

선행항암화학요법이 예정된 유방암에 대한 표지자의 유용성

최정아 · 김선미 · 장미정 · 류채연 · 김성원² · 강은영² · 박소연³ · 김지현⁴

¹분당서울대학교병원 영상의학과, ²외과, ³병리과, ⁴혈액종양내과

목적: 선행항암화학요법이 예정되어 있는 유방암 환자에서 표지자의 유용성과 합병증에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 2008년 3월부터 2009년 9월까지 유방암이 진단되고 선행항암화학요법이 예정된 12명의 환자에 대하여 초음파 유도하에 수술용 클립을 표지자로 위치 시켰다. 표지자 위치 확인을 위하여 동측 상하위, 내외사위 유방촬영을 시행하였다. 항암화학 요법이 끝나고 수술전 추적 검사를 시행하여 항암화학요법의 반응 정도와 표지자의 위치변화 및 합병증 여부를 알아 보았다.

결과: 12명의 환자 모두에서 초음파 유도하에 성공적으로 표지자를 위치 시킬 수 있었다. 1명은 추적 소실이 되었으며 1명은 항암화학요법을 시행하지 않고 수술을 시행하여 10명의 환자에서 3-7개월간 선행항암화학요법이 시행되었다. 항암화학요법 후 시행한 추적 검사에서 10예 모두 유방암의 크기 감소를 보였으며 내부에 표지자가 위치함을 확인할 수 있었다. 표지자의 위치변화나 동통, 염증반응 등의 합병증을 보인 예는 없었다. 10예 모두에서 수술 전에 초음파 유도하에 표지자를 침 위치 결정할 수 있었다. 성공적으로 유방 보존 수술이 시행되었고 수술 표본 촬영으로 표지자가 적출되었음을 확인할 수 있었다.

결론: 선행항암화학요법이 예정되어있는 유방암 환자에서 초음파 유도하에 수술용 표지자를 위치시키는 것은 항암화학요법 후에도 위치변화 등의 합병증을 유발하지 않고 남은 병변의 성공적인 적출에 도움을 주어 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다.

Index words: Breast, biopsy; Breast neoplasms, localization; Breast, US; Biopsies, technology
Biopsies, complications

서 론

조기 유방암 환자에서 한 주기의 fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide를 수술 후 36시간 이내에 주입하였을 때 낮은 국소 재발율과 높은 무병 생존율이 보고 된 이후 수술전 항암화학요법이 시도 되었다

(1, 2). 수술 전 항암화학요법의 장점은 무병 생존율의 증가뿐만 아니라 병변의 크기 감소에 의한 유방보존수술 가능성 또한 높은 것이다 (2-4). 처음 수술전 항암화학요법이 진행된 T3b-T4 병기의 암에서 시행 되었을 때는 유방 전절제술이나 방사선 치료를 가능케 하는 것이 목적이었으나 현재는 T2-T3 병기의 암에서 유방보존수술 시행 목적으로 암의 크기를 줄이고자 시행되는 경우가 증가하고 있다 (2-4). 이러한 선행항암화학요법 후 병변의 크기가 감소하거나 완전 관해를 보이는 경우가 있으므로 유방보존술의 시행을 위해서는 항암화학요법 전 유방암의 위치를 표시하여 놓는 것이 필요하다 (5, 6).

서구에서는 선행항암화학요법이 예정되어 있는 유방암뿐만 아니라 추후 추적검사를 위해서 대부분의 조직검사를 시행하는 병변에 대하여 표지자를 사용하고 있다

이 논문은 분당서울대학교병원 일반연구비(no. 09-2006-001)에 의해 이루어진 것임

Supported by grant no 09-2006-001 from the SNUBH Research Fund.

통신저자: 김선미

(463-707) 경기도 성남시 분당구 구미동 300,

분당서울대학교병원 영상의학과

Tel. (031) 787-7609, Fax. (031) 787-4011

E-mail: kimsmlms@paran.com

(7, 8). 국내에서는 유방 조직 검사 중 65-85%는 양성 병변에 대한 검사이고 몸 안에 이물질이 남아 있는 것을 좋아하지 않는 정서상 환자들이 표지자 사용에 대하여 동의하지 않는 편이며 국내에는 판매되고 있는 표지자가 없어 사용되지 않는 실정이다.

본 연구에서는 선행항암화학요법이 예정되어 있는 유방암 환자에서 수술 클립을 이용한 표지자의 유용성과 합병증에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상군

2008년 3월부터 2009년 9월까지 유방암과 액와 림프절의 전이가 진단되어 선행항암화학요법이 시행된 환자는 74명으로 이 중 표지자의 종양 위치 표시가 필요하였던 12명(평균 나이: 55세, 범위: 36-75세)의 환자를 대

상으로 하여 자료를 전향적으로 얻었다. 유방암의 크기가 3 cm이하로 작았던 10명의 환자에서는 원발 병소에, 원발 병소 이외의 다발 병소를 가진 두 명의 환자에서는 다발 병소에 대하여 표지자의 위치 표시가 필요하였다. 임상적 T 병기는 T2가 6명, T1이 5명, T3가 1명이었다. 유방암의 조직학적 분류는 침윤성 관상피암이 11예였고 침윤성 소엽상피암이 1예였다.

표지자 위치 방법

수술 클립 (Weck Hemoclip Ligating Clips; Pilling Weck, Research Triangle Park, NC)을 각기 하나씩 개별 멸균 포장하여 준비하였다 (Fig. 1). IU22 (Philips ultrasound, Bothell, W.A. U.S.A.) 초음파 기기의 12-MHz선형 탐촉자로 병변을 확인하였다. 시술 부위를 베타딘으로 소독한 후 소독된 소공포로 덮었다. 피부, 바늘 경로와 병변 주위를 1% 리도카인으로 마취

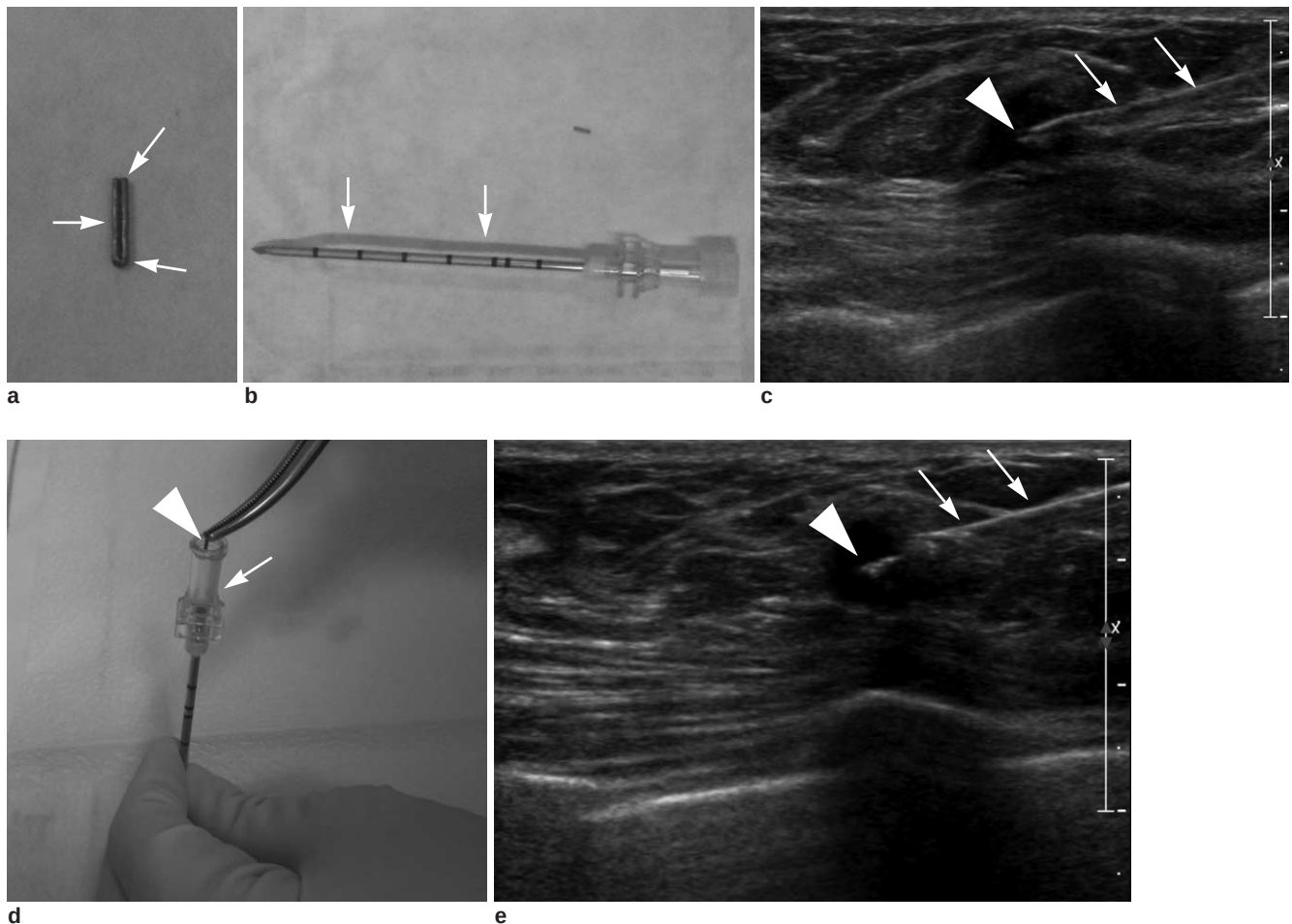


Fig. 1. a. Photography shows a sterile surgical clip (arrows).
b. Photography shows a 14G coaxial needle (arrows).
c. Sonography shows coaxial needle placed in the tumor (arrows). The tip of the coaxial needle is located in the mass (arrowhead).
d. Photography shows a clip (arrowhead) placed through the coaxial needle (arrow).
e. Sonography shows a clip (arrowhead) placed in the mass through the coaxial needle (arrows).

Table 1. The Radiological Size of Tumors and Pathological Responses of the Breast Tumors to Neoadjuvant Chemotherapy

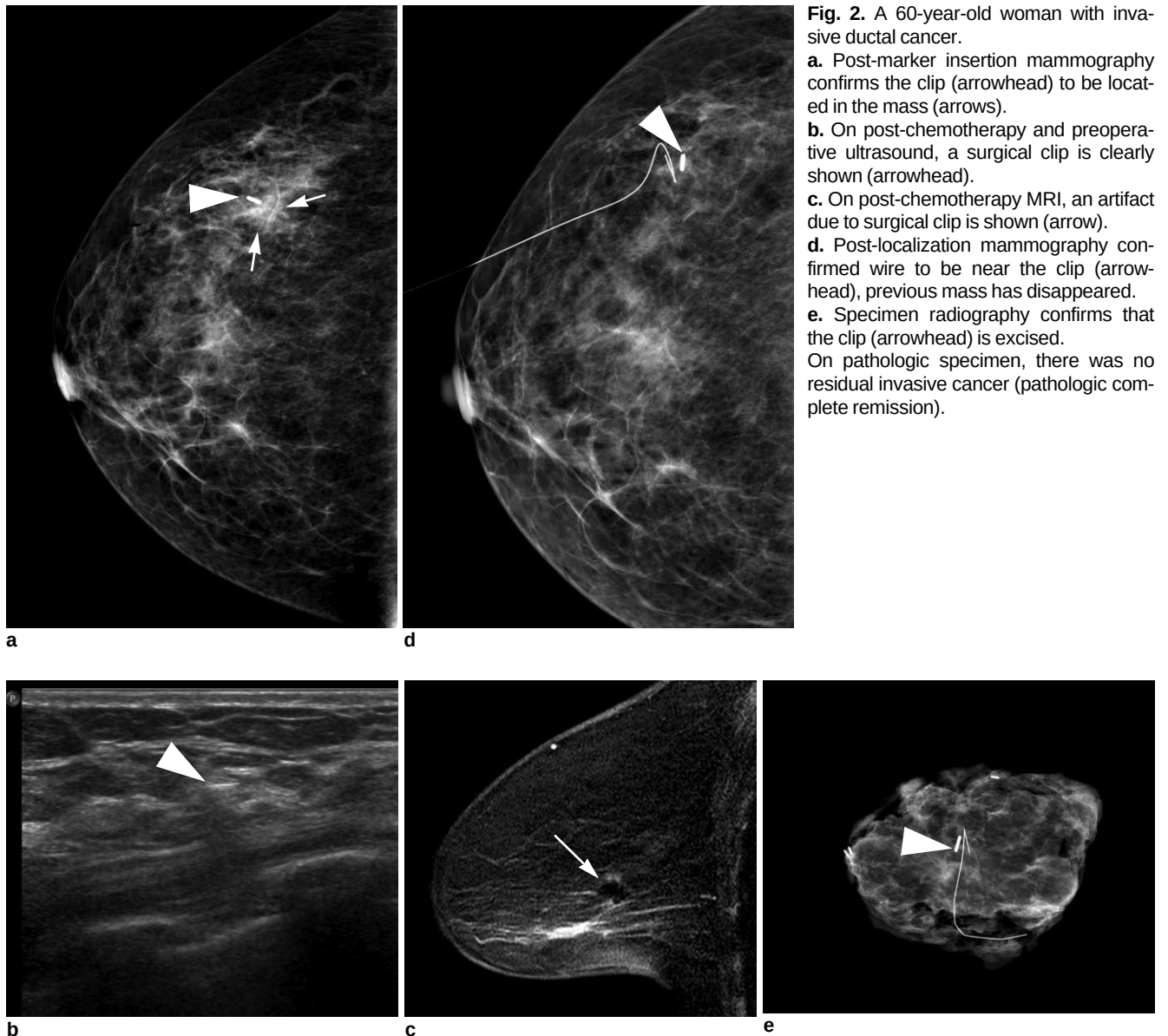
	MMG *	US **	MRI ***	Histologic Examination
Pre - Chemotherapy				
Mean size (cm)	2.4	1.9	2.0	
Range (cm)	1.0-3.0	0.8-3.0	0.8-3.3	
Post - Chemotherapy				
Mean size (cm)	2.1	1.2	1.0	2.0
Range (cm)	0.8-3.0	0.4-2.8	0-2.2	0-6.0
Complete response				N [§] = 2
Partial response				N [§] = 8

* MMG : Mammography

**US: Ultrasound

*** MRI: Magnetic resonance image

§ N: Number



하였다. 상용화된 14게이지 초음파 유도 조직 검사시 이용하는 coaxial needle (TSK Stericut: TSK Laboratory, Tochigi, Japan)의 tip을 표지자를 위치시키고자 하는 부위에 위치시켰다 (Fig. 1). Coaxial needle의 속심 (stylet)을 분리한 후 수술 클립을 coaxial needle내부를 통하여 병변에 위치시킨 후 속심을 결합하여 coaxial needle을 제거하였다 (Fig. 1). 20분간 지혈 후 수술 클립의 위치 확인을 위하여 동측 상하위, 내외사위촬영을 시행하였다 (Fig. 2).

항암화학요법치료

표지자를 위치한 12예 중 항암화학요법치료는 10예에서 이루어 졌으며 1예는 항암화학요법치료 없이 수술을 시행하였고 1예는 추적 소실되었다. 항암화학요법치료

기간은 3-7개월(평균 4.3개월)간 시행 되었다. 항암화학요법약물은 8예에서 doxorubicin과 cyclophosphamide 4 주기, 2예는 docetaxel과 doxorubicin 6주기가 시행 되었다.

추적 검사 및 수술전 위치 결정술

항암화학요법치료후 수술전에 유방 촬영술, 유방 초음파, 유방 자기 공명 영상의 추적 검사가 항암화학요법치료를 받은 10예에서 시행되었다. 추적 검사에서 항암화학요법의 반응 정도와 표지자의 위치변화 및 합병증 여부를 알아보았다.

유방보존술 시행을 위하여 초음파 유도하에 병변 또는 병변이 소실된 경우 수술 클립에 대하여 침 위치 결정술을 시행하였다 (Figs. 2, 3). 위치 결정술 후 동측 유방

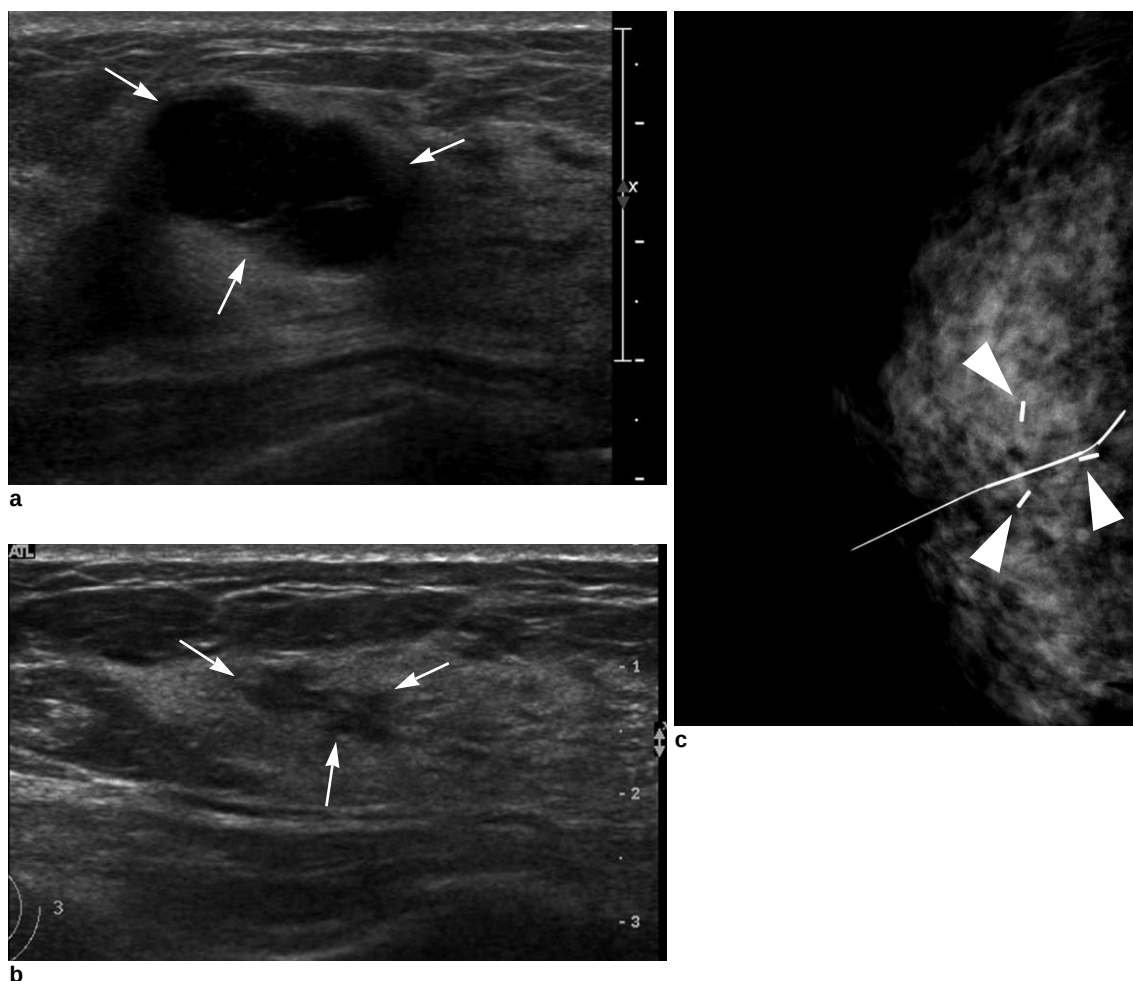


Fig. 3. A 40-year-old woman with invasive ductal cancer.

a. Pre-chemotherapy sonography shows a 2 cm mass confirmed as malignancy (arrows) at 12 o'clock area of the right breast.

b. Post-chemotherapy sonography shows a 1 cm mass confirmed as malignancy (arrows) at 12 o'clock area of the right breast, the size of mass has markedly decreased.

c. Post-localization mammography confirms wire to have penetrated through the mass with 3 clips (arrowheads).

On pathologic specimen, there was no residual invasive cancer (pathologic complete remission).

촬영술을 시행하여 위치 결정의 성공 여부에 대하여 평가하였다 (Figs. 2, 3). 유방보존수술 시행 후 수술 표본 촬영으로 표지자가 적출되었음을 확인하였다 (Fig. 2).

결 과

항암화학요법치료후 수술전에 시행된 유방촬영술, 유방 초음파, 유방 자기공명영상의 추적 검사에서 10예 모두 병변의 크기가 감소하였다 (Table 1) (Figs. 2, 3). 모든 예에서 추적 유방촬영술상 표지자로 쓰였던 수술 클립의 위치변화는 보이지 않았다. 수술전 면담 및 차트 분석에서 표지자 위치와 관련한 감염, 동통을 보인 예는 없었다.

추적 자기공명영상 검사에서 수술 클립에 의한 인공물이 보였으나 자기 공명 영상 해석에 영향을 미치지는 않았다 (Fig. 2).

모든 표지자는 추적 초음파에서 쉽게 발견되었다. 유방보존술 시행을 위하여 실시한 초음파 유도하 침 위치 결정술은 모든 예에서 성공적으로 표지자의 위치를 표시할 수 있었다 (Figs. 2, 3).

성공적으로 유방보존수술이 시행되었고 수술 표본 촬영으로 표지자가 적출되었음을 확인할 수 있었다 (Fig. 2).

수술 후 병리 소견에서는 2예 (20%)에서 완전 관해를 보였다 (Table 1). 8예의 부분 관해를 보인 예의 항암화학요법치료 후 병기는 T1이 6명, T2가 1명, T3가 1명이었다.

고 찰

본 연구에서 유방보존술이 예정된 선행항암화학요법을 시행 받은 환자의 항암화학요법전 표지자의 위치는 수술 전 종괴 위치 표시에 유용하였으며 합병증을 일으키지 않았다. 유방암환자에서 선행항암화학요법을 위한 표지자 사용에 대한 유용성에 대한 보고는 50% 정도에서 수술시 위치 표시의 유용성이 입증 되었었다 (5, 9, 10). 또한 향후 추적검사에서 국소 재발률이 위치표시를 하지 않은 군과 비교하여 통계학적으로 유의하게 낮았다 (11).

수술전 항암화학요법은 수술이 불가능한 환자에서 종양 혹은 전이 림프절의 반응을 유도하여 국소 치료를 가능케 하고, 수술이 가능한 환자에서는 유방보존술이 가능케 하며, 종양의 화학요법 감수성을 알아볼 수 있고, 미세전이에 대한 조기 치료를 시행할 수 있다는 장점이 있다 (12). 외국에서 보고된 성적은 항암화학요법 후

89%에서 임상적으로 병기가 감소하였고 11%에서 완전 관해를 보였다 (4). 국내에서도 국소 진행성 유방암에서 선행항암화학요법이 시행되고 있으며 좋은 결과를 보였다 (12, 13). 본 연구에서도 10예 중 2예에서 완전 관해를 보였다. 따라서 선행항암화학요법후 병소가 작아지고 완전 관해를 보이는 경우가 있으므로 병소의 항암화학요법전 위치 표시가 반드시 필요하다.

현재 외국에서 널리 쓰이고 있는 표지자는 초음파 유도하에서는 보이지 않아 초음파로 추적 관찰할 때 큰 도움이 안되고 위치 추적을 위해서는 반드시 유방촬영을 하여야 하는 단점이 있다 (14). 최근 초음파에서 잘 보이는 표지자가 개발되었으나 국내에서 상용화 되어 있지 않다. 수술 클립은 유방암 환자에 있어서 지혈용으로 뿐만 아니라 종괴절제술 변연을 표시하기 위해서도 쓰이고 있다. 유방보존술 후 변연을 표시한 수술 클립은 방사선 치료 계획에도 쓰인다 (15-17). 수술 클립은 수술을 시행하는 병원에서 이미 구비되어 있어 사용에 어려움이 없으며 다양한 크기의 사용이 가능하다. 본 연구에서는 3 mm 정도의 중간 크기의 수술 클립을 표지자로 이용하였으며 저에코의 종괴 안에 위치시켜 추적 초음파에서 발견이 용이 하였다. 따라서 수술전 초음파 유도하 위치 결정술도 용이하였다. 자기 공명 영상에서는 강자성의 물질이 인공물을 만들어 영상에 영향을 미치거나 심한 경우 위치 이동, 전류 생성, 열 발생이 있을 수 있다고 알려져 있으나 본 연구에 사용된 수술 클립은 1.5T자기장에서 편향을 보이지 않았다는 보고가 있었다 (18). 본 연구의 추적 자기 공명 영상에서도 수술 클립에 의한 작은 인공물이 발견 되었으나 해석에 영향을 줄 정도는 아니었다.

보고된 표지자 사용의 합병증에는 표지자 이동, 통증, 국소 염증 등이 있다. 이러한 합병증은 매우 드물게 발생하나, 만일 표지자의 이동이 있을 경우, 이후 추적 검사에서 병변의 위치를 오인하게 되는 문제를 일으킬 수 있다 (19, 20). 기존의 보고는 유방촬영술 유도 입체 정위 mamotom 조직검사 후 표지자의 이동에 관한 것으로 입체 정위 mamotom 조직검사 직후 유방 압박을 풀었을 때 조직검사부위 수직축(Z axis)을 따른 수 센티미터 이내의 이동이나 출혈에 의한 조직검사부위를 통한 이동이었다 (19, 20). 본 연구에서는 표지자의 합병증이 나타나지 않았는데 초음파 유도하에 표지자를 종괴의 mamotom 제거 없이 삽입하므로 유방이 압박되지 않고 출혈이 적어 기존의 보고보다 이동의 가능성이 적었던 것으로 해석된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째 대상군이 소수인 점으로, 더 많은 대상군에서 표지자 위치를 시행하였

을 때 본 연구에서 보이지 않았던 위치 실패나 표지자의 부작용이 보일 수도 있을 것이다. 둘째 상용화되어 있는 다른 표지자가 없어 결과의 비교가 시행될 수 없었다. 셋째 모든 예에서 한 명의 숙련된 시술자 (유방 조직검사 경력 8년)가 시술하였으므로 다른 시술자가 시행시 숙련도에 따라 시행 결과가 다르게 나타날 수 있을 것이다. 이러한 문제점들은 보다 많은 수의 환자와 다양한 시술자가 사용하면서 해소될 것으로 보인다.

결론적으로 선행항암화학요법이 예정되어있는 유방암 환자에서 초음파 유도하에 수술용 표지자를 위치시키는 것은 항암화학요법 후에도 위치변화 등의 합병증을 유발하지 않고 남은 병변의 성공적인 적출에 도움을 주어 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1996;14:745-753
2. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-4237
3. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303-2312
4. Asoglu O, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Acta Chir Belg* 2005;105:62-68
5. Dash N, Chafin SH, Johnson RR, Contractor FM. Usefulness of tissue marker clips in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:911-917
6. Edeiken BS, Fornage BD, Bedi DG, et al. US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Radiology* 1999;213:895-900
7. Burbank F, Forcier N. Tissue marking clip for stereotactic breast biopsy: initial placement accuracy, long-term stability, and usefulness as a guide for wire localization. *Radiology* 1997;205:407-415
8. Liberman L, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Thornton CM, Rosen PP. Clip placement after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology* 1997;205:417-422
9. Alonso-Bartolome P, Ortega Garcia E, Garijo Ayensa F, de Juan Ferre A, Vega Bolivar A. Utility of the tumor bed marker in patients with breast cancer receiving induction chemotherapy. *Acta Radiol* 2002;43:29-33
10. Baron LF, Baron PL, Ackerman SJ, Durden DD, Pope TL, Jr. Sonographically guided clip placement facilitates localization of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:539-540
11. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer* 2007;110:2420-2427
12. 대한의학회. 유방암 진료 권고안 2008. 2008;40-43
13. 배선현, 박 원, 허승재 등 국소 진행성 유방암 환자에서 선행 항암화학요법의 치료결과. *대한방사선종양학회지* 2010;28:71-78
14. Phillips SW, Gabriel H, Comstock CE, Venta LA. Sonographically guided metallic clip placement after core needle biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1353-1355
15. Coles CE, Wilson CB, Cumming J, et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:578-582
16. Dzhugashvili M, Pichenot C, Dunant A, et al. Surgical clips assist in the visualization of the lumpectomy cavity in three-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;76:1320-1324
17. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, et al. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:579-584
18. Shellock FG, Crues JV. High-field-strength MR imaging and metallic biomedical implants: an ex vivo evaluation of deflection forces. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:389-392
19. Philpotts LE, Lee CH. Clip migration after 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: case report. *Radiology* 2002;222:794-796
20. Parikh JR. Delayed migration of Gel Mark Ultra clip within 15 days of 11-gauge vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:203-206

Usefulness of Surgical Clip as a Tissue Marker in Patients Undergoing Preoperative Chemotherapy for Breast Carcinoma

Jung-Ah Choi, MD, Sun Mi Kim, MD, Mijung Jang, MD, Chae Yeon Lyoo, MD,
Sung-Won Kim, MD², Eunyoung Kang, MD², So Yeon Park, MD³, Jee-Hyun Kim, MD⁴

¹Departments of Radiology, ²Surgery, ³Pathology, ⁴Oncology, Seoul National University Bundang Hospital

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the usefulness of a surgical clip as a tissue marker in patients undergoing preoperative neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma.

Materials and Methods: Between March 2008 and September 2009, surgical clip was placed as a tissue marker, using sonographic guidance, in 12 breast cancer patients undergoing preoperative chemotherapy. Post tissue marker insertion mammography was done for confirmation of proper placement of the surgical clip. A prospective review of these cases was made to evaluate the usefulness of the tissue marker on follow-up images including chemotherapy responsiveness, position change or other complications.

Results: Surgical clip as a tissue marker was successfully placed in all 12 patients. One patient underwent surgery without neoadjuvant chemotherapy and 1 patient was lost during follow-up; finally 10 patients underwent neoadjuvant chemotherapy. All masses were decreased in size after neoadjuvant chemotherapy. No complication due to the marker, including migration, pain, or infection was detected. Preoperative wire localization was possible without any difficulty in all patients.

Conclusion: Placing a surgical clip as a tissue marker in patients undergoing preoperative neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma is useful for localization of the tumor bed before the lesion becomes unidentifiable.

Index words: Breast, biopsy; Breast neoplasms, localization; Breast, US; Biopsies, technology
Biopsies, complications

Corresponding author: Sun Mi Kim, M.D.