

ORIGINAL ARTICLE

피부보존유방전절제술에서 유두-유륜 복합체의
보존 유무에 따른 종양학적 안정성: 5년 추적
관찰 결과전영산 · 강수환 · 배영경¹ · 이수정영남대학교 의과대학 외과학교실 · ¹병리학교실The Oncologic Safety of Skin Sparing Mastectomy with or without Conservation
of the Nipple-areolar Complex: 5 Years Follow up ResultsYoung San Jeon, Su Hwan Kang, Young Kyung Bae¹, Soo Jung LeeDepartments of Surgery and ¹Pathology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Little is known about long term results of nipple-areola preserving skin-sparing mastectomy (NASSM), and there are no such reports on this from South Korea. We studied 5 years follow up results of NASSM and skin sparing mastectomy (SSM) and compared clinical outcomes between NASSM and SSM. **Methods:** Two hundred two patients who underwent SSM (69 patients) or NASSM (133 patients) from September 1996 to December 2006 were included. Frozen section analysis of retroareolar resection margin was done to make the decision on preserving or not preserving nipple-areolar complex (NAC). In the case of positive result on the frozen section, NAC was sacrificed. The local relapse (LR) rate and local relapse free survival (LFS) were analyzed for comparing between NASSM and SSM. **Results:** The mean age was 40.2 years (range, 24-65), the mean follow-up was 67.6 months. 52 NACs (25.7%) were involved by tumor cells. The invasion to the NAC by tumor cell was more common for invasive carcinoma with extensive intraductal component

($p < 0.001$), central located tumor ($p = 0.025$) and invasive carcinoma with multiplicity ($p = 0.001$). There were 12 cases (9.0%) of local relapse in NASSM group and 4 (5.8%) in SSM group, but there was no significant correlation for the LR rate ($p > 0.05$). Regional or distant recurrence after surgical treatment for local relapse occurred in only one SSM case. Five years LFS rate of the NASSM group was 92.1% and that of the SSM group was 95.2%. There was no significant difference for the LFS ($p > 0.05$). **Conclusion:** Our long term follow up study showed that NASSM and SSM are much alike for their LR rate and LFS. Even if relapse occurs in the NAC, this recurrence cannot affect the progression of relapse after adequate local treatment. Thus, NASSM is alternative method for SSM with oncological safety and better cosmetic outcome.

Key Words: Breast, Carcinoma, Mastectomy, Nipples, Prognosis

중심단어: 유방, 암, 유방절제술, 유두, 예후

서 론

책임저자: 이수정

705-717 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교 의과대학
외과학교실

Tel: 053-620-3587, Fax: 053-624-1213

E-mail: crystallee@medical.yu.ac.kr

접수일: 2009년 7월 10일 게재승인일: 2009년 9월 21일

본 논문은 2008년 춘계 유방암학회에서 구연발표되었음.

유방암의 수술적 치료로는 확대근치적유방전절제술부터 유방보존술식까지 다양하다. 그 중에서도 현재 유방보존술식은 유방암의 치료에 있어서 기본적인 술식으로 인식되고 있고 대부분의 기관에서 많이 시행되고 있다. 그러나 병소가 다발성 또는 광범위한 경우, 미만성 석회화를 동반한 경우, 유방의 부피에 비해 종양

이 너무 커 유방보존술식 후 유방 모양의 심각한 변형이 예상되는 경우, 방사선 치료의 금기 사항이 있는 경우, 환자가 원하지 않는 경우 등에는 유방전절제술을 피할 수 없다.

과거부터 유방전절제술을 시행해야 하는 경우 유방의 모양을 복원하여 환자의 만족도를 높이기 위한 많은 노력이 있었으며 그 중 하나가 1962년 Freeman(1)에 의해 처음 시도되었고, 1991년 Toth와 Lappert(2)에 의해 정의 및 기본 개념이 정립된 피부보존유방전절제술(skin-sparing mastectomy, SSM) 후 즉시 재건술이다. SSM의 술식은 대부분의 피부 및 피하지방은 보존하면서 유두-유륜 복합체와 피하 지방 아래의 유방 실질은 모두 제거한 후 즉시재건술을 시행하는 방법으로 수술 후 유두-유륜 복합체의 재건 및 색소 문신을 이용하여 미용효과를 극대화하는 방법이다. 그러나 재건된 유두-유륜 복합체의 만족도는 그리 높지 않다. 한 보고에 의하면 재건된 환자의 16%만이 자신의 재건된 유두에 만족하였으며 나머지는 반복적 시술, 불만족스러운 유두의 모양, 색상, 크기, 위치 등의 이유를 들어 자신의 유두-유륜 복합체에 대해 만족하지 못한다고 하였다.(3) 이에 시대가 변함에 따라 젊은 유방암 환자들을 중심으로 미적 요구도 증가되면서 이를 충족하기 위해 개발된 새로운 술식이 유두-유륜 복합체 및 피부보존유방전절제술(nipple-areolar preserving skin-sparing mastectomy, NASSM)이며 여러 기관에서 유두-유륜 복합체 절단면에 대한 수술 중 동결절편검사를 이용하여 많이 시도되고 있다. 그러나 NASSM의 우수해진 미용효과와 단기적인 근치적 수술로서의 안정성은 여러 연구에서 보고된 것에 반해 5년 이상의 장기 예후에 대한 보고는 SSM에 비해 그 수가 매우 제한적이다. 더욱이 서양의 유방암 평균 발생 연령보다 더 낮다고 알려져 있는 한국에서의 보고는 전혀 없는 실정이다.

이에 본 연구는 SSM 또는 NASSM 후 즉시유방재건술을 시행한 환자를 대상으로 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤 빈도와 위험인자를 분석하고 수술 중 유두-유륜 복합체 절단면에 대한 동결절편 검사의 정확도와 이에 따른 유용성을 알아보고자 하였으며 5년 이상의 장기적인 평균 추적 관찰 기간을 통해 SSM과 NASSM의 국소 재발 양상과 재발률 및 무병생존율을 비교 분석하고자 수행되었다.

방 법

대상

1996년 9월부터 2006년 12월까지 유방암으로 진단받은 환자 중 내원시 임상적으로 액와부 임파선이 만져지지 않고 육안적 또는 영상학적으로 유두-유륜 복합체에 암의 침윤 및 이상 소견이 없으며, 6th American Joint Committee on Cancer (AJCC)

분류를 토대로 임상적 T병기가 Tis, 1기, 2기이고 N병기는 0기, 1기인 환자 중 본원에서 SSM 또는 NASSM 후 즉시유방재건술을 시행한 202명의 환자를 대상으로 하였다.

방법

피부보존유방전절제술은 본원의 단일 외과외에 의해서, 즉시 재건술은 2명의 성형외과외에 의해 시행되었다. 피부절개는 유륜 주위를 반구 모양으로 절개한 후 절개선의 양 끝단을 중심으로 외측과 내측으로 약 4 cm 가량 연장하는 횡절개를 주로 시행하였다. 유방보존술식 후 절단면의 압침윤으로 수술 술기가 피부보존유방전절제술로 변경된 경우에는 유방보존술식 시의 방사형 절개면을 그대로 이용하여 피부보존유방전절제술을 시행하였다.(4) 피부보존유방전절제술은 수술 후 피부괴사의 방지를 위해 피하지방과 유방 실질과의 경계를 따라 시행하여 불필요한 피하지방의 제거 없이 최소 약 1 cm 두께의 피하지방을 남기고 유방 실질을 모두 제거하였으며 이는 피하 지방을 충분히 남기는 것과 피부를 더 많이 남긴다는 것 외에는 변형유방전절제술 시의 수술과 크게 다르지 않았다. 유두-유륜 복합체 및 피부보존유방전절제술을 시행함에 있어서 가장 중요한 수술 술기상의 문제는 유두-유륜으로의 혈행을 보존하는 것이다. 본 저자들은 유두-유륜부의 혈액 공급은 주로 유방 실질의 전방부 피하 지방내의 혈행에 의해 공급된다(5,6)는 이론적 배경을 바탕으로 남겨지는 피부 쪽의 피하지방 두께와 동일한 두께로 유륜 하부의 유방 실질을 남겨서 피하 지방으로부터 유두-유륜부로 유입되는 혈관의 노출을 방지하였다(Figure

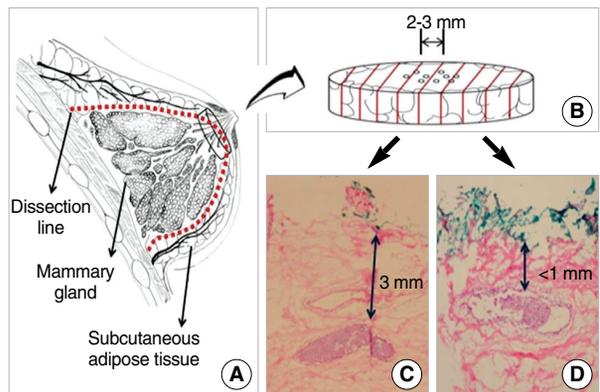


Figure 1. Dissection line of mastectomy and frozen section analysis of nipple-areolar resection margin. (A) A flap of subcutaneous adipose tissue (more than 1 cm thickness) was created and nipple-areolar resection margin was inked by blue ink and then, blue inked resection margin was sliced in 2-3 mm interval with perpendicularity 5 mm thickness.(B) In (C) case, the distance from resection margin to tumor cells was 3 mm. So, nipple-areolar complex could be preserved. But, if the distance was less than 2 mm (D), nipple-areolar complex was removed (C, D, H&E stain, ×10).

1A). 특히, 피하 지방과 유륜 하부의 유방 실질이 만나는 부위 대한 수술은 매우 조심스럽게 시행되었으며 수술 도중 혈관이 노출된 경우에는 세심한 박리를 통해 유륜부로 유입되는 혈관을 보존하여 시행하였다. 액와부 임파선 절제술은 침윤성 암의 경우 감시 림프절 생검술을 시행하였으며 액와부 임파선에 대한 동결 절편 검사상 4개 이상의 임파선 전이가 확인된 경우 지연유방재건술로 재건방법을 변경하였으며 이 경우 본 연구의 대상환자에서는 제외하였다. 관상피내암의 경우에는 수술 전 조직 검사 결과와 종양의 크기에 따라 감시림프절 생검술을 하거나 시행하지 않았다. 유륜 하부의 유방 실질에 대한 절단면 검사는 절단면을 청색 염료로 색칠한 후 2-3 mm 간격으로 수직으로 절단면을 잘라 동결절편 검사를 시행하여 암 침윤 여부를 확인하였으며 절단면에 암 침윤이 존재할 경우 또는 절단면과 암 침윤과 거리가 2 mm 이내일 경우 유두-유륜 복합체를 0.5-1 cm 가량 주위 정상 유방 피부조직을 포함하여 절제하였다(Figure 1). 즉시재건술은 영구유방삽입물, 광배근 근피관, 횡복직근 근피관 등을 사용하여 재건하였다. 수술 후 림프절에 전이된 경우와 T2 이상의 병변에 대해서는 보조 항암화학요법을 시행하였고 호르몬수용체의 발현이 있는 경우 호르몬 억제요법을 시행하였으나 방사선 치료는 시행하지 않았다.

유두-유륜 복합체의 암세포 침윤에 영향을 미치는 위험 인자 분석은 암의 침윤성 여부, 평균 나이, 광범위관내상피암성분(extensive intraductal component, EIC) 동반 유무, 혈관 침윤 유무, 조직 분화도, 에스트로겐수용체(estrogen receptor) 발현 유무, 다발성 유무, 종양의 크기, 임파선 전이 유무, 종양의 위치 등을 의무기록과 병원 전산화 시스템을 이용하여 후향적으로 조사하여 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤과 위험 인자 사이의 상관 관계를 분석하였다. EIC는 침윤성 유방암에서 관상피내암이 전체 종양의 25% 이상 차지할 때로 정의하였으며 조직 분화도는 Scarff-Bloom-Richardson분류법에 따라 저분화와 중분화 또는 고분화 암으로 분류하였다. C-erbB2는 면역조직화학염색법을 이용해 종양 세포의 30% 이상이 염색된 경우를 과발현 양성으로 정의하였다. 종양의 다발성은 종양의 개수가 2개 이상일 때로 정의하였으며 종양의 크기는 2 cm를 기준으로 그 이하와 초과로 나누어 분석하였다. 종양의 위치는 중심부 또는 미만성인 경우와 그렇지 않은 경우로 나누었다.

수술 후 추적 관찰은 6개월마다 이학적 검사, 초음파, 유방촬영술을 주로 사용하여 추적 관찰 및 국소재발 여부를 검사하였다. 국소 재발이 의심되는 경우에는 세침검사, 핵침생검(core needle biopsy), 절제생검술 등의 조직검사를 통해 확진하였다.

통계 분석

통계 처리는 SPSS for Window 12.0 (SPSS Inc., Chicago,

USA)을 사용하였으며 두 군사이의 평균 비교는 independent-samples T test 방법을 사용하였고 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤에 영향을 미치는 위험 인자와 수술 방법에 따른 재발률 분석은 Pearson chi-square test 방법 및 Fisher's exact test 방법으로 분석하였다. 수술 방법에 따른 무병생존율 분석은 Kaplan-Meier 방법에 의해 분석하였다. 통계학적 유의성 검정은 *p*값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

대상환자의 특성

전체 대상 환자 202예 중 NASSM은 133예(65.8%), SSM은

Table 1. Characteristics of patients

	NASSM	SSM	Total	<i>p</i> -value
Cases	133 (65.8%)	69 (34.2%)	202	
Mean FU (months)	71.4	60.2	67.6	
Mean age (yr)	40.2	40.1	40.2	0.888
Mean tumor size (cm)	2.0	2.1	2.0	0.579
Chemotherapy				0.088
No	55 (39.9%)	38 (55.1%)	93 (46.0%)	
Yes	78 (60.1%)	31 (44.9%)	109 (54.0%)	
Hormone therapy				0.404
No	34 (25.6%)	14 (20.3%)	48 (23.8%)	
Yes	99 (74.4%)	55 (79.7%)	154 (76.2%)	
Poorly differentiation*				0.440
No	41 (50.6)	21 (58.3)	62 (53.0)	
Yes	40 (49.4)	15 (41.7)	55 (47.0)	
Unknown	18	11	29	
ER positivity				0.528
Negative	38 (29.2%)	17 (25.0)	55 (27.8%)	
Positive	92 (70.8%)	51 (75.0)	143 (72.2%)	
Unknown	3	1	4	
C-erbB2 overexpression				0.086
No	100 (77.5%)	45 (66.2%)	145 (73.6%)	
Yes	29 (22.5%)	23 (33.8%)	52 (26.4%)	
Unknown	4	1	5	
Vascular invasion*				0.472
No	51 (52.6%)	26 (59.1%)	77 (54.6%)	
Yes	46 (47.4%)	18 (40.9%)	64 (45.4%)	
Unknown	2	3	5	
T stage				0.543
0	34 (25.6%)	22 (27.7%)	56 (27.7%)	
I	67 (50.3%)	34 (50.0%)	101 (50.0%)	
II	32 (24.1%)	13 (22.3%)	45 (22.3%)	
N stage				0.383
0	105 (78.9%)	58 (84.1%)	163 (80.7%)	
I	28 (21.1%)	11 (15.9%)	39 (19.3%)	

NASSM=nipple-areola preserving skin sparing mastectomy; SSM=skin sparing mastectomy; FU=follow up; ER=estrogen receptor.

*In the patient with invasive cancer.

69예(34.2%)에서 시행되었다. 진단 당시의 평균 나이는 40.2세(24-65세)였으며 NASSM 시행 환자의 평균 나이는 40.2세, SSM 시행 환자의 평균 나이는 40.1세로 수술방법에 따른 평균 나이의 차이는 없었다($p>0.05$). 대상 환자 전체의 평균 추적 관찰 기간은 67.6개월(± 28.8)이었으며 NASSM군의 평균 추적 관찰 기간은 71.4개월(± 29.1), SSM군은 60.2개월(± 26.8)였다. 종양의 평균 크기는 2.0 cm (0.1-10.0 cm)였고, 임파선 전이는 전체 환자의 39예(19.3%)에서 전이가 있었으며 전이된 임파선의 평균 개수는 1.51개(1-3개)였다. 병기 분포는 관상피내암이 56예(27.7%), 1기가 78예(38.6%), 2기가 68예(33.7%)였다. NASSM군과 SSM군 사이의 평균 나이, 평균 종양 크기, 수술 후 보조 치료 요법, 에스트로겐 수용체 양성률, c-erbB2의 과발현 동반 유무, 종양의 혈관 침윤 유무, T병기, N병기 등에서의 차이는 없었다(Table 1).

유두-유륜 복합체의 암세포 침윤 위험 인자 분석

전체 대상 202예 중 유두-유륜 복합체에 암세포 침윤이 확인된 예는 52예(25.7%)였다. 이 중 관상피내암으로 수술을 시행한 경우 침윤성 암으로 수술을 시행한 경우보다 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤이 많았다($p=0.045$). 그 외에 나이, 호르몬 수용체 발현 유무는 암세포 침윤에 영향을 미치지 못하였으며($p>0.05$), 종양의 위치가 중심부 또는 미만성인 경우 41.9%에서, 그렇지 않은 경우는 22.8%에서 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤이 발견되어 중심부 또는 미만성일 때 암세포 침윤이 통계학적으로 의미 있게 더 많았다($p=0.025$). 침윤성 병변 146예를 대상으로 시행한 분석에서는 32예(21.9%)에서 암세포 침윤이 확인되었으며 병소가 다발성인 경우($p=0.001$)와 광범위관대상피암성분을 동반하는 경우($p<0.001$)에는 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤이 유의 있게 많았지만 혈관 침윤 유무, 임파선 전이 유무, 종양의 크기, 조직학적 분화도는 영향을 미치지 못하였다($p>0.05$) (Table 2).

유두-유륜 복합체 절단면의 동결 절편 검사에 대한 분석

유두-유륜 복합체 절단면에 대한 동결 절편 검사는 모든 예에서 시행되었다. 동결 절편 검사에서 절단면의 종양 침윤에 대해 양성으로 보고된 예는 총 202예의 대상 중 50예에서 양성으로 보고되었으며 최종 보고서에서도 모두 절단면에 종양 세포를 확인할 수 있었다. 동결 절편 검사에서 음성으로 보고된 예는 152예였으며 이 중 최종 보고서에서 양성으로 보고된 예는 2예였으며 이 경우 추가적으로 국소 마취 하에 유두-유륜 복합체를 절제하였다. 최종 보고서에서 절단면이 양성으로 보고된 52예 중 2예가 동결 절편 검사상 위음성의 결과를 보고하여 절단면의 동결 절편 검사에 대한 위음성률은 3.9%였다.

국소 재발 빈도와 국소 재발의 특징에 대한 분석

총 대상환자 202명 중 관찰 기간 동안 발생한 국소 재발은 총 16예였다. 이 중 NASSM군에서 12예(9.0%), SSM군에서 4예(5.8%) 발생하였으며 두 군 사이의 수술 방법에 따른 국소 재발률은 유의한 차이가 없었다($p=0.585$). 국소 재발에 대한 5년 무병 생존율(5 year local relapse free survival)은 NASSM인 경우 92.1%, SSM인 경우 95.2%이었으며 수술 방법에 따른 국소 재발에 대한 무병생존율 또한 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.652$) (Figure 2).

국소 재발에 영향을 미치는 인자는 환자의 나이가 35세 이하인 경우($p=0.038$)와 다발성 종양인 경우($p=0.002$), 침윤성 종양의

Table 2. Risk factors of the neoplastic involvement in the nipple-areolar complex

Variables	No. of neoplastic involvement (%)	No. of non-neoplastic involvement (%)	p-value
Total cases	52 (25.7)	150 (74.3)	
Mean age	39.2	40.5	0.280
Invasiveness			0.045
DCIS	20 (35.7)	36 (64.3)	
Invasive	32 (21.9)	114 (78.1)	
Tumor location			0.025
Central or diffuse	13 (41.9)	18 (58.1)	
Other site	39 (22.8)	132 (77.2)	
Estrogen receptor			0.762
Positive	36 (25.2)	107 (74.8)	
Negative	15 (27.3)	40 (72.7)	
Unknown	1 (25.0)	3 (75.0)	
Invasive cases	32 (21.9)	114 (78.1)	
Involvement of ALN			0.249
No	26 (24.3)	81 (75.7)	
Yes	6 (15.4)	33 (84.6)	
Poorly differentiation			0.734
No	14 (22.6)	48 (77.4)	
Yes	11 (20.0)	44 (80.0)	
Unknown	7 (24.1)	22 (75.9)	
Coexistence with EIC			<0.001
No	5 (6.8)	68 (93.2)	
Yes	27 (37.0)	46 (63.0)	
Vascular invasion			0.840
No	15 (21.7)	54 (78.3)	
Yes	13 (20.3)	51 (79.7)	
Unknown	4 (30.8)	9 (69.2)	
Multiplicity			<0.001
No	21 (16.8)	104 (83.2)	
Yes	11 (52.4)	10 (47.6)	
Tumor size			0.079
≤ 2 cm	6 (13.0)	40 (87.0)	
> 2 cm	26 (26.0)	74 (74.0)	

DCIS=ductal carcinoma *in situ*, ALN=axillary lymph node; EIC=extensive intraductal component.

크기가 2 cm보다 큰 경우($p=0.017$) 등이 통계학적인 유의성이 있었으며 그 외에 혈관 침윤, 종양의 크기, 임파선 전이 유무, c-erbB-2 과발현 유무, 조직학적 분화도, 종양의 위치 등은 영향을 미치지 못하였다($p>0.05$) (Table 3). 그러나, 국소 재발에 영향을 미치는 인자인 환자의 나이가 35세 이하인 경우, 다발성 종양인 경우, 침윤성 종양의 크기가 2 cm보다 큰 경우에 대해 각각 분석한 NASSM군과 SSM군 사이의 국소 재발에 대한 무병생존율은 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$) (Table 4).

NASSM을 시행한 경우, 국소 재발한 12예의 병기에 따른 분포는 관상피내암이 5예, 1기가 4예, 2기가 3예였다. 국소 재발 장소는 유두-유륜 복합체가 8예였으며 피부 재발이 4예였다. 유두-유륜 복합체에 재발한 8예의 재수술은 5예에서는 유두-유륜 복합체를 포함한 변연 절제술을 시행하였으며 3예에서는 환자가 모두 제거하기를 위해 변형근치적유방절제술에 준하여 유두-유륜 복합체를 포함한 피부 및 피하 지방을 모두 제거하였다. 피부에 재발한 4예의 재수술은 병변을 포함한 변연절제술이 3예에서 시행되었으며 1예에서는 변형근치적유방절제술에 준하여 시행되었

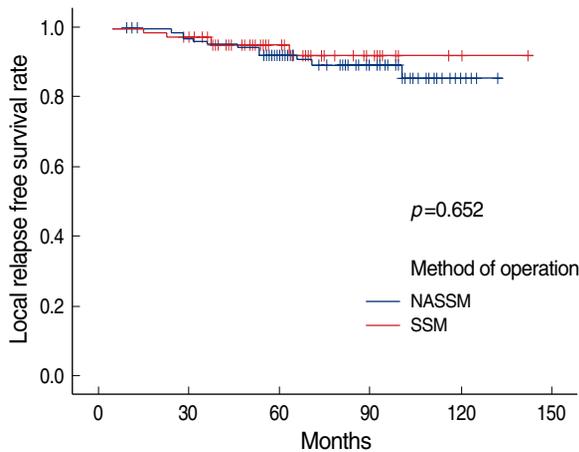


Figure 2. Local relapse free survival curves of breast cancer patients operated by NASSM vs. SSM. The curve shows that there was no significant difference in the survivals. NASSM=nipple areola preserving skin sparing mastectomy; SSM=skin sparing mastectomy.

Table 4. Comparison of 5-yr LRFS between NASSM and SSM according to risk factors of local relapse

	5-yr LRFS of NASSM (%)	5-yr LRFS of SSM (%)	p -value
Age ≤ 35	88.0	93.8	0.265
Tumor size >2 cm	93.1	89.9	0.491
Multiple tumors	53.3	62.5	0.199

5-yr LRFS=5-yr local relapse free survival; NASSM=nipple-areola preserving skin sparing mastectomy; SSM=skin-sparing mastectomy.

다. 국소 재발한 12예의 첫 수술 후 국소 재발까지의 평균 기간은 45.4개월이었으며, 재수술 후 44.3개월의 평균 추적 관찰 기간 동안 추가적인 국소 재발 및 진행된 재발 소견을 보인 예는 한 예도 없었다. SSM을 시행한 경우, 국소 재발한 4예의 병기는 모두 1기였으며 재발 장소는 4예 모두 피부 재발이었다. 재수술은 모두 예에서 병변을 포함한 변연절제술이 시행되었으며 첫 수술 후 국소 재발까지의 평균 기간은 35.0개월이었다. 재수술 후 관찰 기간 동안 3예에서는 추가적인 재발 소견을 보이지 않았지만 1예에서는 재수술 후 24개월째에 폐와 간으로의 원격 전이가 발생하였으며 이로 인해 첫 수술 후 66개월째 사망하였다(Table 5).

Table 3. Clinicopathologic features influencing to local relapse

Features	No. of cases with local relapse (%)	No. of cases without local relapse (%)	p -value
Total cases	16 (7.9)	186 (92.1)	
Operation			0.585*
NASSM	12 (9.0)	121 (91.0)	
SSM	4 (5.8)	65 (94.2)	
Age			0.038
≤ 35	8 (14.3)	48 (85.7)	
>35	8 (5.5)	138 (94.5)	
Tumor location			0.475*
Central or diffuse	1 (3.2)	30 (96.8)	
Other site	15 (8.8)	156 (91.2)	
Estrogen receptor			0.796*
Positive	12 (8.4)	131 (91.6)	
Negative	4 (7.3)	51 (92.7)	
Unknown	0 (0.0)	4 (100)	
Invasive cases	11 (7.5)	135 (92.5)	
Tumor size			0.017*
≤ 2 cm	0 (0.0)	46 (100)	
>2 cm	11 (11)	89 (89.0)	
Nodal status			0.965*
Positive	3 (7.7)	36 (92.3)	
Negative	8 (7.5)	99 (92.5)	
Coexistence with EIC			0.754
No	5 (6.8)	68 (93.2)	
Yes	6 (8.2)	67 (91.8)	
Vascular invasion			0.902
No	5 (7.2)	64 (92.8)	
Yes	5 (7.8)	59 (92.2)	
Unknown	1 (7.7)	12 (92.3)	
Multiplicity			0.002
No	6 (4.8)	119 (95.2)	
Yes	5 (23.8)	16 (76.2)	
Poorly differentiation			0.873*
No	5 (8.1)	57 (91.9)	
Yes	4 (7.3)	51 (92.7)	
Unknown	2 (6.9)	27 (93.1)	

NASSM=nipple-areola preserving skin sparing mastectomy; SSM=skin-sparing mastectomy; EIC=extensive intraductal component. *Fisher's exact test.

Table 5. Characteristics and clinical outcomes of the patient with local relapse

Case	Stage	Site of LR	LRFI (mo)	2nd Op	Adjuvant therapy after 2nd Op	Progress after 2nd Op	Alive or death	FU (mo)
Nipple areolar preserving skin sparing mastectomy								
1	0	NAC	55	Wide excision	None	No	Alive	118
2	0	NAC	54	Wide excision	None	No	Alive	89
3	0	NAC	34	Wide excision	None	No	Alive	77
4	0	NAC	5	Wide excision	None	No	Alive	69
5	0	NAC	24	Wide excision	None	No	Alive	49
6	I	NAC	66	Mastectomy	None	No	Alive	122
7	I	Skin	37	Wide excision	CTx	No	Alive	119
8	I	Skin	100	Wide excision	RTx+CTx	No	Alive	119
9	I	NAC	43	Mastectomy	CTx	No	Alive	70
10	II	Skin	30	Mastectomy	None	No	Alive	116
11	II	NAC	71	Mastectomy	None	No	Alive	97
12	II	Skin	26	Wide excision	CTx	No	Alive	31
Skin sparing mastectomy								
1	I	Skin	38	Wide excision	RTx+CTx	Yes	Death	66
2	I	Skin	15	Wide excision	CTx	No	Alive	89
3	I	Skin	64	Wide excision	CTx	No	Alive	69
4	I	Skin	23	Wide excision	RTx+CTx	No	Alive	54

LR=local relapse; LRFI=local relapse free interval; mo=months; Op=operation; FU=follow up; NAC=nipple-areolar complex; CTx=chemotherapy; RTx=radiotherapy.

유두-유륜 복합체의 과사 빈도

총 133예의 NASSM 수술 중 3예(2.3%)에서 과사가 발생하였다. 이 중 2예(1.5%)는 부분 과사로 과사 발생 약 30일 경과 후 2예 모두에서 과사로부터 완전 회복되었다. 그러나 1예(0.8%)는 완전 과사로 진행하여 유두-유륜 복합체를 제거 후 SSM으로 수술이 전환되었다.

고 찰

고식적인 변형근치적유방절제술에 비해 SSM의 가장 큰 이점은 유방 실질을 싸고 있는 피부 및 피하지방과 유방하단 주름선 (inframammary fold)의 보존 후 즉시유방재건술을 시행함으로써 보다 자연스럽게 미용적으로 우수한 유방 모양을 재건할 수 있다는 것이다. 과거에는 피부를 추가적으로 남김으로 인해 유방암의 근치적 수술로의 안전성에 의구심이 있어 유방암의 고위험군에 대해 예방적인 절제술의 목적으로 주로 시행되었다. 그러나, 고식적인 변형근치적유방절제술에 비해 SSM의 장기 국소 재발률이 낮지 않음은 많은 연구들에 의해 보고되었으며, (7-9) 그 후 SSM은 유방보존술식의 적응증이 되지 않는 유방암 환자들을 대상으로 많이 시행되어 왔다. 그러나 SSM의 술식은 유두-유륜 복합체를 완전 절제하는 술식이다. 이에 따라 우울증 등의 정신과적 문제가 증가되고(10) 유두재건술이라는 2차적인 수술을 필요로

하며 재건술을 하더라도 반복적인 색소 문신과 재건된 유두의 불 만족 등으로 인해 NASSM이라는 술식이 시행되기 시작하였다.

SSM에 비해 NASSM을 꺼리게 되는 주요 원인은 유두-유륜 복합체의 암세포에 의한 침윤 위험성 때문이다. 유방전절제술을 시행한 표본으로 조사한 연구들에 의하면 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤은 5-38%까지 다양하게 보고하고 있으며, 종양의 위치, 종양의 크기, 다발성 유무, 액와부 임파선 침범 유무, 광범위관내상피암성분 동반 유무 등이 유두-유륜 복합체의 종양 침윤에 영향을 미친다고 하였다. (11-15) 본 연구에서의 암세포 침윤 빈도는 25.7%, 침윤성암만을 대상으로 하였을 경우 21.9%로 다른 보고들과 유사하였으며 종양이 다발성으로 존재할 경우, 종양의 위치가 중앙 또는 미만성일 경우, 광범위관내상피암성분 동반할 경우 유두-유륜 복합체의 암침윤 빈도가 높았다. 그러나, 종양의 크기와 액와부 임파선 침범이 암침윤 빈도에 영향을 주지 못하였는데 그 이유는 본 연구 대상환자의 병기가 2기 이하인 경우를 대상으로 하였으므로 종양의 평균 크기가 2.0 cm이고 4 cm보다 큰 경우가 3예 밖에 없었으며 임상적으로 임파선 전이가 의심되지 않는 환자를 대상으로 하였기 때문으로 생각된다. 그리고 침윤성 암에 비해 관상피내암으로 수술한 경우 유두-유륜 복합체의 암침윤 빈도가 높았는데 이 또한 관상피내암이 다발성 또는 미만성 석회화를 동반하는 경우 유방전절제술을 시행한다는 일반적인 적응증에 따라 시행하였기 때문으로 생각된다.

수술 전 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤을 알기 위해 Govindarajulu 등(16)은 맘모톰 시술로, Palmieri 등(17)은 수술적 생검술로 미리 검사를 하여 NASSM 가능 여부를 검사하자고 하였으며, Friedman 등(18)은 자기 공명 영상 촬영(magnetic resonance imaging, MRI)이 침윤 여부를 정확히 파악할 수 있다고 하여 NASSM 시행 전 MRI로 검사할 것을 주장하였다. 그러나 Petit 등(19)은 수술 전 이학적 검사 및 초음파 검사와 수술 중 유륜 하부 지방 실질의 절단면에 대한 동결절편검사로 충분히 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤 여부를 파악할 수 있다고 하였으며, 본 연구에서도 3.9%의 낮은 위음성률로 동결절편검사를 시행할 수 있었고 대부분의 예에서 피부보존유방절제술이 끝나기 전에 동결절편검사에 대한 결과를 보고받을 수 있었다. 그러므로 동결절편검사가 가능하다면 수술 전 침습적인 검사는 불필요할 것으로 생각되며 일률적으로 모든 환자에서 MRI를 시행하기보다는 앞에서 언급한 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤 위험성이 매우 높으며 수술 전에 미리 수술 방법을 결정해야 하는 한정적인 경우에만 시행하는 것이 바람직할 것이다. 그리고, 본 연구의 분석에 의하면 추적 관찰 기간 동안 NASSM을 포함한 피부보존유방절제술의 국소 재발률은 7.9%로 나타났으며 나이가 35세 이하인 경우와 다발성인 경우, 종양의 크기가 큰 경우 등이 국소 재발에 영향을 미쳤으므로 이런 경우 쿠퍼씨 인대를 따라 피하 지방까지 연결되어 있는 소량의 유방 실질과 유두-유륜 복합체의 암세포 침윤 여부를 파악하기 위해 MRI 등의 수술 전 검사가 도움이 될 것으로 사료된다.

SSM 시행 후 60개월 이상의 장기 추적 관찰을 통한 국소 재발률에 대한 결과는 많이 보고 되어 있다. AJCC 병기 분류법에 의해 0-2기로 판명된 조기 유방암 환자를 대상으로 변형근치적유방절제술과 SSM의 국소 재발률을 비교 분석한 연구들에 의하면 SSM의 국소 재발률은 3.8-10.4%, 변형근치적유방절제술의 국소 재발률은 3.3-11.5%로 나타나 SSM과 변형근치적유방절제술의 장기 국소 재발률은 유사함을 보고하였으며, (7, 8, 20, 21) 본 연구에서도 SSM의 국소 재발률은 5.8%로 나타났다. 따라서, 유방 보존술식이 불가능한 조기 유방암을 대상으로 SSM을 시행하는 경우 SSM의 근치적 수술로서의 안정성은 확립되어 있다. 그러나 NASSM의 경우 SSM에 비해 장기 추적 관찰을 통한 국소 재발률에 대한 보고는 매우 드물다. Caruso 등(22)은 0-2기의 환자를 대상으로 NASSM 시행 후 66개월의 평균 추적 관찰 기간 동안 2.2%의 국소 재발률을 보고하였고, Gerber 등(20)은 0-2기의 환자를 대상으로 101개월의 평균 추적 관찰 기간 동안 10.0%의 국소 재발률을 보고하였다. 특히 Gerber 등(20)은 SSM과 NASSM, 변형근치적유방절제술 사이의 장기 추적 관찰을 통한 국소 재발률을 비교하였으며 SSM의 국소 재발률은 10.4%, 변형

근치적유방절제술의 국소 재발률은 11.5%로 보고하여 세 가지 술식 사이의 국소 재발률은 차이가 없음을 주장하였다. 동양인을 대상으로 NASSM의 국소 재발에 대한 장기 예후를 분석한 연구는 Teruhisa 등(23)의 연구가 유일하다. 이들은 87개월의 평균 추적 관찰 기간을 통해 NASSM과 변형근치적유방절제술의 국소 재발률 및 생존율을 분석하여 비교하였으며 NASSM의 국소 재발률은 8.2%, 변형근치적유방절제술의 국소 재발률은 7.6%로 보고하였으며 두 술식 사이에서 국소 재발률의 차이는 없음을 주장하였다. 본 연구에서도 NASSM군에서 9.0%의 국소재발률을 보여 Teruhisa 등의 연구와 유사한 국소 재발률을 보였으나, SSM군과의 비교에서는 Gerber 등(20)의 연구결과와는 다르게 SSM군에서 5.8%의 국소 재발률을 보여 NASSM군에서 국소 재발의 빈도가 높게 나타났으나 통계학적인 유의성은 관찰되지 않았다 ($p=0.59$).

국소 재발을 낮추기 위한 수술 후 보조적 치료로 방사선치료의 효과는 잘 알려져 있다. Petit 등(19)은 579예의 NASSM을 시행한 환자를 대상으로 유두-유륜 복합체 아래에 남겨진 유방 실질에 대한 수술 중 방사선치료를 시행 후 즉시재건술을 시행하였으며 추적관찰 기간 동안 NAC에 발생한 재발은 없었다고 하였다. Benediktsson과 Perbeck 등(24)의 보고에서도 NASSM의 국소 재발률은 방사선치료를 시행한 경우 8.5%, 시행하지 않은 경우 28.4%라고 하였으며 NASSM 후 방사선치료의 필요성을 주장하였다. 그러나 방사선치료에 의한 이식편 또는 영구유방삽입물에 대한 합병증은 이들 보고에서는 자세히 기술되어 있지 않다. 문헌 고찰에 의하면 즉시 재건술 후 방사선치료에 의한 합병증에 대한 결과는 회의적이다. Barreau-Pouhaer 등(25)에 의하면 방사선치료를 시행한 경우 영구유방삽입물을 제거해야 하는 경우가 시행하지 않는 경우에 비해 27배 높다고 하였으며, Victor 등(26)은 방사선치료에 의해 심각한 미용상의 문제가 생긴다고 하였다. Williams 등(27)은 행복직근 근피판을 이용하여 재건 후 방사선치료를 시행한 경우 이식편 제거, 지방 괴사, 부피의 감소, 섬유화 등의 합병증이 흔하게 동반된다고 하였다. 따라서 본 연구의 대상 환자도 수술 후 방사선치료가 필요 없는 T병기가 Tis, 1기, 2기이고 N병기는 0기, 1기인 환자를 대상으로 하였으며 수술 후 국소 재발을 줄이기 위한 방사선 치료는 시행하지 않았다. 따라서, 합병증의 발생 증가 없이 방사선치료를 시행할 수 있다면 가장 이상적인 치료가 될 것이며 이러한 방법에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

유두-유륜 복합체에 재발한 경우 수술적 치료로 Teruhisa 등(23)은 29예의 재발 예에서 유두-유륜 복합체를 포함한 단순 변연 절제술을 시행하였고 재수술 후 5년 무병생존율은 93%라고 보고하면서 피부에 발생한 국소 재발보다 예후가 좋다고 하였다. 본

연구에서도 8예의 유두-유륜 복합체에 발생한 국소 재발 중 5예에서 수술적 치료로 유두-유륜 복합체를 포함하여 약 1 cm의 피부 변연을 확보 후 절제하였으며 재수술 후 46.0개월의 평균 추적 관찰 기간 동안 추가적인 재발이나 원격 전이는 발견되지 않았다.

결론

본 연구 결과, 미용 효과를 위해 유두-유륜 복합체를 남김으로써 생길 수 있는 유방암의 근치적 수술로서의 안정성에 대한 문제는 없었다. 그리고 비록 유두-유륜 복합체에 재발하여 단순 변연 절제술을 시행한 대상 환자가 5예에 불과하지만, 유두-유륜 복합체에 국소 재발을 하더라도 비교적 간단한 수술로 좋은 예후를 얻을 수 있었다. 그러므로 SSM을 시행할 유방암 환자 중 동결절편 검사 등을 통해 NAC의 보존이 가능하다면 환자의 삶의 질 향상을 위해 NASSM을 시행하는 것도 좋은 방법이라 생각된다. 그러나 NASSM의 수술 적응증은 아직까지 정확히 정립되지 않고 있으며 유두-유륜 복합체에 재발한 환자의 단순 변연 절제술에 대한 예후도 대상 환자 수의 부족으로 정확히 판단하기는 힘들다. 따라서 이러한 문제 해결을 위해 더 많은 환자 수를 대상으로 하는 다기관 연구가 필요할 것으로 생각되며 한국에서 NASSM의 장기 예후를 분석한 첫 번째 연구인 본 연구가 향후의 다기관 연구의 초석이 되길 바라는 바이다.

참고문헌

- Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 1962;30:676-82.
- Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048-53.
- Jabor MA, Shayani P, Collins DR Jr, Karas T, Cohen BE. Nipple-areola reconstruction: satisfaction and clinical determinants. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:457-63.
- Kang SH, Lee SJ, Woo SH, Jeong JH, Seul JH. Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction as treatment for early breast carcinomas. *J Korean Surg Soc* 1999;57:506-13.
- Nakajima H, Imanishi N, Aiso S. Arterial anatomy of the nipple-areola complex. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:843-5.
- van Deventer PV. The blood supply to the nipple-areola complex of the human mammary gland. *Aesthetic Plast Surg* 2004;28:393-8.
- Kroll SS, Schusterman MA, Tadjalli HE, Singletary SE, Ames FC.

- Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1997;4:193-7.
- Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999;6:676-81.
- Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002;235:814-9.
- Wellisch DK, Schain WS, Noone RB, Little JW 3rd. The psychological contribution of nipple addition in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1987;80:699-704.
- Santini D, Taffurelli M, Gelli MC, Grassigli A, Giosa F, Marrano D, et al. Neoplastic involvement of nipple-areolar complex in invasive breast cancer. *Am J Surg* 1989;158:399-403.
- Smith J, Payne WS, Carney JA. Involvement of the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:546-8.
- Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petroveckii M, Stanec Z. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plast Surg* 2005;55:240-4.
- Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980;4:543-9.
- Luttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:481-7.
- Govindarajulu S, Narreddy S, Shere MH, Ibrahim NB, Sahu AK, Cawthorn SJ. Preoperative mammotome biopsy of ducts beneath the nipple areola complex. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:410-2.
- Palmieri B, Baitchev G, Grappolini S, Costa A, Benuzzi G. Delayed nipple-sparing modified subcutaneous mastectomy: rationale and technique. *Breast J* 2005;11:173-8.
- Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, Schneidau A. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple. *Clin Radiol* 1997;52:854-61.
- Petit JY, Veronesi U, Rey P, Rotmensz N, Botteri E, Rietjens M, et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:97-101.
- Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009;249:461-8.

21. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg* 2005;190:918-22.
22. Caruso F, Ferrara M, Castiglione G, Trombetta G, De Meo L, Catanuto G, et al. Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:937-40.
23. 31th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Can Nipple-Areola-Sparing Mastectomy Be an Alternative to Mastectomy? Over 10 Years of Follow Up At A Japanese Institution. San Antonio: American Cancer Society; 2008.
24. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:143-8.
25. Barreau-Pouhaer L, Le MG, Rietjens M, Arriagada R, Contesso G, Martins R, et al. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer* 1992;70:1145-51.
26. Victor SJ, Brown DM, Horwitz EM, Martinez AA, Kini VR, Pettinga JE, et al. Treatment outcome with radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998;82:1303-9.
27. Williams JK, Carlson GW, Bostwick J 3rd, Bried JT, Mackay G. The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:1153-60.