

수술 전 관상피내암으로 진단된 환자에서의 감시림프절 생검을 고려해야 하는 위험인자들에 대한 고찰

김진주, 엄용화, 채병주, 송병주, 정상설

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

Risk Factors Associated with Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with a Preoperative Diagnosis of Ductal Carcinoma *In Situ*

Jin Joo Kim, Yong Hwa Eom, Byung Joo Chae, Byung Joo Song, Sang Seol Jung

Department of Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Sentinel lymph node (SLN) biopsy has become the gold standard for axillary staging of invasive breast cancer. However, some controversy has existed concerning the usefulness of SLN biopsy in ductal carcinoma *in situ* (DCIS). In this study, we tried to identify the usefulness of SLN biopsy in patients with an initial preoperative diagnosis of DCIS. **Methods:** A retrospective analysis was performed using single-center data of 415 patients with an initial diagnosis of DCIS between January 2003 and December 2013. Many features were correlated with upstaging and positive SLN biopsy using univariate analysis and multivariate analysis. **Results:** A total of 415 patients with a preoperative diagnosis of DCIS were enrolled in this study. Total 320 of 415 patients (77.1%) underwent axillary evaluation via SLN biopsy, axillary lymph node dissection, or additional axillary lymph node dissection, and 24 of 320 patients (7.5%) were diagnosed with axillary lymph node metastasis or micrometastases in the lymph nodes. Of 415, 296 patients (71.3%) underwent SLN biopsy and 16 patients (5.4%) had positive SLN biopsy. The rate of upstaging to invasive cancer was 4.1% (17 of 415 patients) on final pathology. Of the 17 patients who were upstaged to invasive carcinoma at final pathology, seven patients (41.2%) had a positive SLN biopsy. The statistically significant factors of upstaging were large tumor size (≥ 2 cm), histologic features of intermediate or high-grade tumor, and positive SLN biopsy. **Conclusion:** SLN biopsy should be considered in patients with high risk DCIS as a part of the primary surgical procedure.

Key Words: Breast, Noninfiltrating intraductal carcinoma, Sentinel lymph node biopsy

서 론

유방암 선별검사의 보편화로 유방 관상피내암(ductal carcinoma *in situ*) 진단 빈도가 증가되고 있으며, 전체 유방암의 약 10%–19%를 차지한다[1,2]. 유방 관상피내암은 조직학적으로 유관의 기저막을 침범하지 않는 악성 상피세포의 분화로 정의되며, 이론적으로는 림프절 침범이 없어 과거에는 감시림프절 생검을 통한 겨드랑이 림프절 전이의 평가나 겨드랑이 림프절 절제가 시행되지 않았다[3]. 그러나, 여러 연구 결과에서 겨드랑이 림프절 전이가 1%–13%까지 보고

가 되고 있고, 수술 후 침윤성 유방암으로 진단되는 경우가 42.7%까지 있다는 것이 알려지게 됨에 따라, 감시림프절 생검 또는 겨드랑이 림프절 절제의 필요성이 대두되었으나, 다른 연구 결과들에서는 겨드랑이 림프절 절제의 생략이 관상피내암 환자들의 생존율이나 재발에 영향을 주지 않는 것으로 밝혀져 관상피내암의 감시림프절 생검 또는 겨드랑이 림프절 절제에 대해서는 아직까지 논란이 있다 [2,4,5]. 2015년에 National Comprehensive Cancer Network에서 발표한 관상피내암의 치료 가이드라인에 따르면, 유방 전 절제술이 계획된 경우 또는 유방 부분절제술 계획 중이며 향후 감시림프절 생검을 시행하기 어려운 해부학적 위치에 있는 경우에 한해서 감시림프절 생검을 시행하도록 명시하고 있다[6].

이번 연구에서는 수술 전 관상피내암으로 진단받은 환자들을 대상으로 수술 후 감시림프절 전이 또는 침윤성 유방암으로 진단되는

Correspondence: Byung Joo Song

Department of Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-2258-6101, Fax: +82-2-2258-2876, E-mail: bjsong@catholic.ac.kr

Received: July 29, 2015 **Revised:** August 28, 2015 **Accepted:** October 19, 2015

비율을 알아보고, 이에 관련된 위험 인자들을 분석하여, 수술 전 관상피내암으로 진단된 환자들 중에서 감시림프절 생검이 필요한 고위험군을 선별해 내고자 하였다.

방 법

대상 환자 및 조사 인자

2003년 1월부터 2013년 12월까지 서울성모병원에서 관상피내암으로 진단 후 수술받은 415명의 환자를 대상으로 의무기록을 바탕으로 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 서울성모병원 연구 심의 위원(Institutional Review Board)의 승인을 받았다(승인번호: KC15RASI0322).

유방의 동측 혹은 반대측의 침윤성 유방암 혹은 관상피내암중 이 진단된 과거력이 있는 경우, 다른 악성 질환의 과거력이 있는 경

우 및 의무기록이 분실되거나 미흡한 환자의 경우 연구에서 제외하였다.

수술 전 조직검사는 침생검(14-gauge core needle biopsy), 진공 보조 생검(11-gauge vacuum-assisted biopsy), 절개 생검 등을 이용하였으며, 수술 전 영상검사로는 유방촬영술 및 유방초음파 검사를 진행하였다. 감시림프절을 찾기 위해 수술이 시작되기 전 생체염료(인디고 카르민[indigo carmine])를 유륜부 주위의 상측과 외측에 각 1 mL를 투여한 후 약 5분간 주사 부위를 마사지하였다. 환자의 겨드랑이 부위를 절개하고 주변의 조직을 박리하여 염료에 염색된 림프관과 림프절을 찾았으며, 이를 감시림프절로 정의하고, 염색된 림프절을 선택적으로 제거한 후 모두 동결절편검사를 시행하였다. 감시림프절의 크기가 5 mm 미만인 경우에는 림프절의 가장 넓은 면에 대한 연속 절편을 2개 이상 얻었고, 림프절 직경이 5 mm 이상인 경우는 림프절 장경에 직각으로 2 mm 간격으로 림프절을 절단하여

Table 1. Clinical and pathologic characteristics of all patients with ductal carcinoma *in situ*

Characteristic	DCIS (n = 415) No. (%)	Characteristic	DCIS (n = 415) No. (%)
Age (yr)*	50.24 ± 9.60	Multiplicity	
Tumor size (cm)*	2.05 ± 1.85	Single	369 (88.9)
Clinical symptom		Multiple	46 (11.1)
Palpable mass	98 (23.6)	Breast treatment	
Others	317 (76.4)	Breast-conserving surgery	277 (66.7)
Mammography		Total mastectomy	138 (33.3)
BI-RADS 0	15 (3.6)	Axillary treatment	
BI-RADS 1	14 (3.4)	No	95 (22.9)
BI-RADS 2-3	9 (2.2)	SLNB	280 (67.4)
BI-RADS 4-5	377 (90.8)	ALND	24 (5.8)
Breast sonography		SLNB+complete ALND	16 (3.9)
BI-RADS 0	7 (1.6)	ER	
BI-RADS 1	4 (1.0)	Negative	98 (23.6)
BI-RADS 2-3	19 (4.6)	Positive	293 (70.6)
BI-RADS 4-5	385 (92.8)	Unknown	24 (5.8)
Diagnostic methods		PR	
FNAB	14 (3.4)	Negative	117 (28.2)
CNB	321 (77.3)	Positive	272 (65.5)
VAB excision	26 (6.3)	Unknown	26 (6.3)
Stereotactic VAB	20 (4.8)	Axillary LN metastasis	
Excision/incision biopsy	34 (8.2)	No	296 (92.5)
Preoperative histologic grade		Yes	24 (7.5)
Low	215 (51.8)	Upstaging to invasive cancer	
Intermediate	73 (17.6)	No	398 (95.9)
High	99 (23.9)	Yes	17 (4.1)
Unknown	28 (6.7)	Recurrence [†]	
		No	394 (94.9)
		Yes	14 (3.4)
		Unknown	7 (1.7)

DCIS = ductal carcinoma *in situ*; BI-RADS = Breast Imaging Reporting and Data System; FNAB = fine-needle aspiration biopsy; CNB = core needle biopsy; VAB = vacuum-assisted biopsy; SLNB = sentinel lymph node biopsy; ALND = axillary lymph node dissection; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; LN = lymph node.

*Mean ± SD; [†]No distant recurrence.

모든 절단면에 대한 절편을 1-2개 얻었다. 각 조직 절편은 헤마톡실린-에오신(hematoxylin and eosin) 염색을 이용하여 전이 유무를 평가하였다. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7판에 따라

유방 관상피내암과 침윤성 유방암으로 구분하였고, 암세포의 기저막 침투가 1 mm 이하인 경우인 미세침윤성 유방암도 침윤성 유방암으로 분류하여 분석하였으며, 감시림프절이나 겨드랑이 림프절

Table 2. Univariate analysis of predictors of sentinel lymph node metastasis

Characteristic	Negative SLN (n= 280) No. (%)	Positive SLN (n= 16) No. (%)	p-value	Characteristic	Negative SLN (n= 280) No. (%)	Positive SLN (n= 16) No. (%)	p-value
Age (yr)			0.652	Breast treatment			< 0.001
< 50	148 (52.9)	7 (43.8)		Breast-conserving surgery	179 (63.9)	3 (18.7)	
≥ 50	132 (47.1)	9 (56.2)		Total mastectomy	101 (36.1)	13 (81.3)	
Clinical symptoms			0.003	Postoperative pathologic findings			
No	220 (78.6)	7 (43.7)		Histologic grade			0.007
Palpable mass	60 (21.4)	9 (56.3)		Low	43 (15.4)	3 (18.7)	
Mammography			0.613	Intermediate	95 (33.9)	1 (6.3)	
BI-RADS				High	111 (39.6)	6 (37.5)	
0	11 (3.9)	0		Unknown	31 (11.1)	6 (37.5)	
1	10 (3.6)	0		Necrosis			0.035
2-3	6 (2.1)	0		Present	159 (56.8)	14 (87.4)	
4-5	253 (90.4)	16 (100.0)		Absent	84 (30.0)	1 (6.3)	
Characteristics			0.233	Unknown	37 (13.2)	1 (6.3)	
Only mass	35 (12.5)	2 (12.5)		Structure			0.018
Only calcification	78 (27.9)	2 (12.5)		Papillary	37 (13.2)	0	
Mass+calcification	149 (53.2)	12 (75.0)		Solid	86 (30.7)	1 (6.3)	
Others	18 (6.4)	0		Cribriform	130 (46.4)	13 (81.3)	
Tumor size (cm)			< 0.001	Comedo	174 (62.1)	9 (56.2)	
< 2	185 (66.1)	4 (25.0)		Others	7 (2.5)	1 (6.3)	
≥ 2	95 (33.9)	12 (75.0)		Unknown	45 (16.1)	2 (12.6)	
Breast sonography			0.088	Tumor size (cm)			0.049
BI-RADS				< 2	165 (58.9)	5 (31.2)	
0	5 (1.8)	1 (6.2)		≥ 2, < 4	69 (24.6)	8 (50.0)	
1	2 (0.7)	1 (6.2)		≥ 4	45 (16.1)	3 (18.8)	
2-3	16 (5.7)	0		ER			0.143
4-5	257 (91.8)	14 (87.6)		Negative	73 (26.1)	7 (43.7)	
Characteristics			0.168	Positive	196 (70.0)	9 (56.3)	
Only mass	100 (35.7)	8 (50.0)		Unknown	11 (3.9)	0	
Only calcification	10 (3.6)	0		PR			0.653
Mass+calcification	161 (57.5)	6 (37.5)		Negative	84 (30.0)	7 (43.7)	
Others	9 (3.2)	2 (12.5)		Positive	183 (65.4)	9 (56.3)	
Tumor size (cm)			0.068	Unknown	13 (4.6)	0	
< 2	192 (68.6)	7 (43.7)		HER2			0.085
≥ 2	88 (31.4)	9 (56.3)		Negative	109 (38.9)	4 (25.0)	
Diagnostic methods			0.004	Positive	65 (28.2)	8 (50.0)	
FNAB	4 (1.4)	1 (6.3)		Unknown	106 (37.9)	4 (25.0)	
CNB	234 (83.6)	10 (62.5)		Upstaging to invasive cancer			< 0.001
VAB excision	10 (3.6)	3 (18.8)		No	274 (97.9)	11 (68.8)	
Stereotactic VAB	20 (7.1)	0		Yes	6 (2.1)	5 (31.2)	
Excision/incision biopsy	12 (4.3)	2 (12.4)					
Preoperative histologic grade			0.016				
Low	75 (26.8)	5 (31.2)					
Intermediate+high	141 (50.4)	10 (62.5)					
Unknown	64 (22.8)	1 (6.3)					

SLN = sentinel lymph node; BI-RADS = Breast Imaging Reporting and Data System; FNAB = fine-needle aspiration biopsy; CNB = core needle biopsy; VAB = vacuum-assisted biopsy; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

Table 3. Multivariate analysis of predictors of sentinel lymph node metastasis

Characteristic	Negative SLN (n = 280) No. (%)	Positive SLN (n = 16) No. (%)	p-value*	OR	95% CI	p-value†
Clinical symptoms			0.003			< 0.001
No	220 (78.6)	7 (43.7)		Reference		
Palpable mass	60 (21.4)	9 (56.3)		14.524	4.194–50.302	
Tumor size in mammography (cm)			< 0.001			0.038
< 2	185 (66.1)	4 (25.0)		Reference		
≥ 2	95 (33.9)	12 (75.0)		1.926	1.035–3.586	
Diagnostic methods			0.004			0.526
FNAB	4 (1.4)	1 (6.3)		Reference		
CNB	234 (83.6)	10 (62.5)		1.273	0.636–2.548	
VAB excision	10 (3.6)	3 (18.8)		0.653	0.314–1.356	
Stereotactic VAB	20 (7.1)	0		0.659	0.460–0.944	
Excision/incision biopsy	12 (4.3)	2 (12.4)		0.987	0.692–1.406	
Preoperative histologic grade			0.045			0.031
Low	75 (26.8)	5 (31.2)		Reference		
Intermediate+high	141 (50.4)	10 (62.5)		1.200	0.597–2.409	
Unknown	64 (22.8)	1 (6.3)		0.921	0.416–1.500	

SLN = sentinel lymph node; OR = odds ratio; CI = confidence interval; FNAB = fine-needle aspiration biopsy; CNB = core needle biopsy; VAB = vacuum-assisted biopsy.

*p-value of significant difference between ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and invasive cancer group, by Student t-test, chi-square test and Fisher exact test; †p-value of significant difference between DCIS and invasive cancer group, by logistic regression.

에 전이된 암조직의 크기가 2 mm 이하의 미세전이라도 림프절 전이로 분류하여 분석하였다.

대상 환자군의 수술 당시 나이, 주증상, 병변의 축지 여부, 진단 당시 영상학적 소견(유방촬영술 및 유방초음파), 조직검사 방법, 수술 방법, 수술 후 조직검사에서 확인된 종양의 크기, 감시림프절 생검 시행 여부, 겨드랑이 림프절 전이 유무, 호르몬 수용체의 상태, 관상피내암의 조직학적 유형 등을 조사하여 관상피내암의 림프절 전이 유무와 수술 후 침윤성 유방암의 진단에 영향을 미치는 위험 인자를 분석하였다.

통계 분석

통계분석은 IBM SPSS software version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) 프로그램을 이용하여, 단변량 분석은 Student t-test 검정과 chi-square 검증을 시행하였으며 통계적으로 유의하거나 상관성을 보인 인자들은 log-rank test와 Cox proportional hazards model 및 logistic regression analysis를 시행하였다. $p < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

이 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 외과에서 관상피내암으로 진단 및 수술을 받은 415명의 환자를 대상으로 시행하였다. 대상

환자군의 임상 병리학적 특징은 Table 1에 기술하였다.

관상피내암 진단 당시 환자군의 평균 나이는 50.2 ± 9.9 세였으며, 중앙 추적 관찰 기간은 42.1개월(범위, 1–113개월)이었다. 무증상 검진으로 진단된 경우를 제외했을 때 만저지는 종괴를 주소로 내원하였던 경우가 전체의 23.6%로 가장 많았다. 영상검사로 확인된 병변의 크기는 평균 2.05 cm였다. 유방촬영술 및 초음파에서 각각 90.8%, 92.8%에서 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4–5의 소견을 보였고, 전체 환자의 77.3%에서 침생검을 통해 관상피내암을 진단받았다. 전체 환자의 66.7%에서 유방 보존술을 시행하였으며 유방 전 절제술은 33.3%에서 시행되었다. 415명 중 95명(22.9%)은 수술 전 조직학적 등급이 저등급이고, 수술 전 유방촬영술, 유방초음파, 그리고 자기공명영상 검사 결과에서 2.0 cm 미만 이면서 겨드랑이 림프절 비대 등의 이상 소견이 없었던 경우에 임상 의의 판단하에 감시절림프절 생검을 생략하였다. 296명(71.3%)에서는 감시림프절 생검을 시행하였고, 감시림프절 생검의 동결절편 검사 또는 최종 병리 조직 검사 결과에서 미세전이를 포함하여 전이 소견이 있었던 경우에 겨드랑이 림프절 절제술을 추가로 시행하였다. 415명 중 24명(5.8%)에서는 임상적으로 겨드랑이 림프절이 축지되면서, 수술 전 병리 결과에서 고등급이고, 수술 전 시행한 유방촬영술, 유방초음파, 그리고 자기공명영상 검사에서 병변의 범위가 2.0 cm 이상 이면서 BI-RADS C4c 이상이고, 수술 중 육안상 림프절 전이가 의심되는 경우에 제한적으로 겨드랑이 림프절 절제술을 시행

Table 4. Univariate analysis of predictors of upstaging to invasive cancer

Characteristic	DCIS (n=398) No. (%)	Invasive cancer (n=17) No. (%)	p-value	Characteristic	DCIS (n=398) No. (%)	Invasive cancer (n=17) No. (%)	p-value
Age (yr)			0.719	Diagnostic methods			0.319
< 50	205 (51.5)	8 (47.1)		FNAB	12 (3.1)	2 (11.8)	
≥ 50	193 (48.5)	9 (52.9)		CNB	308 (77.4)	13 (76.5)	
Clinical symptoms			0.247	VAB	25 (6.3)	1 (5.9)	
No	306 (76.9)	11 (64.7)		Stereotactic VAB	20 (5.0)	0	
Palpable mass	92 (23.1)	6 (35.3)		Excision/incision biopsy	33 (8.3)	1 (5.9)	
Mammography				Others	0	0	
BI-RADS			0.618	Preoperative histologic grade			0.045
0	15 (3.8)	0		Low	141 (35.4)	3 (17.6)	
1	14 (3.5)	0		Intermediate+high	160 (40.2)	12 (70.6)	
2-3	9 (2.3)	0		Unknown	97 (24.4)	2 (11.8)	
4-5	360 (90.5)	17 (100.0)		Breast treatment			0.078
Characteristics			0.178	Breast-conserving surgery	269 (67.6)	8 (47.1)	
Only mass	49 (12.3)	4 (23.5)		Total mastectomy	129 (32.4)	9 (52.9)	
Only calcification	83 (20.9)	1 (5.9)		Axillary treatment			0.002
Mass+calcification	238 (59.8)	12 (70.6)		No	94 (23.6)	1 (5.9)	
Others	28 (7.0)	0		SLNB	283 (71.1)	11 (64.7)	
Tumor size (cm)			< 0.001	ALND	21 (5.3)	5 (29.4)	
< 2	264 (66.3)	3 (17.6)		SLN metastasis			< 0.001
≥ 2	134 (33.7)	14 (82.4)		No	374 (94)	9 (52.9)	
Breast sonography				Yes	17 (4.3)	7 (41.2)	
BI-RADS			0.710	Unknown	7 (1.8)	1 (5.9)	
0	7 (1.8)	0		Tumor size (cm)			0.062
1	4 (1.0)	0		< 2	248 (62.3)	6 (35.3)	
2-3	19 (4.8)	0		≥ 2, < 4	95 (23.9)	6 (35.3)	
4-5	368 (92.5)	17 (100.0)		≥ 4	55 (13.8)	5 (29.4)	
Characteristics			0.757	ER			0.344
Only mass	141 (35.4)	6 (35.3)		Negative	92 (23.1)	6 (35.3)	
Only calcification	12 (3.0)	0		Positive	282 (70.9)	11 (64.7)	
Mass+calcification	232 (58.3)	11 (64.7)		Unknown	24 (6.0)	0	
Others	13 (3.3)	0		PR			0.552
Tumor size (cm)			< 0.001	Negative	112 (28.1)	5 (29.4)	
< 2	277 (69.6)	4 (23.5)		Positive	260 (65.3)	12 (70.6)	
≥ 2	121 (30.4)	13 (76.5)		Unknown	26 (6.5)	0	
				HER2			0.551
				Negative	152 (38.2)	5 (29.4)	
				Positive	88 (22.1)	3 (17.6)	
				Unknown	158 (39.7)	9 (52.9)	

DCIS=ductal carcinoma *in situ*; BI-RADS=Breast Imaging Reporting and Data System; FNAB=fine-needle aspiration biopsy; CNB=core needle biopsy; VAB=vacuum-assisted biopsy; SLNB=sentinel lymph node biopsy; ALND=axillary lymph node dissection; SLN=sentinel lymph node; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2.

하였다. 감시림프절 생검 및 겨드랑이 림프절 절제술은 총 320명에서 시행되었고 겨드랑이 림프절 전이로 최종 진단된 경우는 24명(7.5%)이었다. 또한 415명의 환자 중 17명(4.1%)에서 수술 후 최종 병리 조직학적 소견상 침윤성 유방암으로 진단되었다. 침윤성 유방암으로 진단된 17명의 환자 중 7명(41.2%)의 환자에서 겨드랑이 림프절 전이가 동반되어 있었다(Table 1).

감시림프절 생검을 시행했던 296명 중 16명(5.4%)에서 감시림프절 전이가 확인되었다. 만져지는 종괴를 주술로 내원한 경우($p=0.003$), 유방촬영술 검사에서 병변의 크기가 2 cm 이상인 경우($p<0.001$), 침생검을 통해 진단된 경우($p=0.004$), 수술 전 조직학적 등급이 중등급 이상인 경우($p=0.016$), 수술 후 최종 병리 조직학적 검사에서 종양 크기가 2 cm 이상 4 cm 미만이었거나($p=0.049$), 조

Table 5. Multivariate analysis of predictors of upstaging to invasive cancer

Characteristic	DCIS (n = 398) No. (%)	Invasive cancer (n = 17) No. (%)	p-value*	OR	95% CI	p-value [†]
Tumor size in mammography (cm)			< 0.001			0.037
< 2	264 (66.3)	3 (17.6)		Reference		
≥ 2	134 (33.7)	14 (82.4)		1.266	1.078–1.488	
Preoperative histologic grade			0.045			0.031
Low	141 (35.4)	3 (17.6)		Reference		
Intermediate+high	160 (40.2)	12 (70.6)		1.200	0.597–2.409	
Unknown	97 (24.4)	2 (11.8)		0.981	0.467–1.689	

DCIS = ductal carcinoma *in situ*; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

*p-value of significant difference between DCIS and invasive cancer group, by Student t-test, chi-square test and Fisher exact test; †p-value of significant difference between DCIS and invasive cancer group, by logistic regression.

직학적 유형이 괴사를 동반하거나($p = 0.035$) 사상형(cribriform type)이나 면포형(comedo type)인 경우($p = 0.018$), 침윤성 암종으로 등급 상향된 경우($p < 0.001$)에 감시림프절 전이와 통계학적으로 유의한 관련성을 보였다. 그 외 영상검사상에서 관찰되는 석회화 동반 여부나 호르몬 수용체는 유의한 관련성을 보이지 않았다(Table 2). 감시림프절 전이와 연관성을 갖는 요인에 대해 다변량 분석을 시행하였고, 임상적으로 만져지는 종괴로 내원한 경우($p < 0.001$), 유방 촬영술 검사에서 병변의 크기가 2 cm 이상인 경우($p = 0.038$), 그리고 수술 전 조직학적 등급이 중등급 이상인 경우($p = 0.031$)에 통계학적으로 유의한 관련성을 보였다(Table 3).

또한 415명의 환자 중 병리학적 검사상 최종적으로 침윤성 유방암으로 진단된 17명(4.1%)에 대해 다변량분석을 시행하였다. 수술 전 시행한 유방촬영술 및 유방초음파 검사에서 병변의 크기가 2 cm 이상인 경우($p < 0.001$), 수술 전 조직학적 등급이 중등급 이상인 경우($p = 0.045$), 감시림프절 전이가 확인된 경우($p < 0.001$)에서 유의하게 침윤성 암종으로 최종 진단되었다. 또한 유방촬영술상 종괴에 석회화를 동반한 경우가 침윤성 유방암으로 진단된 군에서 70.6%를 차지하고 있었는데 이는 관상피내암에서의 59.8%보다는 다소 높은 편이었지만 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 4). 수술 전 관상피내암으로 진단받은 환자들의 수술 후 침윤성 유방암으로 진단되는 예측인자들에 대한 다변량 분석에서 유방촬영술 검사에서 병변의 크기가 2 cm 이상인 경우($p = 0.037$), 수술 전 조직학적 등급이 중등급 이상인 경우($p = 0.031$)에 통계적으로 유의한 연관성을 보였다(Table 5).

고찰

유방 관상피내암의 진단은 유방촬영술 등의 영상 검사의 발전과 검진의 증가로 인해 최근 급격히 증가하고 있으며, 한국유방암학회

의 보고에 따르면 2000년에 전체 유방암의 6.3%에 불과했던 유방관상피내암의 빈도는 2011년에는 12.7%로 2배 이상 증가하였다[7,8]. 이러한 관상피내암의 수술적 치료 방법에는 아직까지 논란이 있는 상태이다. 유방관상피내암은 비침윤성 종양으로 혈관 및 림프계를 침범할 수 없기 때문에 이론적으로는 림프절 침범이 없어야 한다[9]. 때문에 1980년대에는 거의 모든 유방관상피내암 환자들은 겨드랑이 림프절 제거술을 받았으나, 점차 1990년대부터는 겨드랑이 림프절 제거술에 따른 높은 합병증 빈도와 낮은 빈도의 림프절 전이로 인해 관상피내암은 겨드랑이 림프절 절제의 대상이 되지 않았으며, 감시림프절 생검의 발달로 관상피내암의 겨드랑이 림프절 검사가 감시림프절 생검으로 대체되어 시행되어 왔다[4]. 그러나 Intra 등[10]은 1996년과 2006년 사이에 관상피내암으로 진단된 환자 854명을 대상으로 감시림프절 생검을 시행한 결과 감시림프절 전이는 12명(1.4%)의 낮은 빈도로 보이고 있으며, 이 중 7명(58.3%)에서는 전이된 암조직의 크기가 2 mm 이하의 미세전이 소견이었고, 이들을 대상으로 겨드랑이 림프절 절제술을 시행하였을 때 추가적인 림프절 전이 소견은 보이지 않으므로, 관상피내암으로 진단된 환자들에게 감시림프절 생검을 시행하는 것은 적절하지 않다고 보고한 바 있다. 이와 유사한 연구 결과들이 발표됨에 따라 점차 감시림프절 생검을 제한적으로 시행하고 있는 추세이나, 과거 여러 연구들을 통해 환자들 중 약 4%까지 감시림프절 전이가 있다는 것이 보고되었다[4,10-13]. 또한 수술 전 관상피내암으로 진단되었으나 수술 후 최종 병리 조직 검사에서 침윤성 유방암으로 확진되는 빈도가 44%까지 보고되고 있다[14,15].

따라서 본 연구에서는 수술 전 관상피내암으로 진단된 환자들을 대상으로 감시림프절 전이와 수술 후 침윤성 유방암으로 진단되는 빈도 및 이와 연관성이 있는 위험 인자들을 분석하여, 이러한 위험 인자를 가진 환자들에게 있어서의 선택적 감시림프절 생검의 유용성을 밝히고자 하였다.

이번 결과에서 수술 전 관상피내암으로 진단된 환자의 7.5%에서 감시림프절 전이 소견이 보였으며, 이는 Pendas 등[16]이 177명의 관상피내암 환자를 대상으로 한 연구에서 보고하였던 6%의 감시림프절 전이 빈도, 그리고 Wilkie 등[17]이 675명의 관상피내암 환자를 대상으로 한 연구에서 보였던 7%의 전이 빈도와 유사한 결과를 보였다. Zavagno 등[18]이 발표한 1%의 전이 빈도보다 높은 수치로 나타나는 데 림프절의 미세침윤까지 림프절 전이로 포함하여 분석한 것이 원인으로 생각된다.

또한 종괴의 축지 여부, 영상검사에서의 병변의 크기 및 범위(extent), 조직학적 등급, 침생검을 통해 진단된 경우, 괴사가 동반되어 있는 경우, 그리고 사상형이나 면포형이 림프절 전이를 예측할 수 있는 위험 인자로 확인되었다. 이는 Zetterlund 등[19]이 관상피내암의 경우 종괴의 축지 여부, 조직학적 등급이 림프절 전이와 연관성이 있으므로 이런 위험 인자를 가지는 환자에게서 선택적으로 감시림프절 생검의 필요성을 보고한 연구와 연관성을 가지며 Silverstein 등[20]이 림프절 미세침윤이 병변 크기, 축지되는 종괴, 그리고 면포형과의 연관성이 있음을 보고한 연구와도 일치하는 소견이다. Sakr 등[21]은 겨드랑이 림프절의 미세전이를 확인하기 위해 유방 전 절제술을 시행을 계획한 환자에게서 감시림프절 생검이 의미를 가진다고 보고하였다.

또한 본 연구는 수술 후 침윤성 유방암으로 진단이 되는 빈도와 위험 인자를 밝히고자 했으며, AJCC 7판에 따른 암세포의 기저막 침투가 1 mm 이하인 미세침윤성 유방암까지 포함하였을 때 17명(4.1%)에서는 이러한 소견이 보였다. 이는 Silverstein 등[20]이 13.5%로 발표한 미세침윤성 유방암으로의 진단 빈도에 비해서는 낮은 빈도였다. 조직학적 등급이 중등급 이상, 그리고 감시림프절 전이가 통계학적으로 유의한 위험 인자임이 확인되었다. 그 외 영상검사에서의 병변 크기 및 범위가 연관성을 보였고, 통계학적으로 유의하지는 않았으나, 종괴에 석회화가 동반된 경우 높은 상관성을 보였다. 이는 이전 연구들에서 관상피내암의 조직학적 과소 평가가 병변의 크기나 범위, 관상피내암의 등급, 진단 방법 등과 연관성이 있다고 보고한 것과 유사하다[14,15]. Sakr 등[21]이 수술 전 유방촬영술 검사에서 종괴에 석회화가 동반된 경우 미세침윤성 유방암과의 연관성이 있음을 보고했던 결과와 연관성을 보였다. Miyake 등[22]은 침생검에서 관상피내암으로 진단된 경우, 축지되는 종괴이며 유방 자기공명영상 검사에서 종괴의 크기가 2 cm 이상인 경우 수술 후 침윤성 유방암으로 진단될 위험 인자로 판단하고 이에 해당되는 경우에는 감시림프절 생검을 계획해야 한다고 기술한 바 있다.

침윤성 유방암에서의 감시림프절 생검은 겨드랑이 림프절 병기 설정의 표준적인 방법이나, 관상피내암의 경우 감시림프절 생검의

유용성에 대해 아직 논란의 여지가 있다. 관상피내암의 수술 후 림프절 전이나 침윤성 유방암으로의 진단되는 빈도는 낮기 때문에 모든 관상피내암 환자를 대상으로 감시림프절 생검을 시행하는 것은 과잉 검사 및 치료의 위험성을 가지고 있다. 그러나 감시림프절 생검은 겨드랑이 림프절 절제술에 비해 위험도는 낮은 반면 정확도가 비교적 높은 편이므로 림프절 전이 또는 침윤성 유방암으로 진단될 위험 인자를 가지는 경우 선별적으로 시행되어야 한다[23]. 따라서 수술 전 관상피내암으로 진단된 환자라도 감시림프절 전이 또는 침윤성 유방암으로 수술 후 진단될 위험 인자를 가지는 환자는 수술 시 감시림프절 생검을 고려하는 것이 겨드랑이 림프절에 대한 재수술의 위험을 낮출 수 있을 것이라 생각된다.

그러나 본 연구는 후향적 연구이며 단일 기관 데이터를 기반으로 하였기 때문에 타 연구에 비해 전체 대상군이 적어 결론을 내리기에 어려움이 있으므로 향후 많은 환자를 대상으로 하는 전향적 연구가 필요하다고 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

- Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, Crow JR, Yi M, Mittendorf EA, et al. Is sentinel lymph node dissection warranted for patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? *Ann Surg Oncol* 2015; 22:4270-9.
- Boxer MM, Delaney GP, Chua BH. A review of the management of ductal carcinoma in situ following breast conserving surgery. *Breast* 2013;22:1019-25.
- Mokbel K. Towards optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:191-7.
- Mabry H, Giuliano AE, Silverstein MJ. What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? *Am J Surg* 2006;192:455-7.
- Kim J, Han W, Lee JW, You JM, Shin HC, Ahn SK, et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *Breast* 2012;21:641-5.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast cancer version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*

- 2015;13:448-75.
7. Meijnen P, Peterse JL, Oldenburg HS, Woerdeman LA, Rutgers EJ. Changing patterns in diagnosis and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:833-9.
 8. Kim Z, Min SY, Yoon CS, Lee HJ, Lee JS, Youn HJ, et al. The basic facts of Korean breast cancer in 2011: results of a nationwide survey and breast cancer registry database. *J Breast Cancer* 2014;17:99-106.
 9. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170-8.
 10. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247:315-9.
 11. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 2001;67:513-9.
 12. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 2008;95:547-54.
 13. van Deurzen CH, Hobbelenk MG, van Hillegersberg R, van Diest PJ. Is there an indication for sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast? A review. *Eur J Cancer* 2007;43:993-1001.
 14. Ko E, Han W, Lee JW, Cho J, Kim EK, Jung SY, et al. Scoring system for predicting malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia at ultrasound-guided core needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:189-95.
 15. Lee JW, Han W, Ko E, Cho J, Kim EK, Jung SY, et al. Sonographic lesion size of ductal carcinoma in situ as a preoperative predictor for the presence of an invasive focus. *J Surg Oncol* 2008;98:15-20.
 16. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:15-20.
 17. Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2005;190:563-6.
 18. Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R, Carcoforo P, Franchini Z, Scalco G, et al. Sentinel lymph node metastasis from mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Breast* 2007;16:146-51.
 19. Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, de Boniface J. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2014;101:488-94.
 20. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Colburn WJ, Gamagami P. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995;180:700-4.
 21. Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnolle H, Daraï E, Uzan S. Ductal carcinoma in situ: value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2006;94:426-30.
 22. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2011;202:59-65.
 23. Lee HJ, Hwang SO, Jung JH, Park HY, Park JY. The predictors of tumor invasion for patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ and the indications for performing sentinel lymph node biopsy. *J Korean Surg Soc* 2010;79:436-41.