

## ORIGINAL ARTICLE

## 유두분비를 동반한 유방암의 임상병리학적 특징

방범식 · 부동수 · 김양희 · 백남선 · 문난모 · 김민석<sup>1</sup> · 양상규<sup>2</sup> · 양광모<sup>3</sup> · 노우철원자력의학원 외과, <sup>1</sup>해부병리과, <sup>2</sup>영상의학과, <sup>3</sup>방사선종양학과

## The Clinicopathologic Characteristics of Breast Carcinoma associated with Nipple Discharge

Bum Sik Pang, Dong Su Bu, Yang Hee Kim, Nam Sun Paik, Nan Mo Moon, Min Suk Kim<sup>1</sup>, Sang Kyu Yang<sup>2</sup>, Kwang Mo Yang<sup>3</sup>, Woo Chul NohDepartments of Surgery, <sup>1</sup>Pathology, <sup>2</sup>Radiology, and <sup>3</sup>Therapeutic Radiology & Oncology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

**Purpose:** Breast carcinoma presenting with nipple discharge is not uncommon. However, few studies have addressed the clinicopathological characteristics and optimal surgical management of breast carcinoma with nipple discharge. The aims of this study were to determine the clinicopathologic characteristics of breast carcinoma that presents with nipple discharge and the feasibility of breast conservation for these patients.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of the patients with breast carcinoma who presented with nipple discharge and who also underwent curative surgery at Korea Cancer Center Hospital between January 1999 and December 2003.

**Results:** During the study periods, 40 of 1,442 (2.7%) breast cancer patients presented with nipple discharge, and among them, 28 (70%) patients were accompanied by a palpable breast mass. Their median age was 44 yr. Thirty-seven (93%) patients were treated with mastectomy and only 3 (7%) patients were treated with breast conservation. Eleven patients had ductal carcinoma in situ, 17 had stage I disease, 8 had stage II disease and 4 had stage III disease. On the patholo-

gic evaluation, multifocality or multicentricity were found in 7 of 37 (19%) mastectomy specimens, and occult nipple-areola complex (NAC) involvement was found in 3 (8%) cases. In 23 of 37 (62%) mastectomy specimens, we didn't find any evidence of extensive disease (stage III, multicentricity or multifocality or occult NAC involvement) that may preclude breast conservation. Locoregional recurrence was not detected in any of these cases, and 37 of 40 patients are free of disease with a median follow-up of 55 months.

**Conclusion:** In this retrospective study, we found that 23 of 37 (62%) women with breast carcinoma associated with nipple discharge and who also underwent mastectomy had no evidence of extensive disease. Thus, we suggest that breast conservation can be done for these patients with performing careful patient selection and appropriate adjuvant therapy. (*J Breast Cancer 2007;10:90-4*)

Key Words : Nipple discharge, Breast carcinoma, Breast conserving surgery  
중심단어 : 유두분비, 유방암, 유방보존술

## 서 론

유두분비는 종괴 다음으로 흔한 유방증상이다. 유방과 관련된 증상으로 내원하는 환자의 3-10%가 유두분비 증상을 호소하며, 양성유방질환을 가진 환자의 10-50%에서 유두분비가 동반되는

것으로 알려져 있다. (1, 2) 유두분비의 원인은 대개 생리적 현상이거나 양성질환에 의한 것이지만, 2-15%에서는 유방암이 그 원인이기 때문에 진단과정에서 주의 깊은 접근이 필요하다. 따라서, 유두분비가 있는 유방암을 다룬 많은 연구들은 진단과정에 초점을 맞추고 있고, 외과적 치료에 대한 연구는 많지 않다.

유두분비 증상이 있는 유방암의 외과적 치료에 대한 연구들에 의하면 유두분비 증상을 동반한 유방암의 경우에 유방보존술을 시행한 후 국소재발률이 높았다는 보고(3, 4)와 수술시 음성 절제연을 확보하고 이후에 적절한 보조요법을 시행함으로써 안전한

책임저자 : 노우철

139-706 서울시 노원구 공릉2동 215-4, 원자력의학원 외과

Tel: 02-970-1221, Fax: 02-978-2005

E-mail : nohwoo@kcch.re.kr

접수일 : 2006년 12월 29일 게재승인일 : 2007년 2월 16일

유방보존술이 가능하다는 보고가 잇달리고 있다.(5)

이에 유방암 환자 중 유두분비 증상이 있었던 환자를 대상으로 유방보존술의 상대적 금기사항이 될 수 있는, 유두-유륜복합체 침범, 다발성이나 다병소성, 3기 이상 유방암의 빈도와 임상병리학적 특징을 살펴보고, 이를 수술전에 예측할 수 있는 인자가 있는지 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 1. 대상

1999년 1월부터 2003년 12월까지 유방암으로 진단 받고 원자력병원 외과에서 수술 받은 1,442명의 환자 중에서 유두분비 증상이 있었던 43명의 환자를 일차적으로 선택하였고, 이 중 파제트병 환자 3명을 제외한 40명(2.7%)을 대상으로 후향적으로 조사하였다.

### 2. 조사방법

각 환자의 의무기록과 병리조직검사 보고서를 바탕으로 환자의 나이, 유두분비의 양상, 종괴의 크기 유무, 유두분비물 세포검사 소견, 진단을 위한 조직검사 방법, 유두-유륜복합체 침범 유무, 다발성 및 다병소성, 종양의 병기, 치료방법을 조사하였고, 의무기록과 추적검사를 통해 환자의 상태를 확인하였다. 유두-유륜복합체 침범, 다병소성이나 다발성이 있는 경우, 진행성 유방암의 경우를 광범위 절환으로 정의하였다. 병리검사서에서 유두-유륜복합체 침범은 유두와 유륜이 만나는 부위에서 수평절단하여 하나의 표본을 얻고 나머지 유두를 수직으로 2 mm 간격으로 절단하여 표본을 얻은 후 검사하였고, 다발성은 다른 사분역 내에 또 다른 병소가 존재하는 경우로, 다병소성은 동일 사분역 내에 또 다른 병소가 5 mm보다 멀리 떨어져 있는 경우로 정의하였다.

### 3. 통계처리

단변량 분석을 위해 Pearson Chi-square test를 이용하여  $p$  값이 0.05 이하인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 임상병리학적 소견

환자 나이의 중앙값은 44세였으며, 대상환자 40명 중에서 유두분비 증상만 있었던 환자는 12명(30%), 이학적 검사에서 종괴가 촉진되었던 경우는 28명(70%)이었다. 24명(60%)의 환자에서 혈성분비가 관찰되었으며, 유두분비가 자발적이었던 경우는 37예(92%)였다. 종양크기의 중앙값은 3 cm이었으며, 종양의 위치는

유륜 하에 위치한 경우가 전체 40예 중 11예(28%)였다. 대상환자의 병기는 0기가 11예(28%), I기가 17예(42%), II기 및 III기는 각각 8예(20%), 4예(10%)였다. 이 중에서 유방절제술을 시행한 37예를 대상으로 병리결과를 검토하여 유두-유륜복합체 침범, 다발성, 다병소성을 조사하였다. 이 중 3예에서 유두-유륜복합체 침범이 발견되었으며, 다발성 혹은 다병소성은 7예에서 발견되었다. 이 상에서 유방보존술 시행이 어려운 광범위 절환을 가진 경우는 유두-유륜복합체 침범 3예, 다발성 혹은 다병소성은 7예, 3기 유방암 4예로 총 14예(36%)였다(Table 1).

### 2. 진단방법, 치료 및 재발

이학적 검사상 촉진되는 종괴가 없었던 12예 중 2예(17%)는 초음파유도하 세침흡인세포검사를 통해서 암이 확진되었고, 3예(25%)는 비늘위치결정술에 의한 생검으로, 나머지 7예(58%)는 유관염색을 통한 생검으로 암을 확진하였고, 촉진되는 종괴가 있었던 28예의 경우에는 세침흡인세포검사 8예(29%), 침생검 2예(7%), 절개나 절제생검 18예(74%)를 통하여 암을 확진하였다(Table 2). 유두분비물 세포검사는 대상환자 40예 중 18예(45%)에서 시행되었으며, 이 중 6예(34%)에서 암세포를 확인할 수 있었다. 6예 중 유두-유륜복합체 침범이나 3기 이상의 진행성 유방암은 없었으며, 다발성 및 다병소성을 보인 예가 1예 있었다(Table 3). 수술은

Table 1. Clinicopathologic findings of 40 patients

Characteristic	No. of cases (%)
Median age (range)	44 (31-65)
Chief symptom	
Nipple discharge, only	12 (30)
Nipple discharge and mass	28 (70)
Characteristics of discharge	
Color	
Bloody	24 (60)
Non-bloody	16 (40)
Nature of occurrence	
Spontaneous	37 (92)
Evoked	3 (7)
Median tumor size (range)	3 (0.2-10)
Tumor location	
Subareola	11 (28)
Other	29 (72)
Stage	
0	11 (28)
I	17 (42)
II	8 (20)
III	4 (10)
Extensive disease	
NAC involvement	3 (8)
Multicentricity or multifocality	7 (18)
Stage III	4 (10)

NAC=nipple-areola complex.

**Table 2.** Diagnostic procedure (n=40)

Procedure	No. of cases (%)	
	Discharge only (n=12)	Discharge with mass (n=28)
Sono guided FNA	2 (17)	
Needle localization biopsy	3 (25)	
Dye enhanced MDE	7 (58)	
FNA		8 (29)
Core needle biopsy		2 (7)
Incisional or Excisional biopsy		18 (74)

FNA=fine needle aspiration; MDE=major duct excision.

**Table 4.** Type of treatment (n=40)

Surgery	No. of cases (%)
BCS	3 (8)
MRM	37 (92)
Chemotherapy	
Yes	28 (70)
No	12 (30)
Radiation Therapy	
Yes	5 (13)
No	35 (87)

BCS=breast conserving surgery, MRM=modified radical mastectomy.

40예 중 3예(8%)는 유방보존술, 2예(5%)는 단순유방절제술, 나머지 35예(87%)는 변형근치적 유방절제술을 시행하였다. 항암화학요법은 저위험군을 제외한 모든 환자에서 시행하였으며, 유방보존술을 받았거나 전이 림프절의 개수가 4개 이상인 경우는 방사선치료를 권유하여 이에 동의한 환자에게 시행하였다. 호르몬수용체 양성인 환자에서는 호르몬치료를 하였다. 유방절제술을 받은 37예 중 5예는 유방보존술을 계획하였으나 절제연 양성으로 유방절제술로 전환하였다. 55개월의 중앙추적관찰기간 동안 3예에서 전신전이가 발견되었으며 국소전이는 없었다(Table 4).

### 3. 광범위 절환과 임상병리학적 인자와의 관계

종괴동반 유무( $p=0.534$ ), 유두분비물의 색깔( $p=0.247$ ), 유두분비의 양상( $p=0.867$ ), 종양의 위치( $p=0.389$ ), 그리고 유두분비물 세포검사 결과( $p=0.740$ )는 유두-유륜복합체 침범, 다발성이나 다병소성, 3기 이상의 진행성 유방암 같은 광범위 절환과 유의한 상관관계가 없었다(Table 5).

## 고 찰

2002년 한국유방암학회의 보고에 따르면 2001년부터 2002년 사이에 온라인으로 등록된 유방암 환자 중에서 유두분비 증상을 보인 경우는 298예(3.4%)였다.(6) 한편, 유두분비 증상을 보인 환

**Table 3.** Relation between the extensive disease and the result of nipple discharge cytology (n=18)

Result of cytology (n)	No. of cases		
	NAC involvement	Multicentricity or multifocality	Stage III
Malignant (6)	0	1	0
Non-malignant (12)	2	3	0

NAC=nipple-areola complex.

**Table 5.** Relation between extensive disease and clinical factors (n=37)

	Extensive disease (%)	Non-extensive disease (%)	<i>p</i> - value
Symptom			0.534
Nipple discharge only	5 (14)	6 (16)	
Nipple discharge with mass	9 (24)	17 (46)	
Color of discharge			0.247
Bloody	10 (27)	12 (32)	
Non-bloody	4 (11)	11 (30)	
Nature of occurrence			0.867
Spontaneous	13 (35)	21 (57)	
Evoked	1 (3)	2 (5)	
Tumor location			0.389
Subareolar	3 (8)	8 (22)	
Others	11 (30)	15 (40)	
Nipple discharge cytology (n=18)			0.740
Malignant	2 (11)	4 (22)	
Non-malignant	5 (28)	7 (39)	

자만을 대상으로 한 국내 연구를 보면, 유방암으로 진단된 31예 중 14예(45%)가 관상피내암으로 조기 유방암의 비율이 높았다.(7) 본 연구에서도 5년간 유방암으로 치료받은 1,442명의 환자 중에서 유두분비 증상을 보인 예는 40예(2.7%)로 빈도가 낮았고, 이중 0기와 I기의 조기 유방암은 28예(60%)로 높은 빈도를 보였다.

하지만, 조기 유방암뿐만 아니라 진행성 유방암에서도 점점 유방보존술의 시행이 증가하는데 비하여 본 연구의 대상환자 중에서 유방보존술을 받은 경우는 40예 중 3예(8%)에 불과하였다. 이의 첫번째 이유는 잠재적인 유두-유륜침범에 대한 우려 때문이다. 유방암에서 유두-유륜복합체 침범은 5.6-10.6%로 보고되고 있고,(8, 9) 잠재성 종양은 8-50%로 더 많이 보고되고 있다.(10) 유두분비 증상이 있는 경우에는 해부학적 구조상, 유두-유륜침범이 이보다 높을 것으로 생각되어 실제 임상에서 유방보존술을 시행하는 데에는 어려움이 있다. 이는 유두-유륜침범이 있으면 그렇지 않은 때에 비해 종양의 크기가 크고 림프절 전이가 많으며 조직등급이 높고, 종양이 유륜 하에 위치하거나 다발성인 경우가 많기 때문이다.(11-14) 실제로 Obedian과 Haffty(3)는 유두분비가 있는 환자의 경우에 유방보존술 후 국소재발률이 높았다고 보고하였다(35% vs. 11%,  $p=0.0012$ ).

둘째는, 유두분비를 증상으로 한 유방암에서 수술 전에 수술의 범위를 결정하기 어렵기 때문이다. 본 연구에서 유두-유륜복합체 침범, 다발성이나 다병소성, 3기 이상의 진행성 유방암 같은 유방보존술의 상대적 금기가 될 수 있는 환자는 14예(38%)였다. 이를 유방보존술의 상대적 금기가 될 수 있는 광범위 질환으로 정의하여, 다른 임상적 인자 중 이를 예측할 수 있는 인자를 찾아보았지만 관련 있는 인자는 없었다. 수술 전 유방보존술을 계획하였던 8예 중 5예(63%)에서 절제연 양성으로 유방절제술로 전환한 것은 이처럼 수술 전에 상대적 금기가 될 수 있는 경우를 미리 알기가 어려웠기 때문이다. Cabioglu 등(5)도 수술 전 유방보존술을 계획하였던 39예 중 15예(38%)에서 절제연 양성으로 유방절제술로 전환하였으며, 수술 전에 질환의 범위를 정확히 예측할 믿을만한 인자를 찾지 못하였다고 하였다.

잠재적인 유두-유륜침범의 가능성과 수술범위 결정의 어려움이 유두분비를 동반한 유방암에서 유방보존술을 어렵게 하는 인자이지만, 본 연구에서는 유방절제술을 시행한 37예 중 3예(8%)에서만 유두-유륜침범이 확인되어 일반적인 유방암의 경우와 차이를 보이지 않았다. 특이한 점은 유두분비물 세포검사에서 암세포가 확인된 6예 모두 유두-유륜복합체 침범이 없었다는 것이다. 그리고, 수술 전에 수술범위를 결정하기는 어렵지만 음성 절제연을 확보하고 수술 후 적절한 보조요법을 시행함으로써 국소재발의 위험을 낮출 수 있다. Cabioglu 등(5)은 유두분비를 동반한 유방암 환자 중 24예에서 유방보존술을 시행 후 중앙추적기간 45개월 동안 3예(12.5%)에서 국소재발을 발견하였다. 3예 모두 절제연은 음성이었으나 방사선 치료를 거부한 환자들이어서 음성 절제연의 확보, 적절한 보조요법의 사용으로 안전하게 유방보존술을 시행할 수 있음을 강조하고 있다. 유방보존술 후 보조적 방사선치료를 통해 국소재발률을 낮출 수 있다는 것은 이미 여러 연구를 통해 확인된 사실이다. (15, 16) 본 연구에서도 유방보존술을 받은 환자는 3예로 그 수가 적으나, 모두 절제연 음성이었고 수술 후 보조요법 시행 후 현재까지 국소재발은 없었다.

## 결 론

유두분비를 동반한 유방암은 비교적 조기유방암의 빈도가 높다. 그리고, 본 연구의 대상환자 중 유방절제술을 받은 37명의 병리검사결과 23예(62%)에서는 유두-유륜복합체 침범, 다발성이나 다병소성, 3기 이상의 진행성 유방암 같은 유방보존술의 상대적 금기가 될 수 있는 광범위 질환을 발견하지 못하였다. 따라서, 유두분비를 동반한 유방암의 경우에도 신중한 환자선택, 음성 절제연 확보, 수술 후 보조요법 사용으로 유방보존술의 빈도를 높일 수 있을 것으로 생각한다.

## 참고문헌

1. Gulay H, Bora S, Kilicturgay S, Hamaloglu E, Goksel HA. Management of nipple discharge. *J Am Coll Surg* 1994;178:471-4.
2. Newman HF, Klein M, Northrup JD, Ray BF, Drucker M. Nipple discharge. Frequency and pathogenesis in an ambulatory population. *NY State J Med* 1983;83:928-33.
3. Obedian E, Haffty BG. Breast conserving therapy in breast cancer patients presenting with nipple discharge. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:137-42.
4. Miller NA, Chapman JA, Fish EB, Link MA, Fishell E, Wright B, et al. In situ duct carcinoma of the breast: clinical and histopathologic factors and association with recurrent carcinoma. *Breast J* 2001;7:292-302.
5. Cabioglu N, Krishnamurthy S, Kuerer HM, Hunt KK, Singletary SE, Meric-Bernstam F, et al. Feasibility of breast-conserving surgery for patients with breast carcinoma associated with nipple discharge. *Cancer* 2004;101:508-17.
6. The Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer data of 2002. *J Breast Cancer* 2004;7:72-83.
7. Kim JS, Kim SK, Kim SI, Park BW, Lee KS. Clinical evaluation of nipple discharge. *J Korean Surg Soc* 2001;61:273-6.
8. Barreau-Pouhaer L, Le MG, Rietjens M, Arriagada R, Contesso G, Martin S, et al. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer* 1992;70:1145-51.
9. 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.
10. 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.
11. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980;4:543-9.
12. Kissin MW, Kark AE. Nipple preservation during mastectomy. *Br J Surg* 1987;74:58-61.
13. 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.
14. Lambert PA, Kolm P, Perry RR. Parameters that predict nipple involvement in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2000;191:354-9.

15. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-52.
16. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty- year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.