB2(1:500, DAKO), 및 CD34(1:2500, Immunotech, Beckman-Coulter, France)에 대한 일차 항체들과 실온에서 60분간 반응시켰다. 모든 절편들은 연속해서 biotinylated anti-rabbit 혹은 anti-mouse immunoglobulin으로 10분간, 그리고 peroxidase-labeled streptavidin으로 10분간 반응시킨 후 diaminobenzidine으로 발색하여 Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하였다. 음성 대조군은 염색 과정에서 1차 항체 대신 정상 면양 혈청을 적용한 것을 제외하면, 전 과정에서 실험 예들과 동일하게 처리하였다.

면역조직화학 염색 결과의 판독

에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체의 경우 적어도 10% 이상의 종양 세포의 핵에 중등도 이상의 염색 강도를 보일 때를 양성으로 판정하였다. p53 면역염색은 적어도 10% 이상의 종양 세포의 핵에서 염색이 될 때를 양성으로 보았다. c-erbB2 면역염색은 적어도 10% 이상의 종양 세포에서 중등도 (2+) 혹은 강 (3+) 염색 소견을 보일 때를 양성으로 판정하였고 그 미만일 경우 음성으로 판정하였다.

통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS 프로그램(Windows 표준 버전 10, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 환자의 평균 나이와 평균 전이 림프절의 개수는 t-test에 의해 분석하였고, 다른 임상 병리학적 인자들(핵등급이나 조직 등급, 혈관/림프관 침습 여부, TNM 병기, 종양 재발, 원격 전이)는 χ^2 검정을 이용하여 분석하였다. 생존률의 차이는 Kaplan-Meier 분석 후 log-rank 검정으로 유의성을 평가하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

임상 소견

미세유두성 암종 38예 및 비미세유두성 암종 217예의 임상병리학적 특징들은 표에 요약하였다 (표 1). 환자의 나이, 발현 증상, 종양의 위치는 미세유두성 암종과 비미세유두성 암종 간에 차이가 없었다. 미세유두성 암종과 비미세유두성 암종을 가진 환자들의 평균 나이는 각각 47.3세(범위, 28 - 77세)와 47.0세(범위, 24 - 87세)였다. 미세유두성 암종을 가진 환자 중 세 명(7.9%)과 비미세

유두성 암종을 가진 환자 중 세 명(1.4%)은 남자였으며, 나머지 환자들은 모두 여자였다. 미세유두성 암종 및 비미세유두성 암종을 가진 환자들의 대부분은 유방 종괴를 주소로 내원하였다. 미세유두성 유방암에서는 왼쪽 유방의 침범이 더 많았지만, 비미세유두성 유방암의 경우는 좌우의 차이가 없었다. 미세유두 유방암에서는 액와 림프절의 전이를 제외하고는 골전이가 가장 흔하였으나, 비미세유두성 유방암의 경우는 빗장위 림프절의 전이가 가장 흔하였다. 미세유두성 및 비미세유두성 유방암 모두 흉벽이 가장 흔한 재발의 장소였다. 미세유두성 암종 군에서 비미세유두성 암종을 지닌 군에 비해 종양의 크기

표 1. 미세유두성 유방 암종과 비미세유두성 유방 암종의 임상병리학적 특성들의 차이

임상병리학적 요인들	미세유두성 암종	비미세유두성 암종	p-값
평균 나이	47.3세	47.0세	.899
위치			.295
우측 유방	15 (39.5%)	104 (47.9%)	
좌측 유방	23 (60.5%)	108 (49.8%)	
알수 없음	0 (0%)	5 (2.3%)	
EIC			.584
없음	33 (86.8%)	194 (89.4%)	
있음	5 (13.2%)	23 (10.6%)	
종양의 크기			.001
≤ 2 cm	7 (18.4%)	105 (48.4%)	
> 2 to 5 cm	24 (63.2%)	94 (43.3%)	
> 5 cm	7 (18.4%)	18 (8.3%)	
핵등급			.360
1	0 (0%)	10 (4.6%)	
2	23 (60.5%)	136 (62.7%)	
3	15 (39.5%)	71 (32.7%)	
조직학적 등급			.240
1	0 (0%)	14 (6.5%)	
2	21 (55.3%)	117 (53.9%)	
3	17 (44.7%)	86 (39.6%)	
혈관/림프관 침습			.000
없음	15 (39.5%)	177 (81.6%)	
있음	23 (60.5%)	40 (18.4%)	
림프절 전이			.000
없음	8 (21.1%)	118 (54.4%)	
있음	30 (78.9%)	99 (45.6%)	
종양의 병기			.001
I	3 (7.9%)	61 (28.1%)	
II	9 (23.7%)	79 (36.4%)	
III	24 (63.2%)	72 (33.2%)	
IV	2 (5.2%)	5 (2.3%)	
종양의 재발			1.000
없음	34 (89.5%)	195 (89.9%)	
있음	4 (10.5%)	22 (10.1%)	
원격 전이			.705
없음	25 (65.8%)	149 (68.7%)	
있음	13 (34.2%)	68 (31.3%)	

약자: EIC, extensive intraductal component.

가 더 클 뿐 아니라 혈관/림프관의 침습과 림프절 전이가 더 흔하였고 더 높은 종양의 병기를 보였다 ($p<.001$). 하지만 두 군 간의 생존율의 차이는 보이지 않았다. 원발성 종양과 전이된 종양에서의 미세유두 암종의 정도 혹은 비율(50% 미만 혹은 50% 이상)에 따른 조직병리학적 요인들 및 생존률은 차이가 없었다.

병리학적 소견들

미세유두성 암종의 특징은 빈 공간에 둘러싸인 소유두성 세포 군집이 관찰되는 것이다. 소유두성 세포 군집은 중등도 혹은 높은 핵등급을 갖는 세포들로 구성되었고 섬유혈관 중심은 보이지 않는다 (그림 1). 미세유두성 암종의 37예는 통상적인 침습성 유방암과 관련이 있었고 나머지 한례는 점액성 암종과 관련이 있었다. 비미세유두성 암종의 조직형은 통상적인 침습성 유방암(206예), 점액성 암(5예), 수질암(3예), 유두암(1예), 내분비암(1예), 체모양암(1예)으로 구성되었다. 미세유두성 암종의 핵등급은 중등급(60.5%)에서 고등급(39.5%)에 해당되었고 저등급은 포함되지 않았다. 하지만 비미세유두성 암종은 10예의 1등급 암(4.6%), 136예의 2등급 암(62.7%), 및 71예의 3등급 암(32.7%)을 포함하였다. 미세유두성 암종과 비미세유두성 암종의 조직학적 등급은 다음과 같았다: 1등급(미세유두성 암종, 0%; 비미세유두성 암종, 6.5%), 2등급(미세유두성 암종, 55.3%, 비미세유두성 암종; 53.9%), 및 3등급(미세유두성 암종, 44.7%; 비미세유두성 암종, 39.6%). 조직학적으로 모든 미세유두성 암종은 다른 형태의 암종 성분과 섞여 있었다. 미세유두성 암종 성분의 비율은 전체 종양 면적의 10%에서 90%까지 다양하였고, 그중 21예가 면적의 50% 미

만을, 그리고 17예가 50% 이상을 차지하고 있었다. 전이성 암종은 대부분 미세유두성 암종 성분을 포함하였다 (그림 2). 미세유두성 유방암의 평균 종양의 크기(3.8 cm)는 비미세유두성 암(2.5 cm)에 비해 더 컸으며, 이러한 차이는 통계학적으로 유의하였다($p=.001$). 종양 주변의 혈관/림프관 침습은 미세유두성 암에서 비미세유두성 암에 비해 더 빈번하였다(60.5% vs. 18.6%, $p<.001$). 림프절 전이는 미세유두성 암종에서 78.9%로 비미세유두성 암종의 45.6%보다 더 자주 관찰되었다 ($p<.001$). 전이된 평균 림프절의 개수는 미세유두성 림프절에서 10.7로 비미세유두성 암종의 3.9보다 더 많았고 ($p<.001$), 위의 결과들을 표 1에 요약하였다. 하지만 미세유두성 암종과 비미세유두성 암종 간에 생존율의 차이는 없었고, 미세유두성 암종의 정도는 위의 임상병리학적 요인들 및 생존률에 통계학적인 차이를 보이지 않았다.

미세유두성 암종의 면역조직화학 염색의 결과

미세유두성 암종과 비미세유두성 암종의 면역조직화학 염색의 결과는 표 2에 요약되어 있다. 미세유두성 암종의 빈 공간은 혈관의 내피 세포에 대한 염색인 CD34 면역염색에 음성소견을 보여서 빈 공간이 혈관이 아닌 인위적인 조직 공간임을 확인하였다. 미세유두성 암종과 비미세유두성 암종 성분 간에는 p53 면역염색 만이 통계학적인 차이를 보였다 ($p=.006$) (그림 3A). 에스트로겐 수용체 양성률은 미세유두성 암종 성분에서 비미세유두성 암종 성분에 비해 더 낮게 관찰되었으나 통계학적인 유의성은 없었다. 대부분의 미세유두성 암종 및 비미세유두성 암종에서 CK7에 양성 소견을 보였고, CK20에 양성인 예들은 없었다 (그림 3B와 3C).

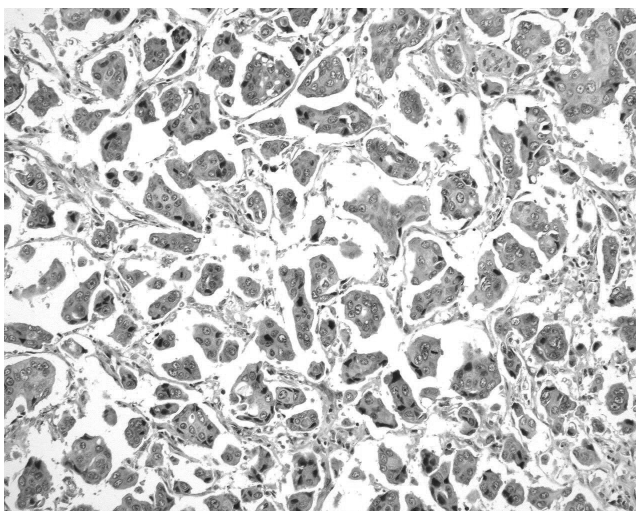


그림 1. 미세유두성 암종은 빈 공간에 둘러싸인 작은 유두성 세포 덩어리로 구성되어 있으며, 종양 세포들은 높은 핵등급을 보인다 (헤마톡실린 에오진 염색, 배율 200배).

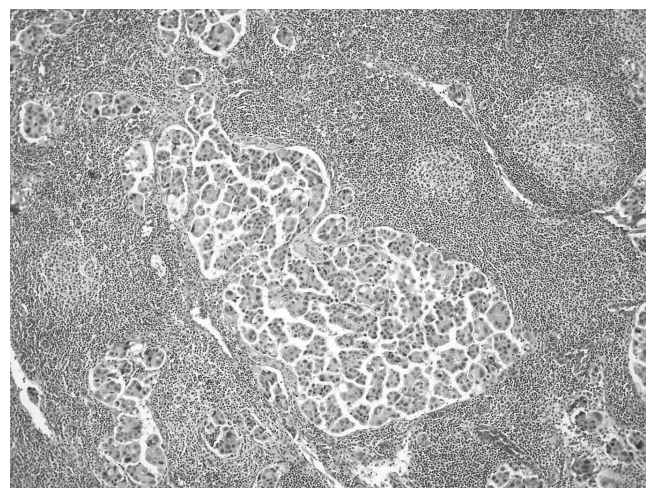


그림 2. 미세유두성 암종은 전이된 림프절에서 흔히 관찰된다 (헤마톡실린 에오진 염색, 배율 100배).

고 찰

미세유두성 암종은 높은 핵 등급을 보이는 작은 종양 세포 덩어리들이 혈관처럼 보이는 빈 공간에 둘러싸인

특징적인 형태를 보이는 침습성 유방암의 한 종류이며 이러한 특징적인 소견들은 헤마톡실린 에오진 염색에서 쉽게 인지된다 (1, 2). 미세유두성 암종은 다른 장기 중 폐, 방광, 난소, 그리고 침샘에서 잘 알려져 있고, 미세유두성 암종이 있는 경우 더 나쁜 예후를 보인다고 알려져

표 2. 미세유두성 암과 비미세유두성 암의 면역조직염색의 결과 비교

면역염색	양성인 증례의 수/총 증례의 수 (%)		
	미세유두성 암 (36예)	비미세유두성 암 (32예)	p-값
CK7	30 (83.3)	28 (87.5)	.742
CK20	0 (0)	0 (0)	NA
에스트르겐 수용체	11 (19.4)	7 (21.9)	.067
프로게스테론 수용체	7 (19.4)	7 (21.9)	.569
p53	14 (38.9)	6 (18.8)	.006
c-erbB2	14 (38.9)	9 (31.3)	.618

약자: NA, not applicable.

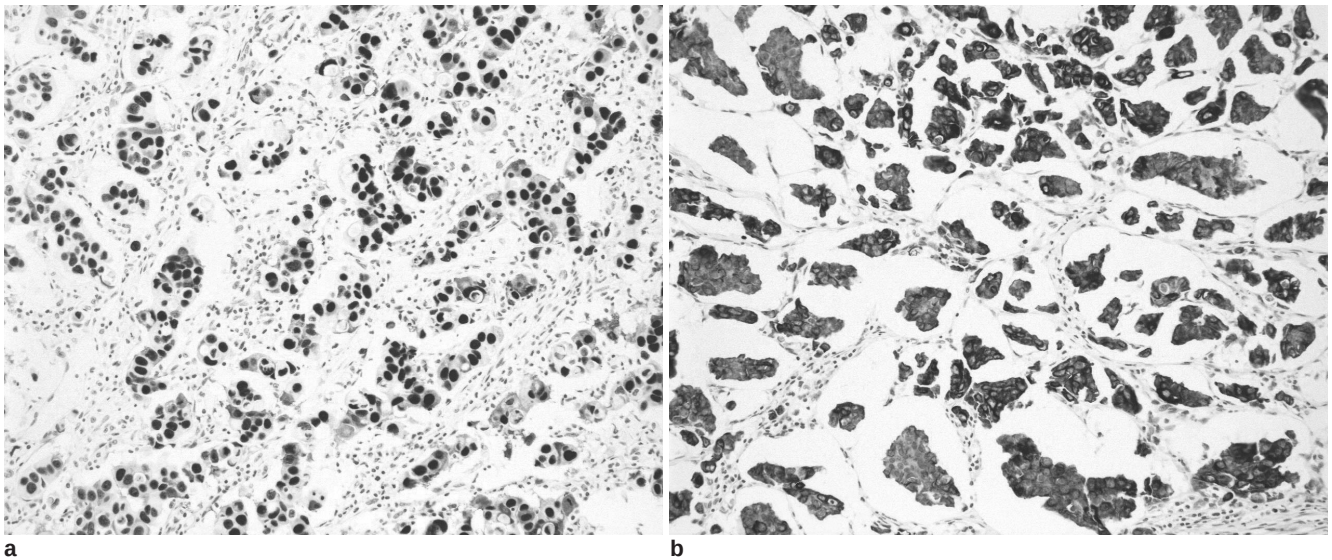


그림 3. 미세유두성 암종 성분의 면역염색 결과 (a) 종양 세포가 p53에 양성인 소견 (배율200배), (b) 종양 세포가 CK7에 양성인 소견 (배율 200배), (c) 종양 세포가 CK20에 음성인 소견 (배율 200배).

있다 (8 - 12).

미세유두성 유방 암종이 나쁜 예후와 관련되는 것은 극성의 전도(inversed polarity), 호르몬 수용체의 낮은 발현성, 높은 증식 지수, 혹은 암유전자의 과발현에 따른 lymphotropism에 의한다고 보고된 바 있으나 미세유두성 암종에서의 예후인자들의 역할은 아직 확립되지 않았다(4,13 - 15). 본 연구에서는 미세유두성 암종은 비미세유두성 암종 성분보다 높은 p53 양성률과 더 낮은 호르몬 수용체 발현률을 보였으나, c-erbB2 발현에 통계학적인 차이는 보이지 않았고, 미세유두성 암종의 높은 p53 양성률과 낮은 에스트로겐 양성률은 미세유두성 암종 성분이 나쁜 생물학적인 특성을 가짐을 시사한다. 본 연구에서는 미세유두성 유방 암종의 c-erbB2에 대한 면역 양성률(38.9%)이 기존의 수치보다 더 낮은데 (4, 14), 이러한 결과는 서구인과 한국인 간의 인종적인 차이점으로 인한 것일 가능성은 있으나 정확한 이유는 알 수 없었다.

최근 미세유두성 유방 암종을 비미세유두성 유방 암종과 비교하는 비교 유전자 재조합(comparative genomic hybridization) 연구가 있었는데 이 연구에서는 미세유두성 유방 암종의 경우 염색체 8번의 이상이 더 흔히 관찰된다는 것을 밝힌 바 있다 (16). 저자들은 이러한 유전적 이상이 미세유두성 암종의 독특한 조직학적인 특징 및 임상 양상에 관여하지 않을까 제시한 바 있으나 미세유두성 암종의 병인에 관계하는 유전자는 아직 정확히 알려지지 않았다 (16).

앞서 언급된 내용들 외에도 미세유두성 암종에서 언급되어야 할 내용들은 다음과 같다. 첫째, 미세유두성 암종의 빈 공간은 혈관이나 림프관으로 오인되어서는 안 된다. 하지만, 의심스러운 경우는 혈관 내피 세포를 확인하기 위한 면역조직화학 염색을 시행해야 할 것이다. 두 번째로, 본 연구 뿐 아니라 다른 연구들에서도 미세유두성 암종은 미세유두성 암종 성분의 정도에 관계없이 빈번한 혈관/림프절 침습과 림프절 전이, 큰 종양의 크기, 및 높은 병기를 보였다 (17). 따라서 미세유두성 암종의 유무를 병리검사 결과에 반드시 포함시켜야 하며, 비록 본 연구에서는 미세유두성 암종의 정도와 예후와의 상관성을 찾지 못하였으나 미세유두성 암종의 비율 역시 기록하여야 할 것이다. 셋째로, 미세유두성 암종은 전이 시에도 독특한 형태학적인 특징들을 유지한다. 따라서, 미세유두성 암종이 림프절이나 다른 전이 장소에서 발견되면 원발성 장기로서 폐, 유방, 난소, 방광을 우선적으로 의심해 보아야 하며, 이를 확인하기 위해 CK7, CK20, thyroid transcription factor - 1(TTF - 1), CA125, gross cystic disease fluid protein - 15(GCDFP - 15), 에스트로겐 수

용체 및 프로게스테론 수용체에 대한 면역조직화학 염색을 시행해 보아야 할 것이다. 유방이나 난소 혹은 폐의 미세유두성 암종은 대부분 CK7에 양성인 반면 CK20에 음성이나, 방광암은 흔히 CK7과 CK20을 동시에 발현한다 (18). 그러므로 CK20에 양성인 경우 유방이나 난소, 혹은 폐에서 전이된 미세유두성 암의 가능성은 떨어진다고 볼 수 있다. TTF - 1 면역 염색은 원발성 폐의 미세유두성 암과 다른 곳에서 기원한 미세유두성 암의 감별에 유용하다고 알려져 있다. Amin 등에 따르면, 폐의 미세유두성 암의 80%가 TTF - 1에 양성이라고 한다(8). CA125나 GCDFP - 15, 에스트로겐 수용체, 혹은 프로게스테론 수용체에 대한 면역염색들도 감별 진단에 도움이 될 수 있다.

본 연구에서 미세유두성 유방암의 빈도(17.5%)는 이전에 Luna - More 등이 보고된 수치인 2.7%에 비해 상당히 높았다(3). 이는 아마도 본 연구에서 인지가 가능한 미세유두성 암 성분을 가진 증례들을 모두 연구에 포함했기 때문이거나 혹은 서구인과 한국인 간의 인종적인 차이 때문일 수 있을 것이다.

저자들은 본 연구에서 침습성 미세유두성 유방암은 비미세유두성 유방암에 비해 더 큰 종양의 크기나 빈번한 림프절 전이 그리고 높은 병기를 보이는 좀더 나쁜 예후를 보이는 암종의 형태라고 결론지었다. 뿐만 아니라 미세유두성 유방암은 비미세유두성 유방암에 비해 더 높은 p53 면역염색성과 낮은 빈도의 에스트로겐 수용체 양성률을 보이는데 이러한 면역염색 소견 역시 위의 결과를 뒷받침하는 소견이라고 생각된다. 우리의 결과는 또한 미세유두성 암의 비율이 아닌 존재 자체가 중요한 예후 인자라는 것을 보이고 있으며 병리결과지에는 반드시 미세유두성 암의 존재 여부가 기록되어야 할 것을 권고한다.

감사의 글

Tissue microarray를 제작하여 주신 Petagen 회사에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol* 1980;73:313-321
2. Siriaunkgul S, Tavassoli FA: Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1993;6:660-662
3. Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract* 1994;190:668-674
4. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH 2nd, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic

- study. *Hum Pathol* 1999;30:1459-1463
5. Nassar H, Wallis T, Andea A, Dey J, Adsay V, Visscher D. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:836-841
6. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004;44:18-23
7. Walsh MM, Bleiweiss IJ: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001;32:583-589
8. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2002;26:358-364
9. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 18:1224-1232, 1994
10. Hoshi R, Tsuzuku M, Horai T, Ishikawa Y, Satoh Y. Micropapillary clusters in early-stage lung adenocarcinomas: a distinct cytologic sign of significantly poor prognosis. *Cancer* 2004;102:81-86
11. Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, et al. Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: a distinct histologic variant with biologic significance. *Am J Surg Pathol* 2004;28:319-326
12. Gilks CB, Alkushi A, Yue JJ, Lanvin D, Ehlen TG, Miller DM. Advanced-stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathological study of 49 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:29-36
13. Luna-More S, de los Santos F, Breton JJ, Canadas MA. Estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2, p53, and Bcl-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinomas. *Pathol Res Pract* 1996;192:27-32
14. Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1999;12:499-504
15. Luna-More S, Casquero S, Perez-Mellado A, Rius F, Weill B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 54. *Pathol Res Pract* 2000;196:35-39
16. Thor AD, Eng C, Devries S, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast is associated with chromosome 8 abnormalities detected by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol* 2002;33:628-631
17. Amendoeira I, Magalhaes J, Damasceno M: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: are the pure forms more aggressive than the mixed forms? *Breast J* 2003;9:337-338
18. Ramalingam P, Middleton LP, Tamboli P, Troncso P, Silva EG, Ayala AG. Invasive micropapillary carcinoma of the breast metastatic to the urinary bladder and endometrium: diagnostic pitfalls and review of the literature of tumors with micropapillary features. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:112-119

Immunohistochemical and Clinicopathologic Characteristics of Invasive Ductal Carcinoma of Breast with Micropapillary Carcinoma Component

Mi-Jung Kim¹, Gyungyub Gong¹, Hee Jae Joo², Sei-Hyun Ahn³,
Hak Hee Kim⁴, Sung-Bae Kim⁵, Jae Y. Ro⁶

¹Departments of Pathology, ³Surgery, ⁴Diagnostic Radiology,

⁵Hematologic Oncology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea,

²Department of Pathology, Ajou University, Suwon, Korea

⁶Department of Pathology, Cornell University, Methodist Hospital, Houston, Texas, U.S.A.

Purpose: To compare clinicopathologic and immunohistochemical findings between invasive breast carcinoma with MC component (IMC) and invasive breast carcinoma without MC component (NIMC).

Materials and Methods: Two hundred fifty five consecutive cases of invasive ductal carcinoma were selected from the surgical pathology files between July 1989 and Jan 1994 at Asan Medical Center. Hematoxylin and eosin (H&E)-stained slides were reviewed by two pathologists and 38 cases of IMC and 217 cases of NIMC were identified. We constructed tissue microarray from 38 cases of IMC and performed immunohistochemical stainings for cytokeratin (CK)7, CK20, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), p53, c-erb B2, and CD34 in both MC and non-MC components.

Results: Cases with IMC were associated with greater tumor size, more frequent lymphovascular invasion, nodal metastases, greater mean numbers of positive lymph nodes, and higher stage than those with NIMC, but not associated with poorer survival rates. On immunohistochemistry, only p53 reactivity was statistically different between MC and non-MC in IMC cases. ER positivity tended to be lower in MC than non-MC, but the difference was not significant.

Conclusion: Based on the frequent nodal metastases and association with higher stage of IMC than NIMC cases as well as higher p53 positivity and lower frequency of ER expression, MC could be an aggressive histologic type of breast carcinomas.

Index words: Micropapillary carcinoma
Breast
Immunohistochemical staining