

고위험병변에 대한 관리

유종한

삼성서울병원 외과, 성균관대 외과학교실

유방의 고위험 병변은 임상 현장에서 자주 마주치게 되는 유방 병변 중 하나이고 양성 질환이다. 하지만 이들 중에는 수술적 제거 시 유방암으로 진단이 상향되는 경우도 있고, 이러한 병변이 있었다는 과거력은 향후 유방암 발병에 있어 주요한 위험 인자들 중 하나가 된다. 유방 양성 질환들 중 이러한 고위험 병변에 대한 임상적 의미와 관리에 대해 알아보 고자 한다.

Index words: High risk lesion; Breast cancer; Risk factor

서론

우리는 임상 현장에서 유방 질환 중 고위험 병변이라는 진단을 자주 접하게 된다. 실제로 유방 내 병변의 대부분 은 양성 질환으로 진단되는 혹이거나 석회화일 것이다. 하지만 영상의학적 이상 소견에 따라 조직 검사를 시행한 결과, 병리학적으로 악성은 아닐지라도 유방암과의 연관성이 있는 경우, 이를 일반적으로 고위험 병변이라고 부른다. 여기서 유방암과의 연관성은 크게 두 가지 의미로 볼 수 있다. 하나는 조직검사 또는 세포검사 때 양성 진단을 얻었지만, 이후 절제를 통해 얻은 검체에서 상피내암이나 침윤성 유방암으로 진단이 바뀌는 경우이다. 이러한 경우에는 반드시 악성 진단에 따라 추가 검사를 시행하고 이에 따른 적절한 유방암 치료가 시행되어야 될 것이다. 두 번째는 병리 결과상 악성으로 진단되지는 않고 양성 질환으로 확정되었지만, 향후 유방암 발병에 있어서 위험인자

로서 고려되어 있는 경우가 있다. 즉, 이러한 경우에는 비록 양성 병변으로 진단되었더라도 향후 유방암 발병의 위험이 일반 인구보다 높기 때문에 유방암 발병 고위험군으로서 환자를 봐야 되고, 이에 따른 적절한 추적 검사 방법을 정하고, 적절한 추적 검사 기간을 고려해야 하는 경우이다. 본 논문에서는 이러한 임상적 의미를 갖는 고위험병변에 대하여 알아보고 위의 두 가지 경우에 대한 연구들과 이를 기반으로 한 치료 혹은 추적 검사에 대한 현재의 진료 지침들을 살펴보고자 한다.

본론

고위험 병변

일반적으로 BIRADS 3의 병변인 경우 정기적인 추적 관찰을 시행하지만, 추적 관찰 중 크기나 임상적, 영상의학적인 의미 있는 변화가 있는 경우 조직 검사를 시행하게 된다. 조직 검사 결과, 비정형 세포가 동반된 유관 세포 증식증(atypical epithelial proliferation of ductal type), 유두상 병변(papillary lesions), 소엽 상피 증식증 및 소엽 상피내암, 방사성 반흔 등은 악성이 아닌 양성 질환으로 진단된다. 하지만 앞서 열거한 병변들은 절제 수술 후

통신저자: Jonghan Yu, M.D., Ph.D.
Breast Division, Department of Surgery,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University
School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06351, Korea
Tel. +82-2-3410-1085 Fax. +82-2-3410-6982
E-mail: jonghan.yu@samsung.com

최종 병리 결과에서 유방암으로 진단되는 경우가 있다. 이러한 경우는 진단적 입장에서 보면 진단이 상향 조정된 것이지만 초기 병변과 함께 이미 악성 세포가 공존하고 있었던 경우일 것이다. 그리고 이러한 병변들이 있었던 과거력이 있는 환자는 그렇지 않은 경우보다 추적 관찰 중 유방암이 발생할 위험이 일반적으로 더 높다. 따라서 이러한 양성 병변들은 고위험 병변이라고 할 수 있고, 이와 관련된 유방암 위험도를 환자에게 잘 설명한 후, 그에 따라 적절하게 수술적 절제나 정기적인 추적 관찰을 시행해야 한다. 이에 이어서 실제 유방암으로 진단이 변경되는 비율이 어느 정도이며, 향후 유방암 발생과 관련된 위험도는 어떻게 보고되고 있는지 살펴보고자 한다.

유방암으로 진단이 상향될 수 있는 고위험 병변의 임상적 의미

S. Bianchi 등이 고위험 병변에 대해 수술적 제거를 시행한 경우들을 살펴보았을 때, 약 20.3% 정도가 유방암으로 진단이 되었다고 보고하였다. 조직학적 병변들의 종류에 따라 그 정도는 달랐지만, 9.9%에서 35.1% 정도의 유방암 진단률을 보였다 (1). 그리고 Oktay A. 등이 발표한 연구에서는 20.6% 정도의 경우에서 유방암이 진단되었는데, 그 중, 조직학적 저등급인 상피내암인 경우는 6.8%, 고등급인 상피내암인 경우는 5.1% 였고, 침윤성 유방암은 9.7% 였다. 하지만 비정형 유관 상피증식증(ADH: Atypical ductal hyperplasia) 인 경우에는 유방암으로 진단된 경우가 전체적으로 38.4% 나 되었고, 특히 침윤성 유방암으로 진단된 경우가 17.3%로 나타났다 (2). 또 다른 연구에서도 수술전 조직 검사에 대해 살펴보았을 때 수술전 조직 검사상 유두상 병변(Papilloma)에서 비정형세포를 동반한 경우, 거의 30% 정도에서는 유방암으로 진단이 변경되었다고 한다 (3).

유방암으로 진단이 상향될 수 있는 고위험 병변에 대한 관리

이러한 임상적 의미를 바탕으로 고위험 병변에 대해 추가적인 수술적 절제에 대한 다양한 진료 지침들이 있다. 먼저 2016년에 발표된 The American Society of Breast Surgeons의 Official Statement 에서는 ADH, pleomorphic LCIS, complex sclerosing lesion, fibroepithelial lesion with concern for Phyllodes, Desmoid tumors or fibromatosis에 대해서는 수술 후

유방암으로 진단될 가능성과 국소재발의 가능성이 높기 때문에 수술적 제거를 권유하였다. 반면에 LCIS 혹은 ALH, papillary lesions, fibroadenoma, mucocoele-like lesions에 대해서는 임상적인 판단 하에 수술적 제거 혹은 추적 영상 검사를 권고하였다 (4). 한편, 영국의 NHS Breast Screening multidisciplinary working group 에서는 2018년도에 악성 가능성이 높은 병변에 대한 관리 방안을 제시한 진료 지침을 발표하였다. 여기에서는 조직 검사 이후 다학제팀의 논의를 통해 진공보조하 조직검사를 권하고 그 결과에 따라 수술적 제거를 권하는 경우들이 많고, 흥미로운 점은 진공보조하 조직검사 시 진단에 충분하다고 여기는 조직량을 4g으로 권하였다. 그러나 papillary lesion with atypia 와 Cellular fibroepithelial lesion, spindle cell lesion, Adenomyoepithelioma, Myofibroblastoma, Microglandular adenosis의 경우에는 다학제팀 논의를 거쳐 수술적 제거를 권고하였다 (5). 마지막으로 유럽의 여러 학회들이 공동으로 European Guideline을 2023년에 발표를 했는데, 비정형 유관 상피증식증(ADH, Atypical ductal hyperplasia)에 대해서는 기본적으로 수술적 제거를 권하였고, 15mm 이하인 경우에는 영상 유도하에 진공보조 제거술을 고려할 수도 있다고 하였다. 소엽상피내암이나 비정형소엽상피증식증(ALH, Atypical lobular hyperplasia) 인 경우에는 진공보조 조직검사 혹은 제거술을 고려하고, 영상과 병리 결과가 일치하면서 잔여 병변이 보이지 않는 경우에는, 수술적 제거를 권하지 않았다. 영상과 병리 결과가 일치하지 않는 경우에는 수술적 제거나 진공보조 제거술을 고려할 수 있다고 하였다. 그 외 고위험병변에서는 어떤 조직학적 소견이든 비정형세포가 동반된 경우에는 수술적 제거를 우선 권하였다 (6).

즉, 조직 검사상 유방암으로 진단될 가능성이 있는 고위험 병변 중 비정형세포를 동반한 경우에는 가능한 한 전체 병변을 제거하여 유방암 여부를 확정하는 것이 중요하다고 하겠다.

유방암 발병의 위험 인자로서의 고위험 병변에 대한 임상적 의미

고위험 병변으로 나왔고 유방암으로 진단되지 않았다고 하더라도 이 경우 향후 유방암 발병에 대한 위험도는 상승한다고 알려져 있다. 2024년 Breast care에 발표된 연구에서는 대상 환자에 대해 6.5년의 중간값을 갖는 추적 기간 내, 총 286명중 19명에서(6.6%) 악성 병변이 발병하였

고 그 중 36.4%는 침윤성 유방암이, .8%에서 관상피내암으로 확인이 되었다 (7). 특히 비정형적 유관 상피 증식증이나 소엽 상피내암 혹은 소엽 상피 증식증으로 진단된 환자 중, 남은 생애 동안 유방암 발병 risk 가 20% 이상으로 추정되는 경우에는 유방암 발병 고위험군으로 간주되어 정기적인 추적 관찰이 필요하다. 또한, 유방암 발병을 예측하는 여러 평가 도구들에서도 과거 조직검사에서 고위험 병변으로 진단된 병력을 위험 요인으로 포함하고 있다 (8).

유방암 발병 위험도 예측 도구로서 BCSC Invasive Breast Cancer Risk Calculator Version 3.0에서는 이전에 유방조직검사를 받은 적이 있는 물어보는 항목이 있으며, 해당 조직학적 진단명 중 비정형 증식증과 소엽 상피내암이 고위험의 경우로서 포함되어 있다(9). 또한 대표적인 예측 모델인 Gail Model에서도 과거 조직 검사를 받은 횟수와 더불어 당시 조직 검사 진단 상 비정형 증식증으로 진단된 경우가 있었는지를 기입하는 항목이 포함되어 있다 (10). 또 다른 유방암 위험 예측 도구인 IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool (Tyrer-Cuzick model, version 8)에서도 과거 조직 검사 유무를 확인하고 있으며, 해당 조직검사 결과를 표시하는 항목에 비정형 증식증과 소엽 상피내암을 포함하고 있다 (11).

따라서 고위험 병변, 특히 비정형 증식증과 소엽 상피내암은 그 자체로 유방암은 아니지만 주요한 고위험 병변으로서 향후 유방암 발병 위험도를 평가할 때 중요한 위험인자인 것이다.

유방암 발병의 위험 인자로서의 고위험 병변에 대한 관리

이러한 고위험 병변을 진단받은 경우 향후 유방암에 대한 정기적인 검진의 필요성은 높을 것이다. 이에 대표적인 진료 지침인 NCCN guideline을 살펴보기로 한다. NCCN guideline에 따르면, 일반적으로 유방암에 대한 정기 검진은 앞서 언급한 유방암 발생 위험도를 예측하는 도구 등을 사용하여, 유방암 발병 위험도를 살펴보고 그에 따라 적절한 검사법을 적절한 기간마다 시행하도록 권하였다. 일반적인 위험도인 경우 25세 이상 40세 미만에서는 1년에서 3년정도 마다 검진 기관을 방문하거나 유방암에 대한 인식을 높이는 수준의 관리가 권고되고, 40세 이상에서는 매년 검진 기관에서 단층촬영술을 이용한 유방촬영술(mammogram with tomosynthesis)을 권하고 있으며, 치밀 유방인 경우 그에 맞는 보조적 검사를 시

행하도록 권하고 있다. 우리나라에서도 건강보험 가입자를 대상으로 시행되는 건강검진에서 주요 암의 조기 발견을 위한 암 검진 항목에 포함되어, 여성의 경우 40세 이상부터 2년마다 유방촬영이 권고되고 있다. 그러나 고위험 병변을 진단받았고 이에 따라 남은 생애 동안 유방암 발병 위험이 20% 이상으로 예측이 되는 경우에는, 고위험 병변을 진단받은 시점부터 6개월에서 12개월 간격으로 검진 기관 방문이 권장된다. 그리고 매년 단층촬영술을 이용한 유방촬영술(mammogram with tomosynthesis)을 시행하도록 권고하며, 유방 MRI 혹은 조영제를 이용한 유방촬영술, 유방초음파 등을 보조적으로 고려할 수도 있다고 하였다 (8).

한편, 고위험 병변인 경우, 유방암 발생 위험을 줄이기 위한 보다 적극적인 예방적 접근이 고려되기도 한다. 이에는 tamoxifen과 같이 항호르몬 제제를 이용하는 경우가 있을 수 있고, 가장 적극적인 경우로는 예방적 유방절제수술을 고려할 수 있는데 (12), 이러한 약물 치료와 수술은 현재 우리나라에서는 건강보험 적용 대상이 아니다. 따라서 현재 유방암이 아니더라도, BRCA1, BRCA2 와 같은 유전성 유방암 관련 유전자에 변이가 있는 경우, 5년간의 예방적 약물 투여나, 적지 않는 비용과 합병증 발생 가능성이 있는 예방적 수술 시행을 쉽게 결정하기 어려운 상황이다. 이러한 점을 고려할 때, 고위험 병변이 있다고 하더라도 그에 따른 유방암 위험도를 근거로 약물 치료나 수술을 시행하기에는 현실적으로 많은 어려움이 있다.

따라서 고위험 병변의 경우에는 유방암 발병 고위험군이라는 고려 하에 최소 1년마다의 유방촬영술을 시행하도록 하고, 필요시 유방초음파, 유방 MRI 혹은 단층촬영술을 이용한 유방촬영술 등을 상황에 맞게 환자와의 상의 하에 결정하여 시행하도록 하는 것을 고려할 수 있다.

결론

영상의학적으로 악성 질환이 의심되는 경우, 조직검사 및 세포검사를 시행하게 되며, 병리학적 결과가 양성 질환이지만 고위험 병변으로 확인된 경우에는 이후 전체 병변을 제거하여 최종 진단을 확인하거나, 향후 유방암 발병 고위험군으로 간주하여 정기적인 추적 검사 및 관찰 계획을 수립하여 환자의 치료 방향이나 관리 방향을 적절하게 정해야 될 수가 있다. 즉, 이러한 고위험 병변의 임상적 의미에 대한 이해를 바탕으로, 임상 현장에서는 조직 검사 결과에 대해 환자에게 설명하고, 그에 따른 적절한 치료 또는 관리 계획을 수립해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. S. Bianchia, S. Cainib, G. Renne, et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): A large multi-institutional study in Italy Breast 2011 Jun;20(3):264-270.
2. Oktay A, et al. Outcomes of high-risk breast lesions diagnosed using image-guided core needle biopsy: results from a multicenter retrospective study. Diagn Interv Radiol. 2023;29(4):579-587.
3. Nerys Dawn Forester a,*, Simon Lowes b, Elizabeth Mitchell et al. High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis Eur J Surg Oncol. 2019 Apr;45(4):519-527.
4. Consensus Guideline on Concordance Assessment of Image-Guided Breast Biopsies and Management of Borderline or High-Risk Lesions. The American Society of Breast Surgeons. Guideline. 2016.
5. S.E. Pinder, A. Shaaban, R. Deb, et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions) Clinical Radiology 2018;73:682-692.
6. Rubio IT, Wyld L, Marotti L. et al., European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP(BWG) and ESSO 2023 Eur J Surg Oncol. 2024 Jan;50(1):107292.
7. Constanze E, Zsuzsanna V, Katrin B, et al. Long-Term Follow-Up of High-Risk Breast Lesions at Vacuum-Assisted Biopsy without Subsequent Surgical Resection. Breast Care 2024;19:62-71.
8. NCCN Guidelines Version 2.2024 Breast Cancer Screening and Diagnosis.
9. The Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) Invasive Breast Cancer Risk Calculator Version 3.0. (<https://tools.bcscc-uccdavis.edu/BC5yearRisk/#/>).
10. Breast Cancer Risk Assessment Tool: Online Calculator (The Gail Model) (<https://bcrisktool.cancer.gov/>).
11. Jonathan Tyrer, Stephen W. Dey and Jack Cuzick, A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors Statist. Med. 2004; 23:1111-1130 (<https://ems-trials.org/riskevaluator/>).
12. NCCN Guidelines Version 2.2024 Breast Cancer Risk Reduction.