Comparison of validation in predicting sentinel and non-sentinel lymph node metastasis by prediction models for axillary lymph node metastasis in breast cancer patients.

Division of Breast and Endocrine Surgery, Hallym University, Collage of Medicine
Sang Hyup Han, Hae Sung Kim, Jun Ho Kim, Youn Ok Lee, Young Ah Lim, Hee Joon Kang, Lee Su Kim

Abstract

Background : It is current practice to perform a completion of axillary lymph node dissection for breast cancer patients with sentinel lymph nodes (SLN) metastasis. But fewer than half will have non-sentinel lymph node (NSLN) metastasis. To predict NSLN metastasis in patients with a positive SLN biopsy, many different methods have been created. We sought to identify criteria for the intraoperative assessment of SLN and NSLN involvement in breast cancer.

Method : We performed 279 SLN biopsies in women with breast cancer between 2005 and 2009. We determined factors associated with SLN metastasis and NSLN using univariate and multivariate logistic regression. This study reviews the MSKCC nomogram for predicting SLN and five NSLN predictive models (three nomograms and two scoring systems) reported in the literature. We compare their predictive probability of SLN metastasis and NSLN involvement with SLN-positive patients. In this study, we calculated cut-off value of sensitivity and specificity.

Results : Tumor size ($p=0.004$) and lymphovascular invasion ($p<0.001$) were associated with SNL metastasis in multivariate analysis. Also lymphovascular invasion ($p=0.007$) was related to NSLN metastasis. We found the MSKCC predictive SLN nomogram underestimated our patients' data. Application of five NSLN predictive models to our data set produced the area under the receiver operator characteristic curves similar to each model

Conclusion : Nomograms and scoring systems developed at other institutions should be carefully used when counseling patients about the risk of nodal disease. To improve accuracy of the predictive models, we should investigate identification of molecular parameters not yet in clinical use.

Key Words : breast cancer, sentinel lymph node, predictor

Correspondence : Lee Su Kim

Division of Breast and Endocrine Surgery, Hallym University, College of Medicine Hallym University Sacred Heart Hospital 896, Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do 431-070, Korea

Tel: +82-31-380-5930 Fax: +82-31-384-0208 E-mail: lskim0503@hallym.ac.kr

Received : September 24, 2012 ; **Accepted :** October 16, 2012

Predictive factors of breast cancer in papillary neplasm was diagnosed by ultrasonogram guided core-biopsy

초음파유도 중심부바늘생검 결과 유두종양 환자에서의 유방암의 예측요소

Department of Surgery, Korea University Guro Hospital
Sung Hoon Lee, Sang Uk Woo, Hye Jung Lee, Woo Young Kim, Jae Bok Lee

고려대학교 이성훈, 우상욱, 이혜정, 김우영, 이재복

초 록

목적 : 유방의 유두상 병변은 양성 종양의 10% 미만이며, 모든 악성종양의 0.5~2%를 차지한다. 중심부바늘생검에서 유방의 유두종양으로 진단된 경우 외과적 절제의 필요성에 있어서는 현재까지 논란이 있다. 이에 중심부바늘생검 결과 유두종양으로 진단되고 절제생검을 시행한 환자에서 유방암의 예측인자를 연구하였다.

대상과 방법 : 2009년 6월부터 2012년 6월까지 고려대학교 구로병원 외과에서 초음파유도하 중심부바늘생검 결과 유두종양과 비정형 유두종으로 진단되고 절제생검을 시행한 97예를 대상으로 하였다. 수술 전 중심부바늘생검과 수술 후 조직병리 소견에서 종양의 특성 및 크기를 분석하였다.

결과 : 97예 모두 여성이었으며 평균 연령은 45.1(16~68)세였다. 최종 조직검사결과 유두종양과 악성종양 환자의 평균 연령의 차이는 없었다. 중심부바늘생검에서 유두종양이었던 71예 중 절제생검의 최종조직검사 결과는 64(90.1%)에는 유두종양, 7(9.9%)에는 비정형 유두종양 및 8(11.0%)에는 악성 종양이었고, 중심부바늘생검 결과 비정형 유두종양인 18예 중 절제생검의 최종조직검사 결과는 유두종양, 비정형 유두종양 및 악성 종양은 7(38.9%)예, 4(22.2%)예 및 7(38.9%)예로 유의한 차이가 있었다($P=0.001$). 증상에서는 중심부바늘생검에서 유두종양인 경우에는 촉진성 종괴에서 유의하게 악성 종양이 많았다($P=0.03$). 초음파 측정 종양의 크기가 1.5cm이상일 때 유의하게 악성 종양이 많았다($P=0.005$). 중심부바늘생검에서 유두종인 경우는 최종조직검사 결과 양성과 악성종

양에서 초음파 측정 종양의 크기에서는 유의한 차이가 없었으나, 절제 후 최종조직 검사에서는 유의한 크기의 차이가 있었다($P=0.19$, 0.002). 중심부바늘생검에서 비정형 유두종양인 경우에는 초음파 측정 종양의 크기와 최종조직 크기에서 모두 유의한 차이가 있었다. ($P=0.003$, 0.019). 중심부바늘생검에서 유두종양인 경우 BIRAD 분류에 의한 분석결과 유의한 차이가 보였으나($P=0.023$), 비정형 유두종양에서는 유의한 차이가 없었다. 다변량 분석에서는 초음파 측정 종양크기가 1.5cm을 초과한 경우에서만 유의한 결과를 보였으며($P=0.45$, OR=2.4 95% CI 0.16-0.95), **결론 :** 중심부바늘생검 결과 비정형 유두종양의 절제생검의 필요성을 본 연구에서 다시 한번 확인 할 수 있었다. 중심부바늘생검에서 조직병리 결과가 유두종양이라도 1.5cm이상이거나 촉진성 병변이거나, 영상의학적 소견과 중심부바늘생검의 결과에 불일치가 있는 경우에는 외과적 절제생검이 필요하다고 생각된다.

중심단어: 유두종양, 유방암, 중심부바늘생검, 절제생검

서 론

유두상 병변은 양성 유방종양의 10% 미만이며, 모든 유방의 악성종양의 0.5~2%를 차지한다.⁽¹⁾ 중심부바늘생검 결과 유두상 병변은 광의의 병리학적인미로 외과적 절제를 시행하였을 때에는 최종 조직병리결과에서 양성, 비정형 및 악성으로 진단될 수 있다. 이러한 중심부바늘생검에 대한 진단의 어려움은 조직의 분절화, 제한된 조직 시료, 표본 오류 또는 다른 비종양성의 유두상 증식의 존재에 의한 것으로 생각된다.⁽²⁾ 또한 유방초음파와 유방촬영의 영상의학적 소견만으로는 악성의 여부에 대한 감별이 어렵다. 건강검진의 증가로 증상이 없는 비촉지성의 유방종양의 진단이

책임저자 : 우상욱

서울시 구로구 구로동8 0번지 고려대학교 구로병원

Tel: 02-2626-3081 Fax: 02-2626-1118 E-mail: uwoo@korea.ac.kr

접수일 : 2012년 9월 24일 ; 게재승인일 : 2012년 10월 16일

증가 하면서, 초음파 유도 중심부바늘생검에 의한 유두종양의 진단도 증가되고 있다.^(3,4) 이형성 유두종양은 악성 종양의 존재 가능성이 외과적 절제가 권고된다.⁽⁵⁻⁷⁾ 이형성 유두종양과는 달리 유두종양의 절제에 있어서는 논란이 있다. 따라서 초음파 유도 하 중심부바늘생검으로 유두종양과 비정형 유두종양으로 진단되고 외과적 절제를 시행한 환자에서 임상양상, 영상의학적 소견 및 조직병리 결과를 분석하여 악성 종양의 예측 요소를 연구하였다.

대상과 방법

2009년 6월부터 2012년 6월까지 OO병원 외과에서 초음파유도 중심부바늘생검 결과 유두종양과 비정형 유두종양으로 진단되고 절제생검을 시행한 97예를 대상으로 하였다. 후향적으로 의무기록을 바탕으로 자료를 수집하여 분석하였다. 중심부바늘생검에서 악성종양과 동반된 유두종양은 제외하였으며, 중심부바늘생검에서 유두종양이 의심되는 소견이었으나 최종적으로 유두종양이 아닌 양성종양으로 진단된 경우는 제외하였다. 중심부바늘생검에서 유두종양이었던 환자와 중심부바늘생검에서 비정형 유두종양이었던 환자를 구분하여 임상양상을 분석하였고, 수술 전 중심부바늘생검과 수술 후 조직병리 소견에서 종양의 특성 및 크기를 비교하였으며, 유방영상의 결과는 Breast Imaging Reporting and Data System(BIRADs)에 기초하여 분류하고 비교 분석하였다.⁽⁸⁾

통계학적 분석

통계학적 자료 분석은 SPSS for win, version 14.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)로 환자의 임상양상과 조직병리적 특성을 Fisher’s exact 방법으로 분석하였으며, 초음파 측정 종양의 크기와 조직병리적 종양의 크기를 독립표본 t 검정방법으로 분석하였다. 다변량 분석은 Cox regression 방법을 이용하여 분석하였다. P < 0.05인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

임상병리적 특징

97예 모두 여성이었으며 평균 연령은 45.1(16~68)세였다. 환자의 증상은 무증상, 촉진성 종괴, 유두 분비물 및 혈성 분비물이 52(53.6%)예, 21(21.6%)예, 7(7.2%)예 및 17(17.5%)예로 증상이 없이 건강검진에서 발견된 환자가 가장 많았다. 초음파 측정 크기와 절제생검 후 종양의 크기는 1.4±0.9cm와 1.1±0.8cm로 유의한 차이가 없었다. BIRADs에 따른 분류는 C3, C4a, C4b 및 C4c가 2(2.1%)예, 70(72.2%)예, 17(17.5%)예 및 8(8.2%)였다. 중심부바

Table 1. Clinico-pathologic characteristics of papillary neoplasm patients were diagnosed by core-biopsy.

Characteristics	Number of patients (%)
Age(year-old)	
mean	45.1
range	16-68
Symptom	
No-symptom	52(53.6)
Palpable mass	21(21.6)
Discharge	7(7.2)
Bloody discharge	17(17.5)
Family history	
Yes	8(8.2)
No	89(91.8)
Multiple lesion	
Yes	69(71.1)
No	28(28.9)
Tumor size(cm)	
Ultrasonogram measured	1.4 ± 0.9
Pathologic	1.1 ± 0.8
BIRADs* category	
C3	2(2.1)
C4a	70(72.2)
C4b	17(17.5)
C4c	8(8.2)
Microcalcification on mammogram	
Yes	24(24.7)
No	73(75.3)
Pathologic results of core biopsy	
Papillary neoplasm	79(81.4)
Atypical papillary neoplasm	18(18.6)
Pathologic results of excisional biopsy	
Papillary neoplasm	71(73.2)
Atypical papillary neoplasm	11(11.3)
Malignancy(including in situ and invasive lesion)	15(15.5)

* Breast Imaging Reporting and Data System

늘생검의 조직병리 결과는 유두종양이 79(81.4%)였고 비정형 유두종양은 18(18.6%)였다. 절제생검의 결과는 유두종양, 비정형 유두종양 및 상피내암과 침윤성 암종을 모두 포함한 악성 종양이 71(73.2%)예, 11(11.3%) 및 15(15.5%)예였다(Table 1). 최종 조직검 사결과 유두종양과 악성종양 환자의 평균 연령의 차이는 없었다. 악성종양 15예 중 13예는 상피내암이고 2예만이 침윤성암이었다.

절제생검 시행 후 최종조직검사결과 악성종양의 예측요소

절제생검을 시행한 최종조직검사에서 유두종양과 악성종양으로 진단된 두 군간에 연령의 차이는 없었다. 종양의 크기는 초음파 측

Table 2. Analysis of risk factors for malignancy after excisional biopsy was performed on papillary and atypical papillary neoplasm patients who diagnosed by core-biopsy.

Characteristics	Permanent pathology Number of patients (%)		
	papilloma	malignancy	P
Age(year-old)	44.7	47.5	.281
Symptom			.132
No-symptom	46	6	
Palpable mass	15	6	
Discharge	5	2	
Bloody discharge	16	1	
Tumor size			
Ultrasonogram measured	1.2	2.1	.001
Pathologic	0.9	1.7	.001
Tumor size measured by ultrasonogram			.005
1.5 ≤	64	6	
1.5 >	18	9	
BIRADs* category			.057
C3	2	0	
C4a	62	8	
C4b	14	3	
C4c	4	4	
Pathologic results of core biopsy			.006
Papillary neoplasm	71	8	
Atypical papillary neoplasm	11	7	
Multiple lesion			.356
Yes	22	6	
No	60	9	
Microcalcification			.191
Yes	18	6	
No	64	9	

*Breast Imaging Reporting and Data System

정과 최종 조직검사에서의 종양의 크기가 모두 악성 종양에서 유의하게 컸다(P=0.001, 0.001). 환자의 증상, 영상의학적 BIRADs 분류 소견에서는 유의한 차이가 없었다. 중심부바늘생검에서 비정형 유두종인 경우 유의하게 악성 종양이 많았다(P=0.006). 다발성 병변과 미세석회화에서는 유의한 차이가 없었다. 초음파 측정 종양의 크기가 1.5cm 이상에서 유의하게 악성 종양이 많았다(P=0.005). (Table 2)

중심부바늘생검의 결과에서 유두종과 비정형 유두종양에 대한 비교 분석

중심부바늘생검에서 유두종양이던 71예에서의 절제생검의 최종조직검사 결과는 64(90.1%)에는 유두종양, 7(9.9%)에는 비정형 유두

종양 및 8(11.0%)에는 악성 종양이었고, 비정형 유두종양인 환자에서 절제생검의 조직검사 결과는 유두종양, 비정형 유두종양 및 악성 종양은 7(38.9%)예, 4(22.2%)예 및 7(38.9%)예로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(P=0.001). 증상에서는 유두종에서 촉진성 종괴인 경우 유의하게 악성 종양이 많으나(P=0.03), 그 밖의 증상들과 비정형 유두종에서 유의한 차이가 없었다. 유두종인 경우는 최종조직검사 결과 양성과 악성종양에서 초음파 측정 종양의 크기에서는 유의한 차이가 없었으나, 절제 후 최종조직 검사에서는 유의한 크기의 차이가 있었다(P=0.19, 0.002). 비정형 유두종양인 경우에서는 초음파 측정 종양의 크기와 최종조직 크기에서 모두 유의한 차이가 있었다(P=0.003, 0.019). BIRADs 분류에 따른 최종조직검사 결과는 중심부바늘생검에서 유두종양인 경우 양성과 악

Table 3. Comparisons of the predictive factors for malignancy between papillary neoplasm and atypical papillary neoplasm were diagnosed by core biopsy.

Characteristics	Papillary neoplasm by core biopsy			Atypical Papillary neoplasm by core biopsy		
	benign	cancer	P	benign	cancer	P
Age(year-old)	44.7	50.4	.096	44.2	44.8	.919
Symptom			.035			.904
No-symptom	42	3		4	3	
Palpable mass	10	4		5	2	
Discharge	4	1		1	1	
Bloody discharge	15	0		1	1	
Tumor size						
Ultrasonogram measured	1.2	1.7	.192	1.3	2.7	.003
Pathologic	0.9	1.6	.020	1.1	1.8	.019
BIRADS* category			.023			1.000
C3	2	0		0	0	
C4a	57	5		5	3	
C4b	10	0		4	3	
C4c	2	3		2	1	
Multiple lesion			.209			.740
Yes	18	4		4	2	
No	53	4		7	5	
Microcalcification			.550			.332
Yes	15	2		3	4	
No	56	6		8	3	

* Breast Imaging Reporting and Data System

성 두군 간에 유의한 차이가 있었으나(P=0.023), 비정형 유두종양에서는 유의한 차이가 없었다.(Table 3)

악성종양에 대한 예측 요소에 대한 다변량 분석

환자의 증상, 영상의학적 결과, 및 가족력에서는 유의한 결과를 보이지 않았으며, 초음파 측정 종양크기가 1.5cm 이상에서만 유의한 결과를 보였다(P=0.045, OR=2.4 95% CI=0.16–0.95).

고 찰

Rosen등⁽⁴⁾은 유두종양에서 초음파 유도 중심생검 후 외과적 절제 없이 2년간 관찰하여 악성종양에 대한 음성 예측도를 93%로 보고하며 이형성 세포가 없는 유두종양은 외과적 절제 없이 영상학적인 관찰로 충분하다고 하였다. 반면에 중심조직검사에서 비정형 세포가 없는 유두종양을 외과적 절제를 시행하였을 때 7.7~14%에서 이형성 유두종양으로 진단되었으며 3~10%는 상피내암으로 1~10%에서는 침윤성 유방암으로 진단되었다.^(9–12) 본 연구에서도 중심부바늘생검 결과로 유두종양과 비정형 유두종양에서 절제생검을 시행한 경우 15.5%에서 악성종양이었으며,

유두종양에서는 11.0%와 비정형 유두종양에서는 38.9%에서 절제생검결과 악성종양으로 진단되어, 비정형 유두종에서 통계적으로 유의하게 악성 종양이 많았다(P=0.001). 중심부바늘생검 결과가 비정형 유두종양인 경우에서 절제생검의 상대적인 필요성을 확인할 수 있었으나, 중심부바늘생검 결과 유두종인 경우에도 11%의 악성 종양인 결과로 절제생검의 필요성을 배제할 수는 없다고 생각된다. 본 연구 결과에서는 최종 조직검사의 종양 크기의 유의한 차이와 다르게 중심부바늘생검에서 유두종양인 경우 초음파측정 종양의 크기가 유두종양과 악성 종양간에 차이를 보이지 못하였다. 중심부바늘생검에서 유두종양인 경우 BIRADs 분류에 의한 결과에서 유의한 악성종양의 차이가 있었다(P=0.023). 다른 연구에서도 중심부바늘생검의 결과와 BIRADs 분류의 불일치가 1.8%에서 있었으며 절제생검을 통해 32.1%에서 악성종양을 진단하였다.⁽¹³⁾ 유두종양에서 1cm이상인 경우 악성 종양이 유의하게 많았던 것으로 보고한 경우도 있으나,⁽¹⁴⁾ 본 연구에서는 초음파 측정 종양의 크기가 1.5cm이상에서 유의한 결과를 보였다(P=0.45, OR=2.4 95% CI=0.16–0.95). 단일 유두관내 유두종양은 전구암 병변이 아니라고 생각되어지며, 다발성 유두종양은 유

방암의 위험성을 높이는 것으로 보고하기도 한다.⁽¹⁵⁾ 그러나 본 연구에서는 다발성과의 유의한 결과를 찾지 못했다. 환자의 임상 증상 중 혈성 분비물에 있는 경우 악성종양의 가능성이 유의하게 높다는 보고가 있으나⁽¹⁴⁾ 혈성 분비물은 악성종양의 양성 예측율에 있어 10%이하의 결과를 보인다는 연구도 있다.⁽¹⁶⁾ 본 연구에서도 혈성 분비물과의 유의한 관계를 찾지 못했다. 유두종에서 임상 증상 중 촉진성 병변에서 유의한 결과를 보인 것은 상대적으로 악성종양이 큰 것에서 기인한 것으로 생각된다.

결 론

중심부바늘생검 결과 비정형 유두종양의 절제생검의 필요성을 본 연구에서 다시 한번 확인 할 수 있었다. 중심부바늘생검에서 조직병리 결과가 유두종양이라도 1.5cm이상이거나 촉진성 병변이거나, 영상의학적 소견과 중심부바늘생검의 결과에 불일치가 있는 경우에는 외과적 절제생검이 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

1. Masood S, Loya A, Khalbuss W. Is core needle biopsy superior to fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of papillary breast lesions? Diagn Cytopathol 2003;28:329-34.
2. Arora N, Hill C, Hoda SA, Rosenblatt R, Pigalarga R, Tousimis EA. Clinicopathologic features of papillary lesions on core needle biopsy of the breast predictive of malignancy. Am J Surg 2007;194:444-9.
3. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? Am J Surg Pathol 2002;26:1095-110.
4. Rosen EL, Bentley RC, Baker JA, Soo MS. Imaging-guided core needle biopsy of papillary lesions of the breast. AJR Am J Roentgenol 2002;179:1185-92.
5. Irfan K, Brem RF. Surgical and mammographic follow-up of papillary lesions and atypical lobular hyperplasia diagnosed with stereotactic vacuum-assisted biopsy. Breast J 2002;8:230-3.

6. MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. Virchows Arch 2003;443:609-17.
7. Kil WH, Cho EY, Kim JH, Nam SJ, Yang JH. Is surgical excision necessary in benign papillary lesions initially diagnosed at core biopsy? Breast 2008;17:258-62.
8. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. Eur J Radiol 2007;61:192-4.
9. Rizzo M, Linebarger J, Lowe MC, Pan L, Gabram SG, Vasquez L, et al. Management of papillary breast lesions diagnosed on core-needle biopsy: clinical pathologic and radiologic analysis of 276 cases with surgical follow-up. J Am Coll Surg 2012;214:280-7.
10. Cheng TY, Chen CM, Lee MY, Lin KJ, Hung CF, Yang PS, et al. Risk factors associated with conversion from nonmalignant to malignant diagnosis after surgical excision of breast papillary lesions. Ann Surg Oncol 2009;16:3375-9.
11. Skandarajah AR, Field L, Yuen Larn Mou A, Buchanan M, Evans J, Hart S, et al. Benign papilloma on core biopsy requires surgical excision. Ann Surg Oncol 2008;15:2272-7.
12. Jaffer S, Nagi C, Bleiweiss IJ. Excision is indicated for intraductal papilloma of the breast diagnosed on core needle biopsy. Cancer 2009;115:2837-43.
13. Joulaee A, Kalantari M, Kadivar M, Joulaee S, Bahrani N, Mangual M, et al. Trucut biopsy of breast lesions: the first step toward international standards in developing countries. Eur J Cancer 2012;48:648-54.
14. Ha MH LJ, Lee SG, Son GS, Lee ES, Bae JW. A study regarding predictive factors for malignancy of papillary lesions on core needle biopsy of the breast J Breast Cancer 2010;13:398-402.
15. Sartorius OW, Smith HS, Morris P, Benedict D, Friesen L. Cytologic evaluation of breast fluid in the detection of breast disease. J Natl Cancer Inst 1977;59:1073-80.
16. Ambrogetti D, Berni D, Catarzi S, Ciatto S. [The role of ductal galactography in the differential diagnosis of breast carcinoma]. Radiol Med 1996;91:198-201.