

## ORIGINAL ARTICLE

## 유방암에서 유두침윤의 예측인자

우희두 · 이홍수 · 손두민 · 김성용 · 임철완 · 장윤우<sup>1</sup> · 김동원<sup>2</sup> · 진소영<sup>2</sup> · 이동화<sup>2</sup> · 이민혁순천향대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>진단방사선과학교실, <sup>2</sup>해부병리과학교실

## Parameter That Predict Nipple Involvement in Breast Cancer

Hee-Doo Woo, Hong-Soo Lee, Doo-Min Son, Sung-Yong Kim, Cheol-Wan Lim, Yun-Woo Jang<sup>1</sup>, Dong-Won Kim<sup>2</sup>, So-Young Jin<sup>2</sup>, Dong-Wha Lee<sup>2</sup>, Min-Hyuk LeeDepartments of Surgery, <sup>1</sup>Radiology, and <sup>2</sup>Clinical Pathology, Soonchunhyang University, College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Skin-sparing mastectomy (SSM) involves the resection of the nipple-areolar complex (NAC) along with the breast parenchyma, and this improves aesthetic outcome for breast cancer patients. Yet most patients desire preservation of the NAC. The purpose of this study was to determine the associated risk factors of NAC involvement and to identify the value of preoperative breast magnetic resonance imaging (MRI) for measuring the tumor-nipple distance (TND).

**Methods:** This prospective study was carried out in 92 breast cancer (3 patients with bilateral breast cancer) patients who underwent MRI and they had undergone modified radical mastectomy or SSM at the Department of Surgery in Soonchunhyang University Hospital from November of 2003 to March of 2006. The patients were divided into two groups: nipple-positive for malignancy (group 1; n=9) and nipple-negative for malignancy (group 2; n=86). We analyzed the risk factors of NAC involvement, including tumor size, nuclear grade, lymph node invasion, multicentricity, TND, the hormone receptor status, and lymphovascular invasion. The TND was measured by preoperative breast MRI (the imaging distance) in all patients and by the distance of specimens which were obtained postoperatively (the real distance) in 31 patients.

**Results:** The overall frequency of malignant nipple involvement was 9 of 95 (9.4%). There were no differences in tumor size, nuclear grade, lymph node invasion, multicentricity, the hormone receptor status and lymphovascular invasion between the two groups. The TND was identified as an independent predictor of malignant NAC involvement: the mean TND by breast MRI was 0.7 cm in group 1 and 2.7 cm in group 2 ( $p=0.01$ ) the mean TND by pathologic measuring the specimen was 0.7 cm in group 1 and 3.2 cm in group 2 ( $p=0.02$ ). In all the nipple involved cases, the tumor was within 2 cm of the nipple. In measuring the TND, there was no significant difference between the imaging distance of MRI and real distance of the specimen ( $p=0.166$ ).

**Conclusion:** The only predictive factor for malignant NAC invasion was TND in our study. NAC preservation would be appropriate for the patients with tumor located more than 2 cm away from the nipple. The TND as determined by preoperative MRI is considered to be helpful when deciding whether to preserve the NAC. (*J Breast Cancer 2007;10:157-61*)

Key Words: Breast cancer, Nipple-areolar complex, Tumor-nipple distance  
중심단어: 유방암, 유두-유륜 복합체, 종양-유두간 거리

## 서론

최근 유방암에 있어 수술법의 경향은 완전한 종양 제거와 함께

미용적인 효과를 얻는 것이다. 1991년 Toth와 Lappert(1)가 피부를 최대한 보존하고 유방조직을 모두 제거하는 피부보존유방절제술(skin sparing mastectomy, SSM)과 즉시 유방재건술을 동시에 시행하여 보고한 이후, 이는 기존의 고식적인 유방절제술이나 유방재건술과 비교하여 종양학적으로 안전하며 환자의 삶의 질 향상과 정신적 손상의 감소 등 여러 가지 장점을 보여 현재 널리 시행되고 있다.

그러나, 피부보존유방절제술에서 통상적으로 유두-유륜복합

책임저자: 이민혁

140-743 서울시 용산구 한남동 657, 순천향대학교 의과대학 외과  
Tel: 02-709-9499, Fax: 02-795-1682

E-mail: mhlee@hosp.sch.ac.kr

접수일: 2007년 2월 23일 게재승인일: 2007년 5월 23일

\*본 논문은 2006년 한국유방암학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

체는 제거되어 진다. 그 이유는 림프액의 구심성 배액(Sappey 이론)과 종양의 유관내 확산 이론에 근거하여 잠재성 종양에 의한 재발의 위험성 때문이다.(2) 하지만, Kissin 등(3)이 유두를 보존하는 유방절제술에 대한 시도를 보고한 이래로 유두-유륜복합체를 보존하면서 피부보존 유방절제술을 시행하는 새로운 시도들과 함께 이러한 수술방법의 안전성과 미용 효과에 대한 연구들이 관심을 모으고 있다.(4, 5)

여러 연구에 따르면 유방암에서 유두-유륜복합체 침범은 5.6-10.6%로 보고되고 있고,(6-8) 잠재성 종양은 약 8-50%까지 높게 보고되고 있다.(9) 일반적으로 종양세포가 유두-유륜복합체를 침범할 위험성은 종양이 유륜 하방과 같이 유두-유륜복합체와 가깝게 위치한 경우, 다발성 암, 나쁜 조직분화도, 림프절 전이, 종양의 크기가 큰 경우(>2 cm), 림프-혈액 침범이 있는 경우 등에서 일부 인자가 관여하는 것으로 알려져 있다.(5-10)

이에 본 연구에서는 피부보존유방절제술 및 변형근치유방절제술을 시행한 환자를 대상으로 종양의 유두침윤에 관여하는 위험인자를 분석하고, 수술 전 MRI를 이용한 종양과 유두사이의 거리측정의 유용성과 유두-유륜복합체를 보존하기 위한 종양-유두간의 거리의 기준을 제시하고자 하였다.

## 방 법

2003년 11월부터 2006년 3월까지 순천향대학병원 외과학교실에서 변형근치유방절제술 및 피부보존유방절제술을 시행 받고

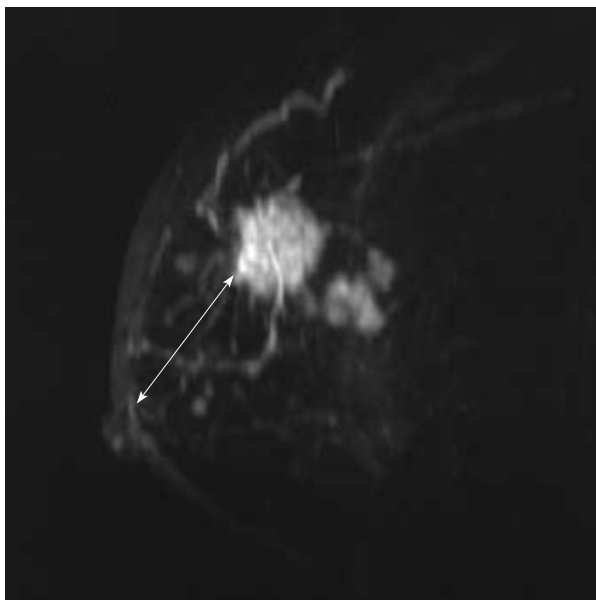


Fig 1. 3-D reconstructive MR imaging of the breast in a patients with infiltrating ductal carcinoma. The tumor-nipple distance is measured 3.8 cm (arrow).

수술 전 유방 자기공명영상(Breast MRI) 촬영을 시행했던 92명(양측성 유방암 3예 포함)의 환자를 대상으로 전향적 분석을 시행하였다.

대상군을 유두 침윤 양성군(9예)과 음성군(86예)으로 나누어 유두침윤의 예측인자로서 종양의 크기 및 악성도, 양성 림프절 수, 다발성 유무, 종양-유두간의 거리, 호르몬 수용체 상태(ER, PR 모두 양성인 경우와 그렇지 않은 경우) 등을 비교하였다.

종양-유두간의 거리 측정은 두가지 방법을 통해 시행되었다. 먼저 모든 대상 환자는 수술 전 MRI를 시행하였는데 3-D reconstruction image에서 종양의 위치에 따라 유두-종양 거리가 가장 짧은 영상에서 거리를 측정하였다(Fig 1). 동시에 이전에 절제 및 생검을 시행하였거나 수술 후 검체에서 육안적으로 병변을 확인할 수 없었던 경우를 제외한 31예의 환자에서는 formalin 용액에 고정된 수술 후 검체를 유두-종양이 함께 포함되게 절단하여 육안적으로 최단거리를 함께 측정하였다.

통계 처리는 SPSS 12.0 version을 사용하여, 양군의 차이는 Wilcoxon Signed Rank Test를 이용하였고 MRI를 통한 거리 측정과 검체의 육안적 거리측정과의 상관관계는 Spearman 상관관계수 값을 제시하였다.  $p$ -value 0.05 이하를 유의 수준으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 전체 환자 분석

전체 대상 환자의 평균 나이는 49.3 (27-84)세였고, 수술방법은 변형근치유방절제술 71예, 피부보존유방절제술 24예를 시행하였다. 조직학적으로 침윤성 유방암이 80예(84.2%), 상피 내암(DCIS) 10예(10.5%)였으며, 유두 침윤이 있었던 경우는 9예로 9.5%에서 관찰되었다(Table 1).

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients

	Number (%)
Mean age (yr)	49.3
Nipple involvement	
Negative	86 (90.5)
Positive	9 (9.5)
Operation	
MRM	71 (74.7)
SSM	24 (25.3)
Histologic subtype	
Invasive carcinoma	80 (84.2)
DCIS	10 (10.5)
Others	5 (5.3)

MRM=modified radical mastectomy; SSM=skin sparing mastectomy; DCIS=ductal carcinoma in situ.

Table 2. Characteristics of patients with nipple involvement

Age (yr)	Histologic type	LVI	Nodal involvement	Size (cm)	NG	Hormone receptor	TND (cm)		Multicentricity
							Gross	MRI	
53	IDC	-	0	3.0	I	-	2	0.9	-
43	IDC	+	4	3.5	II	+		0.6	+
53	IDC	-	10	4.4	II	-		0.0	-
51	DCIS	-	0	3.0	I	-		1.6	+
57	IDC	-	1	5.2	I	+		0.6	-
67	IDC	-	0	1.2	II	+	0.1	0.5	+
35	IDC	-	0	1.5	II	-		0.7	+
62	IDC	-	0	1.7	II	-	0.5	1.1	+
32	IDC	+	3	5.0	II	-	0.2	0.5	-

LVI=lymphovascular invasion; NG=nuclear grade; TND=tumor-nipple distance; MRI=magnetic resonance imaging; IDC=invasive ductal carcinoma; DCIS=ductal carcinoma in situ.

Table 3. Correlation between nipple involvement and risk factors

	NI (-) (n=86)	NI (+) (n=9)	p-value
Tumor size (cm)	2.98 (cm)	3.87 (cm)	0.198
T1 ( $\leq 2$ )	40	3	
T2 (2-5)	39	5	
T3 ( $>5$ )	7	1	
Nuclear grade			0.613
I (most anaplastic)	33	3	
II (intermediate)	49	6	
III (low)	4	0	
Nodal involvement (No.)			0.578
0-3	64	7	
4-9	13	1	
$\geq 10$	9	1	
TND (cm)			
Gross	3.24	0.70	0.02
MRI	2.67	0.73	0.01
Lymphovascular invasion	17	2	0.57
Multicentricity	26	5	0.146
Hormone receptor positive	47	3	0.3

NI=nipple involvement; TND=tumor-nipple distance.

## 2. 유두침윤 양성군 환자 분석

유두침윤이 있었던 9명의 환자는 침윤성 유방암 8예, 상피내암 1예였고, 림프-혈관 침습은 2예에서 관찰되었다. 림프절 전이는 4예, 종양이 다발성 이었던 경우는 5예였으며, 종양의 크기는 1.2 cm에서 5.2 cm까지로 평균 3.2 cm이었다. 종양-유두간 거리는 수술 후 검체의 육안적 측정에서 최대 2 cm였고, MRI를 이용한 측정에서는 최대 1.6 cm였다(Table 2).

## 3. 유두침윤과 위험인자 간의 연관성

유두침윤 양성군과 음성군을 나누어 유두침윤과 관계되는 위험인자들과의 상관성을 비교하였을 때, 종양의 크기, 핵등급, 양성

Table 4. Distribution of patients in measurement of TND by MRI

TND (cm)	NI (-) (n=86)	NI (+) (n=9)
$\leq 1$	9	7
1-2	25	2
2-3	25	
3-4	16	
4-5	2	
$>5$	9	

TND=tumor-nipple distance; MRI=magnetic resonance imaging; NI=nipple involvement.

림프절 수, 림프-혈관 침습, 다발성 유무, 호르몬 수용체 상태 등은 두 군 간에 통계학적인 상관관계가 없었다. 그러나, 종양-유두간의 거리에서는 MRI로 측정한 결과 유두침윤 양성군은 평균거리 0.7 cm, 음성군은 2.7 cm ( $p=0.01$ ), 수술 후 검체의 육안적 측정 결과 유두침윤 양성군은 평균거리 0.7 cm, 음성군은 3.2 cm ( $p=0.02$ )로 양 군 간에 의미 있는 차이를 보였다(Table 3). 또한 MRI로 측정한 종양-유두간의 거리를 1 cm 간격으로 나누어 환자의 분포를 살펴보았을 때 유두침윤이 있었던 환자는 모두 2 cm 거리 안에 포함되는 결과를 보였다(Table 4).

## 4. 종양-유두간 거리 측정방법(MRI vs 수술 후 검체의 육안거리) 간의 상관성

종양-유두 간 거리 측정방법간의 상관성을 알아보기 위하여 수술 후 검체의 육안적 거리측정과 수술 전 MRI를 통한 거리측정이 모두 가능했던 31예를 측정거리를 1 cm 단위로 나누어 환자의 분포를 서로 비교하였다. 1 cm 이하 거리에 해당하는 환자가 각각 7예와 10예, 1-2 cm 거리에서는 9예, 6예, 2-3 cm 거리에서 5예, 6예, 3-4 cm 거리에서 3예, 3예, 4 cm 이상에서는 7예, 6예로 거리측정에서 두 방법 간에 통계학적 차이는 없었다( $p=0.166$ ) (Fig 2).

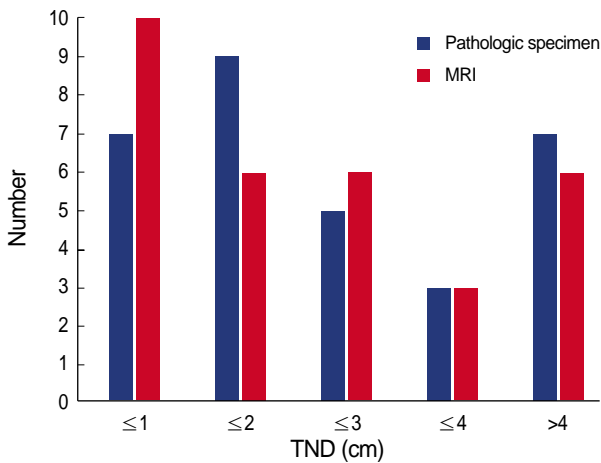


Fig 2. Comparison of methods in measuring tumor-nipple distance (TND).

## 고찰

최근 유방암 수술은 종양학적으로 안전한 범위 내에서 최대한의 미용적인 효과를 얻기 위한 술식의 변화로 유방보존술 및 피부보존유방절제술 등이 많이 시행되고 있으며, (12-15) 더 나아가 유두-유륜복합체의 보존에 대한 안정성과 미용효과에 대한 관심이 증가되고 있다. (4, 5, 16)

Laronga 등(6)은 285명의 피부보존유방절제술을 시행한 환자를 분석한 결과 16명(5.6%)에서 종양세포의 유두-유륜 복합체 침범을 관찰하였고, 그 위험인자로 림프절 전이, 유륜 하방에 위치한 종양, 다발성 암 등이 관계가 있다고 보고하였다. 이와 비슷하게 Vyas 등(7)은 140명의 유방절제술 환자 중 16% (22명)에서 유두-유륜 복합체 침범을 관찰하였고 림프절 전이와 종양의 크기가 관련한다고 보고하였다.

Simmon 등(8)은 217명의 유방절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 후향적 분석을 통해 23명(10.6%)의 환자에서 유두-유륜 복합체 침범을 관찰하였다. 종양이 중심부, 유륜 하방, 미만성인 경우 27.3%, 사분역에 위치한 경우에는 6.4%로 원발종양의 위치에 따른 차이를 보고했고, 2개 이하의 림프절 전이가 있는 환자의 3.4%, 3개 이상의 림프절 전이가 있는 환자의 14.3%에서 유두-유륜 복합체 침범을 관찰함으로써 액와 림프절 전이에 따른 차이를 보고하였다. 또한 유두와 유륜을 분리하여 종양세포의 침범 여부를 분석하여 선별된 환자에서 유두만 제거하는 유륜 보존 유방절제술의 가능성을 제시하였다.

한편, 유두-유륜복합체 침범 비율을 높게 보고한 것으로 Cense 등(9)은 문헌 고찰을 통해 유방절제술 환자의 58%에서 유두-유륜 복합체 침범을 관찰하였으며 원발 종양의 크기가 작고(<2 cm), 유두-유륜복합체에서 거리가 멀고(>4 cm), 림프절 전이가 없는

환자에서 유두-유륜 복합체 보존 유방절제술을 선별해서 적용할 수 있다고 보고하였다.

최근 보고된 것으로 Gerber 등(5)은 원발 종양이 유두에서 2 cm 이상 떨어져 있는 유방암 환자를 대상으로 수술 중 유두하방 동결절편검사를 통해 112명의 환자에서 피부보존유방절제술을 시행하였는데, 61명(54.5%)에서 유두-유륜복합체를 보존하였다고 보고하였다. 이 중 59개월간의 추적관찰기간 동안 1명(1.6%)의 환자에서만 유두-유륜 복합체에서 재발하여 국소재발의 위험성은 피부보존유방절제술과 차이가 없음을 보고함으로써, 유방절제술 대상 환자에서 종양이 유두와 떨어져 있는 경우 수술 중 동결절편검사를 통한 종양세포의 유두-유륜 복합체 침범 여부 확인을 통하여 유두-유륜 복합체를 보존하는 수술방법의 가능성을 제시하였다.

Vlajicic 등(10)은 108명의 환자에 대한 전향적인 연구에서 수술 중 냉동절편검사의 유두-유륜 복합체 침범에 대한 위음성률을 4.63%로 보고하였으며, 이를 보완하기 위하여 유두-유륜 복합체 보존의 임상적 기준으로 종양의 크기 2.5 cm 이하, 종양-유두간 거리 4 cm 이상, 액와 림프절 전이 및 림프-혈관 침범이 없을 경우로 그 기준을 제시하였다.

본 연구에서는 전체 95예 중 유두 침윤이 있었던 경우는 9예 (9.5%)로 다른 보고들과 비슷한 결과를 보였다. 그러나, 유두-유륜 복합체 침범과 관계되는 위험요소로는 종양-유두간 거리만이 유일하게 통계적으로 의미 있는 결과를 나타냈다. 수술 후 검체의 육안적 거리 측정 결과 유두침윤 양성군은 평균 0.7 cm, 음성군은 3.2 cm ( $p=0.02$ ), MRI를 통한 거리측정 결과 유두침윤 양성군은 평균 0.7 cm, 음성군은 2.7 cm ( $p=0.01$ )로 양 군 간에 뚜렷한 차이를 보였다.

유두침윤과 관계되는 다른 위험 인자로 종양의 크기는 유두침윤 양성군에서 평균 3.87 cm, 음성군에서 2.98 cm이었고, 종양이 다발성이었던 경우는 유두침윤 양성군에서 9예 중 5예(56%), 음성군에서 86예 중 26예(30%)였다. 이는 각각  $p$ -value 0.19과 0.14로 두 군 간에 통계학적 의미는 없었으나 다소의 차이를 보이는 것으로 추후 지속적인 연구로 대상군을 확대하여 비교 분석해야 할 것으로 생각된다.

유두-유륜 복합체 보존이 가능한 종양-유두간 거리의 기준에 대한 보고 또한 다양하여 Cense 등(9)과 Vlajicic 등(10)은 종양-유두간 거리 4 cm 이상에서 선별적으로 적용할 것을 주장하였다. 반면 Gerber 등(5)은 2 cm 이상의 거리와 수술 중 유두하방 동결절편검사를 동시에 시행할 것을 제시하였고, Vyas 등(7)은 유방절제술을 시행한 140명의 환자에 대한 전향적 연구를 통해 유두침윤이 있었던 22명의 환자 모두가 종양-유두간 거리 2.5 cm 이내에 포함되었음을 보고하였다.

본 연구에서는 유두침윤이 있었던 환자에서 종양-유두간 거리

가 수술 후 검체의 육안적 거리 측정에서 최대 2 cm였고, MRI를 이용한 측정에서는 최대 1.6 cm의 결과를 보였는데, 이를 고려한다면 종양의 유두침윤 여부는 종양-유두간 거리 2 cm 이상에서 수술 중 유두하방 냉동 절편검사를 동시에 시행할 경우 안전할 것으로 생각된다.

본 연구에서 종양-유두간 거리 측정은 두 가지 방법으로 시행하였다. 수술 후 검체의 육안적 거리측정 방법과 수술 전 시행한 MRI를 통한 거리측정 방법을 동시에 시행한 31예에 대하여 상호간의 상관성을 여부를 분석하였다. 측정거리를 1 cm 단위로 나누어 환자의 분포를 서로 비교하였을 때 두 방법 간에 차이는 없었다( $p=0.166$ ) 이는 수술 전 MRI를 통한 거리 측정방법이 비교적 정확하게 종양-유두간 거리를 반영한다고 할 수 있고, 수술 전 MRI 거리 측정을 통해 유두-유륜복합체 보존의 유무를 고려한 수술 방법을 계획하는데 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

총 95예의 유방암 환자를 대상으로 하여 유두침윤의 예측인자를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

첫째, 유방암에서 유두-유륜복합체의 침윤을 예측할 수 있는 인자로는 종양-유두간의 거리만이 유일하게 의미가 있었다. 둘째, 종양-유두간 거리의 최대치를 고려하였을 때, 2 cm 이상인 경우 유두-유륜 복합체 보존 수술을 적용하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 셋째, 수술 전 MRI에 의한 종양-유두간의 거리를 측정함으로써 유두-유륜복합체의 보존유무를 결정하는데 도움이 될 수 있을 것이다.

대상군의 환자수가 적어 추후 더 많은 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048-53.
- Sappey PC. Anatomie, Physiologie, Pathologie des Vaisseaux Lymphatiques considere chez l'Homme et les Vertebres. Paris: Lecomnier 1885.
- Kissin MW, Kark AE. Nipple preservation during mastectomy. *Br J Surg* 1987;74:58-61.
- Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006;203:704-14.
- Gerber B, Krause A, Reimer T, Muller H, Kuchenmeister I, Makovitzky J, et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003;238:120-7.
- Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609-13.
- Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:15-6.
- Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9:165-8.
- Cense HA, Rutgers EJ, Lopes Cardozo M, Van Lanschot JJ. Nipple sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol* 2001;27:521-6.
- Vlajicic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petroveci M, Stanec Z. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plast Surg* 2005;55:240-4.
- Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, Richards V, Alpert BS. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg* 1979;138:135-42.
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
- Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:421-5.
- Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:49-62.
- Carlson GW, Bostwick J 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 1997;225:570-5.
- Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, Banbury J, Patrick RJ, Baynes D. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148-50.