



Early Recurrence of Breast Cancer after the Primary Treatment: Analysis of Clinicopathological and Radiological Predictive Factors

유방암 일차치료 후 조기 재발: 임상병리학적 및 영상의학적 예측인자 분석

Sun Geun Yun, MD¹ , Yeong Yi An, MD^{1*} ,
 Sung Hun Kim, MD² , Bong Joo Kang, MD² 

¹Department of Radiology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

²Department of Radiology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose To evaluate the value of clinicopathologic factors and imaging features of primary breast cancer in predicting early recurrence after the primary treatment.

Materials and Methods We enrolled 480 patients who had been followed-up after breast-conserving surgery and adjuvant therapy from January 2010 to December 2014 at our hospital. Early recurrence was defined as recurrence within 3 years after completion of primary treatment, and univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to determine the clinicopathologic and imaging predictive factors of early recurrence.

Results In the univariate analysis, among the clinicopathologic factors, advanced stage ($p = 0.021$), high histologic grade ($p < 0.001$), estrogen receptor negative ($p = 0.002$), high Ki-67 proliferation index ($p = 0.017$), and triple-negative breast cancer ($p = 0.019$), and among the imaging features, multifocality ($p < 0.001$), vessels in the rim on Doppler ultrasonography (US) ($p = 0.012$), and rim enhancement ($p < 0.001$) on magnetic resonance imaging of the breast were significantly associated with early recurrence. In the multivariate analysis, advanced stage [odds ratio (OR) = 3.47; 95% confidence interval (CI) 1.12–10.73; $p = 0.031$] and vessels in the rim on Doppler US (OR = 3.32; 95% CI 1.38–8.02; $p = 0.008$) were the independent predictive factors of early recurrence.

Conclusion Vascular findings in the rim of the primary breast cancer on Doppler US before treatment is a radiologic independent predictive factor of early recurrence after the primary treatment.

Index terms Breast Neoplasms; Ultrasonography; Doppler Ultrasound; Recurrence

Received May 24, 2019
 Revised August 1, 2019
 Accepted August 12, 2019

*Corresponding author

Yeong Yi An, MD
 Department of Radiology,
 St. Vincent's Hospital,
 College of Medicine,
 The Catholic University of Korea,
 93 Jungbu-daero, Paldal-gu,
 Suwon 16247, Korea.

Tel 82-31-249-8495

Fax 82-31-247-5713

E-mail didi97@catholic.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Sun Geun Yun 

<https://orcid.org/0000-0003-0894-0024>

Yeong Yi An 

<https://orcid.org/0000-0003-0905-8498>

Sung Hun Kim 

<https://orcid.org/0000-0003-4478-9720>

Bong Joo Kang 

<https://orcid.org/0000-0002-5991-6035>

서론

유방암은 전 세계 여성에서 가장 흔한 암 중 하나이며 암으로 인한 사망의 주요한 원인을 차지한다(1). 우리나라에서도 전체 여성 암 중 두 번째로 흔한 암이며 유방암 발생 증가에 따라 사망률도 지속해서 증가하는 추세이다(2, 3). 최근 검진을 통한 유방암의 조기 진단과 일차치료의 발달로 인해 유방암의 생존율이 향상되었다(4, 5). 따라서 유방암 생존자들이 증가함에 따라 적절한 추적관찰을 통한 재발감시가 매우 중요해졌다. 유방암은 비교적 예후가 좋은 암으로 알려져 있음에도 불구하고 20~30%가 재발하는 것으로 알려져 있으며 동측 유방의 재발뿐 아니라 반대편 유방암의 위험도도 증가한다(6-9). 대부분의 유방암 재발은 치료 후 2~3년 이내에 주로 나타나는데(10, 11) 초기에 유방암이 재발하는 환자군의 평균 생존율이 더 짧고 나쁜 예후를 보인다(12-14). 만약 유방암 일차치료 후에 환자들의 조기 재발 위험도를 예측할 수 있다면, 조기 재발의 가능성이 높은 환자들에서 적절한 추적관찰과 재발감시를 통해 재발을 조기에 진단하고 치료함으로써 예후 향상에 기여할 수 있을 뿐 아니라(14-16), 조기 재발의 위험이 낮은 환자들에서는 불필요한 추적검사를 줄일 수 있을 것이다. 그러나 현재까지 조기 재발과 관련된 임상병리학적 예후인자에 대한 선행 연구(12, 13, 17-19)들은 있었으나 영상의학적 소견에 대한 연구는 부족한 실정이다(20). 따라서 이 연구에서는 유방암 일차치료 후 조기 재발을 예측할 수 있는 임상병리학적 예후인자 및 원발암의 영상의학적 특징이 있는지 알아보려고 하였다.

대상과 방법

연구 대상 선정 및 자료조사

이 연구는 후향적 연구로 본원 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며 동의서는 면제되었다(VC19RESI0061). 2010년 1월부터 2014년 12월까지 본원에서 유방암으로 진단받고 일차치료로 유방 보존 수술 및 보조치료요법을 받은 후, 3년 이상의 추적관찰을 받은 691명의 환자 중, 진단 당시에 양측성 유방암이 있었던 환자($n=6$) 및 원격전이가 있었던 환자($n=37$), 치료 전 항암화학요법을 받은 환자($n=45$), 수술 전 영상검사를 시행하기 전에 절제생검을 받은 환자($n=56$) 및 추적 소실된 환자($n=51$)를 제외한 총 496명을 일차적으로 선정하였다. 이 중 치료 후 6개월 이내에 재발이 있었던 환자($n=4$)는 잔류 암(residual tumor)의 가능성이 있어 제외하고, 유방암의 재발이 치료 후 2~3년 사이에 가장 흔하다고 알려져 있어(10, 11) 3년을 기준으로 조기 재발과 후기 재발 환자로 분류하고, 후기 재발 환자($n=12$)를 제외하여, 최종적으로 총 480명의 환자가 연구 대상에 선정되었다(연령 분포: 20~83세, 평균 연령: 51.8세).

유방 보존 수술 후 보조치료요법은 다음과 같이 시행 받았다. 수술 후 최종 병리학적 병기와 임상병리학적 예후인자들을 고려하여, 임상 의사의 결정에 따라 보조항암화학요법을 시행한 후에, 유방암의 동측 전유방(whole breast) 방사선치료와 함께 원발병소 부위에 추가 집중방사선(boost irradiation) 치료를 병행하였다. 또한 호르몬 수용체 양성 환자들은 환자들의 폐경 상태에 따라 약제를 결정하여 최소 5년 이상의 보조호르몬요법을 시행 받았으며, human epidermal growth

factor receptor-2 (이하 HER2) 수용체 양성 환자들은 1년 동안 3주 간격으로 trastuzumab 치료를 받았다.

총 480명의 대상 환자들 중 33명(6.9%)이 수술 후 3년 이내에 재발한 조기 재발 환자군(평균 재발 기간: 17.5개월)이었고, 나머지 447명(93.1%)은 재발하지 않은 환자군이었으며, 이들을 대조군으로 정하였다. 의무기록을 이용하여 두 군의 나이, 원발암의 임상 특징 및 병리학적 예후인자, 조기 재발 환자군의 재발 부위와 수술 후 재발이 진단된 기간 및 재발을 진단한 방법을 기록하였다. 수술 전후 영상의학적 검사는 유방 내 병변 진단을 위해 유방촬영술, 유방초음파 및 유방자기공명영상을 시행하였고, 본원의 추적관찰 지침에 따라 수술 후 첫 2년간은 6개월마다 그 이후는 1년마다 추적검사를 하였다. 원격전이 평가를 위해서 흉부 단순 촬영(chest plain radiograph), 흉부 컴퓨터단층촬영(chest computer tomography), 뼈 스캔(bone scan), 및 전신 fluorine-18 fludeoxyglucose (이하 ^{18}F -FDG) 양전자방출단층촬영(whole-body ^{18}F -FDG PET/CT)을 시행하였다. 본 연구에서 재발암은 국소구역재발, 반대편 유방암과 원격전이로 분류하여 포함시켰다. 국소구역재발 중에서 국소재발은 유방암의 일차치료 후 동측 유방에 암이 다시 발생하는 경우로, 구역재발은 동측 액와림프절, 쇄골 상부나 하부림프절, 내유방림프절 등에 암이 재발하는 경우로 정의하였다.

영상 획득과 해석

고식적 영상검사: 유방촬영술과 유방초음파

총 452명의 환자에서 유방촬영술이 시행되었다. 유방촬영술은 LoradSelenia (Hologic; Bedford, MA, USA) 장비를 사용하여 상하위 촬영(CC view)과 내외사위 촬영(MLO view)을 시행하였다.

총 480명의 환자에서 유방초음파가 시행되었다. 초음파는 IU22 (Phillips Ultrasound; Bothell, WA, USA) 장비의 7~15 MHz 선형 탐촉자와 ACUSON S2000 (Siemens Medical Solutions; Mountain View, CA, USA) 장비의 6~18 MHz 선형 탐촉자를 이용하여 검사하였다.

유방자기공명영상

수술 전 총 141명의 환자에서 유방자기공명영상이 시행되었다. 자기공명영상은 3.0-Tesla 자기공명영상 촬영기(Verio; Siemens Health Care, Erlangen, Germany)와 유방 전용 코일을 사용하여 엎드린 자세에서 양측 유방의 영상을 얻었다. 이용된 자기공명영상의 펄스 연쇄(pulse sequence)와 파라미터들은 다음과 같다. T2 강조 축상면 영상(axial T2 weighted image), 확산 강조 영상(diffusion weighted image) 및 지방 억제 후 T1 강조 축상면 영상(T1-weighted 3D VIBE, repetition time/echo time: 4.4/1.7 ms, flip angle: 10, 1.2 mm slice thickness with no gap, acquisition time: 60s)을 얻었으며, 역동적 조영증강 자기공명영상은 조영제 0.1 mmol/kg gadopentetate dimeglumine (Dotarem; Guerbet, Roissy, France)을 주입 후 연속적으로 7, 67, 127, 187, 247, 367초 후에 6번의 영상을 얻었다. 후처리 과정을 통해 감산 영상(subtraction image)과 다평면 재구성(multiplanar reconstruction) 하여 시상 입체 영상 및 최대 강조 투사 영상(maxi-

mal intensity projection)을 얻었다.

영상검사의 해석

환자의 병리 결과를 모르는 상태에서 각각의 영상검사에서 보이는 원발암의 형태학적 특성을 Breast Imaging Reporting and Data System lexicon 5판을 참고하여 분석하였다(21). 10년 이상의 경험이 있는 유방 영상 전문의와 한 명의 영상의학과 전공의가 분석하였으며, 차이가 있는 경우 토론 뒤에 합의 후 결론을 내었다. 유방촬영술에서 유방의 밀도와 병변 형태의 종류를 기록하였고, 유방초음파에서는 병변 형태의 종류, 종괴의 모양 및 경계, 후방음향양상(posterior acoustic feature)과 혈관분포상태(vascularity)를 기록하였다. 유방자기공명영상에서는 유방의 배경실질조영증강(background parenchymal enhancement), 병변 형태의 종류, 종괴의 모양, 경계, 및 테두리 조영증강양상과, 비종괴 조영증강의 분포 및 내부조영양상을 기록하였으며, 원발암 병변의 역동성 조영증강 그래프를 분석하였다. 또한 각각의 환자에서 시행한 영상검사를 종합하여 원발암의 다초점성(multifocality) 여부를 기록하였는데, 동측 유방에 2종류 이상의 영상검사에서 관찰되는 2개 이상의 유방암 병소들이 존재할 때를 다초점성으로 정의하였다.

임상병리학적 예후인자 분석

병리 검사 결과를 이용하여 종양의 조직학적 유형, 병기, 조직학적 분화도, 액와림프절 전이, 혈관 침윤, 신경 주위 침윤, 임파선 침윤, estrogen (이하 ER) 수용체, progesterone (이하 PR) 수용체, HER2, Ki-67의 발현을 각각 기록하였다. ER 수용체, PR 수용체, HER2 발현은 면역조직화학법을 통하여 분석하였고 ER 수용체와 PR 수용체는 Allred score를 사용하여 비율 점수(proportion score)와 면역 강도 점수(immune intensity score)를 합하여 3점 이상인 경우에 양성으로 정의하였다. HER2 염색 강도(HER2 staining intensity)를 3+는 양성으로 0과 1+는 음성으로 간주하였으며 2+의 경우 Fluorescence *in situ* hybridization (이하 FISH) 분석에서 양성이면 HER2 양성으로 FISH에서 음성이면 HER2 음성으로 정의하였다. Ki-67의 발현은 14% 미만과 14% 이상인 군으로 분류하였다. 유방암의 분자표현형 분류는 면역조직화학 표지자를 이용하여 다음과 같이 4가지 주요 아형으로 분류하였다; Luminal A (ER+, HER2-, Ki-67 < 14%), Luminal B (ER+, HER2-, Ki-67 \geq 14% or ER+, HER2+), HER2 유형(ER-, PR-, HER2+), 삼중음성유방암(triple-negative breast cancer) (ER-, PR-, HER2-).

통계학적 분석

조기 재발에 영향을 미치는 임상병리학적 예후인자와 영상 특징을 알아보기 위해 exact logistic regression을 이용한 단변량 분석을 통해 교차비(odds ratio; 이하 OR)를 구했다. 단변량 분석에서 p 값이 0.05 미만인 인자들을 통계적으로 유의한 것으로 보고, 이 중 조기 재발과 독립적 연관성을 지닌 인자를 알아보기 위해 로지스틱 회귀 분석을 이용한 다변량 분석을 시행하였다. 이때, 단변량 분석에서 유의했던 인자들 중에서 유방암의 분자 아형은 ER 수용체와 다중공선성(multicollinearity)이 있을 뿐 아니라, 단변량 분석에서 유의하지 않았던 PR 및 HER2 수용체를 포함하고

있으므로 다변량 분석에 포함시키지 않았으며, 분석에 포함된 인자들 중 분산 팽창 인수(variance inflation factor) 값이 10을 넘는 인자가 없어 다변량 분석에 다중공선성 문제가 없음을 확인하였다. 다변량 분석에서 p 값이 0.05 미만인 인자들을 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 추가적으로 조기 재발군에서 유방암 분자 아형에 따라 재발암이 진단되기까지 걸린 평균 기간에 차이가 있는지 Kruskal-Wallis test를 통해 분석하였다. 모든 통계적 분석은 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하여 시행되었다.

결과

전체 480명 환자의 평균 추적관찰 기간은 61개월(범위: 37~84개월)이었고, 33명(6.9%)의 조기 재발군에서 국소재발이 16예(48.5%)로 가장 많았고, 원격전이 7예(21.2%), 반대편 유방암 6예(18.2%), 구역재발 4예(12.1%) 순이었다. 조기 재발군 전체 환자의 유방암 일차치료 후 재발암이 진단되기까지 걸린 평균 기간은 17.5개월(범위: 7~36개월)이었고, 유방암 분자 아형에 따라서는 각각 luminal 유형이 15.5개월, HER2 유형 21.1개월, 삼중음성유방암이 16.9개월이었으며 이들 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다($p > 0.05$).

전체 480명의 환자들 중 40세 이상 환자가 429명(89.4%)이고 40세 미만 환자가 51명(10.6%)이었으며, 병리학적 병기가 1기인 경우는 284명(59.2%), 2기인 경우 161명(33.5%), 3기인 경우는 35명(7.3%)이었다. 액와림프절 전이가 발견된 경우는 122명(25.4%)이었고, 조직학적 분화도는 357명(74.4%)이 저등급(grade I/II)이고 123명(25.6%)이 고등급(grade III)이었다. Ki-67 발현이 14% 미만인 환자는 150명(31.2%)이고 14% 이상인 환자는 330명(68.8%)이었으며, 가장 흔한 분자 아형은 luminal 유형(67.7%)이었고, 다음으로 삼중음성유방암(22.7%), HER2 유형(9.6%) 순이었다(Table 1).

조기 재발과 관련된 임상병리학적 예후인자가 있는지 분석하였다(Table 1). 단변량 분석에서 원발암의 높은 종양 병기[OR = 4.23, 95% confidence interval (이하 CI) 1.24~13.24, $p = 0.021$], 고등급 조직학적 분화도(OR = 3.90, 95% CI 1.79~8.62, $p < 0.001$), ER 수용체 음성(OR = 3.29, 95% CI 1.50~7.19, $p = 0.002$), Ki-67의 과발현(OR = 3.51, 95% CI 1.20~14.00, $p = 0.017$)과 삼중음성유방암(OR = 2.79, 95% CI 1.18~6.54, $p = 0.019$)이 조기 재발과 유의한 연관성이 있었다.

영상의학 검사에서 보이는 원발암의 특성 중 조기 재발과 관련이 있는 예후인자가 있는지 분석하였다(Table 2). 단변량 분석에서 도플러 초음파 검사에서 원발암의 테두리 혈류(OR = 3.31, 95% CI 1.28~8.40, $p = 0.012$) 소견과 모든 영상검사를 종합하여 평가한 유방암의 다초점성 소견(OR =

Table 1. Univariate Analysis of Clinicopathologic Factors between the Early- and No-Recurrence Groups

Characteristics	Total (n = 480)	No Recurrence (n = 447)	Early Recurrence (n = 33)	OR (95% CI)	p-Value
Age (mean ± SD)	51.81 ± 9.52	51.55 ± 9.37	53.64 ± 11.57		
Age (years)					
< 40	51 (10.6)	44 (9.8)	7 (21.2)	1 (reference)	
≥ 40	429 (89.4)	403 (90.2)	26 (78.8)	0.41 (0.16~1.17)	0.097

Table 1. Univariate Analysis of Clinicopathologic Factors between the Early- and No-Recurrence Groups (Continued)

Characteristics	Total (n = 480)	No Recurrence (n = 447)	Early Recurrence (n = 33)	OR (95% CI)	p-Value
Pathology					
IDC, NOS	397 (82.7)	370 (82.8)	27 (81.8)	1 (reference)	
ILC	23 (4.8)	23 (5.1)	0 (0)	0.43 (0.00–2.02)	0.416
Others	60 (12.5)	54 (12.1)	6 (18.2)	1.52 (0.49–3.99)	0.510
TNM stage					
Stage I	284 (59.2)	271 (60.6)	13 (39.4)	1 (reference)	
Stage II	161 (33.5)	147 (32.9)	14 (42.4)	1.98 (0.84–4.72)	0.127
Stage III	35 (7.3)	29 (6.5)	6 (18.2)	4.23 (1.24–13.24)	0.021
Axillary lymph node metastasis					
Negative	358 (74.6)	336 (75.2)	22 (66.7)	1 (reference)	
Positive	122 (25.4)	111 (24.8)	11 (33.3)	1.51 (0.64–3.38)	0.378
Histologic grade					
Grade I/II	357 (74.4)	342 (76.5)	15 (45.4)	1 (reference)	
Grade III	123 (25.6)	105 (23.5)	18 (54.6)	3.90 (1.79–8.62)	<0.001
Lymphovascular invasion					
Negative	373 (77.7)	352 (78.8)	21 (63.6)	1 (reference)	
Positive	107 (22.3)	95 (21.2)	12 (36.4)	2.11 (0.91–4.69)	0.082
Perineural invasion					
Negative	449 (93.5)	416 (93.1)	33 (100)	1 (reference)	
Positive	31 (6.5)	31 (6.9)	0 (0)	0.29 (0.00–1.34)	0.204
Vascular invasion					
Negative	477 (99.4)	445 (99.5)	32 (97.0)	1 (reference)	
Positive	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (3.0)	6.89 (0.11–135.72)	0.386
ER					
Positive	354 (73.8)	338 (75.6)	16 (48.5)	1 (reference)	
Negative	126 (26.2)	109 (24.4)	17 (51.5)	3.29 (1.50–7.19)	0.002
PR					
Positive	272 (56.7)	259 (57.9)	13 (39.4)	1 (reference)	
Negative	208 (43.3)	188 (42.1)	20 (60.6)	2.48 (0.97–4.76)	0.059
HER2					
Negative	364 (75.8)	339 (75.8)	25 (75.8)	1 (reference)	
Positive	116 (24.2)	108 (24.2)	8 (24.2)	1.00 (0.38–2.38)	>0.999
p53					
Negative	340 (70.8)	322 (72.0)	18 (54.5)	1 (reference)	
Positive	140 (29.2)	125 (28.0)	15 (45.5)	2.14 (0.97–4.66)	0.059
Subtype					
Luminal	325 (67.7)	310 (69.3)	15 (45.4)	1 (reference)	
HER2 enriched	46 (9.6)	41 (9.2)	5 (15.2)	2.51 (0.60–7.77)	0.173
Triple negative	109 (22.7)	96 (21.5)	13 (39.4)	2.79 (1.18–6.54)	0.019
Ki-67 (%)					
Low (< 14)	150 (31.2)	146 (32.7)	4 (12.1)	1 (reference)	
High (≥ 14)	330 (68.8)	301 (67.3)	29 (87.9)	3.51 (1.20–14.00)	0.017

CI = confidence interval, ER = estrogen receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor-2, IDC = invasive ductal carcinoma, ILC = invasive lobular carcinoma, NOS = not otherwise specified, OR = odds ratio, PR = progesterone receptor, SD = standard deviation

Table 2. Univariate Analysis of Imaging Features between the Early- and No-Recurrence Groups

Modality	Characteristics	No Recurrence (n = 447)	Early Recurrence (n = 33)	OR (95% CI)	p-Value
Multifocality on different modalities (MG, US, MRI)	Single	372 (83.2)	18 (54.5)	1 (reference)	
	Multifocal	74 (16.6)	15 (45.5)	4.17 (1.87–9.22)	< 0.001
	NA	1 (0.2)	0 (0)		
Mammography findings	Breast composition				
	Fatty	81 (18.1)	9 (27.3)	1 (reference)	
	Dense	340 (76.1)	22 (66.7)	0.58 (0.25–1.49)	0.279
	NA	26 (5.8)	2 (6.0)		
	Lesion type				
	Negative (normal)	2 (0.4)	0 (0)	1 (reference)	
	Mass with/without calcification	395 (88.4)	29 (88.0)	0.18 (0.02–infinity)	> 0.999
	Calcification only	24 (5.4)	2 (6.0)	0.18 (0.02–infinity)	> 0.999
	NA	26 (5.8)	2 (6.0)		
	Lesion type				
	Negative (normal)	6 (1.3)	0 (0)	1 (reference)	
	Mass with/without calcification	428 (95.8)	32 (97.0)	0.60 (0.11–infinity)	> 0.999
	Intraductal calcification	13 (2.9)	1 (3.0)	0.43 (0.02–infinity)	> 0.999
	Mass shape				
Oval/round	35 (8.1)	6 (18.7)	1 (reference)		
Irregular	393 (90.5)	26 (81.3)	0.39 (0.14–1.23)	0.108	
NA	6 (1.4)	0 (0)			
Mass margin					
Circumscribed	25 (5.6)	4 (12.1)	1 (reference)		
Spiculated/indistinct	356 (79.6)	26 (78.8)	0.46 (0.14–1.94)	0.302	
Microlobulated	60 (13.4)	3 (9.1)	0.32 (0.04–2.02)	0.276	
NA	6 (1.4)	0 (0)			
Posterior acoustic feature					
No	339 (75.9)	22 (66.7)	1 (reference)		
Shadowing	33 (7.4)	2 (6.0)	0.93 (0.10–4.09)	> 0.999	
Enhancement	69 (15.4)	9 (27.3)	2.01 (0.78–4.77)	0.155	
NA	6 (1.3)	0 (0)			
Vascularity type					
Absent	271 (60.6)	13 (39.4)	1 (reference)		
Internal vascularity	101 (22.6)	9 (27.3)	1.85 (0.68–4.86)	0.252	
Vessels in rim	69 (15.5)	11 (33.3)	3.31 (1.28–8.40)	0.012	
NA	6 (1.3)	0 (0)			
BI-RADS on conventional images (MG, US)	BI-RADS C1–3	9 (2.0)	0 (0)	1 (reference)	
	BI-RADS C4	123 (27.5)	12 (36.4)	1.18 (0.22–infinity)	0.893
	BI-RADS C5	314 (70.3)	21 (63.6)	0.82 (0.16–infinity)	> 0.999
	NA	1 (0.2)	0 (0)		

Table 2. Univariate Analysis of Imaging Features between the Early- and No-Recurrence Groups (Continued)

Modality	Characteristics	No Recurrence (n = 447)	Early Recurrence (n = 33)	OR (95% CI)	p-Value
MRI findings	Preoperative MRI evaluation				
	Not underwent	319 (71.4)	20 (60.6)		
	Underwent	128 (28.6)	13 (39.4)		
	BPE				
	Minimal/mild	106 (82.8)	10 (76.9)	1 (reference)	
	Moderate/marked	22 (17.2)	3 (23.1)	1.44 (0.24–6.24)	0.829
	Lesion type				
	Mass	115 (89.8)	12 (92.3)	1 (reference)	
	NME	13 (10.2)	1 (7.7)	0.74 (0.02–5.82)	> 0.999
	Mass shape				
	Oval/round	21 (18.3)	2 (16.7)	1 (reference)	
	Irregular	94 (81.7)	10 (83.3)	1.12 (0.21–11.22)	> 0.999
	Mass margin				
	Circumscribed	15 (13.0)	2 (16.7)	1 (reference)	
	Irregular/spiculated	100 (87.0)	10 (83.3)	0.75 (0.14–7.72)	0.998
	Rim enhancement of mass				
	No rim	114 (99.1)	8 (66.7)	1 (reference)	
	Rim	1 (0.9)	4 (33.3)	52.24 (4.54–> 999.9)	< 0.001
	NME distribution				
	Focal	2 (15.4)	0 (0)	1 (reference)	
	Linear/segmental	8 (61.5)	1 (100)	0.22 (0.012–infinity)	> 0.999
	Regional	3 (23.1)	0 (0)		
	NME enhancement type				
Heterogeneous	3 (23.1)	1 (100)	1 (reference)		
Clumped	10 (76.9)	0 (0)	0.40 (0–7.60)	0.571	
Kinetics					
Type I/II (persistent/plateau)	46 (35.9)	4 (30.8)	1 (reference)		
Type III (washout)	82 (64.1)	9 (69.2)	1.26 (0.33–5.92)	0.967	

BI-RADS = breast imaging-reporting and data system, BPE = background parenchymal enhancement, CI = confidence interval, MG = mammography, NA = not available, NME = non-mass enhancement, OR = odds ratio, US = ultrasonography

4.17, 95% CI 1.87~9.22, $p < 0.001$)이 조기 재발과 유의한 연관성을 보였다. 또한 자기공명영상 검사에서 원발암의 테두리 조영증강(OR = 52.24, 95% CI 4.54~> 999.9, $p < 0.001$)이 조기 재발과 연관성을 보였다.

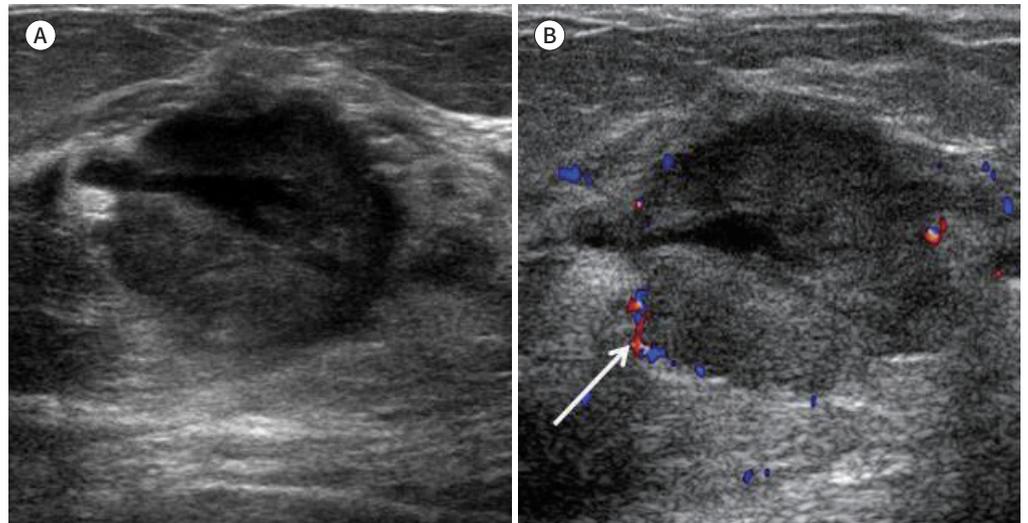
다변량 분석에서 임상병리학적 예후인자 중 원발암의 높은 종양 병기(OR = 3.47, 95% CI 1.12~10.73, $p = 0.031$)와, 영상검사 소견 중 도플러 초음파 검사에서 유방암의 테두리 혈류(OR = 3.32, 95% CI 1.38~8.02, $p = 0.008$) 소견만이 조기 재발과 연관성을 보이는 독립적인 예측인자였다(Fig. 1). 그 외 다변량 분석에서 통계적으로 의의가 있었던 임상병리학적 예후인자와 영상 소견은 다변량 분석에서는 조기 재발군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 위험도의 차이가 없었다(Table 3).

Fig. 1. A 54-year-old woman underwent breast-conserving surgery for invasive ductal carcinoma, not otherwise specified, in stage pT2N0M0. She was diagnosed with recurrent cancer in the ipsilateral axillary lymph nodes (regional recurrence) 24 months after completion of the primary treatment (early recurrence). Histopathologic characteristics of the primary breast cancer were: intermediate histologic grade, ER positive, PR positive, HER2 negative, LI positive, PNI negative, VI negative, p53 positive, Ki-67 \geq 14%, and the luminal B subtype.

A. Preoperative ultrasonography shows a 2.3-cm irregular, heterogeneous mass with partially indistinct margin.

B. The mass shows some blood vessels in a part of the rim on color Doppler ultrasonography, known as “vessel in rim.”

ER = estrogen receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, LI = lymphovascular invasion, PNI = perineural invasion, PR = progesterone receptor, VI = vascular invasion



고찰

유방암 일차치료 후 모든 환자에서 동일한 추적검사를 하는 것이 아니라 각각의 예후인자에 따라 재발 위험도(risk stratification)를 분류하고 이에 따른 재발감시가 필요하다는 의견이 최근에 제기되고 있다. 유방암 재발의 70%가 치료 후 3년 이내에 발견되며(10, 11) 조기 재발이 있었던 환자들의 생존율이 낮고 나쁜 예후를 보인다는 점을 고려한다면(12-14), 조기 재발암의 위험이 높은 환자들을 예측하여 적절한 감시를 하는 것은 중요하며 조기 진단 및 치료를 통해 결국 환자들의 생존율 개선에 높은 잠재적 가능성이 있을 것이다. 또한 조기 재발의 위험이 낮은 환자들에서 불필요한 추적검사의 빈도를 줄이고 의료 비용 절감도 기대할 수 있을 것이다.

본 연구의 단변량 분석에서 원발암의 높은 종양 병기, 고등급 조직학적 분화도, ER 수용체 음성, 삼중음성유방암 아형 및 Ki-67의 과발현이 조기 재발과 관련된 임상병리학적 예후인자로 나타났다. 다변량 분석에서는 높은 종양 병기만이 조기 재발의 독립적인 임상병리학적 예측인자였다. 유방암 조기 재발의 나쁜 예후와 조기 진단에 대한 관심이 높아지면서, 이와 관련된 임상병리학적 인자를 찾고자 하는 연구들이 있었으나 문헌마다 연구 설계(study design)에 따라 매우 다양한 보고를 하였다(12, 13, 17-19). Fitzpatrick 등(19)은 높은 종양 병기와 고등급 조직학적 분화도를 조기 재발의 독립적 예측인자로 보고하여 본 연구와 일부 유사한 결과를 보였으나 일차치료 후 2년

Table 3. Multivariate Logistic Regression Analysis of Risk Factors between the Early- and No-Recurrence Groups

Risk Factor		OR (95% CI)	p-Value
Clinicopathologic factors			
TNM stage	Stage I	1 (reference)	
	Stage II	1.44 (0.63–3.32)	0.390
	Stage III	3.47 (1.12–10.73)	0.031
Histologic grade	Grade I/II	1 (reference)	
	Grade III	1.89 (0.75–4.79)	0.180
ER	Positive	1 (reference)	
	Negative	1.84 (0.75–4.53)	0.187
Ki-67 (%)	Low (< 14)	1 (reference)	
Imaging Features			
Vascularity type on US	Absent	1 (reference)	
	Internal vascularity	1.92 (0.77–4.79)	0.160
	Vessels in rim	3.32 (1.38–8.02)	0.008
Multifocality on different modalities (MG, US, MRI)	Single	1 (reference)	
	Multifocal	2.17 (0.49–10.00)	0.310

CI = confidence interval, ER = estrogen receptor, MG = mammography, OR = odds ratio, US = ultrasonography

을 기준으로 조기 재발을 분류하고, 대조군으로 후기 재발군을 정했다는 점이 본 연구와 달랐다. 이 외에도 본 연구와 관련 있는 ER 수용체 음성(12, 13), 삼중음성유방암(17), Ki-67 과발현(18)을 조기 재발과 관련된 유의한 인자로 보고하는 연구들이 있었다. 하지만 어느 시점을 기준으로 조기 재발을 분류했는지, 어느 위치에 재발한 암을 분석 대상으로 했는지, 대조군 설정 방법 등에 따라 문헌마다 다양한 결과를 보여주고 있어서 본 연구 결과를 이전 연구들과 비교하여 평가하는데 제한이 있었다.

본 연구에서 원발암의 영상 소견들에 대한 다변량 분석에서 유방암의 다초점성 여부가 유방암 조기 재발과 관련된 소견임을 알 수 있었는데, 이러한 결과는 수술 종류와 상관없이 단병소성에 비해 다초점성 유방암의 예후가 나쁘고 국소 재발률이 높으며(22) 더 공격적인 특징을 보인다는(23) 기존의 선행 연구 결과를 고려할 때 타당한 결과라고 생각된다. 하지만 본 연구의 다변량 분석에서는 유방암의 다초점성이 통계적 유의성이 없었는데, 이는 재발과 연관된 유방암의 자기공명영상 소견에 대한 기존 연구(24)의 다변량 분석에서 다초점성이 유의한 소견이었던 것과 달랐다. 이러한 차이점은 일반적으로 유방암의 다초점성 병변들이 유방촬영술이나 유방초음파보다 자기공명영상검사서 더 많이 발견된다는 점을 고려할 때, 본 연구에 이용된 자기공명영상의 표본 수가 적었기 때문에 발생한 것으로 여겨진다.

저자들은 도플러 초음파 검사에서 원발암의 테두리 혈류 소견이 유방암 치료 후 조기 재발을 예측할 수 있는 독립적인 영상학적 소견이라는 것을 알 수 있었는데 이것은 종양의 혈관신생과 내부의 괴사로 설명이 가능할 것으로 생각된다. 종양의 성장과 전이는 혈관신생에 의존하게 되는데(25, 26), 혈관신생 정도가 유방암 세포의 공격성을 결정하고 환자의 생존율과 연관이 있다는 기존의 연구 보고들이 있었다(27-29). 한편 혈관신생 유도(induction)를 넘어서 종양이 너무 빠르게 증

식하게 되면 내부에 괴사나 경색 부위가 생길 수 있는데 이러한 종양 내부의 괴사는 침윤성 유방암에서 나쁜 예후와 종양의 공격성과 관련이 있다(30, 31). 우리 연구에서 중심에 괴사 또는 경색 부위와 가장자리의 높은 신생혈관이 도플러 검사에서 종양 주변의 테두리 혈류로 나타나게 되며 이런 종양의 공격적인 악성 성향으로 조기 재발의 위험도를 설명할 수 있을 것이다.

본 연구의 단변량 분석에서 자기공명영상 소견 중 테두리 조영증강이 조기 재발과 유의한 연관성을 보였다. 지금까지 유방암의 조기 재발과 관련된 자기공명영상 소견에 대한 연구는 Choi 등(20)의 연구 외에는 보고가 거의 없었다. 이 연구의 단변량 분석에서 테두리 조영증강이 조기 재발에 유의한 소견으로 나타나 본 연구와 일치된 결과를 보였다. 테두리 조영증강이 조기 재발에 영향을 미치는 직접적인 원인은 아직 정확히 알려지지 않았지만, 저자들은 테두리 조영증강이 종양의 빠른 성장과 분화도 감소뿐 아니라 고등급 조직학적 분화도, ER 수용체 음성, Ki-67 과발현과 같은 나쁜 예후를 시사하는 임상병리학적 인자들과 관련되어 있다는 이전의 연구 결과들이(32, 33) 본 연구의 테두리 조영증강과 조기 재발 사이의 관련성을 이해하는 근거가 된다고 추정하고 있다. 본 연구와 달리 Choi 등(20)의 연구에서는 테두리 조영증강 외에도 배경실질조영증강이 조기 재발과 유의한 연관성이 있었고, 본 연구 분석에 평가되지 않았던 유방암과 동측 유방의 혈관성, 초기 조영증강률(initial enhancement percent), 최고조영증강시간(time to peak enhancement)도 유의한 소견이라고 밝혔는데, 이는 종양 내부나 주변에 혈류 증가로 인해 유방암의 빠른 성장과 혈관 내 파종성 전이 가능성이 높아지기 때문이라고 설명하였다. 본 연구의 분석에 이용된 자기공명영상의 표본 숫자가 상대적으로 부족했기 때문에 선행 연구(20)와 일부 결과에 차이가 발생했다고 생각된다. 본 연구에서 자기공명영상의 표본 숫자가 적어 통계적 검정력이 떨어지는 단점에도 불구하고, 현재까지 조기 재발과 관련된 자기공명영상 소견에 대한 보고가 거의 없었으며, 따라서 본 연구 결과가 후속 연구를 위한 예비 결과로 이용될 수 있다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다. 향후 대규모 및 다기관 전향적 연구를 통해 조기 재발과 자기공명영상 소견에 대한 더 구체적이고 많은 연구가 시행되어야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 단일기관에서 시행된 후향적 연구로서 대상 환자의 수가 적어 일반화하는데 어려움이 있다. 둘째, 대상 환자군의 추적관찰 기간이 상대적으로 짧았다(평균 61개월). 셋째, 환자들 사이에 수술 후 항암화학요법과 호르몬치료법의 종류 및 기간에 다양성이 존재했다. 단일기관에서 한정된 환자로 시행된 연구로, 치료에 의한 영향을 완전히 배제하기 어려웠다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 충분한 추적관찰을 통한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 본 연구에서 유방암의 임상병리학적 예후인자 중 높은 종양 병기와, 치료 전 도플러 초음파 검사에서 원발암의 테두리 혈류 소견은 일차치료 후 유방암의 조기 재발과 관련된 독립적인 예측인자였다. 본 연구 결과를 고려하면, 유방암 환자에서 치료 전 초음파를 시행할 때 도플러 검사를 면밀히 시행하는 것이 중요하다고 여겨진다.

Author Contributions

Conceptualization, A.Y.Y.; data curation, Y.S.G., A.Y.Y.; investigation, Y.S.G., A.Y.Y.; methodology, all authors; supervision, A.Y.Y.; visualization, Y.S.G., A.Y.Y.; writing—original draft, Y.S.G., A.Y.Y.; and writ-

ing—review & editing, all authors.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424
2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES; Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer Statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015. *Cancer Res Treat* 2018;50:303-316
3. Park EH, Min SY, Kim Z, Yoon CS, Jung KW, Nam SJ, et al. Basic facts of breast cancer in Korea in 2014: the 10-year overall survival progress. *J Breast Cancer* 2017;20:1-11
4. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Galow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34
6. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2007;608:1-22
7. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:309-330
8. Hatteville L, Mahe C, Hill C. Prediction of the long-term survival in breast cancer patients according to the present oncological status. *Stat Med* 2002;21:2345-2354
9. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24:2028-2037
10. Mansell J, Monypenny IJ, Skene AJ, Abram P, Carpenter R, Gattuso JM, et al. Patterns and predictors of early recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:91-98
11. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. Differences in prognostic factors between early and late recurrence breast cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:6575-6579
12. Neri A, Marrelli D, Rossi S, De Stefano A, Mariani F, De Marco G, et al. Breast cancer local recurrence: risk factors and prognostic relevance of early time to recurrence. *World J Surg* 2007;31:36-45
13. Courdi A, Largillier R, Ferrero JM, Lallement M, Raoust I, Ettore F, et al. Early versus late local recurrences after conservative treatment of breast carcinoma: differences in primary tumor characteristics and patient outcome. *Oncology* 2006;71:361-368
14. Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Tashima R, Nakano M, Fujisue M, et al. Evaluation of factors related to late recurrence--later than 10 years after the initial treatment--in primary breast cancer. *Oncology* 2013;85:100-110
15. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v8-v30
16. Kennecke H, McArthur H, Olivetto IA, Speers C, Bajdik C, Chia SK, et al. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 2008;112:1437-1444
17. Lee KK, Kim JY, Jung JH, Park JY, Park HY. Clinicopathological feature and recurrence pattern of triple negative breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2010;79:14-19
18. Song WJ, Kim KI, Park SH, Kwon MS, Lee TH, Park HK, et al. The risk factors influencing between the early and late recurrence in systemic recurrent breast cancer. *J Breast Cancer* 2012;15:218-223
19. Fitzpatrick DJ, Lai CS, Parkyn RF, Walters D, Humeniuk V, Walsh DC. Time to breast cancer relapse predicted by primary tumour characteristics, not lymph node involvement. *World J Surg* 2014;38:1668-1675
20. Choi EJ, Choi H, Choi SA, Youk JH. Dynamic contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging for the prediction of early and late recurrences in breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5330
21. D'Orsi CJ. *ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system*. Reston: American College of Radi-

ology 2013

22. Shaikh T, Tam TY, Li T, Hayes SB, Goldstein L, Bleicher R, et al. Multifocal and multicentric breast cancer is associated with increased local recurrence regardless of surgery type. *Breast J* 2015;21:121-126
23. Lang Z, Wu Y, Li C, Li X, Wang X, Qu G. Multifocal and multicentric breast carcinoma: a significantly more aggressive tumor than unifocal breast cancer. *Anticancer Res* 2017;37:4593-4598
24. Bae MS, Chang JM, Cho N, Han W, Ryu HS, Moon WK. Association of preoperative breast MRI features with locoregional recurrence after breast conservation therapy. *Acta Radiol* 2018;59:409-417
25. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6
26. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29:15-18
27. Heimann R, Ferguson D, Gray S, Hellman S. Assessment of intratumoral vascularization (angiogenesis) in breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:147-158
28. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1-8
29. Bosari S, Lee AK, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992;23:755-761
30. Leek RD, Landers RJ, Harris AL, Lewis CE. Necrosis correlates with high vascular density and focal macrophage infiltration in invasive carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1999;79:991-995
31. Hasebe T, Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Tsubono Y, Yamamoto H, et al. Fibrotic focus in infiltrating ductal carcinoma of the breast: a significant histopathological prognostic parameter for predicting the long-term survival of the patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:195-208
32. Lee SH, Cho N, Kim SJ, Cha JH, Cho KS, Ko ES, et al. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. *Korean J Radiol* 2008;9:10-18
33. Jinguji M, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, et al. Rim enhancement of breast cancers on contrast-enhanced MR imaging: relationship with prognostic factors. *Breast Cancer* 2006;13:64-73

유방암 일차치료 후 조기 재발: 임상병리학적 및 영상의학적 예측인자 분석

윤선근¹ · 안영이* · 김성한² · 강봉주²

목적 유방암 일차치료 후 조기 재발 예측에 도움이 되는 임상병리학적 인자 및 원발암의 영상의학적 특징을 알아보려고 하였다.

대상과 방법 본원에서 2010년 1월부터 2014년 12월까지 유방 보존 수술 및 보조요법 치료 후 추적관찰을 받은 480명을 대상으로 하였다. 일차치료 완결 후 3년 이내 재발한 경우를 조기 재발으로 정의하고, 이와 관련된 임상병리학적 및 영상의학적 예측인자를 알아보기 위해 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결과 단변량 분석에서 임상병리학적 인자 중 높은 종양 병기($p = 0.021$), 고등급 조직학적 분화도($p < 0.001$), estrogen receptor 수용체 음성($p = 0.002$), Ki-67 과발현($p = 0.017$), 삼중음성유방 아형($p = 0.019$)과, 영상 소견 중 유방암의 다초점성($p < 0.001$), 도플러 검사에서 테두리 혈류($p = 0.012$), 자기공명영상에서 테두리 조영증강($p < 0.001$)이 조기 재발과 유의한 연관성을 보였다. 다변량 분석에서 원발암의 높은 종양 병기[odds ratio (이하 OR) = 3.47, 95% confidence interval (이하 CI) 1.12~10.73, $p = 0.031$]와 도플러 검사에서 테두리 혈류(OR = 3.32, 95% CI 1.38~8.02, $p = 0.008$)가 조기 재발과 관련된 독립적인 예측인자였다.

결론 유방암 치료 전 도플러 검사에서 원발암의 테두리 혈류 소견은 유방암의 일차치료 후 조기 재발의 독립적인 영상의학적 예측인자이다.

¹가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 영상의학과,

²가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 영상의학과