

액와 림프절 전이가 없는 유방암에서 전신 재발에 영향을 미치는 인자들

동국대학교 의과대학 일산병원, ¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실

이희승 · 곽범석 · 손병호¹ · 안세현¹

Prognostic Factors Influence on the Systemic Recurrence in Axillary Lymph Node Negative Breast Cancer

Hee Seung Lee, M.D., Beom Seok Kwak, M.D., Byung Ho Son, M.D.¹, Sei Hyun Ahn, M.D.¹

Department of Surgery, Dongguk University, College of Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang,

¹Department of Surgery, Ulsan University, College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Axillary lymph node metastasis is one of the most important prognostic factors in breast cancer. Previous reports show differences that clinicopathologic factors influence the systemic recurrence and survival in axillary lymph node negative breast cancer. Thus, we have attempted to determine the prognostic factors influence on the systemic recurrence and survival in axillary lymph node negative breast cancer.

Methods: We retrospectively reviewed the data of 1,351 node negative breast cancer patients who underwent curative surgery to determine the prognostic factors such as age, sex, body mass index (BMI), family history, bilateral breast cancer, operation method, tumor size, stage, histologic grade, number of resected lymph nodes, hormone receptor status, overexpression of p53 and c-erbB2, and adjuvant therapy that influence the systemic recurrence and 10-year-distant relapse-free survival.

Results: Systemic recurrence occurred in 58 patients (4.3%) during 53.3 months median follow up period. The tumor size ($P=0.001$), stage ($P=0.005$), histologic grade ($P=0.049$), ER ($P=0.028$), PR ($P=0.002$), overexpression of p53 ($P=0.001$) and bilateral breast cancer ($P=0.043$) were statistically significant factors that influenced the systemic recurrence. In multivariate analysis, only tumor size was associated with the systemic recurrence ($P=0.003$). Tumor size ($P=0.004$), histologic grade ($P=0.035$), ER ($P=0.046$), PR ($P=0.001$) and bilateral cancer ($P=0.003$) were statistically significant factors that influenced 10-year-distant relapse-free survival.

Conclusion: The larger tumor size was determined to be an independent prognostic value in axillary lymph node negative breast cancer. (J Korean Surg Soc 2009;77:238-245)

Key Words: Axillary lymph node negative breast cancer, Systemic recurrence, Prognostic factor

중심 단어: 액와 림프절 음성 유방암, 전신 재발, 예후 인자

서 론

책임저자: 곽범석, 경기도 고양시 일산동구 식사동 814

☎ 410-773, 동국대학교 일산병원 외과

Tel: 031-961-7263, Fax: 031-961-7144

E-mail: kbs@duih.org

접수일 : 2009년 6월 5일, 게재승인일 : 2009년 7월 23일

2008년 중앙암등록본부에서 발표한 국가 암 등록사업 연례보고서에 의하면 2005년 우리나라 여성의 유방암 발생률은 15.1%로 갑상선암에 이어 두 번째로 높은 암이다.(1) 유방암은 국가 암 관리사업의 5대 암 중 하나로, 각종 홍보

사업들의 효과로 인해 국민적 관심이 높아지고 있다. 또한, 유방자가검진 및 정기적인 선별검사와 임상적, 영상의학적 진단 기술의 발전에 따라 조기에 진단되는 유방암 환자들이 증가하고 있어, 1996년 23.8%였던 조기 유방암환자는 2004년도에는 45.2%로 크게 증가하였다.(2)

암을 치료함에 있어서 예후 인자들은 환자의 향후 경과를 예측하고 치료 방침을 결정하는 중요한 예측 수단이다. 그 동안 알려진 유방암의 예후 인자로는 액와 림프절 전이 여부, 종양의 크기, 종양의 조직학적 유형 및 분화도, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체의 유무, p53 및 c-erbB2 유전자의 과발현 유무 등이다.(2,3) 이 중 액와 림프절 전이 여부는 국소 재발을 줄이기 위해서나 정확한 병기를 결정하여 향후 환자의 예후를 예측하는 데 있어 가장 중요한 인자이고, 또한 수술 후 보조요법의 시행을 결정하는 데 필수적이다.(4)

액와 림프절 전이가 없는 경우 대체로 좋은 경과를 보일 것으로 예상 하지만, 액와 림프절 전이가 없는 경우에도 전신 재발을 하는 경우가 있으며, 이런 환자들을 선별하여 수술 후 보조요법을 시행하여 전신 재발을 예방하고 면밀한 경과 관찰로 조기에 재발을 발견하는 것이 중요하다.

현재까지 액와 림프절 전이가 없는 유방암의 전신 재발이나 생존율에 영향을 주는 임상병리학적 인자나 분자생물학적 인자에 대한 연구가 지속되고 있으며, 연구마다 보고에 차이가 있으나, 젊은 연령, 크기가 큰 종양, 높은 조직학적 등급, 림프혈관 침윤, 호르몬 수용체 음성, c-erbB2 과발현 등을 보이는 액와 림프절 음성 유방암 환자들은 중등도 위험군으로 분류하고 있다.(5) 이에 본 연구에서는 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자를 대상으로 기존에 알려진 전신 재발 및 무병 생존율에 영향을 주는 인자들 중 임상적으로 적용 가능한 인자들을 알아보고자 하였다.

방 법

1) 대상

1992년 1월부터 2002년 12월까지 울산대학교 의과대학 서울아산병원 유방암 클리닉에서 유방암으로 진단받고根治적 수술을 시행 받은 환자 중, 상피내암, 수술 당시 전신 전이가 있었던 4기 환자, 종양의 크기를 알 수 없었던 환자를 제외하고 수술 당시 시행한 조직병리 검사상 액와 림프절 전이가 없다고 보고된 1,351명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 중 감시 림프절 생검술을 시행한 예는 없었다.

2) 방법

환자의 성별, 나이, 수술 방법, 종양의 크기, 절제된 림프절의 개수, 병기, 조직학적 분화도, 에스트로겐 수용체 유무, 프로게스테론 수용체 유무, p-53 및 c-erbB2의 과발현 유무, 수술 후 항암화학요법, 방사선 치료 및 호르몬 치료 등의 보조치료 시행 여부, 양측성 유방암 여부, 체질량지수와 가족력 등의 17개 인자에 따른 전신 재발 및 10년 무병생존율(distant relapse free survival, DRFS)을 후향적으로 연구하였다.

자료의 통계처리는 SPSS 12.0 통계프로그램을 사용하여 분석을 시행하였다. 변량의 분석은 chi-square test를 사용하였고, 다변량 분석은 단변량 분석에서 유의한 결과를 제시한 변수들로 Log-rank test를 시행하여 어떤 변수가 유용한 변수인지 파악하였고, P-value가 0.05 이하일 때를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 생존율 분석은 Kaplan-Maier 방법을 사용하였다.

결 과

1) 대상 환자의 특성

(1) 임상병리학적 특성: 대상 환자의 평균 추적 관찰 기간은 53.3개월(8~146)이었다. 성별은 남자가 10명(0.7%), 여자가 1,341명(99.3%)이었다. 환자의 연령은 35세 미만의 환자가 110명(8.1%), 35세 이상 50세 이하의 환자가 756명(56.0%), 50세 초과 환자가 485명(35.9%)이었다. 수술 방법은 유방절제술을 받은 환자가 937명(69.4%), 유방보존술을 받은 환자가 414명(30.6%)이었다. 종양의 크기가 2 cm 이하인 환자가 731명(54.1%), 2~5 cm가 588명(43.5%), 5 cm 초과인 경우가 32명(2.4%)이었다. 수술 당시 총 절제한 림프절의 개수는 10개 이하의 경우 301명(22.3%)이었고, 11개에서 20개 사이가 801명(59.3%), 20개를 초과한 경우가 249명(18.4%)이었다. 조직학적 분화도를 알 수 없었던 231명을 제외한 1,120명(전체 대상환자의 82.97%) 중에서 분화도 I이 88명(7.9%), 분화도 II는 530명(47.3%), 분화도 III는 502명(44.8%)이었다. 에스트로겐 수용체 여부를 알 수 없었던 102명을 제외한 1,249명(전체 대상환자의 92.5%) 중에서 음성인 환자가 558명(44.7%), 양성인 환자가 691명(55.3%)이었다. 프로게스테론 수용체 여부를 알 수 없었던 116명을 제외한 1,235명(전체 대상환자의 91.4%) 중에서 음성인 환자가 628명(50.9%), 양성인 환자가 607명(49.1%)이었다. p53

과발현 여부를 알 수 없었던 470명을 제외한 881명(전체 대상환자의 65.2%) 중에서 음성인 환자가 566명(64.2%), 과발현을 보인 환자가 315명(35.8%)이었다. c-erbB2 과발현 여부를 알 수 없었던 799명을 제외한 552명(전체 대상환자의 40.8%) 중에서, 음성인 환자가 289명(52.4%), 과발현을 보인 환자가 263명(47.6%)이었다.

(2) 수술 후 보조치료: 근치적 수술 후 보조치료 방법으로 항암화학요법의 경우, CMF 혹은 AC regimen의 다제병용 약물요법을 시행하였으며, 시행 여부를 알 수 없었던 87명을 제외한 1,264명(전체 대상환자의 93.6%) 중에서 750명(59.3%)이 시행 받았다. 방사선 치료의 경우, 시행 여부를 알 수 없었던 84명을 제외한 1,267명(전체 대상환자의 93.8%) 중에서 399명(31.5%)이 시행 받았다. 항호르몬 치료의 경우, 시행 여부를 알 수 없었던 105명을 제외한 1,246명(전체 대상환자의 92.2%) 중에서 802명(64.4%)이 시행 받았다.

(3) 기타: 양측성 유방암은 전체 대상환자 중 8명(0.6%)이었고, 모두 동시성 양측성 유방암 환자였다. 체질량지수를 알 수 없었던 67명을 제외한 1,284명(전체 대상환자의 95.0%) 중에서, 20 미만이 165명(12.9%), 20 이상 30 미만이 1,074명(83.6%), 30 이상이 45명(3.5%)이었다. 가족력을 알 수 없었던 20명을 제외한 1,331명(전체 대상환자의 98.5%) 중에서 가족력이 있는 환자가 109명(8.2%)이었다(Table 1).

2) 전신 재발과 10년 무병생존율

(1) 전신 재발: 관찰기간 중 58명(4.3%)의 환자가 전신 재발을 하였다. 부위별로 폐 35명(60.3%), 뼈 30명(51.7%), 간 14명(24.1%), 뇌 4명(6.9%) 순이었고, 다발성 전신 재발 환자는 13명(22.4%)이었다.

전신 재발에 영향을 미치는 인자들로는 종양의 크기(T1 2.9%, T2 5.4%, T3 15.6%, $P=0.001$), 병기(1기 2.9%, 2기 6.0%, $P=0.005$), 조직학적 분화도(I 1.1%, II 4.0%, III 5.6%, $P=0.049$), 에스트로겐 수용체(음성 5.7%, 양성 3.2%, $P=0.028$), 프로게스테론 수용체(음성 6.5%, 양성 2.5%, $P=0.002$), p53 과발현(음성 2.1%, 과발현 6.7%, $P=0.001$), 양측성 여부(편측성 4.2%, 양측성 25.0%, $P=0.043$) 등이 통계적 유의성을 보였다(Table 1).

단변량 분석에서 통계적으로 유의성이 있는 인자들 중 종양의 크기, 조직학적 분화도, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, p53 과발현 유무, 양측성 여부의 6가지 변수만을 선정하여 다변량 로지스틱 회귀 분석을 실시한 결과, 종양의 크기($P=0.003$) 만이 통계적 유의성을 보여 독립적인

Table 1. Systemic recurrence according to the clinicopathologic factors

Factors	No. of patients (%)	No. of recurrences (%)	P-value
Sex			0.356
Male	10 (0.7)	1 (10.0)	
Female	1,341 (99.3)	57 (4.3)	
Age			0.214
≤ 35	110 (8.1)	8 (7.3)	
35 ~ 50	756 (56.0)	28 (3.7)	
> 50	485 (35.9)	22 (4.5)	
Operation method			0.093
Mastectomy	937 (69.4)	46 (4.9)	
BCS*	414 (30.6)	12 (2.9)	
Tumor size (cm)			0.001
≤ 2	731 (54.1)	21 (2.9)	
2 ~ 5	588 (43.5)	32 (5.4)	
> 5	32 (2.4)	5 (15.6)	
Numbers of lymph node removed			0.961
> 20	249 (18.4)	14 (5.6)	
11 ~ 20	801 (59.3)	28 (3.5)	
≤ 10	301 (22.3)	16 (5.3)	
Stage			0.005
I	731 (54.1)	21 (2.9)	
II	620 (45.9)	37 (6.0)	
Histologic grade			0.049
I	88 (7.9)	1 (1.1)	
II	530 (47.3)	21 (4.0)	
III	502 (44.8)	28 (5.6)	
Estrogen receptor			0.028
Negative	558 (44.7)	32 (5.7)	
Positive	691 (55.3)	22 (3.2)	
Progesterone receptor			0.002
Negative	628 (50.9)	38 (6.5)	
Positive	607 (49.1)	15 (2.5)	
p53			0.001
Negative	566 (64.2)	12 (2.1)	
Overexpression	315 (35.8)	21 (6.7)	
c-erb B2			0.657
Negative	289 (52.4)	8 (2.8)	
Overexpression	263 (47.6)	9 (3.4)	
Chemotherapy			0.593
No	514 (40.7)	23 (4.5)	
Yes	750 (59.3)	29 (3.9)	
Radiation therapy			0.119
No	868 (68.5)	40 (4.6)	
Yes	399 (31.5)	11 (2.6)	
Hormonal therapy			0.240
No	444 (35.6)	25 (5.6)	
Yes	802 (64.4)	25 (3.1)	
Bilateral cancer			0.043
No	1,246 (99.4)	56 (4.2)	
Yes	8 (0.6)	2 (25.0)	

Table 1. Continued

Factors	No. of patients (%)	No. of recurrences (%)	P-value
BMI [†]			0.843
≤20	165 (12.9)	9 (5.5)	
20~30	1,074 (83.6)	58 (4.1)	
>30	45 (3.5)	3 (6.7)	
Family history			0.548
No	1,222 (91.8)	52 (4.3)	
Yes	109 (8.2)	6 (5.5)	

*BCS = breast conserving surgery; [†]BMI = body mass index.

Table 2. Multivariate analysis of risk factors for systemic recurrence

Factors	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value
Tumor size (cm)			0.003
<2	1		
2~5	2.594	1.107~6.076	
>5	11.399	2.598~50.019	
Histologic grade			0.970
I	1		
II	0.940	0.111~7.927	
III	1.064	0.391~8.976	
Estrogen receptor			0.870
Negative	1		
Positive	1.090	0.388~3.065	
Progesterone receptor			0.170
Negative	1		
Positive	0.483	0.171~1.366	
p53			0.101
Negative	1		
Overexpression	1.946	0.878~4.312	
Bilateral cancer			0.183
No	1		
Yes	4.645	0.484~44.564	

예후 인자로 의미 있는 결과를 보였다(Table 2).

(2) 예후 인자별 무병 생존율: 10년 무병 생존율에 영향을 미치는 인자들로는 종양의 크기(T1 97.1%, T2 94.6%, T3 84.4%, $P=0.004$), 조직학적 분화도(I 100.0%, II 96.0%, III 94.4%, $P=0.035$), 에스트로겐 수용체(음성 94.3%, 양성 96.8%, $P=0.046$), 프로게스테론 수용체(음성 93.9%, 양성 97.5%, $P=0.001$), 양측성 여부(편측성 95.8%, 양측성 75.0%, $P=0.003$) 등이 통계적 유의성을 보였으나, p53 과발현 유무(음성 97.8%, 과발현 93.3%, $P=0.091$)는 통계적 유의성이 없었다(Fig. 1).

고 찰

유방암의 병기 및 치료 방법을 결정하고 예후를 예측하는데 있어서 액와 림프절의 전이 여부가 가장 중요한 인자로 알려져 있고, 이러한 전이 여부를 확인하고 국소 재발을 막기 위해 액와 림프절 광청술을 필수적으로 시행하여 왔다. 최근 유방 자가검진 및 정기 선별 검사와 임상적, 영상 의학적 진단 기술의 발전에 따라 액와 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자들이 증가하고 있다. 미국의 경우에는 1995년에 이미 조기 유방암의 비율이 56.3%로 절반 이상을 차지하고 있고, 우리나라의 경우도 유방암 등록사업 프로그램을 이용한 한국인 유방암 자료분석에 의하면, 1996년 23.8%였던 조기 유방암 환자의 비율이 1998년 29.4%, 2000년 31.5%, 2002년 37.0%, 2004년 45.2%로 크게 증가하였다. 따라서, 합병증을 유발하는 불필요하고 과도한 액와 림프절 광청술을 생략하기 위해 감시림프절 생검술 등의 수술의 범위를 축소하려는 노력이 계속되고 있다.(1-3,6)

액와 림프절 전이가 없는 유방암의 경우 액와 림프절 전이가 없다는 것만으로도 좋은 예후를 보일 것이라고 예측할 수 있지만, 액와 림프절 전이가 없는 경우라도 미세전이가 있을 수 있어 실제 환자의 6~15%는 5년 이내 사망하고,(4) 근치적 절제술 후 10년 재발률이 20~30%에 이른다.(7) 따라서, 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 예후 인자를 평가하여 재발 위험도가 낮은 환자군은 불필요한 보조 치료를 생략하고, 재발 위험도가 높은 환자군을 선별하여 적절한 보조 치료를 시행하는 것이 중요하다고 하겠다.

본 연구에서는 단일 기관으로서 비교적 많은 환자를 대상으로 환자의 성별, 나이, 수술방법, 종양의 크기, 절제된 림프절 수, 병기, 조직학적 유형 및 분화도, 에스트로겐과 호르몬 수용체 유무, 프로게스테론 호르몬 수용체 유무, p-53의 과발현 유무, c-erbB2의 과발현 유무, 수술 후 보조 치료 여부, 양측성 여부, 체질량지수와 가족력 여부 등의 17개 항목을 이용하여 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 전신 재발에 통계적 유의성을 가지는 인자를 파악하고자 하였다.

남성 유방암은 비교적 드문 질환으로 전체 유방암의 1% 정도를 차지하고 있지만, 그 발생 및 진단이 점차 증가하고 있는 추세이다. 여성에 발생한 경우보다 사망률이 높고 예후가 좋지 않다는 보고도 있으나, Giordano 등(8)에 의하면

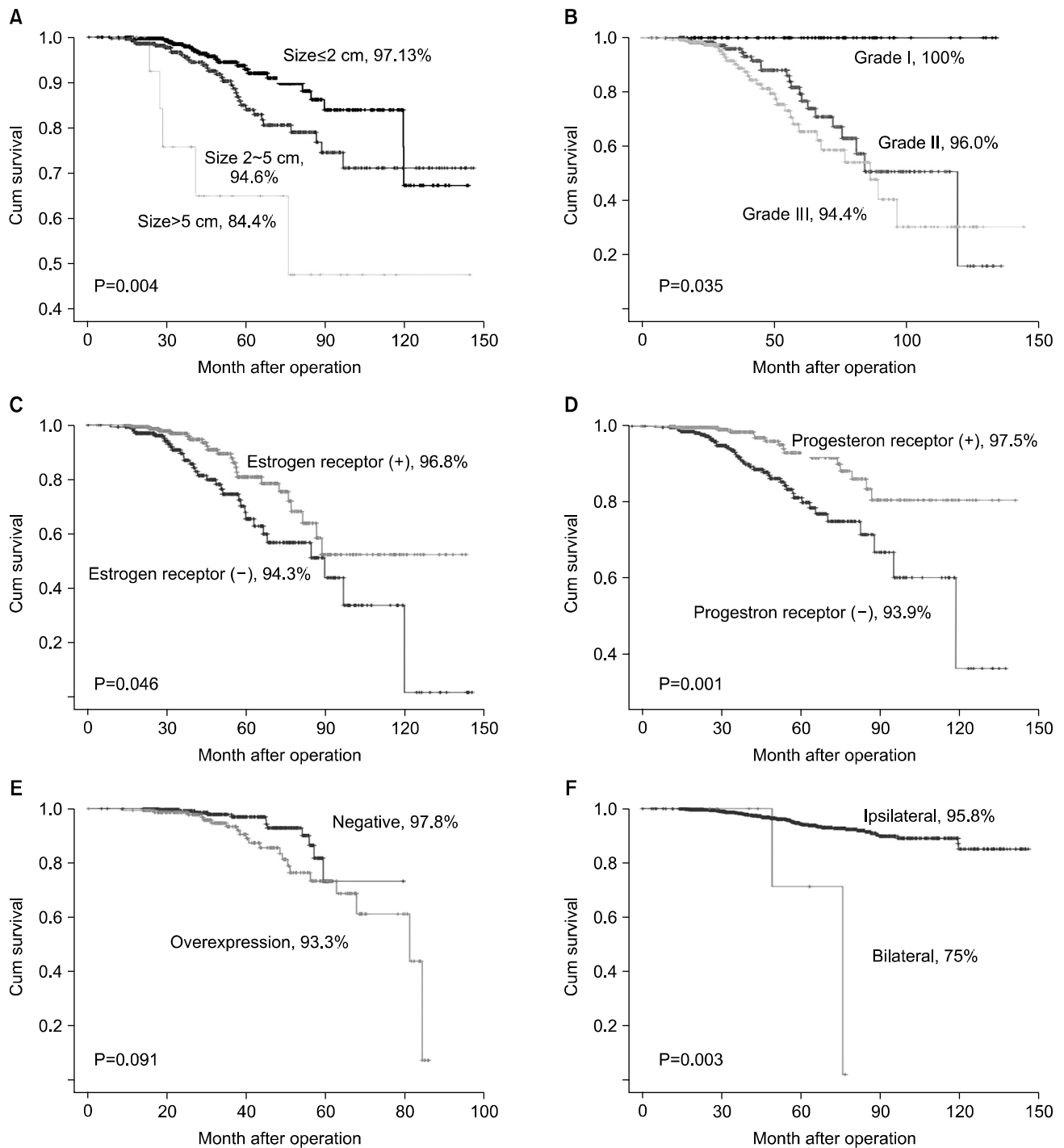


Fig. 1. 10-year-distant relapse-free survival according to tumor size (A), histologic grade (B), estrogen receptor (C), progesterone receptor (D), p53 overexpression (E), and bilateral breast cancer (F).

이러한 나쁜 예후를 보이는 원인은 여성에 비해 비교적 높은 연령과 진행된 병기에서 진단되기 때문이고, 나이와 병기를 보정한다면 여성 유방암과 같은 예후를 가진다고 주장하였다. American Cancer Society (ACS)에서 발표한 Cancer

statistics 2007에 의하면 1995년부터 2003까지 여성이 178,480명 진단되어 40,460명이 사망하는 동안 남성은 2,030명이 진단되어 450명이 사망하였다. 이는 여성의 경우 사망률이 22.6%이고, 남성의 경우 22.2%로 크게 차이가 없었다.(9) 본

연구에서도 액와 림프절 전이가 없는 남성 유방암에서는 통계적으로 유의하지 않은($P=0.356$) 결과를 보여 전신 재발에 있어서 예후인자는 아님을 알 수 있었다. 하지만 본 연구에서는 남성 유방암 환자의 수가 10명으로 그 수가 적어 앞으로 더 많은 환자군에서의 연구가 필요할 것이다.

우리나라에서 유방암은 40대에 가장 많이 진단되며, 본 연구에서도 35세 이상 50세 미만인 환자가 56%로 가장 많은 비중을 차지하였다. 일반적으로 유방암은 젊은 나이에 발생하는 경우 더 침윤적이고 예후가 불량하다는 보고가 있으나, 병기별로는 예후에 차이가 없다고 알려져 있다.(10) 본 연구에서도 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 경우 진단 당시의 나이는 전신 재발에 있어서 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았으나, 국내에서 이루어진 비슷한 연구로 Park 등(11)은 환자의 나이가 예후 인자로서의 의의가 있다고 보고하였다.

이미 National surgical adjuvant breast and bowel project (NASBP) B-06 protocol 같은 여러 전향적 연구의 결과 초기 유방암의 치료에 있어서 유방보존술이 효과적이고 생존율이나 국소 재발률 및 전신 재발률에 유방절제술과 차이가 없다고 입증되었다.(12) van der Hage 등(13)도 초기 유방암 환자에서 유방보존술이 국소 재발의 위험인자라고 하였으나, 전신 재발에는 영향을 주지 않으며, 추가 보조 요법에 의해 전체 생존율에는 차이가 없다고 하였다. 본 연구에서는 수술 방법에 따른 전신 재발의 차이의 유의성이 없었다($P=0.093$).

액와 림프절 전이가 없는 유방암의 경우 원발 종양의 크기가 병기를 의미하고 이는 액와 림프절 전이가 없는 환자에서 가장 중요한 예후 인자이다. 본 연구에서도 0기, 4기암과 종양의 크기를 정확히 알 수 없었던 환자를 제외하여 종양의 크기와 병기가 일치하는 환자들만을 대상으로 하였다. 이미 여러 연구에서 병기가 높을수록 재발이 증가한다고 밝혀져 있으며,(4) 본 연구에서도 독립적인 예후인자임이 증명되었다($P=0.001$). 그러나, 유방암의 크기가 전적으로 종양의 증식력이나 전이 능력을 의미한다고 볼 수 없으므로, 종양의 증식력이나 전이 능력을 평가할 수 있는 여러 분자생물학적 인자에 대한 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

지금까지 유방암의 예후 인자라고 알려진 분자생물학적 인자로는 조직학적 분화도, 종양의 괴사 정도, Mitotic activity index (MAI), Thymidine labeling index (TLI), S-phase fraction, Ki67, Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Mitosin, Histamine H3, Topoisomerase 및 DNA의 배수성, 포피 성장

인자 수용체(epidermal growth factor receptor), c-erbB2, BRCA 1/2와 같은 종양 유전자, 종양의 침투 능력과 관련된 단백질 분해 효소, p53과 같은 암 억제 유전자, 혈관 신생이나 림프혈관 침윤도, 그리고 호르몬 수용체 유무 등이다.(14-23)

그 중에서도 조직학적 분화도의 경우 예후 인자로서 널리 연구되어 왔다. 분화도를 측정하고 분류하는 기준으로 가장 널리 이용되는 것은 Scaff-Bloom-Richardson 분류법인데, 세포 분화도, 다형태의 정도, 핵분열의 빈도 등 세 가지를 기준으로 점수화하여 Grade I~III으로 분류하고 있고, 본 연구에서도 이 분류법을 사용하였다. Kute 등(14)에 의하면 조직학적 분화도가 유방암의 예후 인자라고 보고하였으나, Younes와 Laucirica(15)는 예후 인자로서 가치가 없다고 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 조직학적 분화도가 전신 재발률($P=0.049$) 및 10년 무병 생존율($P=0.035$)에서 통계적 유의성을 보였다.

DNA 유세포 분석을 통해 핵 내의 DNA 함량을 통해 종양의 증식능력을 예상할 수 있는 MAI, TLI와 S-phase fraction은 여러 연구를 통하여 강력한 예후 예측 인자로 알려져 있다. 특히 Baak 등(16)과 Amadori 등(17)은 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자에게 있어 높은 TLI 또는 $MAI \geq 10$ 인 환자의 경우 반드시 보조적 항암치료를 받아야 한다고 주장하였다. 그러나, 아직까지 원발 종양의 크기, 호르몬 수용체와의 관계 등에서 논란이 있는 만큼 장기간의 추적 조사와 대규모 조사를 통한 검증이 이루어져야 할 것이다.

여러 연구에서도 호르몬 수용체가 양성일 경우가 음성인 경우보다 예후가 좋다고 입증되고 있고,(18,19) 본 연구에서도 호르몬 수용체가 음성인 환자가 전신 재발이 많았고 10년 무병 생존율도 낮았다. 또한, 보조치료로서 항호르몬 치료를 시행하는 경우 예후를 향상시킨다고 보고되고 있으나, 본 연구에서는 다변량 분석에서 통계적 유의성이 없었다.

van der Wal 등(20)은 액와 림프절 전이가 없는 유방암에서 액와 림프절 광청술을 통해 절제된 액와 림프절의 개수가 많을수록 생존율이 향상된다고 하였고, Weir 등(21)도 절제된 림프절 개수가 적을수록 국소 재발이 증가하고 전체 생존율은 감소한다고 보고하였다. 그러나, 본 연구에서는 재발률 및 10년 무병 생존율에서 통계학적 유의성이 없는 결과를 보였고, 논란이 있는 만큼 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

유방암에서 p53 유전자의 돌연변이는 유방암 초기단계에서 나타나며, Barnes 등(22)은 p53이 림프절 전이 유무에 관련 없이 환자의 예후에 관련 있다고 하였다. 본 연구에서도

p53 유전자의 과발현이 전신 재발에 통계적 유의성($P=0.001$)을 보였다. 그러나, 일반적으로 c-erbB-2 유전자의 과발현은 조직학적 핵 등급, 림프절 전이, 재발과 생존율에 관련이 있어 나쁜 예후인자로 알려져 있으나,(23) 본 연구에서는 전신 재발과 통계적 유의성이 없었다.

Jobsen 등(24)의 보고에 의하면, 양측성 유방암이 일측성 유방암에 비하여 전신 전이가 더 많고 10년 생존율이 낮아서 더 불량한 예후를 보인다고 하였고, 본 연구에서도 액와 림프절 전이가 없는 유방암에서 양측성 유방암이 전신 재발 및 10년 생존율에 통계적으로 유의하게 나쁜 결과를 보였다.

비만한 여성은 유방암으로 진단 당시 정상체중이나 저체중인 여성보다 이미 진행된 유방암으로 진단되는 경우가 많고, 빠른 초경과 늦은 폐경으로 인해 에스트로겐 호르몬에 노출되는 기간이 연장되어 유방암의 발생 위험이 증가한다. 특히 폐경 후 비만은 유방암의 발생 뿐만 아니라 재발률에도 영향을 미치는 위험인자로 알려져 있다.(25,26) 그러나, 액와 림프절 전이가 없는 유방암에서 비만과 전신전이에 대한 대규모 전향적인 연구는 없었고, 본 연구에서도 통계적 유의성은 없었다($P=0.843$).

가족력은 유방암 뿐만 아니라 대장암, 자궁경부암과 난소암 발생의 위험인자로 알려져 있으며, 이는 여러 대규모 가족력 연구나 쌍둥이를 비교한 연구 등에서 밝혀져 있다. 그러나, 가족력과 유방암의 전신 전이는 연관성이 없다는 보고도 있으며,(27) 특히, 액와 림프절 전이가 없는 유방암에 있어서 가족력과 연관성에 관한 연구는 없었으며, 본 연구에서도 통계적 유의성은 없었다($P=0.548$).

결 론

본 연구를 통하여 액와 림프절 전이가 없어서 상대적으로 양호한 예후가 예상되는 유방암에서도 단변량 분석에서는 종양의 크기, 병기, 조직학적 분화도, 에스트로겐 수용체 유무, 프로게스테론 수용체 유무, p53 유전자 과발현 유무와 양측성 유방암 여부 등이 전신 재발에 의미 있는 영향을 미칠 수 있는 인자로 밝혀졌으나, 다변량 분석에 의하면 종양의 크기만이 독립적인 인자임을 알 수 있었다. 향후 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 전신 재발의 위험성이 높은 환자를 선별하기 위한 예후 인자에 대한 연구로서, 현재 활발히 시도되고 있는 분자 생물학적 인자들에 대한 추가적인 전향적 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ministry for Health, Welfare and Family Affairs. Annual Report of Cancer Incidence (2005) and Survival (1993~2005) in Korea. 2008. p.20-3.
- 2) The Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer of 2004 using breast cancer registration program. J Breast Cancer 2006;9:151-61.
- 3) Son BH, Ahn SH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, et al. The recurrence rate, risk factors and recurrence patterns after surgery in 3700 patients with operable breast cancer. J Breast Cancer 2006;9:134-44.
- 4) Kuru B, Camlibel M, Gulcelik MA, Alagol H. Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas. J Surg Oncol 2003;83:167-72.
- 5) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 2007;18:1133-44.
- 6) McGinnis LS, Menck HR, Eyre HJ, Bland KI, Scott-Conner CE, Morrow M, et al. National Cancer Data Base survey of breast cancer management for patients from low income zip codes. Cancer 2000;88:933-45.
- 7) Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. Cancer 1974; 33:1145-50.
- 8) Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Intern Med 2002;137:678-87.
- 9) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
- 10) Min YK, Kim NR, Cho SJ, Kim A, Bae JW, Koo BH. The clinical significance and prognosis of Korean young age (younger or 35 year old) onset breast cancer. J Korean Breast Cancer Soc 2001;4:74-9.
- 11) Park SH, Kim SI, Park BW, Lee KS. Prognostic factors in axillary lymph node negative breast cancer. J Korean Breast Cancer Soc 2004;7:111-20.
- 12) Christian MC, McCabe MS, Korn EL, Abrams JS, Kaplan RS, Friedman MA. The National Cancer Institute audit of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. N Engl J Med 1995;333:1469-74.
- 13) van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Therasse P, van de Velde CJ. Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis. Eur J Cancer 2003;39:2192-9.
- 14) Kute TE, Russell GB, Zbieranski N, Long R, Johnston S, Williams H, et al. Prognostic markers in node-negative breast cancer: a prospective study. Cytometry B Clin Cytom 2004;59:24-31.

- 15) Younes M, Laucirica R. Lack of prognostic significance of histological grade in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997;3:601-4.
- 16) Baak JP, Colpaert CG, van Diest PJ, Janssen E, van Diermen B, Albernaz E, et al. Multivariate prognostic evaluation of the mitotic activity index and fibrotic focus in node-negative invasive breast cancers. *Eur J Cancer* 2005;41:2093-101.
- 17) Amadori D, Silvestrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labelling index in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:267-81.
- 18) Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006;8:R43.
- 19) Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007;9:R6.
- 20) van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, Boermeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:481-9.
- 21) Weir L, Speers C, D'Yachkova Y, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1793-9.
- 22) Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, Levison DA, Millis RR. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: an important new independent indicator of prognosis? *Hum Pathol* 1993;24:469-76.
- 23) Choi NK, Kim SY, Kim TY, Chae MK, Baek MJ, Lim CW, et al. clinical correlation of c-erbB-2, p53, bcl-2, and c-myc expression in patients with breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2002;62:371-80.
- 24) Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *Breast* 2003;12:83-8.
- 25) Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23:1370-8.
- 26) Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1686-91.
- 27) Whittemore AS, Stearman B, Venne V, Halpern J, Felberg A, McGuire V, et al. No evidence of familial correlation in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res Treat. Epub* 2009 Mar 19.