

유방암의 쇄골상부 림프절 단독 재발에 대한 수술, 항암화학요법 및 방사선요법의 병합요법

방미지, 봉진구, 박진현, 정민희, 백선미
알레스 기념 침례병원 외과, 병리과¹, 영상 의학과²

Combined Multimodality Treatment including Surgery

Mi Ji Bang, Jin Gu Bong, Jin Hyun Park, Min Hi Jeong¹, Sun Mi Paik²

Department of Surgery, Pathology¹, Diagnostic Radiology²

Systemic Chemotherapy and Radiotherapy of Isolated Supraclavicular Lymph Node Recurrence in Breast Cancer

Abstract: An ipsilateral supraclavicular lymph node recurrence of breast cancer after surgery has been considered a predecessor to distant metastases. There still is a debate as to whether breast carcinoma patients with the isolated supraclavicular lymph node recurrence should be considered to have disseminated disease or if aggressive treatment, with curative intent, is justified. We report two cases of an isolated ipsilateral supraclavicular lymph node recurrence following modified radical mastectomy, and multimodality treatments with modified radical neck dissection, systemic chemotherapy and involved field radiotherapy. These patients have lived without locoregional recurrence or distant metastases for 3 and 2 years,

respectively. Conclusively, we recommend aggressive combined multimodality treatments, including surgery, such as modified radical neck dissection or complete excision of the involved lymph nodes, systemic chemotherapy, and involved field radiotherapy, in patients with isolated supraclavicular lymph node recurrence, but with no other evidence of distant metastases.

(J Breast Cancer 2005;8:69-73)

Key Words Breast cancer, Supraclavicular lymph node, Recurrence, Multimodality treatments
중심 단어 유방암, 쇄골상부 림프절, 재발, 복합치료

서론

쇄골상부 림프절의 전이는 매우 불량한 예후 인자로, 초진단시 쇄골상부 림프절 전이가 있는 환자와 동측 쇄골상부 림프절에 재발된 환자들은 유사하게 나쁜 예후를 보인다고 보고되고 있으며, ① 과거 많은 보고들에 의하면, 쇄골상부 림프절의 전이나 재발의 예후는 전신전이된 환자의 예후와 유사하게 불량한 예후를 보이므로 완치를 목적으로 하는 적극적인 치료보다는 고식적인 치료를 시행하여 왔다. ②-④

그러나 최근 전신전이 없이 단독으로 쇄골상부 림프절

책임저자 : 방미지

809-728, 부산광역시 금정구 남산동 374-75 알레스 기념 침례병원 외과

Tel: 051-580-1290, Fax: 051-583-7114, E-mail: jgbong@wmbh.co.kr

접수일 : 2005년 4월 22일, 게재승인일 : 2005년 6월 7일

전이를 가진 환자들에게 전신 항암 요법, 수술, 방사선 치료 등을 포함한 병합요법으로 적극적인 치료를 시행하였을 때 전신전이를 가진 환자들보다 좋은 예후를 보였다는 보고들이 있으며,^{5,6)} 이 보고들을 근거로 6차 AJCC 병기분류에서는 쇄골상부 림프절 전이를 전신전이(M)에서 N3c/pN3c로, 병기 IV에서 병기 IIIC로 하향 조정하여 분류하고 있다.⁷⁾

이에 본 연구진들은 변형근치 유방 절제술을 시행한 환자들 중 쇄골상부 림프절에 단독 재발한 환자 2예에서 변형근치 경부 림프절 광창술, 전신 항암요법, 방사선 치료를 시행하여 각각 3년 및 2년 이상의 무병 생존을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

증례 1

43세 여자 환자로 2000년 8월 좌측 유방암으로 본원에서 변형 근치적 유방절제술 (Auchincloss method) 을 시행하였다. 수술 후 병리학적 검사결과 종양은 Paget 병을 동반한 비특이형 침윤성 관세포암 (Invasive ductal carcinoma, NOS) 이었으며, 종양의 크기는 10×6×2 cm였으며, 액와 림프절 38개 가운데 전이는 없었다. 조직학적 병기는 IIB (T3N0M0)였으며, 조직학적 등급 (Blum Richardson's classification)은 2등급이었다. 종양주위 맥관 침습은 관찰되었으나 절제연은 깨끗하였고, 호르몬 수용체 검사는 ER 음성, PR 음성이었다. 수술 후 보조요법으

로 CMF 항암요법 (cyclophosphamide 100 mg/m² 경구 14일간, Methotrexate 40 mg/m²와 5-FU 600 mg/m² 정주 제 1일 및 제 8일 마다, 4주 간격으로 시행) 6회 시행하였고, 항암요법 후 Tamoxifen 호르몬요법 (10 mg PO, bid)을 시행하였으며 방사선요법은 시행하지 않았다.

2001년 11월 (수술후 15개월째) 좌측 측경부에서 다발성 종괴가 촉지되어 초음파검사 및 세침흡인 세포 검사 시행하였으며, 쇄골상부 림프절 전이로 진단되었다 (Fig 1). 뼈 주사 및 흉부 컴퓨터 단층촬영 시행하였으며 동측 액와부 및 흉벽, 폐, 뼈, 간 등에는 재발소견이 없어 동측 쇄골상부 단독 재발로 진단하였고 좌측 경부 변형근치 림프절 광창술 (level II, III, IV, V)을 시행하였다. 수술시간은 250분이 소요되었으며 수술 후 합병증은 없었다. 수술 후 조직검사 결과 절제된 림프절 62개 중 44개에서 전이성 악성종양이 확인되었으며 (Fig 2A), 호르몬 수용체 검사에서 ER 음성, PR 음성이었고, 조직 면역 화학 검사에서 Ki-67 10%, c-erbB-2 강양성, P53 강양성 반응을 보였다. 수술 후 전신 항암화학요법으로 Paclitaxel (Taxol® 175 mg/m², 3주간격) 3회 시행 후 좌측 경부 및 액와부에 방사선요법 (6,050 rad)을 시행하였으며, 방사선요법 후 추가로 Paclitaxel 단독 항암화학요법 3회 및 Capecitabine (Xeloda® 2500 mg/m², 14일간 3주 간격) 6회를 순차적으로 시행하였다.

2004년 11월 (변형 근치 경부 림프절 광창술후 36개월째)에 시행한 신체검사, 흉부 단순 X선 촬영 및 전산화단층 촬영, 뼈 주사, 간 초음파 검사에서 재발의 증거는 없었으며, 종양표지자 (CA15-3) 검사는 2.82 U/mL로 정상범위 이내였고, 치료에 따른 합병증이나 후유증 없이 현재 무병 생존중이다.

증례 2

55세 여자 환자로 2001년 3월 좌측 유방암으로 본원에서 변형 근치적 유방절제술 (Auchincloss method) 을 시행하였다. 수술 후 병리학적 검사결과 종양은 비특이형 침윤성 관세포암 (Invasive ductal carcinoma, NOS)였으며, 종양의 크기는 2×2 cm이고 액와 림프절 10개 가운데 전이는 없었다. 조직학적 병기는 I(T1cN0M0) 이었으며, 조직학적 등급은 2등급이었다. 종양주위 맥관 침습은 없었으며 절제연은 깨끗하였고, 호르몬 수용체 검사는 ER 음성, PR 음성이었다. 수술 후 보조요법으로 CMF 항암화학요법 (cyclophosphamide 100 mg/m² 경구 14일간, Methotrexate 40 mg/m²와 5-FU 600 mg/m² 정주 제 1일 및 제 8일 마다, 4주 간격으로 시행) 6회 시행하였고, 항암화학요법 후 Tamoxifen 호르몬요법 (10 mg PO, bid) 시행하였으며 방사선요법은 시행하지 않았다.

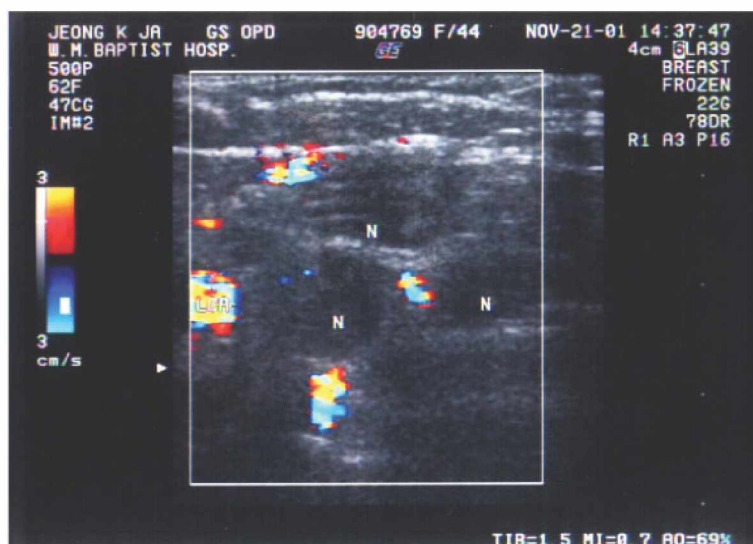


Fig 1. Finding of ultrasonography. Multiple round, enlarged lymph nodes(N) with cortical thickening and loss of hilar fat are noted on ipsilateral supraclavicular fossa lateral to left carotid artery(LCA).

2003년 2월 (수술 후 23개월째) 좌측 측 경부에서 다발성 종괴가 촉진되어 초음파검사 및 세침흡인 세포검사 시행하였으며 채골상부 림프절 전이로 진단되었다. 종양표지자 검사에서 CA15-3은 41.42 U/mL (0-38.6 U/mL), CEA는 50.21 ng/mL (0-5 ng/mL)로 증가되어 있었으며 뼈 주사 및 흉부 단순 X선 촬영 및 전산화단층 촬영에서 동측 액와부 및 흉벽, 폐, 뼈, 간 등에는 재발소견이 없어 동측 채골상부 단독 재발로 진단하였고, 좌측 경부의 변형근 치적 림프절 광창술 (level II, III, IV, V)을 시행하였다. 수술시간은 200분이 소요되었으며 수술 후 합병증은 없었다. 수술 후 조직검사에서 절제된 림프절 12개 중 8개에서 전이성 악성종양이 확인되었으며, 전이 림프절 주위 림프관 종양침습이 관찰되었다 (Fig 2B). 호르몬 수용체 검사에서 ER 음성, PR 음성이었고, 조직면역화학 검사에서 Ki-67 60%, c-erbB-2 약양성, P53 강양성 반응을 보였다. 수술 후 전신 항암화학요법으로 Paclitaxel (Taxol® 175mg/m², 3주 간격) 3회 투여한 후 좌측 경부 및 액와부에 방사선요법 (6,050 rad)을 시행하였으며, 방사선요법 후 추가로 Taxol 항암화학요법 3회를 더 시행하였다.

2005년 2월 (변형 근치적 경부 림프절 광창술 후 24개월째)에 시행한 이학적 검사, 흉부 단순 X선 촬영 및 전산화단층촬영, 뼈 주사, 간 초음파 검사 결과 재발의 증거는 없었으며 종양표지자 검사는 정상범위 이내였고 (CA15-3 29.84 U/ml, CEA 1.9 ng/mL), 치료에 따른 합병증이나 후유증 없이 현재 무병 생존 중이다.

고 찰

쇄골상부 림프절은 액와, 쇄골하부, 내유 림프절과 더불어

어 유방으로부터 배액되는 구역림프절의 연장전장의 일부 분이며 액와부 및 내유구역으로부터의 림프액을 받는 림프절이다. 액와부 림프절 수준 1군, 2군, 3군, 쇄골하부, 쇄골상부 림프절 구역은 기능적 차이에 의거하여 분류된 것이 아니라 임의로 정한 해부학적 경계에 의해 분류되며, 또한 진행될수록 나쁜 예후를 보이는 예후적 의의를 가진다.

유방암 환자에서 유방 절제술 혹은 유방 보존 치료 후 동측 쇄골상부 림프절의 단독 재발은 0.6-1.3%로 보고되고 있으며,⁽⁸⁻¹¹⁾ 최초진단 시 동측 쇄골상부 림프절 전이가 있는 환자와 수술 후 동측 쇄골상부 림프절의 단독 재발한 환자의 예후는 유사하여 대부분의 보고들에서 이 두 군을 명확하게 구분하지 않고 있다. 동측 쇄골상부 림프절 전이의 5년 생존율은 5-41%로 다양하게 보고되지만 대부분의 보고들에서 20-30%로 보고되고 있다.⁽⁹⁾

쇄골상부 림프절의 전이는 매우 불량한 예후 인자로서 오랫동안 전신전이의 전조로 여겨져 왔다. 1984년 Fentiman 등⁽¹²⁾은 쇄골상부 림프절 재발은 미세 전신전이의 거의 불변한 조짐이므로 적극적인 치료보다는 보조적인 치료를 시행할 것을 주장하였으며, 1994년 Kiricula 등⁽¹⁾은 처음 진단시 전신전이 없이 동측 쇄골상부 림프절의 전이가 있는 경우와 동측 쇄골상부 림프절의 단독 재발은 동등한 예후적 의의를 가지며, 전신전이 및 원격재발의 예후와 유사하게 나쁜 예후를 보인다고 하였다.

임상적 분류는 주로 예후를 결정하고 가장 적절한 치료법을 선정하는데 도움을 받기 위해 이용된다. 1988년 이전까지 AJCC TNM 병기 분류에서는 쇄골상부 림프절 전이가 있는 경우 N3 (병기 IIIB)로 분류하고 있었으나, 1988년부터는 동측 쇄골상부 림프절의 전이가 있는 환자들의 예

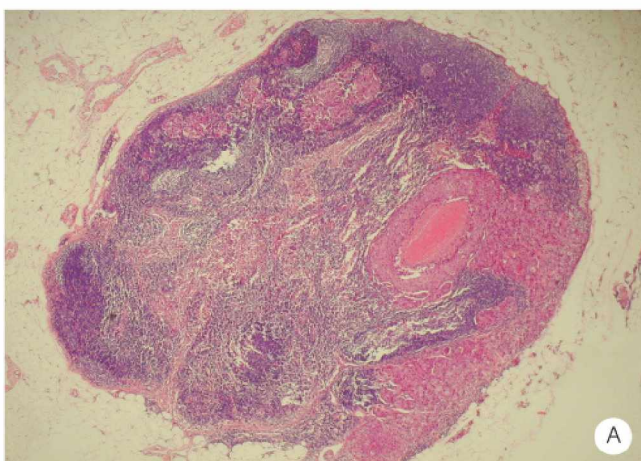


Fig 2A. Microscopic findings of ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis of case 1(A, H-E stain, x 40). There shows tumor emboli in lymphovascular space (arrow).

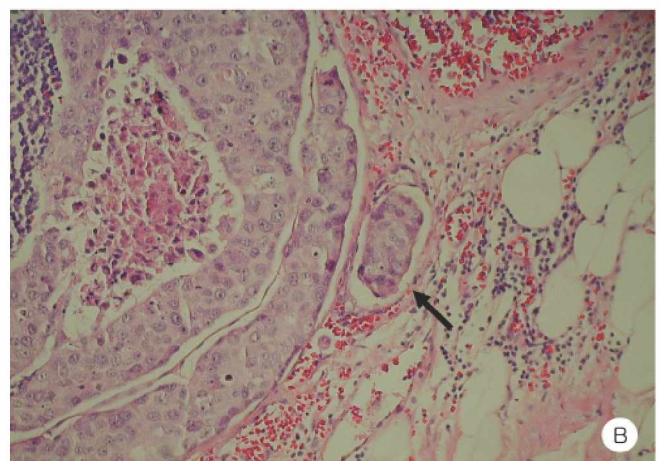


Fig 2B. Microscopic findings of ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis of case 2(B, H-E stain, x 200). There shows tumor emboli in lymphovascular space (arrow).

후가 원격전이가 있는 환자들의 예후와 동등하게 나쁘다고 여겨 전신전이가 있는 환자와 같이 M1으로 분류하였다.¹³

2001년 Brito 등¹⁵은 국소 진행 유방암 (locally advanced breast cancer) 환자들에게 Doxorubicin 이 함유된 유도 항암화학요법을 시행 후 유방절제술, 방사선 치료, 그리고 유지 항암화학요법 등의 적극적인 병합치료를 시행하였고, 원격 전이 없이 동측 쇄골상부 림프절 전이를 가진 구역전이 병기 IV 환자 70명과 병기 IIIB 환자 239명, 그리고 전신전이가 있는 병기 VI 환자 158명의 전체 생존율 및 무병 생존율을 비교하였다. 이들은 구역림프절 병기 IV (쇄골상부 림프절 전이 양성) 환자의 5년 및 10년 전체 생존율은 각각 41% 및 31% 였으며, 5년 및 10년 무병 생존율은 각각 34% 및 32%로 보고하면서 구역전이 병기 IV 환자의 예후가 병기 IIIB 환자의 예후와 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 전신전이가 있는 병기 IV 환자들보다는 유의하게 좋은 예후를 보였다고 보고하였다. 그러므로 이들은 전신전이 없이 쇄골상부 림프절 전이만 있는 환자들이 불치를 의미하는 병기 IV 분류에 포함되는 것은 원치를 목적으로 하는 적극적인 치료보다는 고식적인 치료만 받음으로 최선 이하의 치료를 받게 될 수 있으며, 병합요법으로 적극적인 치료를 시행한 경우에는 병기 IIIB 환자들과 동등한 예후를 보이므로, AJCC 병기 분류에서 다시 병기 III 분류에 포함되어야 된다고 주장하였다.

2002년 6차 AJCC 병기분류에서는 Brito 등의 보고를 근거로 동측 쇄골상부 림프절 전이를 전신전이 (M1)에서 N3c/pN3c 로, 병기 IV에서 병기 IIIC로 하향 조정하여 분류하고 있다.¹⁷ 현재 쇄골상부 림프절 재발에 대한 적절한 치료 지침은 없으며 근지적인 경부 림프절 광청술이 생존율의 향상에 도움이 될 지에 대한 보고도 현재까지는 없다. 1894년 Halsted 등은 유방암의 전이는 혈관이 아닌 림프관을 통해 이루어진다는 암 전이의 침투이론 (permeation theory of cancer metastasis)을 주장하며 국소 치료에 있어 림프절 절제를 확대하여 모든 유방암의 쇄골상부 림프절 절제를 시행하였다. 그러나 1937년 조직학적으로 쇄골상부 림프절 전이가 확인된 44명의 유방암 환자들 중 2명 (5%) 만이 5년 이상 생존하였다고 보고하였으며, 이후 일상적인 쇄골상부 림프절 절제 (routine removal of supraclavicular lymph node)를 포기하였다.¹⁸

물론 쇄골상부 림프절 전이가 있는 환자들에게 국소치료만 시행한다면 5년 이상 생존은 거의 기대할 수 없음을 명확하다. 그러나 문헌고찰에 따르면 쇄골상부 림프절 재발 환자에게 수술 혹은 방사선 치료와 같은 국소치료만 시행한 경우에도 소수에 불과하지만 장기 무병 생존하는 경우

가 분명히 존재하므로,^{19,20} 쇄골상부 림프절 재발 환자의 상당수는 암이 더 이상 원격전이 없이 구역 부위에만 머물러 있을 가능성이 있으며, 이러한 환자들에게는 수술을 포함한 더 적극적인 치료가 도움이 될 수 있을 것이다. 또한 미세 원격전이가 있는 경우에도 수술 혹은 방사선 치료 등 국소치료로 종양부담 (tumor burden)을 줄이고 전신 항암 화학요법과 호르몬 요법을 포함한 병합 치료를 시행함으로써 이들 환자들의 예후를 개선시킬 수 있을 것이다.

손 등¹⁵은 유방암 수술 후 전신전이 없이 국소 및 구역 재발만 단독으로 있고 수술이 가능한 경우 수술적 치료가 국소치료 뿐만 아니라 생존율에도 좋은 결과를 가져올 수 있다고 하였으며, 특히 수술 환자 중 무병기간이 2년 이상인 경우나, 처음 수술 당시 림프절 전이가 없었던 경우에서는 수술 후 좋은 예후를 보였다고 하였다.

Pergolizzi 등¹⁶은 전신 항암 요법만 시행한 군 (N=18)과 유도 전신항암요법 후 방사선 치료를 시행한 군 (N=19)을 비교한 결과 5년 생존율이 각각 17% 및 36% ($p = .012$)로 병합치료군에서 더 좋은 성적을 보였다고 보고하였으며, van der Sangen 등²⁰도 쇄골상부 림프절 단독 재발 환자 42예에서 반수 이상의 환자들에게 병합치료를 시행하였고, 단변량 분석을 한 결과 방사선 치료의 유무가 통계학적 유의성은 없었으나 원격전이의 발생의 가장 관련성이 높은 인자라고 하였다 ($p = 0.06$). 또한 다른 일부 연구들에서도 상대적으로 쇄골상부 림프절 전이와 관련된 종양 부담 (tumor burden)은 작기 때문에 보다 적극적인 병합요법을 시행할 것을 권유하고 있다.¹⁷

본 증례 2예의 경우는 수술 전에 흉부 전산화단층촬영, 초음파 촬영, 골 주사 (Bone scan) 검사 등을 통해 동반된 원격전이 병소 여부를 면밀히 검사한 후 동측 쇄골상부 림프절 단독 재발로 진단하고, 경부 림프절 제 2, 3, 4, 5 구역 (levels of neck lymph node groups II, III, IV, V)에 대한 변형 근지적 광청술과 Paclitaxel을 포함한 전신항암 화학 치료, 쇄골상와 (supraclavicular fossa)를 포함한 방사선 치료를 시행하였으며, 보고된 두 증례의 경우 수술 후 각각 3년 및 2년 동안 추적 관찰한 결과 현재까지 무병생존하고 있다.

쇄골상부 림프절 단독 재발 환자에게 경부림프절 광청술과 같은 수술, 방사선 치료, 전신 항암화학치료, 그리고 호르몬 수용체 양성 환자들에게는 호르몬 치료 등을 시행하는 병합 치료를 시행할 경우 치료에 따른 심각한 합병증 발생의 우려는 있다. 그러나 본 증례 2예에서는 항암 치료에 따른 경미한 골수 억제, 오심, 구토등과 방사선 치료에 따른 쇄골상부 와 피부의 탈락 등의 경한 합병증은 있었으나 견디낼 수 있는 정도였으며 현재까지 림프부종 혹은 상완

의 운동장애, 신경손상 등과 같은 심각한 후유증은 발생하지 않았다.

결론적으로 유방암의 쇄골상부 림프절 재발 환자에게 대하여 치료를 시행하기 전에 또 다른 부위의 국소, 구역 혹은 전신 전이 병소가 있는지 주의 깊은 조사가 선행되어야 하며 전신전이 없이 쇄골상부 림프절 단독 전이인 경우 경부 림프절 광창술과 같은 수술적 치료, 방사선 치료를 포함한 국소치료와 더불어 전신항암 화학치료 및 호르몬치료 등 적극적인 병합치료가 환자의 예후를 개선시키고 생존율을 높일 수 있을 것으로 기대되며, 실제로 생존율 향상에 도움이 되는지, 합병증 발생을 유발시키지는 않는지에 대해서는 더 많은 연구가 시행되어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1 Kiricuta IC, Willner J, Kolbl O, Bohndorf W. The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastasis in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:387-93.
- 2 Hietanen P, Miettinen M, Makinen J. Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:913-19.
- 3 Hirn-Statler B. The supraclavicular recurrence from breast cancer. *Strahlenther Onkol* 1990;166:774-7.
- 4 Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simson JR, Fineberg B. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:285-91.
- 5 Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Stom E, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastasis: The university of Texas M.D. Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2001;19:628-33.
- 6 Olivetto IA, Chua B, Allan SJ, Speers CH, Chia S, Ragaz J. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:851-4.
- 7 Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.
- 8 Harris EE, Hwang WT, Seyednejad F, Solin LJ. Prognosis after regional lymph node recurrence in patients with stage I-II breast carcinoma treated with breast conservation therapy. *Cancer* 2003;98:2144-51.
- 9 van der Sangen MJ, Coebergh JW, Roumen RM, Rutten HJ, Vreugdenhil G, Voogd AC. Detection, treatment, and outcome of isolated supraclavicular recurrence in 42 patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2003;98:11-7.
- 10 Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:988-96.
- 11 Kemperman H, Borger J, Hart A, Peterse H, Bartelink H, van Dongen J. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer* 1995;31:690-8.
- 12 Fentiman IS, Lavelle MA, Caplan D, Miller N, Millis RR, Hayward JL. The significance of supraclavicular fossa node recurrence after radical mastectomy. *Cancer* 1986;1:908-10.
- 13 Hermanek P, Sobin LH (eds): *TNM classification of malignant tumours: International Union Against Cancer* (ed 4). New York, NY, Springer, 1987.
- 14 Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Probl Surg* 1995;32:257-332.
- 15 Son BH, Lee PC, Jang HS, Ahn SH. Outcome of surgical excision for isolated locoregional recurrence of breast cancer. *J Korean Breast Cancer Soc* 2000;2:171-80.
- 16 Pergolizzi S, Settineri N, Santacaterina A, Spadaro P, Maisano R, Caristi N, et al. Ipsilateral supraclavicular lymph nodes metastases from breast cancer as only site of disseminated disease. Chemotherapy alone vs. induction chemotherapy to radical radiation therapy. *Ann Oncol*. 2001;12:1091-5.
- 17 Abraham R, Nagy T, Goss PE, Crump M. High dose chemotherapy and autologous stem cell support in women with breast carcinoma and isolated supraclavicular lymph node metastases. *Cancer* 2000;88:790-5.