

ORIGINAL ARTICLE

수술 전 중심부절침검사와 맘모툼 조직검사에서 상피내암으로 진단된 환자의 잔존 침윤성 유방암의 예측 인자

배자성 · 송병주 · 김동철¹ · 서영진 · 박우찬 · 김정수 · 정상설가톨릭대학교 의과대학 외과학교실 유방내분비학과 · ¹병원병리학교실

Predictive Factors of Residual Invasive Breast Cancer after Core Biopsy for Ductal Carcinoma in Situ

Ja Seong Bae, Byung Joo Song, Dong Chul Kim¹, Young Jin Suh, Woo Chan Park, Jeong Soo Kim, Sang Seol JungDepartments of Surgery, and ¹Pathology, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: We wanted to identify the clinicopathologic factors that predict the presence of invasive cancer after core biopsy for ductal carcinoma in situ (DCIS).

Methods: The patients diagnosed with ductal carcinoma in situ on core biopsy (stereotactic or ultrasound) from February 2003 to May 2007 were identified by retrospectively reviewing the collected data. We analyzed the demographic data, the characteristics on the imaging studies and the histologic features on DCIS. We assessed the factors that included age, the physical examination, the radiologic findings, the biopsy method, and the histologic findings related to the presence of invasive cancer after core biopsy.

Results: Fifty-one patients were diagnosed with DCIS after core biopsy. Of the 51 patients, 19 patients had invasive

carcinoma diagnosed on final excision. The factors that correlated with invasion were the biopsy method, a palpable mass and a mammographic mass, regardless of calcification. A high nuclear grade, the comedo type, age, and the tumor size were not related to presence of invasive cancer.

Conclusion: A mass lesion on mammography, a palpable mass, and 14G core needle biopsy were significant predictors of invasion in patients with ductal carcinoma in situ. Surgeons always recognize the possibility of invasive cancer in patients with ductal carcinoma in situ on the core needle biopsy.

Key Words : Core biopsy, Mammotome biopsy, Ductal carcinoma in situ, Invasive cancer

중심단어 : 중심부절침검사, 맘모툼 조직검사, 관상피내암, 침윤성암

서 론

유방암은 전 세계적으로 여성암 중에서 가장 흔한 암이며 우리나라에서도 지속적으로 증가하여 2002년에는 전체 여성암의 16.8%를 차지 하였으며, 발생 빈도는 계속 증가하고 있다.(1) 현재 널리 보급되어 있는 유방암 집단검진사업으로 인하여 초기 유방암 환자가 증가함에 따라 관상피내암도 점차 증가하고 있는데

집단검진사업으로 발견되는 유방암의 약 20%가 관상피내암으로 보고되고 있다.(2, 3) 최근 유방암의 초기 진단은 주로 중심부절침검사가 이용되는데 초음파에서 종괴로 보일 때는 초음파 유도하 핵생검을 시행하며, 유방촬영술에서 석회화로만 나타날 경우에는 진공보조흡입장치를이용한 입체정위생검이 널리 사용되고 있다. 그러나 수술 전 중심부절침검사를 사용하여 관상피내암으로 진단된 환자에서 수술 후 조직검사상 8-47%까지 잔존 침윤성 유방암이 보고되고 있다.(4-7) 수술 후 조직검사상 침윤성 암이 발견될 경우에는 액와부 림프절 전이 가능성이 높아지므로 감시 림프절 생검술 등 다른 수술적 치료가 요구될 가능성이 높아진다. 현재 수술 전 관상피내암으로 진단된 환자에서 감시 림프절 생검술은 시행에

책임저자 : 정상설

137-701 서울시 서초구 반포4동 505, 강남성모병원 외과 유방센터

Tel: 02-590-1346, Fax: 02-595-2992

E-mail : ssjung@catholic.ac.kr

접수일 : 2007년 10월 16일 게재승인일 : 2008년 1월 7일

Table 1. Clinical characteristics

	DCIS (n=32)	Invasive cancer (n=19)	p-value
Age	50.93±9.16	49.89±8.89	0.69
Physical examination			0.02
Palpable	9	12	
Nonpalpable	23	7	
Core needle biopsy method			0.03
11 gauge Vacuum-assisted biopsy	15	3	
14 gauge gun-shot biopsy	17	16	
Type of operation			
Wide excision	14	6	
Simple mastectomy	18	13	

DCIS=ductal carcinoma in situ.

대한 명확한 지침이 없기 때문에 많은 논란이 있다. 이에 저자는 수술전 중심부절침검사로 관상피내암으로 진단된 환자에서 술 후 조직검사상 침윤성 유방암의 발견과 관계된 인자를 조사하여 수술전에 환자의 치료의 범위를 결정하는데 도움을 주고자 하였다.

방 법

환자는 2003년 2월부터 2007년 5월까지 강남성모병원 유방 센터에서 침생검상 관상피내암으로 진단된 51명의 환자를 후향적으로 조사하였다. 관상피내암으로 진단된 환자는 모두 본 병원 에서 수술을 시행하였다. 침생검은 초음파에서 종괴가 보일 경우에는 14게이지 대침을 이용한 자동총을 사용하였으며, 종괴 없이 유방촬영술상 석회화만 보일 경우에는 11게이지 바늘을 이용한 맘모톰으로 조직검사를 시행하였다. 침생검된 조직은 포르말린에 고정하고, 파라핀에 함몰시켰으며 헤마톡실린-에오신 염색을 시행하여 판독하였다. 수술 전 조직검사상 미세 침윤이 의심되거나 침윤성 암이 동시에 존재하는 예는 모두 제외하였다. 각각의 환자는 이학적 검사, 영상학적 소견을 모두 조사하였고 수술 후 조직검사에서 종양의 크기, 핵 등급, 호르몬 수용체 상태, 림프 혈관침윤 등을 조사하였다. 관상피내암의 조직유형에 따라 유두상, 미세유두상, 면포형, 사상형, 고형화 구조로 세분화하였으며 면포형을 제외한 다른 4개의 구조는 비면포형으로 분류하였다.

결 과

총 51명의 환자가 수술 전 침생검상 관상피내암으로 판명되었다. 환자의 평균 나이는 50.5세(범위 34-72세)였다. 51명의 환자 모두 수술을 시행하였고 수술 후 시행한 조직검사상 32명(62.7%)은 관상피내암 소견을 보였으며 19명(37.3%)은 미세 침윤을 포함한

Table 2. Mammographic findings of the Final pathology*

	DCIS [†] (n=32)	Invasive cancer [†] (n=19)
Mass with or without calcifications	4	5
Calcification only	16	10
Normal	10	1

DCIS=ductal carcinoma in situ.

* $p=0.015$; [†]There was no findings of mammography in 2 patients with DCIS and 3 patients with invasive cancer.

Table 3. Histologic characteristics of the final pathology

	DCIS (n=32)	Invasive cancer (n=19)	p-value
Size (cm)	2.33±1.89	2.86±2.00	0.35
Nuclear grade			0.08
High	4	5	
Intermediate	22	7	
Low	6	7	
Type			0.77
Comedo	16	8	
Non comedo	16	11	

DCIS=ductal carcinoma in situ.

침윤성 암 소견을 보였다. 수술 후 관상피내암 소견을 보인 환자와 침윤성암 소견을 보인 환자를 비교하였을 때 임상적으로 두 군의 나이는 각각 50.9세, 49.8세로 통계학적으로 차이가 없었다(Table 1). 이학적 검사상 촉진성 종괴를 가진 환자가 침윤성암 소견을 보이는 경우가 통계학적으로 유의하게 많았다($p=0.02$). 조직검사 방법을 비교하였을 때 14G 총 조직검사를 시행한 군은 33명 중 16명(48.5%)에서 수술 후 침윤성암으로 판명되었고 11G 맘모톰 조직검사를 시행한 군은 18명 중 3명(16.6%)만이 수술 후 침윤성암으로 판명되어 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.03$, Table 1). 수술 방법상에 두 군의 차이는 없었으며 전반적으로 유방절제술이 31명(60.8%)으로 많이 시행되었다. 수술 전에 시행한 유방 촬영술 소견상 석회화 유무에 상관없이 종괴를 형성하는 환자에서 좀 더 많이 수술 후 침윤성암으로 판명되었다($p=0.015$, Table 2). 두 군의 종양의 크기는 각각 2.33 cm, 2.86 cm로 침윤성암에서 종양의 크기가 컸으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 조직의 핵등급으로 분류하였을 때 중간 등급이 가장 많았으며 두 군에서 등급 간의 유의한 차이는 없었다. 또한 면포형과 비 면포형으로 분류하였을 때 두 군의 유의한 차이는 없었다($p=0.77$, Table 3).

고 찰

유방 종양의 조직검사에 있어 중심부절침검사는 수술적절제술

에 의한 조직검사를 대체할 최소 침습적 방법으로 점차 그 사용 빈도가 증가하고 있다. 특히 중심부절침검사는 유방암 진단에 있어 과거에 많이 사용된 세침흡인세포검사를 빠르게 대체하고 있는데 이는 중심부절침검사가 진단의 민감도가 높을 뿐 아니라 상피내암과 침윤성암을 구별할 수 있기 때문으로 생각되며 수술 전 유방암 진단에서 높은 정확성을 가지는 방법으로 보고되고 있다.(8-10) 그러나, 관상피내암의 진단에 있어 중심부절침검사의 정확도는 아직 신뢰할만한 결과를 나타내지 못하고 있다. 특히 수술 전 관상피내암으로 진단된 환자들 중에 수술 후 최종 조직검사에서 침윤성암이 존재하고 있는 경우를 종종 발견하게 된다. Rutstein 등(7)은 약 8%에서 수술 후 침윤성 유방암이 발견되었다고 보고하였고, Wahedna 등(4)은 약 44%에서 수술 후 침윤성 유방암이 발견되었다고 보고하였다. 이러한 문제점으로 인해 중심부절침검사를 통하여 상피내암으로 진단 받은 환자에서 수술 후 침윤성암이 존재와 관계 있는 인자를 찾기 위해 여러 연구들이 진행되었다. Jackman 등(11)은 조직 추출 방법에 관한 연관성을 제시하였는데 중심부절침검사를 시행하는 바늘의 크기에 따라서도 수술 후 침윤성이 나타날 확률이 달라진다고 주장하였다. 또한 수술적절제술에 의한 생검이 중심부절침검사보다 더 좋은 결과를 나타낸 것으로 보고하였다.(6, 12) 본 연구 결과에서도 37%의 환자에서 수술 후 침윤성암이 있음을 나타내어 다른 연구에 비해서 비교적 높은 비율을 보였는데 11게이지 바늘을 이용한 mamotome 조직검사를 시행한 환자는 18명(35.3%)이고 14게이지 자동대침을 이용한 조직검사를 시행한 환자는 33명(64.7%)으로 14게이지 자동대침을 이용한 조직검사가 더 많이 사용되었기 때문으로 생각되며 두 방법을 비교해 보았을 때 통계적으로 유의하게 14게이지 자동대침을 이용한 검사에서 잔존 침윤성암이 많이 발견되었으며 이는 이전에 보고된 연구 결과와 같은 소견을 보였다.(13) 그러나 11게이지 바늘을 이용한 검사에서도 연구자에 따라 5-29%까지 잔존 침윤성암의 존재를 보고하고 있어(6, 14) 상피내암의 진단에 있어 11게이지 바늘을 이용한 mamotome 조직검사에 대한 확신은 주의가 필요하며 또한 국내에서 보험 적용이 안되는 높은 가격을 고려할 때 좀더 신중한 접근이 필요하다고 생각된다.

상피내암은 조직학적 분류에 따라 다양한 특징을 가지는 것으로 알려져 있다. 핵등급, 분화도, 면포형 존재 유무, 종양의 크기 등 여러 인자에 따라 치료를 결정하고 예후를 예측하게 된다. 특히 높은 핵등급, 과면포형 괴사가 미세침윤, 국소 재발, 침윤성암으로의 진행등에 관련이 있는 것으로 알려져 있다.(15, 16) 본 연구에서도 잔존 침윤성암과 조직학적 인자와의 연관성을 알기 위해 여러 인자들을 조사하였다. 핵 등급과 잔존 침윤성암과의 연관성은 연구자에 따라 다양하게 보고되고 있다. Yen 등(12)은 대규모 연구에서 조직학적 등급이 증가함에 따라 잔존 침윤성암이 많이

발견된다고 하였고 다른 연구들도 이를 뒷받침하였다.(17, 18) 그러나, 본 연구에서는 등급과 잔존 침윤성암의 발견과 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었으며 일부 다른 연구에서도 본 연구와 같은 결과를 나타내었다.(5, 19) 면포형 존재 유무에 따른 분류에서도 아직 일치된 연구 결과를 나타내지 못하고 있는데(12, 19, 20) 본 연구에서는 면포형의 존재가 잔존 침윤성암의 존재를 예측할 수 없었다. 상피내암의 크기가 커짐에 따라 일반적으로 미세침윤이나 침윤성암이 많이 발견된다고 알려져 있다. Lagios 등(21)은 2.5 cm 이상의 상피내암에서 29%의 침윤이 있음을 보고하였고 많은 논문에서 크기와 상관을 나타내고 있다.(11, 17, 20) 그러나 본 연구에서 상피내암만 있는 경우와 침윤성 암을 동반한 경우 크기의 차이는 없었으며 일부 보고에서도 크기와 상관관계가 없는 것으로 알려져 있어 좀 더 많은 환자를 대상으로한 연구가 필요할 것으로 생각된다.(6, 19)

상피내암의 영상학적 진단은 유방 촬영술이나 초음파로 시행하게 되는데 유방 촬영술에서 가장흔하게 나타나는 특징은 군집성 석회화이다. 그러나 때로는 석회화 없이 종괴처럼 보이기도 하고 또한 석회화가 동반된 종괴처럼 보일 때도 있다. 본 연구에서는 동반 석회화 유무와 상관없이 유방촬영술상 종괴 형성에 따라 잔존 침윤성암의 존재가 증가함을 보였는데 이는 기존에 보고된 다른 연구 결과와 일치된 소견을 보였다.(20, 22) 또한 임상적으로 촉지되는 종괴를 가진 환자에서 잔존 침윤성암의 존재가 통계적으로 높게 나타났는데 이는 영상학적으로 석회화와 상관없이 종괴 형성으로 나타나는 상피내암에서 잔존 침윤성암의 존재가 높은 것과 연관성이 있을 것으로 생각된다.

침생검에 의한 상피내암의 진단에 있어 병리학자 간에 진단적 불일치가 나타날 수 있고 이것은 치료 결정을 하는데 심각한 영향을 미칠 수 있다. Hoorntje 등(17)은 이러한 병리학자 간에 진단적 불일치에 대하여 보고하였고 이에 따라 진단이 모호할 때는 반드시 유방 병리 전문가에게 자문을 구하도록 권고하고 있다. 또한 모호한 침윤성암의 존재를 확인하기 위해 기저막과 근육상피세포를 위한 면역화학염색이 상피내암과 침윤성암을 구별하는데 도움을 줄 수 있다고 보고 있다.(23)

유방암을 치료하는 외과의사에게 있어 침생검에 의한 상피내암의 진단은 치료범위를 결정하는데 중요한 역할을 한다. 이는 침윤성암이 의심이 될 때에는 액와부 감시 림프절 생검술 등 보다 적극적인 치료를 시도해야 하기 때문이다. 본 연구에서는 제한된 개수로 인하여 기존에 알려진 크기, 핵 등급, 면포형 존재와의 연관성을 밝혀내지 못했지만, 유방 촬영술상 석회화와 상관없이 종괴로 보이거나 혹은 촉지된 종괴를 가지는 환자는 침윤성암의 가능성을 인지하고 치료 방침을 결정해야 할 것으로 생각되며 좀 더 많은 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Korea Central Cancer Registry. 2002 Annual report of the Korea Central Cancer Registry. Gwacheon, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea; 2003.
2. Emster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-54.
3. Fentiman IS. The dilemma of in situ carcinoma of the breast. *Int J Clin Pract* 2001;55:680-3.
4. Wahedna Y, Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, Blamey RW, Geraghty JG. Mammographic size of ductal carcinoma in situ does not predict the presence of an invasive focus. *Eur J Can* 2001;37:459-62.
5. Dillon MF, McDermott EW, Quinn CM, O'Doherty A, O'Higgins N, Hill AD. Predictors of invasive disease in breast cancer when core biopsy demonstrates DCIS only. *J Surg Oncol* 2006;93:559-63.
6. Lee CH, Carter D, Philpotts LE, Couce ME, Horvath LJ, Lange RC, et al. Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? *Radiology* 2000;217:466-70.
7. Rutstein LA, Johnson RR, Poller WR, Dabbs D, Groblewski J, Rakitt T, et al. Predictors of residual invasive disease after core needle biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2007;13:251-7.
8. Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Borel Rinkes IH, Mali WP, et al. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2000;82:1017-21.
9. Leifland K, Lagerstedt U, Svane G. Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions. *Acta Radiol* 2003;44:387-91.
10. Crowe JP, Rim A, Patrick RJ, Rybicki LA, Grundfest-Broniatowski SF, Kim JA, et al. Does core needle breast biopsy accurately reflect breast pathology? *Surgery* 2003;134:523-8.
11. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP 3rd, Lechner MC, Richardson TR, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 2001;218:497-502.
12. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005;200:516-26.
13. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. *Cancer* 2007;109:487-95.
14. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology* 1998;208:251-60.
15. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345:1154-7.
16. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 1995;75:1310-9.
17. Hoomtje LE, Schipper ME, Peeters PH, Bellot F, Storm RK, Borel Rinkes IH. The finding of invasive cancer after a preoperative diagnosis of ductal carcinoma-in-situ: causes of ductal carcinoma-in-situ underestimated with stereotactic 14-gauge needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:748-53.
18. Bagnall MJ, Evans AJ, Wilson AR, Pinder SE, Denley H, Geraghty JG, et al. Predicting invasion in mammographically detected microcalcification. *Clin Radiol* 2001;56:828-32.
19. Renshaw AA. Predicting invasion in the excision specimen from breast core needle biopsy specimens with only ductal carcinoma in situ. *Arch Path Lab Med* 2002;126:39-41.
20. Huo L, Sneige N, Hunt KK, Albarracin CT, Lopez A, Resetskova E. Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2006;107:1760-8.
21. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989;63:618-24.
22. King TA, Farr GH, Cederbom GJ, Smetherman DH, Bolton JS, Stoller AJ, et al. A mass on breast imaging predicts coexisting invasive carcinoma in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am Surg* 2001;67:907-12.
23. Hoda SA, Rosen PP. Practical considerations in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. *Am J Clin Pathol* 2002;118:101-8.