

유방암 4,063예에 대한 수술 후 생존율과 예후인자 분석

신혁재, 한원식, 김석원, 이정언, 황기태, 황성은, 김성원, 윤여규, 오승근, 최국진, 노동영
서울대학교 의과대학 외과학교실

Postoperative Survival and Prognostic Factors in Breast Cancer : a Single Center Analysis of 4,063 Cases

Hyuk Jai Shin, Wonshik Han, Seok Won Kim, Ki Tae Hwang, Sung Eun Hwang, Jeong Eon Lee, Sung-Won Kim, Yeo-Kyu Youn, Seung Keun Oh, Kuk Jin Choe, Dong-Young Noh
Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The incidence of breast cancer in Korea has been continuously growing and is now the most common cancer in females. The proportion of early stage cancer was found to have increased. A survival analysis and the establishment of prognostic factors are essential for proper management of breast cancer in Korean.

Methods: 4063 breast cancer cases operated on Seoul National University Hospital between Jan. 1981 and Dec. 2002, were retrospectively analyzed.

Results: The median age of the patients was 46, with those in their 5th decade being most prevalent. The ratio of breast conservation to mastectomy was also found to be growing. The overall and

disease-free survival rates after breast conservation were equivalent to those after a mastectomy. The overall 5- and 10-year survival rates were 85.9 and 71.2%, and those of the disease-free survival rates were 79.5 and 68%, respectively. From a univariate analysis, The tumor size, lymph node status, nuclear grade, histologic grade, hormonal receptor status, C-erbB2, Bcl-2 and an age <35 were found to significantly influence the survival ($p < 0.05$). From a multivariate analysis, the independent prognostic factors for DFS were T stage (HR=1.5 [95%CI 1.29-1.98]), lymph node status (HR=2.6 [95%CI 2.06-3.41]), nuclear grade (HR=0.6 [95%CI 0.35-0.96]), PR (HR=2.1 [95%CI 1.36-3.44]) and C-erbB2 (HR 1.4 [95%CI 1.02-2.15]). In particular, for node negative patients, only a tumor size >5 cm (HR 2.4 [95%CI 1.15-5.26]) and NG (HR 0.5 [95%CI 0.35-0.93]) were found to be significant prognostic factors.

Conclusions: Since 1991, patients with early breast cancer have progressively increased. To date, there

책임저자: 노동영

110-740, 서울특별시 종로구 연건동 28번지 서울대학교 병원 외과
Tel: 02-2072-2921, Fax: 02-766-3975, E-mail: dynoh@plaza.snu.ac.kr

접수일: 2005년 8월 23일; 게재승인일: 2006년 2월 16일

본 논문의 내용은 2004년 외과춘계 학회 때 구연 및 포스터 발표된 내용임

Table 1. Age distribution of breast cancer patients.

Age	Number(%)
<29	163(4.0)
30-39	983(24.2)
40-49	1572(38.6)
50-59	921(22.7)
60-69	334(8.2)
70-	79(2.0)
Unknown	16(0.3)
Total	4063(100)

Table 2. Histologic classification of breast cancer patients.

Histology	Number(%)
Ductal	Invasive 3321(81.7)
	DCIS 211(5.3)
Lobular	Invasive 60(1.5)
	LCIS 8(0.2)others
Others	medullay 70(1.7)
	mucinous 84(2.1)
	papillary 61(1.6)
	tubular 21(0.6)
	paget 10(0.3)
	phyllodes 93(2.5)
	metaplastic etc. 124(3.0)
Total	4063(100)

Table 3. 5-, 10-year OSR and DFSR according to Stage* and age (<35 vs, ≥35).

		Number(%)	5-year OSR(%)	10-year OSR(%)	5-year DFSR(%)	10-year DFSR(%)
T	T _{is}	217(5.8)	96.4	88.6	95.4	91.2
	T1	1463(38.9)	92.8	80.5	87.6	74.6
	T2	1706(45.4)	84.9	65.3	76.3	63.9
	T3	288(7.6)	64.5	51.3	56.1	46.5
	T4	87(2.3)	47.7	21.2	35.4	18.4
N	N0	2180(58.0)	93.3	81.7	89.9	79.9
	N1	843(22.4)	87.2	67.8	75.6	61.1
	N2	398(10.6)	70.0	44.4	57.9	36.8
	N3	340(9.0)	56.3	36.1	43.3	31.8
Stage	0	175(4.6)	95.9	88.8	95.9	91.3
	I	1042(27.7)	96.1	85.1	93.3	82.4
	IIa	1132(30.0)	93.5	80.5	88.3	78.2
	IIb	520(13.8)	87.7	70.8	76.9	62.8
	IIIa	393(10.4)	74.3	56.8	64.4	45.5
	IIIb	33(0.8)	54.2	34.8	34.4	22.9
	IIIc	300(7.9)	61.6	44.1	47.4	35.9
Age	IV	166(4.4)	34.2	3.8	16.1	4.1
	<35	430(11.4)	78.0	66.3	66.3	54.3
Overall	≥35	3331(88.6)	85.5	68.3	78.2	66.2
		3761(100)	86.1	71.4	79.5	68.9

OSR = Overall survival rate; DFSR = Disease free survival rate.

*Stage according to AJCC 6th Edition.

are more patients with early than advanced breast cancer. In addition, BCS has been rapidly increased since 1993. The tumor size, lymph node status, nuclear grade, PR and C-erbB2 were significant prognostic factors of survival in this our study.

(J Breast Cancer 2006;9: 55-60)

Key Words Breast cancer, Survival, Tumor size, Lymph node status, Prognosis

중심단어 유방암, 생존율, 종양의 크기, 림프절의 상태, 예후

서 론

국내에서 유방암은 최근 수년간 꾸준히 증가되고 있는 추세로, 2002년 보건복지부 중앙암 등록 사업 통계에 따르면 유방암은 전체 여성암의 16.8%로 위암, 대장암보다 높아져 한국인 여성 암중 가장 흔한 암이 되었다. (1) 이러한 유방암 발생률의 증가와 더불어 유방암의 진단, 수술 및 치료에 있어서도 다양한 방법들이 개발되고 있는 실정에서 저자들은 단일 기관에서 경험한 과거와 현재의 환자 특성의 변화와 수술 방법의 변화에 대한 고찰과 더불어 전체적인 생존율에 대한 분석을 하였으며, 이미 알려진 유용한 예후인자들의 의미에 대하여 재평가를 시행하고 새로운 예후인자를 제시하고자 하였다.

방 법

1981년 1월부터 2002년 12월까지 만 22년 동안 서울대학교 병원에 입원하여 수술 받았던 4,627명의 환자 중 추적 조사 가능 하였던 4,063명을 대상으로 하였다. 중앙 추적 기간은 60개월이었다. 방법은 환자의 병록기록, 본 병원의 전산실 자료, 국립암센터에서 제공받은 통계청 자료와 전화 확인 방법을 통하여 시행하였다. 병기는 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 6판에 의하여 분류하였다. 에스트로겐 수용체 (ER), 프로게스테론 수용체 (PR), c-erbB-2 등은 면역조직화학염색법을 이용하였으며 ER과 PR은 10% 이상 염색이 되는 경우에 양성으로 분류하였으며, c-erbB-2는 2+, 3+이상을 양성으로 분류하였다. 핵등급은 2등급 이하를 한 군으로 하고 3등급을 한 군으로 하여 비교하였고, 조직학적 등급은 1등급을 한 군으로 하고 2등급 이상을 한 군으로 하여 비교하였다. 각 인자들에 대한 생존율분석은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며, log-rank test를 이용하여 생존율을 비교하였다. 다변량 생존율 분석은 Cox regression test를 이용하였다. 통계적 처리 및 검증은 SPSS 11.5을 이용하였다.

결 과

(1) 환자분포 및 추적기간

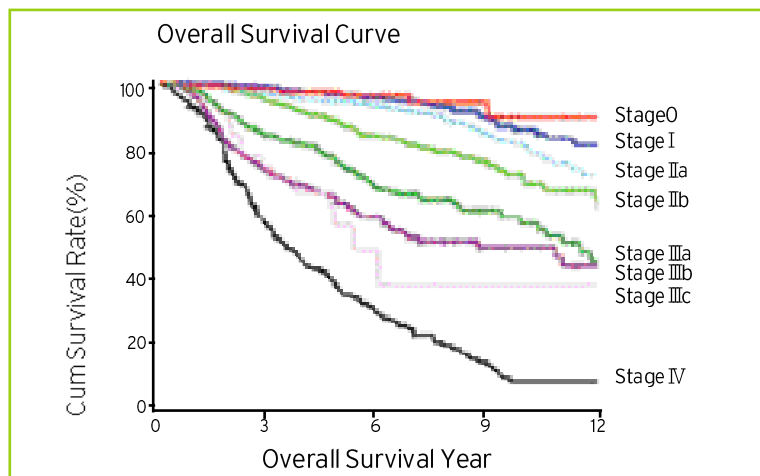


Fig 1. Overall survival curves according to the 6th AJCC staging.

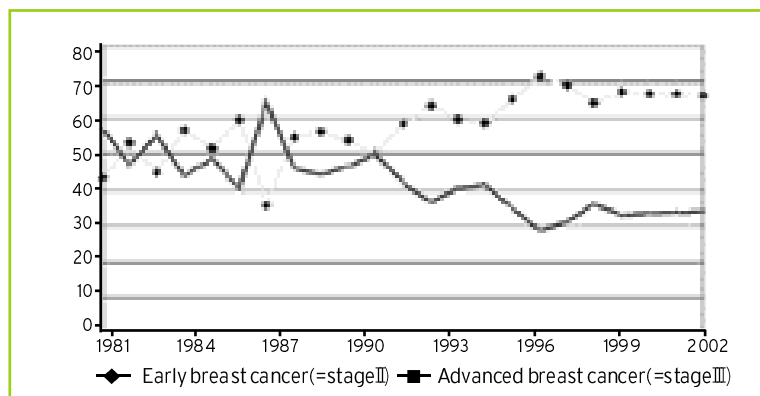


Fig 2. Changing pattern of relative proportion of early and advanced breast cancer from 1980 to 2003.

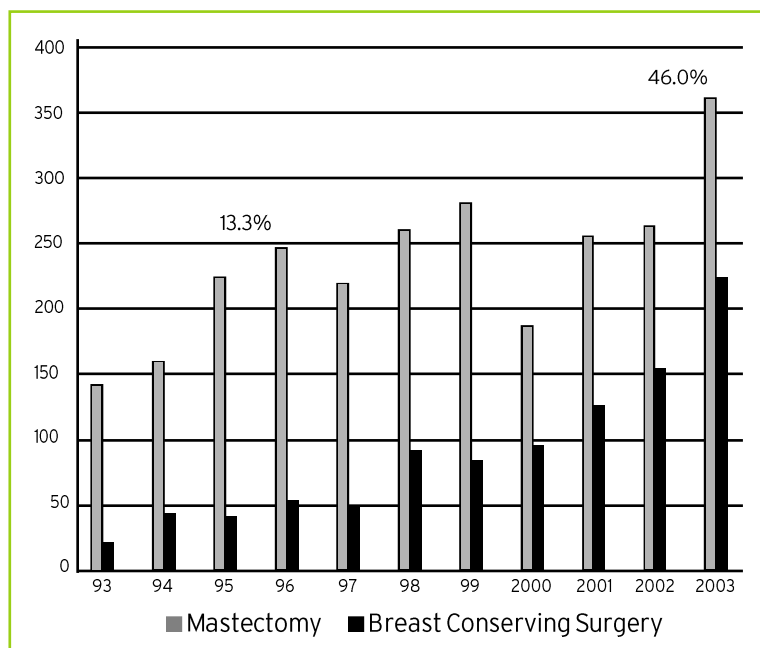


Fig 3. Number of annual operation cases in Seoul National University Hospital from 1993 to 2003 showing recent rapid increase in breast conserving operation.

erbB-2, Bcl-2, 젊은 연령 등이 통계적으로 유의한 차이를 보여주는 예후인자였다(Table 4). 다변량 분석에서 통계적으로 유의한 예후인자는 T stage (Harzard ratio(HR)=1.5 [95%CI 1.29-1.98]), 림프절의 전이 상태 및 전이된 림프절 수 (HR=2.6 [95%CI 2.06-3.41]), 핵등급 (HR=0.6 [95%CI 0.35-0.96]), PR (HR=2.1 [95%CI 1.36-3.44]) 및 c-erbB-2 (HR=1.4 [95%CI 1.02-2.15])이었다(Table 6).

각 예후인자들에 대한 무병 생존율을 림프절음성군에서 분석하였다. 단변량 분석에서 통계적으로 의미 있게 나타난 예후인자는 연령 (35세 미만) ($p=0.005$), 종양의 크기 ($p<0.001$), 핵등급 ($p=0.003$), Bcl-2 ($p=0.003$)이었다 (Table 7). 다변량 분석에서는 이들 예후인자 가운데 종양의 크기 (5 cm 미만)(RR=2.4 [95%CI 1.15-5.26])와 핵등급 (RR=0.5 [95%CI 0.35-0.93])만이 림프절 음성군에서 유의한 예후인자로 나타났다(Table 8).

7) 병기 분포의 변화 양상과 유방보존술 보편화 이후의 유방암 환자의 수술방법의 변화.

서울대학교 병원에서 유방암 환자의 병기 분포를 보면 1991년을 전환점으로 2기 이하의 조기유방암의 비율이 50%를 넘어 섰으며 계속적으로 증가하는 추세이다(Fig 2). 서울대학교병원에서 유방보존술이 보편화되기 시작한 1993년 유방보존술의 비율이 13.3%이던 것이 2002년에는 46%로 증가하였으며 계속 증가하는 추세이다(Fig 3).

고 찰

유방암 치료에 있어서 예후인자의 역할은 전신보조요법의 일반적인 적용의 변천과 함께 변화되어 왔다. (2) 오늘날 예후인자의 유용성은 크게 3가지로 대별 할 수 있다. 첫째는 국소 치료 후 전신 보조요법이 필요하지 않은 예후가 좋은 환자들을 선별하는 것이고, 둘째는 일반적인 치료로는 미흡하여 보다 적극적인 치료를 요하는 불량한 예후의 환자들을 가려내는 것이다. 마지막으로는 추가 치료로 예후를 증가시킬 수 있는 환자를 선별하는 것이다. (3) 현재 까지 일반적으로 사용되는 예후인자는 림프절 상태, 종양의 크기, 종양의 등급, 호르몬 수용체 상태 등이다. 그러나 현재 까지 알려진 예후인자들조차도 아직까지는 단일 또는 복합적으로 적용시켜 국소 치료 후 완벽하게 다른 보조치료의 시행을 결정할만한 변별력이 없는 것이 현실이다.

침습성 관암이 유방암의 병리조직분류 중 가장 흔한 아형이며, 일반적으로 침윤성 유관암은 림프절 전이율이 다른 아형의 유관암보다 높아 예후가 나쁜 것으로 알려지고 있다. 림프절 음성군에서 예후에 가장 영향을 미치는 인자는 종양의 크기이다. 대부분의 보고에 의하면 종양의 크기가 증가할



1985-1995년 사이 조기 유방암의 비율이 42.5%에서 56.2%로 급격히 증가하였다고 하였다. (6) 또한 안 등의 발표에서도 조기 유방암의 비율을 33%로 보고하고 있으며, 그 추세는 점점 더 늘어나고 있다고 하였다. (13) 향후 우리나라에서 유방암 조기발견에 대한 관심의 증대와 정기검진에 의한 유방암 발견이 늘어남에 따라 조기 유방암의 비율이 계속 증가하리라고 본다.

노동영등의 우리나라 유방암 수술방법의 변천에 대한 보고에 따르면 60년대에는 근치적 유방절제술이 67%로 수술의 대부분을 차지하였으나 80년대 후반기부터 변형 근치적 유방절제술이 근간을 이루었으며, 또한 70년대 후반기부터 시작된 유방보존술은 80년대 후반기에는 약 5%를 차지하다가 최근에는 25-30%까지 증가하였다. (12,13) 2002년 한국유방암 학회의 보고에 따르면 1996년 18.1%, 1997년에 19.9%, 1998년 에 23.8%로 꾸준히 증가하고 있음을 보여 주었으며 2000년 전국에서 시행된 수술 중 27.0%를 유방보존술이 차지하였다. (15) 본 연구에서는 유방보존술이 차지하는 비율이 1993년 13.3%이었으나 2002년에는 전체 유방암 수술의 46%를 차지하였다. 1998년 미국의 The American College of Surgeons Commission on Cancer와 The American Cancer Society의 공동 연구에서도 1985년부터 1995년까지 유방암 수술 방법의 확실한 변화를 보여 주었는데, 액와림프절 절제를 시행하지 않고 유방부분절제만 시행한 경우가 8.9%에서 17%로 증가하였고, 림프절 절제를 시행한 유방 절제술은 13.1%에서 28.7%로 증가하였으며, 반면에 변형 근치 유방절제술은 56.5%에서 42.8%로 감소하였다. (14) 이러한 외국의 추세를 볼 때 국내에서도 유방 보존술은 계속 증가할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구의 수술 후 4,063예 환자의 분석결과 이미 알려진 예후인자들이 유의한 것을 알 수 있었다. AJCC 6판에 따른 병기 분류와 이에 따른 생존 분석은 예후를 잘 예측하고 있고 더 세분화 할 수 있음을 알 수 있었으며, 이를 국내 환자에서도 유의하게 적용할 수 있음을 알 수 있었다. 1991년을 기점으로 조기유방암의 비율이 50%를 넘어서 계속 증가하는 추세이며, 이런 한 변화에 따라 수술방법에 있어서도 유방 전절제술에 비하여 유방보존술의 비율이 증가하고 있었다. 생존율에 영향을 미치는 인자는 T 병기 (종양의 크기)와 N 병기 (림프절 전이 유무와 전이 림프절 수)가 가장 의미 있는 인자임이 밝혀졌으며, 그 외에도 핵등급, 호르몬 수용체의 상태, C-erb-B2등도 의미 있는 예후인자로 나타났다. 림프절 음성군에서는 종양의 크기 (<5 cm)와 핵등급만이 의미 있는 예후인자로 나타났다.

REFERENCES

- 1 Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. Annual Report of the Korea Center Cancer Registry in Korea(2002.1-2002.12.). 2003.
- 2 Kim JS, Noh DY, Yoon YK, Oh SK, Choe KJ. Analysis of Postoperative Survival and Prognostic Factors in Breast Cancer. J Korean Surg Soc 1998;54:640-7.

- 3 Chang JC. Prognostic and Predictive markers. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, et al. Disease of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Ravin; 2004. P.675-96.
- 4 Goldhirsch A, William C. Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlight: updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early breast Cancer. J Clin Oncol 2003;21:3357-65.
- 5 Boyages J, Chua B, Taylor R, Bilous M, Salisbury E, Wilken N, et al. Use of the St Gallen classification for patients with node-negative breast cancer may lead to overuse of adjuvant chemotherapy. Br J Surg 2002;89:789-96.
- 6 Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The national cancer data base 10-years survey of breast cancer treatment at hospitals in the United States. Cancer 1998;83:1262-73.
- 7 Ries LAG, Kosay CL, Hankey BF, Miller BA, Harras A, Edwards BK. SEER Cancer statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
- 8 Bradburn MJ, Altman DG, Smith P, Fentiman IS, Rubens RD. Time trends in breast cancer survival: experience in a single centre, 1975-89. Br J Cancer 1998;77:1944-9.
- 9 Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002;415:530-6.
- 10 Park SH, Kim SI, Park BW, Lee KS. Prognostic factors in axillary lymph node negative breast cancer. J Korean Breast Cancer Soc 2004;72:111-20.
- 11 Cody HS 3rd, Laughlin EH, Trillo C, Urban JA. Have changing treatment patterns affected outcome for operable breast cancer? Ten-year follow-up in 1288 patients, 1965 to 1978. Ann Surg. 1991 Apr;213(4): 297-307
- 12 Nair MK, Sankaranarayanan R, Nair KS, Amma NS, Varghese C, Padmakumari G, et al. Overall survival from breast cancer in Kerala, India, in relation to menstrual, reproductive, and clinical factors. Cancer. 1993;71(5):1791-6.
- 13 Son BH, Yoon HS, Kwak HS, Lee PC, Ko BK, Kim JS, et al. Clinical analysis of breast cancer surgeries in Korea. J Korean Surg Soc 2001;60:470-6.
- 14 Noh DY, Kim JS, Youn YK, Oh SK, Choe KJ. Changes in the clinical features of and the treatment for breast cancer. J Korean Surg Soc 1998;54:464-73.
- 15 Noh DY, Cha DH, Jo JW, Song YJ, Kwon OJ, Hong IK, et al. A clinical study of breast cancer. J Korean Cancer Res Ass 1991;23:410-7.
- 16 Korean Breast Cancer Society. Clinical Characteristics of Breast cancer Patients in Korea in Year 2000. J Korean Breast Cancer Soc 2002;53:217-24.