

ORIGINAL ARTICLE

유방엽상종의 국소재발과 관련된 임상적 병리학적 위험인자

류동원 · 전창완 · 이충한

고신대학교 의과대학 외과학교실

The Clinical and, Pathologic Risk Factors for Local Recurrence of Phyllodes Tumor

Dong Won Ryu, Chang Wan Jun, Chung Han Lee

Department of Surgery, Kosin University Medical School, Busan, Korea

Purpose: Phyllodes tumors of the breast are biphasic neoplasms. They are composed of epithelium and a spindle cell stroma. However, there is some controversy over its clinical behavior, pathologic characteristics, and local recurrence rates. Therefore we analyzed the clinicopathological characteristics of phyllodes tumor and the risk factor that influence a local recurrence after surgery were analyzed.

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of 73 patients with a phyllodes tumor and who had undergone surgery at the Department of Surgery, Kosin University, from 1994 to 2005. The median follow up period was 73 months (range: 5-250 months). The microscopic slides were re-examined and the pathologic criteria we analyzed were cellular atypia, stromal cellularity, pleomorphism, necrosis, differentiation, the tumor margin, and the number of mitosis. The malignancy was reclassified using the histological criteria reported by Pietruszka et al. (benign was 0-4 mitoses/10 high-power folds, borderline 5-9 mitoses, and malignant was more than 10 mitoses). The clinical features we evaluated included age, the preoperative diagnosis, the tumor size, surgical methods, and local recurrence.

Results: The mean age was 38.2 yr (range: 15-60 yr) and

the mean tumor size was 4.3 cm (range: 1.6-18 cm). The most commonly performed surgical procedures were local or wide excision (60 cases, 82.2%), mastectomy in 10 cases (13.7%) and MRM in 3 cases (4.1%). Out of the 73 cases we reviewed, 49 (67.1%) were confirmed as being a benign, 3 (4.1%) were borderline, and 21 (28.7%) were malignant phyllodes tumor. Cellular atypia was minimal in 55 cases (75.3%) and it was prominent in 18 cases (24.6%). The stromal cellularity was minimal in 49 cases (67.1%) and it was prominent in 24 cases (32.8%). The tumor margin was infiltrating in 27 cases (36.9%) and pushing in 46 cases (63.0%). A local recurrence developed in 12 cases (16.4%). There were no dependable histopathological features to predict a local recurrence except for stromal cellularity, and an infiltrating margin.

Conclusion: From the above results, the strong prognostic factors that can be used to predict a local recurrence appear to be stromal cellularity, and an infiltrating tumor margin.

(J Breast Cancer 2007;10:85-9)

Key Words : Phyllodes tumor, local recurrence, Prognostic factor

중심단어 : 엽상종, 국소재발, 예후인자

서 론

엽상종양은 유방의 상피하 결합조직인 섬유상피세포에서 기원

책임저자 : 이충한

602-831 부산광역시 서구 압남동 34, 고신대학교 의과대학 외과

Tel: 051-990-6462, Fax: 051-263-9603

E-mail : surgery@ns.kosinmed.or.kr

접수일 : 2006년 11월 30일 게재승인일 : 2007년 1월 24일

하는 종양으로 전체유방종양의 0.3-1.0%를 차지하는 매우 드문 종양이다. (1) 엽상종은 현재 크게 양성과 악성으로 분류되는데, 분류 기준은 아직까지 명확하게 확립되어 있지 않으며 조직학적 특성이 다양하다. 양성과 악성을 나누는 병리학적 기준 중에서 가장 광범위하게 받아들여지고 있는 네 가지 분류기준은 기질세포이형성 정도, 10배의 고배율 시야당 세포분열 활성도, 단일 40배율 시야에서 상피세포가 없는 순수 기질의 과증식 유무, 종양 가장자리

의 침윤성이다. 처음 보고 당시 엽상종은 전이되지 않는 양성이라고 하였으나, (2) 이후 알려진 엽상종의 또 다른 특징은 악성도에 상관없이 재발과 전이가 가능하다는 것이다. (3) 이에 따라 이 질환에 대한 수술 방법, 수술 후 보조 치료법, 국소재발 및 원격전이 등에 대한 문제가 꾸준히 제기되고 있으며, 특히 재발을 예측할 수 있는 인자들을 찾고자 하는 연구들이 많이 이루어져 왔다. 그러나 임상적 변수 및 병리학적 변수들이 재발이나 사망 등의 예후에 미치는 영향과 상관성은 일관된 결론 없이 저자들에게 따라 다양한 결과를 보이고 있다. 이에 저자들은 유방 엽상종양의 임상적, 조직학적 양상과 소견을 검토하고, 치료방법에 따른 결과를 분석하여 수술 후 국소 재발과 예후에 영향을 주는 위험인자를 알아보고자 하였다.

방 법

1994년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 12년 동안 고신대학교 의과대학 외과학교실에서 수술 후 엽상종으로 확진된 73예 환자를 대상으로 하였으며, 모두에서 관련정보가 정확하고 추적 관찰이 가능하였다. 무병 기간과 추적관찰기간은 수술날짜를 기준으로 하여 마지막으로 재발 또는 생사여부가 파악되었던 날짜로 계산하였으며, 추적관찰 기간은 중간 값 73개월(5-250개월)이었다. 무병생존율은 local relapse free survival (LRFS)로 나타내었다. 환자의 연령, 수술 전 진단 여부, 종양의 크기, 수술 방법을 검토하였고, 병리 조직학적 소견은 3명의 병리학 전문의가 모든 대상 환자의 병리 슬라이드를 후향적으로 재검토하여 세포의 이형성(cellular atypia), 세포충실성(stromal cellularity), 다형성(pleomorphism), 괴사(necrosis), 세포의 분화도, 종양

의 변연부 등을 분석하였으며, 각각의 인자들은 미미(minimal)한 군과 현저(prominent)한 군으로 양분하였다. 악성 및 양성의 분류 기준으로는 Pietruszka 등(3)에 의한 분류기준인 고배율상 유사 분열의 수를 지표로 하여 양성병변(0-4개), 경계병변(5-9개), 악성병변(10개 이상)의 3개 군으로 분류하였다. 국소재발은 수술 후 수술받은 자리, 동측 유방의 다른 실질 내, 흉벽에 발생한 경우로 정의하였다. 통계처리는 SPSS for windows 11.01를 사용하였다. 임상병리학적 인자들 중 나이와 종괴의 크기에 따른 그룹간 평균값 비교는 독립표본 T 검정(independent T test)을 사용하였고, 임상병리학적 인자들과 재발률과의 상관성 비교는 교차분석(Cross tabulation, X2 test)을 이용하였으며, 무병생존율 분석에는 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였다. 통계학적 유의성 검증은 95% 유의수준으로 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 일반 특성

대상 환자 73명의 평균연령은 38.2세(15-60세)였고 종괴의 평균 크기는 4.3 cm (1.6-18 cm)였다(Table 1). 60예(82.2%)의 환자에서 광범위절제술을, 10예(13.7%)에서 단순유방절제술을 시행하였고, 그리고 3예(4.1%)의 환자에서 변형유방절제술을 시행하였다. 양성병변이 49예(58.9%), 경계병변이 3예(4.1%), 악성병변이 21예(20.5%)이었다(Table 1). 추적관찰기간 중 국소재발이 된 경우가 12예(16.4%)였으며, 나머지 61예(83.6%)는 재발의 증거가 없었다.

2. 재발률과 무병생존율

35세 이상의 환자군에서 재발률(19.0%)이 다른 군에 비해 높은

Table 1. General characteristics of patient

	N	No. of patients by histology	No. of patients by histology		
			Be-nign	Border-line	Malignant
Age	Mean (Min.-Max)	38.2 (15-60) yr old			
	<20	5 (6.8)	5	0	0
	20-29	13 (17.8)	11	0	2
	30-39	15 (20.5)	10	1	4
	40-49	31 (42.2)	19	2	10
	50-59	8 (10.9)	5	0	3
	>60	1 (1.3)	0	0	1
Tumor size	Mean (Min.-Max.)	4.3 (1.6-18) cm			
	<2.0 cm	18 (24.6)	14	1	3
	>2.0, <5.0 cm	34 (46.5)	23	1	10
	>5.0 cm	20 (27.3)	11	1	8
	unknown	1 (1.3)	1		

Numbers in parenthesis are percents.

Table 2. Local recurrence rate according to clinicopathologic factors

Clinicopathologic factors		Numbers of patients		p value
		n	Recur (%)	
Age	<35	44	8 (15.4)	0.473
	>35	17	4 (19.0)	
Tumor size	<4.0 cm	46	6 (11.5)	0.690
	>4.0 cm	15	6 (28.6)	
Preop tissue confirm operation	None	54	9 (14.3)	0.207
	Done	7	3 (21.2)	
	Excision	60	8 (13.1)	
	Mastectomy	13	4 (33.3)	0.176
Histology	Benign	43	6 (12.2)	
	Borderline	3	0 (0)	
	Malignant	15	6 (28.5)	0.177

양상이었고, 종괴의 크기가 4.0 cm를 초과하는 군에서 재발률이 28.6%로 4.0 cm 이하의 군의 재발률인 11.5%보다 높은 양상이었으나 두 경우 모두 유의하지 않았다. 수술방법에 따른 재발률은 유방전절제술을 시행 받은 군(33.3%)이 국소절제술과 광범위 절제술을 시행한 군(13.1%)보다 높았고, 조직학적으로 악성에 속하는 군의 재발률(28.5%)이 양성 또는 경계 병변의 재발률(12.2%, 0%)보다 높았으나 두 경우 모두 유의하지 않았다(Table 2). 세포의 이형성도는 55예(75.3%)에서 미미하게 있었으며, 18예(24.6%)에서 현저하게 나타났다. 세포 충실성은 49예(67.1%)에서 미미하게 나타났으며, 24예(32.8%)에서 현저하게 나타났다. 종양의 변연부는 27예(36.9%)에서 침윤성 변연(infiltrating margin)을 보였으며, 46예(63.0%)에서 비침윤성 변연(pushing margin)을 보였다. 세포 충실성이 현저한 군의 국소 재발률(29.1%)은 충실성이 미미한 군(10.2%)보다 높게 나왔으며 통계학적으로 의미는 있었다($p=0.046$), 종양 변연부위 성상이 침윤성인 군의 국소

재발률은 29.6%로 비 침윤성인 군의 재발률 8.6%에 비해서 유의한 차이를 보였다($p=0.024$) (Table 3). 다형성 여부와 세포의 이형성도는 국소재발과 상관관계가 없었다. 무병생존율은 환자의 나이, 종양의 크기, 수술 전 임상종 확인여부, 수술 술식, 다형성 여부, 괴사 여부 등에 따라서는 차이가 없었고, 세포 분화도에 따라 분류한 양성, 경계병변, 악성여부에 따른 무병생존율도 차이가 없었다. 그러나 침윤성 종양 변연부를 보일때 무병생존율은 유의하게 낮았다(Fig 1, 2).

고 찰

엽상종양은 기존에 엽상 양성 육종이라 불렀던 질환으로, 유방에서만 발생하는 드문 질환이다. (4) 엽상종양은 상피성 구성성분을 보이는 양성에서 악성에 이르는 다양한 생물학적 양상을 보인다. 이 종양은 섬유상피성 종양과 거의 유사하지만 높은 세포충실성과 명백한 악성기질을 보인다. 엽상종양은 매우 드문 질환으로, 여성에서 유방종양의 0.3-1.0%, 유방의 섬유 상피성 종양의 2.5%를 차지하며 유방 양성종양의 0.3%를 차지한다. (5) 엽상종의 평균 발생연령은 44-50세이며, 31-60세 사이가 83%로 대부분을 차지했다. (6) 엽상종은 대부분이 여성에서 발생하며 남성에서는 매우 드문 종양이다. 거의 대부분의 경우에서 양성이든 악성이든 엽상종양은 국한성 또는 소엽상의 매끄럽고 둥근 다결절의 탄력있는 무통성 유방종괴로 발견되지만 경우에 따라서는 동통이 동반되고 한다. 종괴의 크기는 다양하지만 평균적으로 4-5 cm 정도이다. 엽상종양의 완치를 위한 유일한 치료법은 종괴의 단순적출이 아니라 종양주위의 정상조직을 포함한 외과적 절제술이다. (7) 그

Table 3. Local recurrence rate according to pathologic parameters

Pathologic parameters		Numbers of patients		p value
		n	Recur (%)	
Cellular atypia	Minimal	55	8 (14.5)	0.333
	Prominent	18	4 (22.2)	
Stromal cellularity	Minimal	49	5 (10.2)	0.046
	Prominent	24	7 (29.1)	
Pleomorphism	Minimal	53	6 (11.3)	0.063
	Prominent	20	6 (30)	
Resection margin	Pushing margin	46	4 (8.6)	0.024
	Infiltrating margin	27	8 (29.6)	

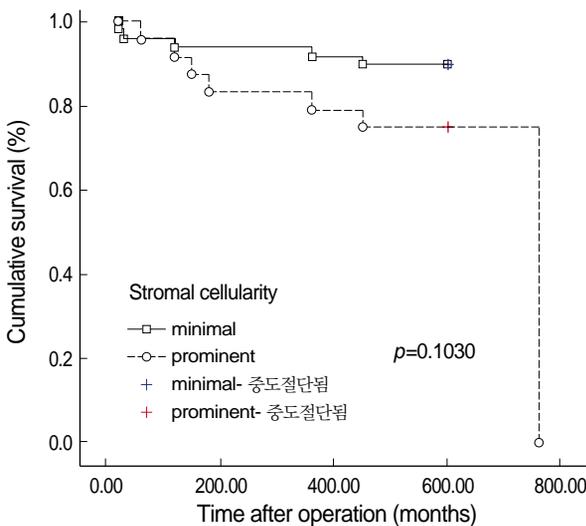


Fig 1. Loco-regional relapse free survival curve according to stromal cellularity.

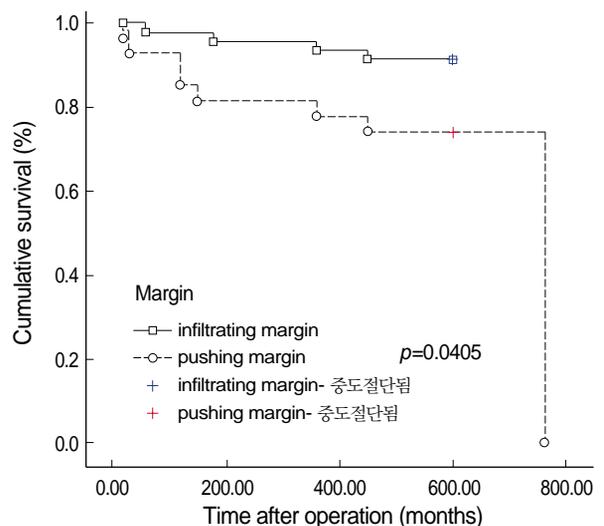


Fig 2. Loco-regional relapse free survival curve according to tumor margin.

러나 사실 엽상종양은 양성인 경우에도 간혹 악성화경향을 보이기도 하고 전이된 경우도 있어, 종양의 양태를 정확히 예측하기 힘들고 절제 범위를 정하기가 쉽지 않다. 엽상종양에서 치료의 핵심은 종양의 양성 또는 악성 여부를 확인하는 것이 아니라 가능한 한 1 cm 이상의 음성 절제연을 확보하여 광범위 절제술을 시행하는 것으로 이를 통해 국소 부위에서 종양을 가능한 통제하는 것이다.(8) 그 이유는 재발이 대부분 절제 시의 불충분한 경계로 인한 종양의 잔여부분으로 인해 발생하기 때문이고, 유방보존술식 후의 재발률이 높고,(9) 비록 크기가 작은 양성병변이라도 부적절하게 절제되면 재발할 수 있을 뿐 아니라, 유방전절제술 후의 재발률이 부분 유방절제술 후의 재발률보다 더 낮기 때문이다. 그러나 다른 저자들은 작은 범위의 수술 시 국소 재발은 증가하나 궁극적으로 사망률에는 영향이 없고,(10) 큰 수술도 악성의 경우에는 전이와 사망률에 영향을 주지 못하며, 유방절제술과 광범위 절제술의 수술 후 결과에 차이가 없으므로,(11) 수술을 축소하는 것이 낮고 수술 후 재발을 하더라도 재절제나 유방절제술로 국소재발의 조절이 충분하다고 하였다. 저자들도 전체 73명의 대상 환자 중 60명(82.2%)에서 국소 또는 광범위 절제술을 시행하였는데 유방전절제술을 시행한 군과 비교하였을 때 국소재발률이나 무병생존율에 차이가 없었으며, 따라서 유방의 엽상종의 치료에는 무조건적인 유방전절제술보다는 병변의 크기에 따라 적절한 절제변연을 확보할 수 있는 범위 내에서 술식을 결정하는 것이 옳을 것으로 사료된다. 재발은 국소 또는 원격전이 양상으로 나타날 수 있는데 대부분은 수술 후 첫 2년 내에 보이지만 수년 후에도 나타난다. 절제연은 엽상종양의 국소 재발에 가장 좋은 예측인자이다. 넓은 절제연(>1 cm)은 재발위험도를 낮추는 것과 관련이 있다. 기질과 증식은 악성 엽상종양의 전이양상을 예측하는데 가장 중요한 조직학적 기준이 된다. 연령과 종괴의 크기는 악성의 여부나 재발 등 예후인자로서의 의미가 없다는 보고(12)와 함께 크기가 7 cm 이상인 경우 대부분이 악성이고 예후가 나쁘다는 상반되는 보고도 있다.(13) 저자들의 연구에서도 환자의 나이, 종괴의 크기, 수술 방법 등의 임상적 인자들은 엽상종의 국소재발과 상관성을 보이지 않았다. 그 이유는 종양의 크기 및 악성도 등 임상적 소견에 따라 수술범위가 결정되어 각각 다른 수술 술식이 적용되기 때문이라고 판단된다. 즉 엽상종양의 생물학적 특성은 국소질환이며 적절한 수술술식이 재발방지에 중요함을 시사한다고 하겠다. 엽상종의 재발과 조직학적 인자들과의 연관성에 대한 연구들을 보면, 악성이 양성병변보다 국소재발률이 유의하게 높다는 보고(14)가 있고, 조직학적인 악성도 보다는 각각의 조직학적 변수와 재발이 관계가 있다는 보고들이 많다. 그중 종괴의 크기,(15) 절제변연부에 종양이 남아있는 경우가 재발의 중요한 결정인자라고 하였으며, 세포밀도가 50% 이상인 경우 전이의 확률이 높고, 국소재발을 한 경우에 전이

의 가능성이 높다고 하였다.(17) 그리고 엽상종이 재발한 경우에 절제변연의 종양침윤과 간질의 과형성이 관찰되었다고 하였다. 저자들의 연구에서는 엽상종의 조직학적 악성도와는 상관성을 보이지 않았으나, 조직학적 변수들 중 절제 변연과 세포침윤성만이 유의한 상관성을 보였다.

결론

엽상종의 임상적, 조직학적 특징과 국소재발과의 상관관계에 대한 이론의 여지가 있으나 수술 범위의 결정과 추적관찰에 있어서 세포 침윤성, 종양 변연부의 침윤성 유무가 기준이 될 수 있고, 유방 엽상종의 국소재발을 예측할 수 있는 강력한 예후인자라고 사료된다. 따라서 엽상종의 치료는 적절한 절제변연(resection margin)을 확보한 수술 술식의 적용이 재발방지를 위해 필수적이라 판단된다.

참고문헌

1. Ko SS, Kim SK, Kim SI, Park BB, Yang WI, Lee KS. Risk factors of local recurrence in phyllodes tumor. *J Korean Surg Soc* 2002;63:378-83.
2. Auger M, Hanna W, Kahn HJ. Cystosarcoma phyllodes of the breast and its mimics: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1231-5.
3. Kim HJ, Kim TS, Kang HJ, Cho JC, Park IA, Noh DY, et al. Clinical analysis of phyllodes tumor of the breast. *J Korean Surg Soc* 2000;58:352-60.
4. Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, Oberman H. Pathologic immunological, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol* 2001;13:185-90.
5. Vorherr H, Vorherr UF, Kutvirt DM, Key CR. Cystosarcoma phyllodes: Epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy, and survival. *Arch Gynecol* 1985;236:173-81.
6. Noh DY, Kim SJ, Choe KJ, Kim JP, Kim WH. Malignant cystosarcoma phyllodes. *J Korean Cancer Assoc* 1992;24:730-6.
7. Kim SN, Kim WH, Lee SK. Pathologic analysis of 15 cases of phyllodes tumors of the breast. *Korean J Pathol* 1993;27:19-26.
8. Piertruska M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 42cases. *Cancer* 1978;41:1974-83.
9. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1967;20:2090-9.
10. Lindquist KD, Van Heerden JA, Welland LH, Martin JK. Recurrent

- and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg* 1982;144:341-3.
11. Kim CJ, Kim WH. Pattern of p53 expression in phyllodes tumors of the breast: an immunohistochemical study. *J Korean Med Sci* 1993;8:325-8.
 12. Hines JR, Murad TM, Beal JM. Prognostic indicators in cystosarcoma phylloides. *Am J Surg* 1987;153:276-80.
 13. Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H, et al. Phyllodes tumor of the breast: pathology, histogenesis, diagnosis, and treatment. *Breast Cancer* 1996;3:79-92.
 14. Rajan PB, Cranor ML, Rosen PP. Cystosarcoma phyllodes in adolescent girls and young women: a study of 45 patients. *Am J Surg Pathol* 1998;22:64-9.
 15. Lester J, Scout AP. Cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1954;7:335-53.
 16. Browder W, McQuitty JT Jr, McDonald JC. Malignant cystosarcoma phylloides. Treatment and prognosis. *Am J Surg* 1978;136:239-41.
 17. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfversward C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer* 1991;68:2017-22.
 18. Buchberger W, Strasser K, Heim K, Muller E, Schrocksnadel H. Phyllodes tumor: finding on mammography, sonography, and aspiration cytology in 10 cases. *AJR* 1991;157:715-9.