

다양한 영상 유도하 조직검사에서 진단된 비정형 관상피증식증: 수술 병리소견과의 비교

문주희^{1,2} · 박영진¹ · 윤정현¹ · 문희정¹ · 김민정¹ · 김은경¹

¹연세대학교 의과대학 세브란스병원 영상의학과, 방사선외과학연구소

²강북삼성병원 영상의학과

목적: 초음파 유도하 중심생검, 초음파 유도하 진공보조흡인생검 및 입체정위 진공보조흡인생검에서 진단된 비정형 관상피증식증의 과소평가율을 영상 유도하 진단 방법에 따라 비교하고, 악성을 예측할 수 있는 영향인자를 평가하고자 한다.

대상 및 방법: 2005년 1월부터 2015년 11월까지 조직검사에서 진단된 비정형 관상피증식증 226예의 수술 후 병리결과를 후향적으로 검토하였다. 나이, 영상에서의 크기, 가족력, 발현양상, 잔여병변, 증상, Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 범주, 동시성 유방암과 같은 임상적, 영상적 특징을 조사하고 조직검사 방법에 따라 비교하였다. 또한 비정형 관상피증식증의 과소평가율을 계산하였고, 이에 영향을 주는 인자들을 분석하였다.

결과: 총 226예의 비정형 관상피증식증 중에 절제 수술 후 65예가 관상피내암으로, 21예가 침윤성 유방암으로 진단되었다. 초음파 유도하 중심생검, 초음파 유도하 진공보조흡인생검 및 입체정위 진공보조흡인생검에서 비정형 관상피증식증의 과소평가율은 각각 48.25% (69/143), 21.62% (8/37), 19.57% (9/46)이었다. 또한 진공보조흡인생검에서 비정형 관상피증식증으로 진단된 83예 중에서는 잔여병변이 있었던 경우에 비해 잔여병변이 없었던 경우 낮은 과소평가율을 보였다 (5.7% [2/35] vs. 31.3% [15/48], $P=0.004$). 악성병변일 가능성이 높은 예측인자로는 영상에서 병변의 크기가 1 cm 이상인 경우 ($P=0.003$), 영상에서 종괴 또는 석회화를 포함한 종괴로 나타나는 경우 ($P=0.029$), 유두분비물이나 만져지는 병변의 증상이 있는 경우 ($P<0.001$) 및 BI-RADS 범주가 높은 경우 ($P<0.001$)였다.

결론: 다양한 영상 유도하 조직검사 방법에서 진단된 비정형 관상피증식증의 과소평가율은 진공보조흡인생검이 초음파 유도하 중심생검에 비해 낮았다. 또한 영상에서 1 cm 이상의 크기, 종괴를 형성하는 병변, 유두분비물이나 만져지는 병변, BI-RADS 범주가 높은 경우, 잔여병변이 있는 경우 악성일 가능성이 높았다.

Index words: Atypical ductal hyperplasia; Underestimation rate; Biopsy

서 론

통신저자: 김은경
(03722) 서울시 서대문구 연세로 50-1
연세대학교 의과대학 세브란스병원 영상의학과, 방사선외과학
연구소
Tel. (02) 2228-7400, Fax. (02) 393-3035
E-mail: ekkim@yuhs.ac

유방의 비정형 관상피증식증 (Atypical ductal hyperplasia, ADH)은 추후 상피내암 및 침윤성 유방암으로 진행할 수 있는 위험이 있는 고위험병변으로 알려져 있다 (1). 이 질환은 병리학적으로는 저등급 상피내암의

세포적 특징을 가졌으나 관내 증식증의 구조를 보이는 경우, 또는 상피내암의 전형적인 세포적, 구조적 특징을 가졌으나 유관내에 국한되어 있고, 2 mm 이내로 확인되는 경우를 말한다 (2).

유방초음파나 유방촬영에서 보이는 의심병변을 진단하기 위해서는 초음파 유도하 중심생검 (US-guided core needle biopsy, US-CNB), 초음파 유도하 진공보조 흡인생검 (US-guided vacuum-assisted biopsy, US-VAB), 입체정위 유도하 진공보조 흡인생검 (Stereotactic-guided vacuum-assisted biopsy, S-VAB)과 같은 다양한 방법의 영상 유도하 조직검사가 널리 쓰이고 있으며, 기술적 진보에 의한 정확도 또한 점차 높아지고 있다. 그러나 채집오류 (sampling error)로 인하여 유방 조직검사에서 비정형 관상피증식증으로 나온 병변이 수술적 절제나 추적관찰에서는 상피내암이나 침윤성 유방암으로 진단되는 경우가 있기 때문에 이를 과소평가율 (underestimation rate)로 계산할 수 있으며, 여러 문헌에서 7-65%로 다양하게 보고되었다 (2-6).

따라서 이 연구에서는 조직검사에서 비정형 관상피증식증으로 진단받은 환자를 대상으로 각각의 영상 유도하 진단 방법에 따른 특징을 알아보고 과소평가율을 계산하여 US-CNB, US-VAB 및 S-VAB의 정확도를 비교해 보고, 이에 영향을 미치는 요인이 있는지 확인해 보고자 하였다.

재료 및 방법

2005년 1월부터 2015년 11월까지 유방초음파나 유방촬영에서 이상소견을 보여 US-CNB, US-VAB, S-VAB로 조직검사를 시행받은 후 절제수술을 받은 바 있는 환자들 중 조직검사에서 비정형 세포가 나왔던 297명 300예를 후향적으로 검토하였다. 이들 중 조직검사 결과가 비정형 관상피증식증으로 나왔던 환자는 254명 256예였으며, 같은 측 유방의 다른 부위에 병발한 유방의 상피내암이나 유방암이 있어 절제수술에서 결과를 구분할 수 없는 경우가 26예, 조직검사 당시 비정형 관상피증식증과 함께 악성종양이 강하게 의심되거나 함께 나왔던 4예를 제외하고 224명의 환자에서 226예를 대상으로 하였다. 이들의 평균 나이는 48.04세였다 (나이범위, 19-83세). 이들 모두는 유방촬영술 영상의 판독과 자료체계 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)에 따라 분류되었으며, 범주 3, 4, 5, 6에 해당되었다. 이 중 범주 6에 해당되는 4예는 외부병원에서 시행한 조직검사에서 악성으로 판단되어 내원하였으나 본원에서 확인을 위해 다시 시행한 본 기관

의 조직검사에서는 비정형 관상피증식증으로 나왔던 경우였다.

등록된 환자들은 디지털 유방촬영장치 (Senographe DS, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA; Lorad Selenia, Hologic, Danbury, USA)로 내외사위 촬영 (mediolateral oblique view, MLO view) 및 상하위 촬영 (cranio-caudal view, CC view)을 시행받았고, 이 중 미세석회화가 발견된 환자들은 추가적인 확대촬영 (magnification view)을 시행 받았다. 유방초음파는 12-MHz 선형 탐촉자를 사용한 고해상도 유방초음파 장비 (IU 22, Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA; Logiq9, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)로 시행하였으며, 모든 유방 촬영과 유방 초음파에서 발견된 병변의 범주는 BI-RADS 어휘 (lexicon)에 따라 판독하였다.

이들 중 유방촬영에서 미세석회화가 관찰되고, 유방초음파에서도 유사한 위치에 종괴나 미세석회화를 동반한 병변이 보이지만 동일한 병변인지 확실하지 않은 경우에는 초음파에서 병소가 보이는 부위의 피부에 방사선 비투과성 표식 (radio-opaque marker)을 붙이고 확대촬영을 시행하여 이상소견이 일치하는지 확인하였다. 초음파에서만 병변이 관찰되는 경우이거나 초음파와 유방촬영에서 모두 관찰되고 일치하는 병변이면서 종괴 형태를 보여 초음파 유도하 접근이 쉬운 경우 US-CNB를 시행하였다. 유방촬영에서 미세석회화로 나타나며 초음파로도 병변이 잘 관찰되지만 종괴 형태가 아닌 경우에는 US-CNB를 시행하거나 적절한 검체를 얻기 위해 조직의 양이 많이 필요한 경우 US-VAB를 시행하였다. 병변이 유방 촬영에서만 보이는 미세석회화로 나타나는 경우이거나, 초음파와 유방촬영에서 둘 다 보이더라도 초음파에서 뚜렷하지 않은 경우에는 S-VAB를 시행하였다.

모든 조직검사 시술은 1-22년의 경력을 갖춘 영상의학 전문의에 의해 시행되었다. US-CNB는 환자가 앙와위 (supine position)를 취한 상태에서 병변 부위의 피부를 소독하고 국소 마취한 후 14게이지 바늘이 장착된 자동총 (Stericut; TSK Laboratory, Tochigi, Japan)을 사용하여 4, 5회 이상 조직을 채취하였다. US-VAB는 침이 들어갈 방향을 고려하여 환자를 눕힌 후 피부를 소독하고 국소 마취한 다음 외과용 칼로 침이 들어갈 피부 부위에 3 mm 정도 상처를 낸 후 8게이지, 9게이지 또는 11게이지 진공 흡입 생검침 (Mammotome; Ethicon Endo-Surgery, Inc., Cincinnati, OH, USA)을 삽입하여 여러 차례 병변을 채취하였다. S-VAB는 병변의 위치가 위로 가도록 방향을 고

려하여 환자를 앉히거나 측와위로 눕힌 다음 입체정위술 생검 테이블 (Digital Stereotaxy with Senographe DS Interventional; GE Medical Systems)에 병변이 포함된 부위의 유방을 올리고 정찰사진을 찍은 후 +15도, -15도 각도로 2개의 입체정위 정찰사진을 찍었다. 이를 통해 병변의 위치가 결정되면 피부 소독 후 침이 들어갈 위치를 국소 마취하고 외과용 칼로 상처를 낸 다음 계산된 x, y, z 축에 따라 적절한 깊이에 8게이지 또는 11게이지 진공 흡입 생검침 (Mammotome; Ethicon Endo-Surgery, Inc., Cincinnati, OH, USA)을 삽입하여 여러 차례 병변을 채취하였다. 또한 석회화가 있던 위치를 표시하기 위해 클립 (Micromark; Biopsy, Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, USA)을 삽입하고 남아있는 미세석회화나 클립의 위치를 확인하기 위하여 편측 유방촬영이나 유방확대촬영을 시행하였다. US-CNB, US-VAB 및 S-VAB 중 미세석회화를 포함하는 병변인 경우에는 조직검사를 시행한 후 즉시 검체를 촬영하여 얻고자 하는 미세석회화가 검출된 조직에 적절히 포함되었는지 확인하였다. 진공 보조흡입생검의 경우 검체의 채취 횟수는 병변의 크기나 진단 또는 제거 목적인지에 따라 조직검사를 시행하는 영상의학과 전문의가 결정하였다.

모든 방법의 조직검사 후 비정형 관상피증식증으로 나왔던 병변 중 절제 수술 후 최종적 조직병리 결과를 확인하였으며, 이들 중 상피내암이나 침윤성 유방암과 같은 악성병변으로 수술 결과가 나온 병변의 수를 조직검사에서 비정형 관상피증식증으로 나왔던 병변의 숫자로 나눈 비율인 과소평가율 (underestimation rate)을 계산하였고, 이에 따라 각각의 영상 유도하 진단 방법에 따른 과소평가율에 차이가 있는지 비교하였다. 또한 US-VAB나 S-VAB를 받은 환자들의 경우에는 조직검사 후의 초음파 및 유방촬영 영상을 확인하여 병변이 남아있는지를 영상의학과 전문의가 검토하였고, 남아있는 병변이 있는 경우와 없는 경우 각각의 수술 후 조직병리 결과와 과소평가율을 계산하였다. 또한 각 환자들의 나이, 병변의 크기, 가족력, 발현양상, 증상, BI-RADS 범주 및 동시성 유방암의 유무를 확인하여 기재하였다.

통계 분석은 변수 중 가족력, 증상, BI-RADS 범주, 동시성 유방암 및 수술병리결과에 대해서는 Fisher's exact test를 사용하였고, 발현양상이나 잔여병변에 대해서는 Pearson chi-square test를 사용하였으며, 나이는 Kruskal-Wallis test와 Pearson chi-square test를 사용하였다. P-value가 <0.05일 때 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

각각의 조직검사 방법에 따른 분석결과는 (Table 1)에 정리되어 있다. 이 중 US-CNB를 받은 경우가 142명 143예 (63.3%)로 가장 많았으며, US-VAB를 시행 받은 경우는 37명 37예 (16.4%), S-VAB를 받은 경우는 46명 46예 (20.4%)였다.

각각의 조직검사 방법에 따른 나이의 차이는 없었으며 50세를 기준으로 두 그룹으로 분류했을 때도 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 병변의 크기 또한 1 cm을 기준으로 두 그룹으로 나누어 비교하였으나 조직검사 방법에 따른 크기의 차이는 없었다. 병변의 발현양상에 따라 살펴보면, US-CNB를 시행받은 병변은 종괴 108예 (75.52%), 석회화를 동반한 종괴 31예 (21.68%)로 나타나 대부분 종괴로 나타나는 병변에서 시행되는 반면 석회화로 발현되는 경우는 4예 (2.8%)로 그 수가 적었다. 또한 US-VAB의 경우에도 종괴로만 발현된 경우가 19예 (51.35%)로 가장 많았으나 석회화를 동반한 종괴가 9예 (24.32%), 석회화로만 나타난 경우도 9예 (24.32%) 있었다. 그러나 S-VAB의 경우에는 종괴로만 발현된 예는 없었고, 석회화를 동반한 종괴 4예 (8.7%), 석회화로만 발현되는 경우 42예 (91.3%)로서 모든 경우에 석회화를 보이는 병변이었다.

US-CNB를 시행한 경우는 병변의 일부만 얻어내는 조직검사 방법이므로 모든 경우 남아있는 병변이 있어 잔여유무를 통계상 분석하지 않았다. US-VAB와 S-VAB 둘 다에서 잔여 병변이 있는 경우 (US-VAB n=21, 56.76% vs. S-VAB n=27, 58.7%)가 잔여병변이 없는 경우 (US-VAB n=16, 43.24% vs. S-VAB n=19, 41.3%) 보다 많았으며, 두 그룹간에 차이는 없었다 (P=0.859). 병변의 증상에 따라 분류하였을 때는 S-VAB의 경우 모든 예에서 무증상이었으나 US-VAB의 경우 만져지는 병변으로 나타난 경우가 4예 (10.81%) 있었고, US-CNB에서는 유두분비가 12예 (8.39%), 만져지는 병변이 20예 (13.99%)로 검사방법에 따른 증상의 차이를 보였다 (P=0.001).

각각의 조직검사 방법 모두에서 유방암의 가족력이 없는 경우가 대부분이었으며 (US-CNB 96.5%, US-VAB 91.89%, S-VAB 97.83%), 병변의 BI-RADS 범주를 3, 4a와 4b, 5, 6 두 개의 군으로 나누어서 분류하였을 때 3, 4a 군이 대부분을 차지하였고 (US-CNB 72.03%, US-VAB 72.97%, S-VAB 80.43%), 동시성 유방암을 동반하지 않는 경우가 대부분 (US-CNB 88.81%, US-VAB 86.49%, S-VAB 84.78%)으로 나타났으며 각각의 영상진단 방법에 따른 의미있는 차이는 보이지 않았다.

Table 1. Clinical and Radiological Features of the Atypical Ductal Hyperplasia Diagnosed by Biopsy Methods

	US-CNB (N=143)	US-VAB (N=37)	S-VAB (N=46)	P value
Age, median (Q1, Q3)	48 (41.5, 54)	46 (39, 53)	48 (43, 50.75)	0.495
Age, n (%)				0.461
<50	81 (56.6)	24 (64.9)	30 (65.2)	
≥50	62 (43.4)	13 (14.8)	16 (34.8)	
Size on imaging, n (%)				0.289
<1 cm	67 (67.7)	12 (12.1)	20 (20.2)	
≥1 cm	76 (59.8)	25 (19.7)	26 (20.5)	
FHx, n (%)				0.429
No	138 (96.5)	34 (91.89)	45 (97.83)	
Yes	5 (3.5)	3 (8.11)	1 (2.17)	
Imaging expression, n (%)				<0.001
Mass	108 (75.52)	19 (51.35)	0 (0)	
Mass with calcification	31 (21.68)	9 (24.32)	4 (8.7)	
Calcification	4 (2.8)	9 (24.32)	42 (91.3)	
Residual lesion, n (%)				0.859
No	NA	16 (43.24)	19 (41.3)	
Yes	NA	21 (56.76)	27 (58.7)	
Symptom, n (%)				0.001
Negative	111 (77.62)	33 (89.19)	46 (100)	
Nipple discharge	12 (8.39)	0 (0)	0 (0)	
Palpable	20 (13.99)	4 (10.81)	0 (0)	
BI-RADS category, n (%)				0.523
3, 4a	103 (72.03)	27 (72.97)	37 (80.43)	
4b, 5, 6	40 (27.97)	10 (27.03)	9 (19.57)	
synchronous ca, n (%)				0.708
No	127 (88.81)	32 (86.49)	39 (84.78)	
Yes	16 (11.19)	5 (13.51)	7 (15.22)	

FHx=family history, BI-RADS=Breast Imaging Reporting and Data System, US-CNB=ultrasonography-guided core needle biopsy, US-VAB=ultrasonography-guided vacuum-assisted biopsy, S-VAB=stereotactic-guided vacuum-assisted biopsy

(Table 2)에 조직검사 방법에 따른 수술 후 병리결과의 차이와 과소평가율을 비교하여 정리하였다. 조직검사에서 비정형 관상피증식증으로 나왔던 226예 중에서 수술 후 병리결과에서 악성으로 나온 경우는 관상피내암이 65예, 침윤성 유방암이 21예로 총 86예, 과소평가율이 38.05%로 나왔다. 각각의 조직검사 방법에 따라 구분하였을 때 과소평가율은 US-CNB가 48.25% (69/143)로 가장 높게 나왔으며, US-VAB 21.62% (8/37), S-VAB 19.57% (9/46)로 통계적으로도 유의한 차이를 보였다 ($P<0.001$)

수술 병리결과에서 양성과 악성으로 나온 그룹을 나눈 후 여러가지 변수들이 비정형 관상피증식증의 과소평가율에 영향을 미치는지 분석하여 (Table 3)로 정리하였다. 병변의 크기가 1 cm 이상 (46.5%, 59/127)인 경우 1 cm 미

만의 병변 (27.3%, 27/99)에 비해 수술 후 악성으로 상향될 가능성이 높았다 ($P=0.003$). 또한 발현양상이 석회화로만 나타나는 경우 (23.6%, 13/55)에 비해 종괴로 나타나는 경우 (40.9%, 52/127) 과소평가율이 더 높았고, 종괴를 포함한 석회화로 나타난 경우 (47.7%, 21/44)에는 가장 높았다 ($P=0.029$). 환자들의 대부분은 증상이 없었고 과소평가율은 32.1% (61/190)이었으나, 유즙분비가 있거나 (75%, 3/12), 만져지는 종괴가 있는 경우 (66.7%, 16/24) 악성일 가능성이 높았으며, 통계적으로도 유의하였다 ($P<0.001$). 마찬가지로 BI-RADS 범주 4b, 5, 6 그룹 (62.7%, 37/59)에서 3, 4a 그룹 (29.3%, 49/167)에 비해 과소평가율이 현저히 높았다 ($P<0.001$). 또한 US-VAB와 S-VAB를 시행한 그룹에서 잔여병변의 유무에 따라 차

이가 있는지 (Table 4)로 정리하였으며, 잔여병변이 없었던 35예 중 2예 (5.7%)에서만 수술 후 악성으로 나왔으나 잔여병변이 있었던 48예 중에서는 15예 (31.3%)에서 악성으로 상향되었다 ($P=0.004$). 그러나 환자의 나이, 가족력, 동시성 유방암 유무는 비정형 관상피증식증의 과소평가율에 영향을 미치지 않는 것으로 나왔다.

고 찰

유방의 중심생검과 진공보조흡인생검은 양성과 악성병변을 구분하는 데 있어 정확도가 높아 불필요한 진단목적의 수술적 제거를 피할 수 있는 믿을만한 검사 방법으로 널리 쓰이고 있다 (7, 8). 그러나 유방 조직검사에서 비정형 관상피증식증으로 결과가 나오는 경우에는 악성병변을

Table 2. Underestimation Rate According to Biopsy Methods

Surgical pathology	US-CNB	US-VAB	S-VAB	Total	P value
Total	143	37	46	226	<0.001
Benign	74	29	37	140	
Malignancy	69	8	9	86	
Underestimation rate*	48.25 (69/143)	21.62 (8/37)	19.57 (9/46)	38.05 (86/226)	

* % (number of proven malignancy per number of total cases), US-CNB=ultrasonography-guided core needle biopsy, US-VAB=ultrasonography-guided vacuum-assisted biopsy, S-VAB=stereotactic-guided vacuum-assisted biopsy

Table 3. Factors Associated with Underestimation Rate of Atypical Ductal Hyperplasia

Characteristics	All pathology (N=226)		P
	Benign (n=140)	Malignancy (n=86)	
Age			0.861
<50	83 (59.3)	52 (60.5)	
≥50	57 (40.7)	34 (39.5)	
Lesion size, n (%)			0.003
<1 cm	72 (72.7)	27 (27.3)	
≥1 cm	68 (53.5)	59 (46.5)	
FHx, n (%)			>0.999
No	134 (61.8)	83 (38.2)	
Yes	6 (66.7)	3 (33.3)	
Imaging expression, n (%)			0.029
Mass	75 (59.1)	52 (40.9)	
Mass with calcification	23 (52.3)	21 (47.7)	
Calcification	42 (76.4)	13 (23.6)	
Symptom, n (%)			<0.001
Negative	129 (67.9)	61 (32.1)	
Nipple discharge	3 (25.0)	9 (75.0)	
Palpable	8 (33.3)	16 (66.7)	
BI-RADS, n (%)			<0.001
3, 4a	118 (70.7)	49 (29.3)	
4b, 5, 6	22 (37.3)	37 (62.7)	
synchronous ca, n (%)			0.886
No	123 (62.1)	75 (37.9)	
Yes	17 (60.7)	11 (39.3)	

FHx=family history, BI-RADS=Breast Imaging Reporting and Data System

Table 4. Correlation of Residue with Underestimation Rate of Atypical Ductal Hyperplasia on Vacuum-Assisted Biopsy

Characteristics	All pathology (N=83)		P
	Benign (n=66)	Malignancy (n=17)	
Residual lesion, n (%)			0.004
No	33 (94.3)	2 (5.7)	
Yes	33 (68.8)	15 (31.3)	

동반하거나 진행할 위험이 있어 일반적으로 수술적 절제가 권유된다 (2, 4, 9-11). 이 경우 병리결과를 바탕으로 양성병변임을 전제로 하고 수술을 계획하기 때문에 보이는 종괴나 석회화 병변만 제거하는 작은 범위의 병변절제술 (excision)을 받게 된다. 그러나 수술에서 관상피내암이나 침윤성 유방암으로 결과가 나오는 경우, 환자는 추가로 악성병변의 범위 평가 및 전이 여부를 알기 위한 각종 검사를 거친 후 다시 부분절제술 (partial mastectomy)이나 전절제술 (total mastectomy)을 받아야 한다. 이러한 경우 두 번의 수술을 거쳐야 하는 불편함과 시간 및 비용의 소모가 추가로 생기며, 첫 번째 병변절제술로 인한 유방의 변화가 있어 영상검사에서 정확한 판단을 하는데 어려움이 있다. 따라서 처음 시행하게 되는 영상유도하 유방 조직검사에서 정확한 진단을 하는 것이 매우 중요하다. 그러나 비정형 관상피증식증으로 진단받은 환자들에 의해서는 과소평가율이 매우 다양하게 보고되며, 이는 US-CNB, US-VAB, S-VAB 각각의 유방 조직검사 방법과 시행조건이 다르기 때문일 것이다.

Bae 등 (12)의 연구에서는 악성병변이 의심되는 미세석회화에 대하여 영상 유도하 조직검사 방법 세 가지로 시행한 각각의 결과를 얻었으며, 이들 중 비정형 관상피증식증으로 나온 8예를 대상으로 산출한 과소평가율은 US-CNB 0% (0/1), US-VAB 0% (0/2), S-VAB 20% (1/5)로 나왔다. 그러나 이 경우 종괴형태로만 나타난 병변은 배제된 연구였고 비정형 관상피증식증으로 나온 환자의 수가 적기 때문에 통계적으로 유의한 결과를 얻을 수 없어 추가적인 연구가 필요하다고 기술되어 있다. 그 외의 보고들은 유방생검 방법에 따른 비교는 하지 않고 한 가지나 두 가지 정도의 생검방법에서 과소평가율을 구하였으며 (8, 9, 11, 13-20), 진공보조흡인생검의 경우 초음파 유도하 방법과 유방촬영 유도하 방법을 나누어 비교하기보다는 병변을 채집하는 바늘의 굵기를 기준으로 분류한 경우가 대부분이었다 (3, 7, 8, 11, 17-25).

본 연구에서 비정형 관상피증식증의 과소평가율은 38.05%로 나와 기존 연구들에서 보고된 범위 (7-65%) 내

에 해당되는 수치였다 (2-6). 세 가지 영상 유도하 조직검사 방법 중에서는 US-CNB의 과소평가율이 48.25%로 가장 높은 수치를 보였으며 기존연구결과의 범위 (40-62%)에 해당하였고, US-VAB와 S-VAB또한 각각 21.62%, 19.57%로 나와 이전 연구결과에서 보고된 바 (4-39%)와 유사한 결과를 보였다 (1, 3, 4, 12, 19, 20, 23, 25-28). 이를 통해 US-VAB와 S-VAB의 정확도는 비슷하지만 US-CNB의 정확도가 떨어진다는 것을 알 수 있다. 본 연구에서는 US-CNB의 경우 14게이지 바늘을 사용하였고, US-VAB에서는 8, 9, 11게이지 바늘, S-VAB에서는 8, 11게이지 바늘을 사용하였으며, 이러한 결과는 굵은 바늘과 진공보조 흡인생검을 통해 가능한 많은 양의 조직을 제거할 때 과소평가율이 낮아져 정확한 결과를 얻을 확률이 높다는 기존의 연구 보고들과도 일치하는 결과이다 (3, 21, 29, 30).

비정형 관상피증식증은 유방촬영술에서 군집성 미세석회화로 발현되는 경우가 많기 때문에 (31), 의심병변에 대해 초음파 유도하 조직검사를 시행한 경우 비정형 관상피증식증이 나올 확률은 유방촬영 유도하 조직검사 (4-7%)에 비해 낮은 편이며, 0.4-2.7%로 보고된 바 있다 (14, 28, 32). 따라서 이전 보고들에서는 미세석회화로 나타나는 병변에 대한 유방 조직검사의 결과로 비정형 관상피증식증이 나온 경우에 대한 분석이 다수 있었다 (1, 18, 32, 33). 그러나 초음파 유도하 조직검사는 방사선 노출이 없고, 유방압박을 하지 않으며, 시간이 덜 걸린다는 장점이 있어 환자와 의사가 선호하며, 그 중에서도 US-CNB는 US-VAB에 비하여 당일 검사 진행이 가능하여 손쉽게 접근이 가능하므로 우선적으로 사용된다. 따라서 본 기관에서는 US-CNB가 가장 많이 시행되는 조직검사 방법이며 비정형 관상피증식증 총 226예 중에서 US-CNB를 통해 진단된 경우가 143예 (63.7%)로 가장 많았고, US-VAB와 S-VAB는 각각 37예 (16.4%), 46예 (20.4%)였다. 어떠한 영상 유도하 조직검사 방법을 선택할지 결정하는 것은 병변의 발현양상과 깊은 관계가 있었으며, 미세석회화로만 나타나는 병변의 경우 대부분 S-VAB를 시행받았

고 (76.3%, 42/55), 종괴의 양상을 보이는 병변의 경우에는 대부분 US-CNB (81.3%, 139/171)나 US-VAB (16.4%, 28/171)를 받았다. 40세 미만의 젊은 연령층에서는 대부분 초음파 유도하 조직검사를 통해 비정형 관상피증식증을 진단받았는데 (90.1%, 40/44), 이 연령대에서는 방사선 노출을 피하기 위하여 유방촬영보다는 초음파를 시행하도록 권고되기 때문에 이에 따른 영향이 있을 것으로 생각되나 40세 이상의 환자군과 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으며 ($P=0.084$), 50세를 기준으로 환자군을 분류하였을 때는 검사방법에 따른 차이를 보이지 않았다 ($P=0.461$). 증상이 있었던 경우는 15.9% (36/226)였으며, 이 중 유두분비가 있었던 12예는 모두 US-CNB를 받았으며, 만져지는 병변이 있었던 24예 중 20예 (83.3%)는 US-CNB를 받았고, 나머지 4예 (16.7%)는 US-VAB를 받았으나 S-VAB를 받은 환자들은 모두 무증상이었다.

생검을 시행하여 진단된 비정형 관상피증식증에서 보이는 병변을 모두 제거하였을 때 채집요류가 감소하게 되므로 수술하지 않고 추적관찰을 해도 되는 지 평가하고자 하는 연구들이 있었다. Nguyen 등 (34)은 종괴를 형성하지 않는 미세석회화로 나타난 비정형 관상피증식증에서 현저한 세포이형성이나 괴사가 없다면 미세석회화가 95% 이상 제거되었을 때 수술없이 유방촬영으로 추적관찰을 할 수 있다고 하였다. 또한 Villa 등 (18)은 15 mm이하의 군집성 미세석회화 하나만 보이는 비정형 관상피증식증의 경우에는 석회화가 모두 제거되면 추적관찰이 가능하다고 하였고, Schiaffino 등 (35)은 가족력이나 동반된 고위험 병변이 없는 한 그룹의 미세석회화 (4-11 mm)가 모두 제거되었을 때 추적관찰을 할 수 있다고 하였다. 그러나 상기 보고들은 추적관찰 대상이 매우 제한적이라는 공통점이 있다. 반면 Teng-Swan 등 (17)의 연구에서는 남아있는 미세석회화가 모두 제거된 병변에서도 과소평가율을 17%로 보고하였고, Youn 등 (36)은 30%로 보고하여 잔여병변의 유무와 상관없이 수술적 절제가 필요하다는 상반된 결론을 제시하였다. 기존의 연구들은 유방촬영에서 미세석회화의 잔여유무를 기준으로 남아있는 병변을 평가하였으나 본 연구에서는 초음파에서 보이는 병변의 경우에도 완전히 제거되었는지를 평가하여 포함시켰다. 세 가지 조직검사 방법 중에서 US-CNB는 제거를 목적으로 하지 않아 모든 예에서 잔여병변이 있는 방법이므로 평가대상에서 제외하였고, 진공보조흡인생검인 US-VAB와 S-VAB를 시행받은 83예를 대상으로 하였다. 그 결과 잔여병변이 남아있는 경우에는 과소평가율이 31.3% (15/48)로 높게 나왔지만, 잔여병변이 모두 제거된 경우에는 5.7%

(2/35)로 낮아졌으며, 따라서 병변의 완전한 제거가 과소평가율을 의미있게 낮추는 영향인자라는 것을 알 수 있다 ($P=0.004$). 하지만 남아있는 병변이 없는 경우에도 5.7%에서 악성으로 상향조정되는 결과를 얻었으므로 잔여유무와 상관없이 수술적 절제가 필요하다.

조직검사에서 진단된 비정형 관상피증식증의 과소평가율에 영향을 미치는 예측인자를 알아내고자 하는 연구들이 있었으나 아직 논란의 여지가 있다. 이번 연구에서는 병변의 크기가 1 cm 이상이거나, 종괴로 발견되는 병변의 경우, 유두분비물이 있거나 만져지는 병변이 있는 경우 및 BI-RADS 범주가 4b 이상인 경우에서 악성의 가능성이 유의하게 높았다. Ko 등 (27)의 연구를 비롯한 몇몇 보고들 (5, 37)에서 병변의 크기가 클 때 악성의 가능성이 높아졌지만, 일부 연구에서는 병변의 크기와 관련이 없었다 (14, 28). 또한 이번 연구의 결과는 병변이 종괴로 발견되거나 유방촬영소견이 BI-RADS 범주 4 이상인 경우 악성의 가능성이 높았던 보고들과는 일치하는 소견이었지만 (2, 4-6, 36), 병변의 발현양상이나, 만져지는 병변의 유무, BI-RADS 범주가 비정형 관상피증식증의 과소평가율에 유의한 영향을 주지 않는다고 나온 연구 결과들도 있었다 (6, 14, 20, 28).

본 연구에는 후향적 연구에서 비롯되는 제한점들이 있는데, 조직검사에서 비정형 관상피증식증을 진단받고 수술받은 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 선택편견이 발생한다는 것이다. 또한 256예 중에서 같은 측 다른 부위에 동시에 발견된 유방의 악성병변을 함께 절제하였으나 병리결과는 따로 기술되지 않아 구분할 수 없는 26예는 제외하였다. 따라서 이 예들을 포함한다면 동시성 유방암의 유무가 과소평가율에 영향을 주지 않는다는 결론은 바뀌었을 수도 있다. 또한 초음파 유도하 방법으로 얻은 결과가 유방촬영 유도하 방법에 비해 수가 많았으므로, 병변의 특징이 달라 연구결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 따라서 각각 세 가지의 조직검사 방법끼리 비슷한 숫자의 예를 포함시켜 비교하는 추가적인 보고가 필요하다.

결론적으로 US-CNB, US-VAB, S-VAB의 세 가지 영상 유도하 조직검사에서 진단된 비정형 관상피증식증의 과소평가율을 확인하였을 때 진공보조흡인생검이 초음파 유도하 중심생검에 비해 낮았다. 그리고 조직검사에서 진단된 비정형 관상피증식증에서 병변의 크기가 1 cm 이상이거나, 발현양상이 종괴를 형성하는 병변이거나, 유두 분비물이나 만져지는 증상이 있는 경우, 그리고 BI-RADS 범주가 4b 이상인 경우에는 수술시 악성으로 나올 가능성이 높아 과소평가율에 영향을 미치는 독립적인 예측인자이다.

참 고 문 헌

1. Adrales G, Turk P, Wallace T, Bird R, Norton HJ, Greene F. Is surgical excision necessary for atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by Mammotome? *Am J Surg* 2000;180:313-315
2. Yu CC, Ueng SH, Cheung YC, Shen SC, Kuo WL, Tsai HP, et al. Predictors of underestimation of malignancy after image-guided core needle biopsy diagnosis of flat epithelial atypia or atypical ductal hyperplasia. *Breast J* 2015;21:224-232
3. Darling ML, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Selland DL, Denison CM, et al. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1341-1346
4. Co M, Kwong A, Shek T. Factors affecting the under-diagnosis of atypical ductal hyperplasia diagnosed by core needle biopsies - A 10-year retrospective study and review of the literature. *Int J Surg* 2018;49:27-31
5. Gumus H, Mills P, Gumus M, Fish D, Jones S, Jones P, et al. Factors that impact the upgrading of atypical ductal hyperplasia. *Diagn Interv Radiol* 2013;19:91-96
6. McGhan LJ, Pockaj BA, Wasif N, Giurescu ME, McCullough AE, Gray RJ. Atypical ductal hyperplasia on core biopsy: an automatic trigger for excisional biopsy? *Ann Surg Oncol* 2012;19:3264-3269
7. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, DiPiro PJ, Denison CM, et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA* 1999;281:1638-1641
8. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Jr., Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999;210:799-805
9. Kohr JR, Eby PR, Allison KH, DeMartini WB, Gutierrez RL, Peacock S, et al. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology* 2010;255:723-730
10. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372:78-89
11. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte H, Faure C, et al. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 2008;196:339-345
12. Bae S, Yoon JH, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Breast Microcalcifications: Diagnostic Outcomes According to Image-Guided Biopsy Method. *Korean J Radiol* 2015;16:996-1005
13. Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Is surgical excision necessary for focal atypical ductal hyperplasia found at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy? *Ann Surg Oncol* 2008;15:3232-3238
14. Jang M, Cho N, Moon WK, Park JS, Seong MH, Park IA. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1347-1351
15. Kim H, Youk JH, Kim J-A, Gweon HM, Jung W-H, Son EJ. US-guided 14G Core Needle Biopsy: Comparison Between Underestimated and Correctly Diagnosed Breast Cancers. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014;15:3179-3183
16. Liberman L, LaTrenta LR, Van Zee KJ, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD. Stereotactic core biopsy of calcifications highly suggestive of malignancy. *Radiology* 1997;203:673-677
17. Teng-Swan Ho J, Tan PH, Hee SW, Su-Lin Wong J. Underestimation of malignancy of atypical ductal hyperplasia diagnosed on 11-gauge stereotactically guided Mammotome breast biopsy: an Asian breast screen experience. *Breast* 2008;17:401-406
18. Villa A, Tagliafico A, Chiesa F, Chiaramondia M, Friedman D, Calabrese M. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy performed on suspicious clustered microcalcifications: could patients without residual microcalcifications be managed conservatively? *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:1012-1018
19. Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, Nicholson MH, Hahn EA, Goldschmidt RA, et al. Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy. *Arch Surg* 2003;138:619-622; discussion 622-613
20. Youk JH, Kim EK, Kim MJ. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast mass. *AJR Am J*

- Roentgenol 2009;192:1135-1141
21. Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OM. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1405-1407
22. Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Frequency and upgrade rates of atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: 9-versus 11-gauge. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:229-234
23. Lourenco AP, Mainiero MB, Lazarus E, Giri D, Schepps B. Stereotactic breast biopsy: comparison of histologic underestimation rates with 11- and 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W275-279
24. Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Wagner T, Gnant M, Rudas M, et al. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: a validation study. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1503-1507
25. Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M, et al. Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2497-2501
26. Gal-Gombos EC, Esserman LE, Recine MA, Poppiti RJ, Jr. Large-needle core biopsy in atypical intraductal epithelial hyperplasia including immunohistochemical expression of high molecular weight cytokeratin: analysis of results of a single institution. *Breast J* 2002;8:269-274
27. 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;112:189-195
28. Mesurolle B, Perez JC, Azzumea F, Lemercier E, Xie X, Aldis A, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: frequency, final surgical outcome, and factors associated with underestimation. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:1389-1394
29. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Ultrasound-guided, vacuum-assisted, percutaneous excision of breast lesions: an accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *J Am Coll Surg* 2005;201:14-17
30. Badan GM, Roveda Junior D, Piato S, Fleury Ede F, Campos MS, Pecci CA, et al. Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacuum-assisted biopsies of the breast in a Brazilian reference institution. *Radiol Bras* 2016;49:6-11
31. Helvie MA, Hessler C, Frank TS, Ikeda DM. Atypical hyperplasia of the breast: mammographic appearance and histologic correlation. *Radiology* 1991;179:759-764
32. Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith TL, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol* 2003;119:248-253
33. Caplain A, Drouet Y, Peyron M, Peix M, Faure C, Chassagne-Clement C, et al. Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy: a prospective assessment of the guidelines used at our institution. *Am J Surg* 2014;208:260-267
34. Nguyen CV, Albarracin CT, Whitman GJ, Lopez A, Sneige N. Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2011;18:752-761
35. Schiaffino S, Massone E, Gristina L, Fregatti P, Rescinito G, Villa A, et al. Vacuum assisted breast biopsy (VAB) excision of subcentimeter microcalcifications as an alternative to open biopsy for atypical ductal hyperplasia. *Br J Radiol* 2018;91:20180003
36. Youn I, Kim MJ, Moon HJ, Kim EK. Absence of Residual Microcalcifications in Atypical Ductal Hyperplasia Diagnosed via Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy: Is Surgical Excision Obviated? *J Breast Cancer* 2014;17:265-269
37. Hong ZJ, Chu CH, Fan HL, Hsu HM, Chen CJ, Chan DC, et al. Factors predictive of breast cancer in open biopsy in cases with atypical ductal hyperplasia diagnosed by ultrasound-guided core needle biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:758-764

Atypical Ductal Hyperplasia Diagnosed by Various Imaging Guided Biopsy: Correlation with Surgical Pathology

Juhee Moon, MD^{1,2}, Vivian Youngjean Park, MD¹, Jung Hyun Yoon, MD¹, Hee Jung Moon, MD¹,
Min Jung Kim, MD¹, Eun-Kyung Kim, MD¹

¹Department of Radiology, Severance Hospital, Research Institute of Radiological Science,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Radiology, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to compare the underestimation rate of atypical ductal hyperplasia (ADH) diagnosed by ultrasonography-guided core needle biopsy (US-CNB), ultrasonography-guided vacuum-assisted biopsy (US-VAB) and stereotactic-guided vacuum-assisted biopsy (S-VAB), and to evaluate the factors predicting malignancy.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the surgical pathology outcomes of 226 lesions that were diagnosed with atypical ductal hyperplasia on US-CNB, US-VAB, and S-VAB between January 2005 and November 2015. Clinical and radiological features including age, size on imaging, family history, imaging features, residual lesion, symptom, Brest Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) category, synchronous cancer were recorded and compared according to the biopsy methods. The underestimation rate of ADH was calculated and the factors were analyzed associated with underestimation of ADH.

Results: Of 226 atypical ductal hyperplasia cases, 65 cases proved to be ductal carcinoma in situ and 21 cases proved to be invasive cancer on surgical excision. The underestimation rate of ADH on US-CNB, US-VAB and S-VAB were 48.25% (69/143), 21.62% (8/37), and 19.57% (9/46). Among 83 ADH cases on VAB, cases without residual lesion on imaging (n=35) is associated with the low underestimation rate (5.7% [2/35] vs. 31.3% [15/48], p=0.004). Significant predictive factors for malignancy were size on imaging ≥ 1 cm (P=0.003), mass or mass with calcification on imaging (P=0.029), nipple discharge or palpable lesion (P<0.001), and higher BI-RADS category (P<0.001). There was no significant difference in age, family history and synchronous cancer.

Conclusion: The underestimation rate of ADH on VAB was lower than that of US-CNB. Lesion size on imaging ≥ 1 cm, mass forming lesion, nipple discharge or palpable lesion, higher BI-RADS category lesion, and residual lesion were likely to be malignant and predictive factor of malignancy.

Index words: Atypical ductal hyperplasia; Underestimation rate; Biopsy

Corresponding author: Eun-Kyung Kim, M.D., Ph.D.