

유방 관상피내암의 수술적 치료방법에 따른 임상 양상 및 병리적 특성에 대한 고찰

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과

최재혁 · 김상욱 · 김정환 · 남석진 · 양정현

Clinical Features and Pathological Characteristics of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast in Mastectomy and Breast Conservative Surgery

Jae Hyuck Choi, M.D., Sang Wook Kim, M.D., Jeong-Han Kim, M.D., Seok-Jin Nam, M.D. and Jung-Hyun Yang, M.D.

Purpose: Breast conservative surgery (BCS) with adjuvant radiation has recently shown similarly good treatment results in patients with early invasive breast cancer, as a mastectomy. However, a mastectomy is performed in some patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) for many reasons. In order to compare a mastectomy with breast conservative surgery, the relationship between the clinical and pathological features, the prognoses, and factors affecting the choice of surgical method were evaluated.

Methods: A total 217 patients who underwent an operation for DCIS at Samsung Medical Center, between November 1994 and February 2002, were enrolled for this study. The patients' medical records were retrospectively reviewed for the clinical, radiological and pathological findings.

Results: The mean age of the mastectomy and conservative surgery groups were 47.5 and 45.0 years, respectively. A mastectomy was performed in 124 patients (57.1%), and breast conservative surgery was received by 93. The major causes for a mastectomy were a subareolar mass or calcification and multiple masses or calcifications. The median tumor size in the mastectomy group was 2.41cm, which was larger than the 1.05 cm in the BCS group ($p < 0.05$). Recurrence was found in four patients during the follow up period (at a median of 34.0 months), but no additional recurrence was found after local excision or mastectomy for the recurred tumors.

Conclusion: The patients in the mastectomy group were older, and their tumor size larger than the conservative surgery group. 57.1% of the patients, with nipple-areolar complex invasion, had a subareolar mass or calcification as the cause for their mastectomy, therefore, it is suggested that the patients with a subareolar mass or calcification should undergo a mastectomy for the complete excision of the tumor. (*J Korean Surg Soc* 2003;65:101-108)

Key Words: Ductal carcinoma in situ (DCIS), Breast conservative surgery, Mastectomy

중심 단어: 유방 관상피내암, 유방전절제술, 유방보존술

Department of Surgery, Division of Breast and Endocrine Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

유방 관상피내암은 수술적 치료로 완치를 기대할 수 있는 질환으로 최근 유방촬영술의 발달로 진단되는 빈도가 현저히 증가하여 서양에서는 새롭게 진단되는 유방암 중에서 12~15%를 차지하고 있으며 증상 없이 유방촬영만으로 발견되는 유방암 환자의 경우에는 적어도 35% 이상을 차지하는 것으로 보고되고 있다.^(1,2) 이러한 관상피내암의 치료로서 유방전절제술은 그 치료결과가 매우 훌륭하여 과거에는 관상피내암의 표준치료법으로 인정받아 왔다. 최근 침윤성 초기 유방암 환자에서 유방보존술 및 술 후 방사선 치료의 결과가 유방전절제술과 비슷하다는 연구결과에 따라 최근 유방암의 수술방법은 덜 침습적인 방법으로 나아가는 추세이며 관상피내암과 초기 침윤성 유방암을 생물학적 특성이 유사하다는 가정하에 주위 조직으로의 침윤성이 없는 관상피내암에서 유방보존술은 초기 침윤성 유방암의 치료성적보다 좋을 것으로 생각되어 현재 관상피내암에서 유방보존술 및 방사선 치료가 표준치료법으로 인정되고 있다. 한편 일부에서는 관상피내암의 크기가 작거나 조직학

책임저자 : 양정현, 서울시 강남구 일원본동 50번지

☎ 135-710, 삼성서울병원 외과

Tel: 02-3410-0920, Fax: 02-3410-0929

E-mail: jhyang@smc.samsung.co.kr

접수일 : 2003년 2월 28일, 게재승인일 : 2003년 6월 17일

적 분화도가 좋은 경우 등 대상환자 선정에 유의하면 유방보존술만 시행하고 방사선 치료를 받지 않더라도 유방전절제술과 비슷한 수준의 재발률을 보인다는 연구결과에 따라 유방보존술만 시행하기도 한다.(3) 액와림프절은 침윤성 유방암 환자에서 생존율에 대한 가장 중요한 예후인자로 Zelis 등(4)은 97명의 관상피내암 환자 중 1명(1%)에서 미세 전이를 확인하여 액와림프절 절제가 불필요한 합병증 발생을 증가시킬 수 있으므로 액와림프절 절제가 필요없다고 하였으나, Klauber-DeMore 등(5)은 고위험군 또는 미세침윤을 동반한 관상피내암 환자의 12%에서 림프절 전이를 확인하는 등 관상피내암 환자에서 액와 림프절에 대한 검사의 필요성을 주장하였으며, 최근 액와림프절 절제에 따른 임파부종, 신경손상 등 합병증 감소를 위해 감시림프절 생검이 활발하게 이루어지고 있다. 이처럼 침윤성 유방암의 수술적 치료에서도 보다 덜 침습적인 수술방법이 도입되고 있으나, 관상피내암에서 여전히 여러 가지 이유로 유방전절제술이 시행되는 경우가 있다.

이에 저자는 유방 관상피내암 환자들의 임상 양상 및 병리적 특성을 후향적 분석하여 유방전절제술과 유방보존술 등 수술방법 결정에 영향을 미치는 요인을 분석하고 병리적 특성 및 예후와의 관계를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상환자 및 연구방법

1994년 11월부터 2002년 2월까지 삼성서울병원 외과에서 유방암으로 수술받은 2290명의 환자들 중 병리검사 결과에서 관상피내암으로 진단받은 217명(9.5%)의 환자를 대상으로

Table 1. Age distributions in mastectomy group & breast conserving surgery (BCS)* group

Age	Mastectomy	BCS*	n
	n=124	n=93	
20~29	6 (54.5%)	5 (45.5%)	11
30~39	25 (54.3%)	21 (46.7%)	46
40~49	37 (45.7%)	44 (54.3%)	81
50~59	30 (66.7%)	15 (33.3%)	45
60~69	23 (74.2%)	8 (25.8%)	31
70~79	3 (100%)	0 (0%)	3
Median age (years)	47.5	45.0	p<0.05
Median F/U (months)	35.0	30.0	NS

*BCS = breast conserving surgery.

로 하였고, 이들의 의무기록을 토대로 연령 및 성별 분포, 내원동기, 유방촬영술 및 유방 초음파 검사 결과, 수술방법, 병리적 특성 등에 대해 의무기록분석을 통한 후향적 연구를 시행하였다.

2) 통계처리

통계 처리는 SPSS 10.0 for Windows® 프로그램을 이용하였으며, 유방전절제술군과 유방보존술군의 비교를 통한 연관성 여부는 Chi-square test와 student t-test로 분석하였으며, 무병생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다. p value < 0.05일 때 통계적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

1) 연령 및 성별 분포

대상환자의 연령은 20대부터 70대까지 고르게 분포하였으며, 이 중 40대가 가장 많아 37.3%였고, 20대가 21.2%, 50대가 20.7%를 차지하였다. 유방 관상피내암으로 진단받은 217명 중 남자 환자는 유방전절제술을 받은 1예가 있었다. 유방전절제술과 유방보존술을 시행한 각각의 환자군에서 연령의 중간값은 47.5세와 45.0세로 p value < 0.05로 두 군 사이에 의미있는 차이를 보였다(Table 1). 연령대에 따른 유방전절제술의 비율은 40세 이하에서는 54.5%, 40세부터 60세 이하에서는 53.2%를 차지했으나, 60세 이상에서는 76.5%로 유방전절제술의 비율이 높게 나타났다.

2) 내원동기

대상환자들의 병원 내원 동기를 살펴보면 유방에서 종괴가 촉진된 경우가 가장 많은 46.1%였고, 검진상 유방촬영술 또는 유방초음파 검사에서 이상이 발견된 경우 39.6%, 유두 분비물 10.6%, 유방통 1.4%였다. 유방전절제술군과 유방보존술군 각각 124명과 93명 중에서 종괴가 촉진된 경우는 62

Table 2. Presenting symptoms and signs

	Mastectomy	BCS*	n (%)
Palpable mass	62	38	100 (46.1%)
Mastalgia	2	1	3 (1.4%)
Nipple discharge	19	4	23 (10.6%)
Abnormality on Screening exam.	37	49	86 (39.6%)
Mammogram	(36)	(47)	
Breast US	(1)	(2)	
Others	4	1	5 (2.3%)
Total	124	93	217

*BCS = breast conserving surgery.

예와 38예, 검진에서 이상소견을 보인 경우는 37예와 49예, 유두분비물 19예와 4예, 유방통 2예와 1예에서 있었다 (Table 2). 병원에 내원하여 시행한 이학적 검사에서 종괴가 만져진 경우는 유방전절제술군과 유방보존술군에서 각각 70예(56.5%)와 42예(45.2%)이었다.

3) 수술 전 검사

(1) 유방촬영술 소견: 유방촬영술 판독결과를 알 수 있었던 176예를 분석하였을 때 종괴음영이 보인 예는 16.5%였고, 종괴 없이 석회화만 보인 예가 64.7%로 더 많은 비율을 보였으며, 이들 중 74.6%는 악성 석회화로 판독되었다. 유방촬영술에서 이상 소견을 발견하지 못한 예도 8예가 있었다 (Table 3).

(2) 유방초음파 검사: 유방초음파 검사결과를 알 수 있었던 125예를 분석하였을 때 악성종괴로 판독한 경우는 51.2%, 양성종괴로 판독한 경우는 27.2%였으며, 이상소견을 발견하지 못한 경우도 12.8%였다 (Table 3).

(3) 조직 또는 세포학적 진단: 타 병원에서 관상피내암으로 진단을 받아 수술 전 진단방법에 대해 정확히 알 수 없거나 본원에서 세포검사 또는 조직검사 없이 바로 수술을 시행한 환자를 제외한 166명의 수술 전 세포 혹은 조직학적 진단 방법은 빈도순으로 초음파 유도하 심부 생검(US-guided core biopsy) 51예, 절제 생검(excisional biopsy) 41예, 침정위 생검법(needle localization) 32예, 입체 심부 생검법(stereotactic core biopsy) 20예, 절개 생검(incisional biopsy) 12예, ABBI(Advanced breast biopsy instrument) 5예였다. 초음파 유도하 심부 생검은 초음파상 종괴 혹은 이상 부위가

관찰되거나 석회화가 있을 경우 시행되었다.

4) 수술방법

유방전절제술은 124명의 환자에서 시행되었고 lumpectomy만 시행한 경우는 65명, 액와림프절 절제를 동반한 lumpectomy는 28명으로 유방보존술은 93예에서 시행되었다. 유방전절제술을 시행받은 군과 유방보존술을 시행받은 군 사이에 대상환자 연령의 중간값은 47.5세, 45.0세($p < 0.05$)로 의미있는 차이를 보였다. 1994년부터 2002년까지 3년 단위로 유방전절제술군과 유방보존술군의 비율을 보면 초기 3년간은 유방전절제술이 63.6%로 많은 수를 차지하였으나, 최근 3년간은 그 비율이 52.2%로 감소되었다 (Table 4). 유방전절제술을 시행받은 124예에서 유방전절제술의 시행동기로 다발성 석회화 또는 종괴 31명(25%), 미만성 석회화 20명(16.1%), 유륜하 석회화 또는 종괴 55명(44.4%), 파젯트 씨 병 3명(2.4%)으로 조사되었다.

5) 관상피내암의 병리적 특성

(1) 종양크기: 유방전절제술을 시행받은 환자들의 조직표본에서 측정된 종양 크기를 알 수 있는 176예 중에서, 5 mm 이하의 크기는 11예이었으며, 5 cm 이상으로 측정된 경우도 13예가 있었다. 유방전절제술을 시행한 군의 중간값은 2.41 cm로 유방보존술을 시행한 군의 중간값 1.05 cm보다

Table 3. Preoperative radiologic evaluation

	Mastectomy	BCS*	n (%)
Mammography			
Mas shadow [†]			
Spiculated	4	5	9 (5.1%)
Mass density	12	8	20 (11.4%)
Mass with calcification	19	6	25 (14.2%)
Calcification only [†]			
Malignant	47	38	85 (48.3%)
Indetermined	7	11	18 (10.2%)
Benign	5	6	11 (6.2%)
No abnormality	5	3	8 (4.6%)
Breast US			
Malignant	42	22	64 (51.2%)
Indetermined	3	8	11 (8.8%)
Benign	22	12	34 (27.2%)
No abnormality	5	11	16 (12.8%)

*BCS = breast conserving surgery; [†] p value = not singlemas.

Table 4. Comparison fo the ratio between mastectomy and BCS* in each 3 years

Year	Mastectomy	BCS*	n (%)
1994~1996	14 (63.6%)	8 (36.4%)	22
1887~1999	63 (60.0%)	42 (40.0%)	105
2000~2002	47 (52.2%)	43 (47.8%)	90
Total	124	93	217

*BCS = breast conserving surgery.

Table 5. Pathologic findings - tumor size

Tumor size (cm)	Mastectomy	BCS*	n
<0.5	2	9	11
0.5~1.0	7	17	24
1.0~2.0	24	26	50
2.0~5.0	61	17	78
>5.0	12	1	13
Median size	2.41 cm	1.05 cm	p=0.0009

*BCS = breast conserving surgery.

의미있게 큰 값을 보였다($p < 0.05$)(Table 5).

(2) **관상피내암 또는 미세침윤성 관상피내암의 빈도:** 유방 관상피내암으로 진단받은 217명의 환자 중에서 미세침윤을 동반하지 않은 관상피내암은 166예(76.5%)이고, 미세침윤을 동반한 관상피내암은 51예(23.5%)였다. 미세침윤의 동반 여부는 수술방법에 따른 차이는 없었다(Table 6).

(3) **조직형, 핵 분화도 및 조직 분화도:** 120명의 환자에서 조직형을 분류할 수 있었으며 comedo type은 53명, cribriform type은 45명, solid type은 13명 micropapillary 및 papillary type은 9명이었다. 핵 분화도는 low grade, intermediate grade, high grade로 구분하였으며 151명의 환자에서 조사되었으며 low grade와 high grade가 각각 38명과 41명 차지하였다. 조직학적 분화도는 20명의 환자에서 확인되었는데 분화도에 따라 well, moderate, poorly의 3단계로 구분하였다. 핵분화도와 조직학적 분화도는 상호간에 연관되지 않았으며, 수술방법에 따른 빈도차이는 없었다(Table 6).

(4) **호르몬 수용체 및 암유전자와의 관계:** 관상피내암 환자에서 estrogen 수용체는 73.1%, progesterone 수용체는 58.8%에서 양성을 보였으며 p53, c-erbB-2는 각각 53.1%, 81.5%에서 양성을 보였다.

(5) **액와 림프절 전이:** 유방전절제술과 액와림프절 절제를 동반한 lumpectomy를 시행받은 128명에서 액와 림프절 절제를 시행하였으며 유방전절제술을 받은 2명의 환자에서

림프절 전이가 발견되었다.

6) 술 후 보조치료

관상피내암으로 진단 받은 환자 중에서 수술 후 보조적 항암화학요법을 시행한 예는 없었다. 보조적 방사선 치료는 유방전절제술을 시행한 군에서 종양과 심부 절제면이 가까운 1명 이외에는 시행되지 않았으며, 유방보존술을 시행한 93명 중 82명(88.2%)에서 방사선 치료가 시행되었으며, 종양 크기가 5 mm 이하인 11명(11.8%)에서는 방사선 치료를 시행하지 않았다. Estrogen 수용체 또는 progesterone 수용체가 양성인 경우 호르몬 치료를 하였으나 수술 방법에 따른 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

7) 추적관찰 및 재발

수술 후 215명의 환자에서 외래를 통한 5~91개월(중간값 34.0개월)간 추적관찰 기간 중 4명(1.9%)의 환자에서 재발이 확인되었는데, 유방전절제술을 받은 한 명은 수술 전 2 cm 크기의 관상피내암으로 유방보존술을 받았으나 절제면에서 암세포가 발견되어 유방전절제술을 받았으며 조직검사상 미세침윤이 확인된 환자로 수술 후 50개월에 피하연부조직에서 침윤성 유방암으로 재발하였으며 국소절제 및 방사선 치료 시행 후 현재까지 재발없는 상태이며, 유방보존술을 시행 받은 환자 3명에서는 각각 20, 44, 50개월에 이전 수술부위에서 침윤성 유방암으로 국소재발하였으며 이들 중 1명에서는 유방보존술 시 미세침윤이 확인되었었다. 이들은 모두 변형근치절제술과 술 후 보조적 항암 화학요법을 받았으며 현재까지 국소 재발 및 원격 재발이 없는 상태이다. 유방전절제술군과 유방보존술 사이에 재발의 위험성 차이는 없었다. 수술 후 5년간 무병생존율은 유방전절제술군은 95.5%, 유방보존술군은 92.3%로 비슷한 수준을 보였으며, 추적관찰 기간 중 유방암으로 인한 사망은 없었다.

8) 유방전절제술에 미치는 요소인자

유방전절제술을 시행 받은 124예에서 유방전절제술의 시행동기를 살펴보면 다발성 석회화 또는 종괴 31명(25%),

Table 6. Histologic characteristics

	Mastectomy	BCS*	N
Microinvasion †	35 (68.6%)	16 (31.4%)	51
Histologic type ‡ (n=120)			
Comedo type	37 (69.8%)	16 (30.2%)	53
Cribriform	22 (48.9%)	22 (51.1%)	45
Solid	4 (30.8%)	9 (69.2%)	13
Micropapillary	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7
Papillary	2 (100%)	0 (0%)	2
Nuclear grade † (n=151)			
Low	22 (57.9%)	16 (42.1%)	38
Intermediate	45 (62.5%)	27 (37.5%)	72
High	25 (61.1%)	16 (39.0%)	41
Histologic grade † (n=20)			
Well	4 (80.0%)	1 (20.0%)	5
Moderate	6 (75.0%)	2 (25%)	8
Poorly	6 (85.7%)	1 (14.3%)	7
Axillary LN metastasis	2/124	0/28	152

*BCS = breast conserving surgery; † p value = not significant; ‡ p value = 0.03.

Table 7. Causes of mastectomy

Multiple mass or calcification	31 (25.0%)
Diffuse calcification	20 (16.1%)
Subareolar mass or calcification	55 (44.4%)*
Paget's disease	3 (2.4%)
Others	15 (12.1%)
Total	124

*57.1% of nipple-areolar complex invasion was found in 55 patients with subareolar mass or calcification ($p < 0.05$).

미만성 석회화 20명(16.1%), 유륜하 석회화 또는 종괴 55명(44.4%), 파젯트씨 병 3명(2.4%)으로 조사되었으며, 유륜하 종괴 또는 유방 촬영상 유륜하 석회화를 보인 55명 중 조직 검사상 유두-유륜 복합체 침범이 발견된 경우는 4명으로 병변의 위치와 유두-유륜 복합체 침범과 통계적으로 유의한 관계가 있음을 확인하였다($p < 0.05$)(Table 7). 그러나 유두-유륜 복합체 침범에 대한 조직학적 특성, 미세 침윤, 재발 여부와의 관계는 통계적으로 유의성이 없었다.

고 찰

유방 관상피내암은 유관을 싸고 있는 상피세포들의 악성화로 일반적으로 광학현미경하에서 유관의 기저막에 악성 세포의 침윤이 없는 상태, 즉 기저막을 침범하지 않고 림프관 혹은 혈관이 없는 상피층에만 국한되어 유관주위 기질 조직으로의 암세포 침윤이 없는 경우로 정의하고 있다.(6) 최근 선진국의 여러 보고에 의하면 전체 유방암에서 관상피내암이 차지하는 비율은 새로 진단되는 유방암의 20~25%를 차지하며 특히 다른 조직형태의 유방암 증가율보다 현저하게 그 빈도가 높아지고 있다고 한다.(7) 우리나라의 한 의료기관의 조사 결과로는 7년간 전체 유방암 환자 851명 중 관상피내암이 101명(11.9%)을 차지하는 것으로 밝혀져 있으며(8) 본 연구에서는 전체 유방암 환자 중 관상피내암이 차지하는 비율이 9.48%로 다른 연구결과와 비슷한 수치를 보이고 있다. 최근 국내에서도 유방암에 대한 관심이 이전보다 많이 높아지고 유방암에 대한 선별검사가 보편화되고 있으나 Verkooijen 등(9)은 관상피내암의 62%가 유방촬영술로 진단된다는 보고를 하는 등 여러 선진국 수준에 이르지 못한 것으로 생각되며 향후 국내에서도 유방암 중 비율이 점차 높아질 것으로 예측된다. 본 연구에서 조사된 환자들의 병원 내원 동기에 있어서 환자의 절반 가량이 촉지되는 유방 종괴로 내원하였으며, 유방촬영술에서 발견되는 비촉지성 종양의 비율이 적은 사실은 이를 뒷받침한다. 박 등(10)은 유방촬영술에서 이상 소견을 보인 비촉지성 유방 병변 178예에 대해 침정위 생검법(needle localization)을 시행한 결과 약 30%의 유방암 진단율을 보인 바 있고 이 중 81.2%가 비침윤성 암이었다. 본 연구에서는 촉지되지 않고 유방암의 선별검사상 이상이 발견된 경우가 39.6%를 차지하였는데 이러한 경우 입체정위 심부 생검법(stereotactic core biopsy), 침정위 생검법, ABBI (Advanced breast biopsy instrumentation) 등을 이용한 적극적인 조직검사를 통하여 관상피내암 진단이 가능하였다. 일부 환자에서는 선별검사로써 유방 초음파검사를 시행하였는데, 문 등(11)은 관상피내암의 가장 흔한 초음파 소견으로 약한 저음영을 보이는 미세소엽 모양을 제시했으며, 석회화를 동반하지 않은 치밀유방에서 발생하는 관상피내암의 진단에 도움이 될 것이라 하였다.

심부 생검법은 만져지지 않는 미세석회화 병변을 입체정위 또는 초음파 등으로 병변의 위치를 확인 후 바늘을 통해 조직을 얻는 방법으로 Verkooijen 등(12)은 민감도가 97%에 이르는 등 매우 정확한 방법이며 침정위 생검법을 대체할 수 있는 방법이라 하였다. 그러나 절제되는 조직의 크기가 작기 때문에 종괴가 만져지지 않는 경우 실제 병변 주위의 조직만 얻게 되는 경우가 있어 수술 전 조직검사 결과 관상피내암으로 진단되었다가 수술 후 미만성 미세석회화 병변의 12.5%와 비촉지성 종괴의 24.3%에서 침윤성 유방암으로 진단되는 등 병기 상승 효과를 나타낼 수 있다.(13,14) ABBI는 유방촬영상 발견되는 15 mm 이하 크기의 비촉지성 병변의 절제 생검 시 유용하게 이용되는 기구로 입체정위 심부 생검법보다 시술시간이 짧고 신뢰성이 높으며 시술 후 유방 변형이 적으며 시술 후 합병증이 매우 적어 일부의 절제 생검을 대체할 수 있으나 상처가 비교적 크게 남고, 비용이 많이 들며 침윤성 암이 의심되는 경우 시술 후 재수술해야 하는 등 단점이 있어(15) 본원에서도 점차 이용이 감소하고 있다. 최근에는 진공을 이용하여 심부 생검법보다 효과적이고 많은 양의 조직을 쉽고 빠르게 얻을 수 있는 mammo-tome이 도입되었는데, 병기 상승효과가 11.2%로 심부 생검법(20.4%)보다 미미하고(16) 비교적 넓은 부위의 병변 진단에 유용하여 기존의 심부 생검법이나 ABBI 등을 대체하고 있으며 비촉지성 미세석회화 병변으로 나타나는 관상피내암의 석회화 집락의 조직검사에서도 유용하게 이용되고 있으며, 점차 이용이 늘어나는 추세이다.

유방 관상피내암의 수술적 치료방법은 침윤성 유방암에서와 같이 비교적 명확히 정의되어 있지 않다. 유방촬영술이 보편화되기 이전의 관상피내암 치료방법은 유방전절제술로 98%의 완치성적을 보여주는 등 그 치료결과가 매우 훌륭하여 근래까지 관상피내암의 표준치료법으로 인정되어 왔다. 그러나 유방전절제술이 일부 환자들에게는 분명 과장된 치료일 수 있고 특히 유방촬영술에서 이상소견이 발견된 환자의 경우에는 더욱 그러하다. 현재까지 유방 관상피내암에 대하여 유방전절제술과 유방보존술의 치료성적을 비교한 전향적인 연구는 없으나 임파절 전이 가능성이 매우 낮은 관상피내암과 달리 전이 가능성을 가진 침윤성 유방암에서도 두 치료방법간에 생존율의 차이를 보이지 않는다는 여러 연구결과(17)로 미루어 볼 때 관상피내암에서도 적어도 두 치료 간에 동일한 생존율을 보일 것으로 생각한다. 또한 Sakorafas 등(18)에 의하면 유방보존술은 평균 10%의 낮은 재발률을 보이며 재발 시 유방전절제술을 시행하여 10년의 평균 추적기간 동안 4%의 유방암에 의한 사망률을 보고하고 있다. 따라서 최근에는 종양침윤이 없는 절제면을 확보할 수 있는 경우라면 유방보존술을 시행하는 것을 원칙으로 하고 있으며 유방절제술의 시행 빈도는 점차 줄어들어 현재는 유방보존술 및 수술 후 방사선 치료 또는 유방보존절제술만 시행하는 등의 유방보존술이

표준치료법으로 인정되고 있다. 본 연구에서도 이러한 추세를 찾아볼 수 있는데, 1994년부터 1996년까지 관상피내암으로 수술받은 환자 중 유방전절제술을 시행한 비율이 63.6%를 보이고 있으나 1997년부터 1999년에는 60.0%, 2000년 이후에는 52.2%로 유방전절제술의 비율이 점차 감소하는 추세를 확인할 수 있었다.

본 연구에서 조사된 유방전절제술의 원인으로 유륜하 종괴와 석회화, 유방촬영술 결과 미만성 석회화, 다발성 종괴 또는 석회화, 파젯트씨 병 등이 주요한 원인임을 알 수 있었는데, 가장 많은 빈도를 보인 유륜하 종괴와 석회화가 있는 경우에도 최근 유방보존술을 시행하는데, Bijker 등(19)은 유두-유륜 복합체를 포함한 유방보존절제술 및 술 후 방사선 치료를 시행하여 61명의 환자에서 5년 간 국소 재발률이 5.2%로 낮은 수준을 보여주어, 이러한 환자에서 유방전절제술 시행이 절대적이지 않음을 보여주고 있다.

그러나 본 연구의 경우 57.1%의 환자에서 유방전절제술이 시행되었고 국내의 이 등(8)에 의하면 73.2%로 보고하는 등 아직까지 국내에서는 유방전절제술의 비율이 높는데, 이에 대한 이유는 우리나라 여성의 유방 크기가 상대적으로 작아 안전한 절제면을 확보하기 어려운 경우가 많고 또한 암의 재발에 대한 우려로 유방전절제술을 선호하는 잘못된 인식 등을 들 수 있겠다. 또한 40세 이하에서는 유방전절제술의 비율이 54.5%이나, 60세 이상에서는 76.5%로 고령 환자에서 높게 나타났는데, 이는 고령에 따른 환자의 활동력 저하로 유방보존술 후 방사선 치료의 불편함, 미용적 측면의 고려 저하 등에 의한 것으로 생각된다.

액와림프절은 침윤성 유방암 환자에서 생존율에 대한 가장 중요한 예후인자로 Zelis 등(20)에 의하면 380명의 관상피내암 환자 중 25%에서 액와림프절 절제를 시행하였는데 1명(1%)에서만 미세전이를 발견하여 액와림프절 절제가 불필요한 합병증 발생을 증가시킬 수 있으므로 액와림프절 절제가 필요없다고 하였으며, Klauber-DeMore 등(5)은 고위험군 또는 미세침윤을 동반한 관상피내암 환자의 12%에서 림프절 전이를 확인하는 등 관상피내암 환자에서 액와림프절에 대한 검사의 필요성을 주장하였으며, 최근 액와림프절 절제에 따른 임파부종, 신경손상 등 합병증 감소를 위해 감시림프절 생검이 활발하게 이루어지고 있다. 이처럼 침윤성 유방암의 수술적 치료에서도 보다 덜 침습적인 수술방법이 도입되고 있으며 관상피내암에서도 점차 이러한 추세를 따르고 있다. 본 연구에서도 이러한 사실을 확인할 수 있었는데, 1994년부터 2002년까지 3년 단위로 유방전절제술과 유방보존술군의 변화 비율을 보면 유방전절제술이 점차 감소하여 최근에서 52.2%로 줄었으며, 점차 유륜하 종괴 및 석회화 병변에 대해서도 중심부 유방보존절제술을 시도하는 등 유방보존을 위한 다양한 수술방법이 시도되고 있다. 액와림프절 광청술을 피하고 감시림프절 생검방법으로 전이 가능성이 가장 높은 것으로 알려진 림프절에 대해

일반적인 병리검사 방법보다 연속절편 및 cytokeratin 등을 이용한 면역조직화학적 검사방법을 적용하여 림프절 전이 발견율을 높일 수 있음을 보여주었다.

최근의 연구에 의하면 관상피내암은 하나의 단순질환이 아닌 임상양상, 유방촬영 양상, 유방내 병소의 범주와 분포, 조직학적 특성과 분자생물학적 표지자에 따라 다른 다양한 병소들의 집합체로 여겨지고 있으며, 추적검사 결과는 이러한 병소들이 침윤성 유방암으로 재발하거나 진행되는 성향이 다양함을 보여주고 있다.(8)

관상피내암에서 호르몬 수용체 발현은 일반적으로 분화도가 좋을수록 그 발현도가 높다고 알려졌다. Estrogen 수용체는 Zafrani 등(21)의 발표에 따르면 관상피내암의 77%에서 발현되며 양호한 예후와 관련이 있으나 발현 정도는 연구마다 다양하게 나타난다고 하였는데, 본 연구에서는 73.1%의 환자에서 양성을 보여주었다. Progesterone 수용체는 estrogen 수용체와 연관되어 발현되는 특성을 보이며 양호한 예후를 나타내는 것으로 알려졌으며, 본 연구에서는 58.8%의 환자에서 양성물을 보였다. Estrogen 수용체와 progesterone 수용체가 양성인 환자에서는 재발률을 낮추기 위해 수술 후 호르몬 치료를 시행하였다. 종양 유전자와 관련되어 본 연구에서는 c-erbB-2와 p53에 대해 발현여부를 조사하였는데, c-erbB-2는 관상피내암의 약 60%에서 발현하는 것으로 알려진 종양 유전자로 comedo type, 커다란 세포 크기, 임파구 침윤, 유사분열의 증가 등 공격적 성향의 조직형태와 연관되어 있으며(21) 본 연구에서는 유방전절제술군에서 82.5%, 유방보존술군에서 80%의 환자에서 발현되었다. 종양억제유전자 p53은 관상피내암의 약 13-50%에서 발현되는 것으로 알려져 있으며, 침윤성 유방암에서 p53의 발현은 임파절 전이가 없는 환자에서 좋지 않은 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.(22,23) 본 연구에서 조사된 양성률은 53.1%로 기존의 연구보다 다소 높은 발현율을 보였는데, 양성으로 진단하는 cut off point의 차이에 따른 가능성도 배제하지 못한다. 본 연구에서 조사된 호르몬 수용체와 종양 유전자들은 수술 방법에 따른 두 군의 환자에서 비슷하게 발현되었으며, 다른 예후 인자들과 유의한 관계를 보이지는 않았다.

관상피내암의 유방보존수술 후 시행하는 방사선 치료에 대해 National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 protocol의 8년간 추적결과에 따르면, lumpectomy 후 방사선 치료를 시행한 군의 동측 유방암 재발률은 13%이나, 시행하지 않은 군의 재발률은 31%로 방사선 치료가 유방보존술 후 재발률을 낮출 수 있다고 하였다.(24) 그러나 Silverstein 등(25)은 유방보존술 받은 환자에서 방사선 치료 여부가 생존율의 차이가 없음을 주장하면서 방사선치료에 장, 단점을 충분히 검토 후 시행할 것을 주장하였다. 현재 관상피내암에서 어떤 경우 방사선 치료를 적용할 것인지의 논란이 되고 있는 상태로, 본 연구에서는 종양 크기가 5 mm 이하

인 경우에만 방사선 치료를 시행하지 않았으며, 이들에서 재발은 없었다.

Fisher 등(24)은 814명의 관상피내암 환자들의 평균 7.5년 추적기간 동안 1.8%의 원격전이, 1.8%의 유방암에 의한 사망률을 보고하였고, Silverstein(25)은 6.9년 동안 879명의 환자를 추적관찰하였을 때 같은 항목에 대해 각각 0.9%, 0.6%의 결과를 보였다. 본 연구에서는 215명의 환자를 5~91개월(중간값 34개월) 동안 추적관찰하면서 4명의 환자에서 국소 재발을 확인하였는데, 유방전절제술 받은 환자 1명은 국소 절제를 시행하였으며 유방보존술을 받고 방사선 치료를 받은 환자 중 3명은 유방전절제술 및 보조적 항암화학요법을 시행하였으며 이후 국소재발 및 원격전이가 없는 상태로 추적관찰 중이다. 본 연구에서 5년 무병생존율이 유방전절제술군과 유방보존술군에서 각각 94.45%와 92.31%로 원격전이 또는 유방암으로 인한 사망은 관찰되지 않아 비교적 좋은 예후를 보여주었다. 재발한 예가 매우 적어 재발에 영향을 미치는 인자를 통계적으로 확인할 수 없었다.

유방전절제술 시행 동기로서 가장 많은 비율을 차지하는 유륜하 종괴 또는 석회화를 보이는 환자에서 유두-유륜 복합체에 종양세포 침범이 우려되어 유방절제술을 시행하게 되는데, 실제 수술 후 조직검사에서 이들 환자 중 4명(7.3%)에서 유두-유륜 복합체 침범이 확인되어 통계적으로 유의한 관계가 있음을 확인하였다($p < 0.05$)(Table 7). 이에 따라 유륜하 종괴 또는 유방촬영상 유륜하 석회화가 있는 경우에는 유두-유륜 복합체 침범 가능성을 배제하지 못하므로 종양의 완전한 절제를 위해 유방전절제술을 시행해야 할 것이다. 그러나, 기존에 알려진 관상피내암의 수술적 치료 후 재발률은 수술방법에 따른 차이를 보이지 않으므로 유두-유륜 복합체 침범 가능성만으로 유방전절제술을 고려해야 할지는 논란이 되고 있으며 최근 확산되고 있는 점차 유두-유륜하 종괴 및 석회화 병변에 대해서도 중심부 유방보존절제술을 시도하는 등 덜 침습적인 수술방법이 고려되고 있다.

결 론

저자는 유방 관상피내암 환자들의 임상 양상 및 병리학 적 특성을 분석하고 수술방법에 영향을 미치는 요소 및 관련 인자를 분석하고자 관상피내암으로 진단받은 217명을 분석하여 기존에 알려진 여러 예후인자를 비교하였다. 이들은 주로 유방에서 종괴가 촉진되어 내원하였으며 관상피내암으로 유방전절제술을 받은 환자들은 유방보존술군보다 고령이었다. 수술 전 유방 촬영술에서 종괴음영 없이 석회화만 보인 경우가 64.7%로 가장 많았으며, 병리적 특성으로 미세침윤을 동반한 관상피내암은 51명(23.5%)에서 확인되었으나 유방전절제술군과 유방보존술군 간에 빈도의 차이를 보이지는 않았으며 유방전절제술군에서 확인된 종양

크기는 유방보존술군보다 의미 있게 큰 값을 보였다. 핵분화도 및 조직학적 분화도, 호르몬 수용체 및 암유전자의 발현 여부는 수술방법에 따른 차이가 없었으나 유방전절제술에서 많은 수의 comedo type을 발견할 수 있었다. 유방절제술을 받은 2명의 환자에서만 림프절 전이가 확인되어 관상피내암의 림프절 전이빈도가 매우 낮음을 확인하였다. 수술 후 5~91개월간 추적관찰 기간 중에 4명의 환자에서 침윤성 유방암으로 국소재발이 발견되었으며 다른 연구결과와 비교했을 때 매우 양호한 성적이었다. 관상피내암 환자에서 유방보존술 및 방사선 치료 시 재발률이 유방전절제술과 비슷한 정도로 낮아짐에 따라 유방전절제술의 빈도가 낮아지고 있으나, 유방전절제술군에서 유두-유륜 복합체 침범을 보인 환자의 57.1%가 유륜하 종괴 또는 석회화로 유방전절제술을 받았으며 이는 유두-유륜 복합체 침범 여부와 통계적으로 상관관계를 보여 유륜하 종괴 또는 석회화가 유방전절제술의 원인 중 한 가지로 생각할 수 있으며, 이들에서 종양의 완전한 절제를 위해 유방전절제술을 시행해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: Evolving perspectives. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:103-25.
- 2) Frykberg ER, Masood S, Copeland EM 3rd, Bland KI. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177: 425-40.
- 3) Lagios MD. Evaluation of surrogate endpoint biomarkers for ductal carcinoma in situ. *J Cell Biochem* 1994;19:186-8.
- 4) Zelis J, Sickle-Santanello B, Liang W, Nims T. Do not contemplate invasive surgery for ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2002;184:348.
- 5) Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7:636-42.
- 6) Swain SM. Ductal carcinoma in situ. *Cancer Invest* 1992;10: 443-54.
- 7) Simon MS, Lemanne D, Schwartz AG, Martino S, Swanson GM. Recent trends in the incidence of in situ and invasive breast cancer in the Detroit metropolitan area (1975-1988). *Cancer* 1993;71:769-74.
- 8) Lee HD, Kim DY, Choi JW, Park BW, Jung WH, Oh KK. Clinicopathological analysis of ductal carcinoma in situ (DCIS) and ductal carcinoma in situ with microinvasion. *J Korean Surg Soc* 2001;60:495-500.
- 9) Verkooijen HM, Fioretta G, De Wolf C, Vlastos G, Kurtz J, Borisch B, et al. Management of women with ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study. *Ann*

- Oncol 2002;13:1236-45.
- 10) Park HL, Suh JM, Lee SD, Noh SI, Nam SJ, Yang JH. The role of a needle localization breast biopsy for the diagnosis of nonpalpable breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2000;59:321-8.
 - 11) Moon WK, Myung JS, Lee YJ, Park IA, Noh DY, Im JG. Ultrasonography of ductal carcinoma in situ. *Radiograph* 2002;22:269-80.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) Dahlstrom JE, Jain S. Histological correlation of mammographically detected microcalcifications in stereotactic core biopsies. *Pathology* 2001;33:444-8.
 - 15) Haj M, Kniaz D, Eitan A, Solomon V, Cohen I, Loberant N. Three years of experience with advanced breast biopsy instrumentation (ABBI). *Breast J* 2002;8:275-80.
 - 16) Hung WK, Lam HS, Lau Y, Chan CM, Yip AW. Diagnostic accuracy of vacuum-assisted biopsy device for image-detected breast lesions. *ANZ J Surg* 2001;71:457-60.
 - 17) Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-73.
 - 18) Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev* 2000;26:103-25.
 - 19) Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast-conserving therapy for paget disease of the nipple: a prospective European organization for research and treatment of cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;91:472-7.
 - 20) Zelis J, Sickel-Santanello B, Liang W, Nims T. Do not contemplate invasive surgery for ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2002;184:348.
 - 21) Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A, Laurent M, Trophilme D, Validire P, et al. Mammographically detected ductal in-situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:208-14.
 - 22) Poller DN, Roberts EC, Bell JA, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. p53 protein expression in mammary ductal carcinoma in situ: relationship to immunohistochemical expression of estrogen receptor and c-erbB-2 protein. *Hum Pathol* 1993;24:463-8.
 - 23) O'Malley FP, Vnencak JC, Dupont WD, Parl F, Manning S, Page DL. p53 mutations are confined to the comedo type ductal carcinoma in-situ of the breast. Immunohistochemical and sequencing data. *Lab Invest* 1994;71:67-72.
 - 24) 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.
 - 25) Silverstein MJ, Parker R, Grotting JC, Cote RJ, Russell CA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: diagnostic and therapeutic controversies. *J Am Coll Surg* 2001;192:196-214.