

유방암에서 림프혈관 침윤과 임상병리학적 인자의 관계

배자성, 송병주, 김미라, 장석효, 김한성, 박우찬, 김정수, 정상설
가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 인제대학교¹의과대학 외과학교실, ²병리학교실

Clinicopathologic factor and Lymphovascular Invasion in Breast cancer

Ja Seong Bae, Byung Joo Song, Mi la Kim, Seok Hyo Chang¹, Han Seong Kim², Woo Chan Park, Jeong Soo Kim, Sang Seol Jung

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Department of Surgery and ²Pathology, College of Medicine, Inje University, Korea.

Purpose: Clinicopathologic factors associated with prognosis in breast cancer patients have varied. Among clinicopathologic factors, lymphovascular invasion (LVI) has been suggested to be a significant prognostic indicator for breast cancer. LVI means that cancer cells were found invading the lymphatics in the breast parenchyma adjacent to or well beyond the margin of the invasive tumor, and this can be an indicator of an increased chance that cancer could

spread, as is demonstrated by the positive lymph nodes. The objective of this study was to determine whether LVI are associated with other clinicopathologic factors in breast cancer.

methods: The expression of HER-2, Ki-67, P53, estrogen receptor and progesterone receptor was determined immunohistochemically in 120 breast cancer patients, including 77 patients that demonstrated the absent of LVI and 43 patients with the present of LVI.

Results: LVI was noted in 43 patients (35.8%) of the 120 breast cancer patients. Of the 77 patients with absent of LVI, the number of stage III patients (13 patients, 16.9%) was lower than the number of stage I (25 patients, 32.5%) and stage II breast cancer patients (39 patients, 50.6%). Of the 43 patients with absent of LVI, 5 patients (11.6%), 13 patients (30.2%), and 25 patients (58.2%) were in stage I, II, and III, respectively. There was a significant correlation between LVI and the stage ($P=0.000$). The strong expression (+3) of HER-2 was seen in 17 (39.5%) of the 43 patients in whom LVI was seen and in 15 (19.5%) of the 77 patients in whom LVI was not seen. Overexpression of Ki-67 was noted in 42 (97.7%) of the 43 patients in whom LVI was seen and in 64 (83.1%) of the 77 in whom LVI was not seen. HER-2 and Ki-67 overexpression was significantly associat-

책임저자: 송병주

137-701 서울시 서초구 반포4동 505번지 강남성모병원 외과

접수일: 2006년 9월 21일; 게재승인일: 2006년 12월 13일

Tel: 02-590-2735 Fax: 02-595-2991 Email: bjsong@catholic.ac.kr

ed with LVI ($p=0.027$ and $p=0.018$, respectively). LVI did not correlate with the expression of P53, the estrogen receptor status and the progesterone receptor status. There was a strong association of LVI and the lymph node status ($p=0.000$). Finally, LVI was associated with tumor size ($p=0.014$) and with the nuclear grade ($p=0.022$).

Conclusion: This study demonstrates the potential value of the lymph nodal status, tumor size, stage and nuclear grade for the assessment of lympho-vascular invasion; and the overexpressions of HER-2 and Ki-67 were strong indicators of LVI in invasive ductal carcinoma of the breast.

(J Breast Cancer 2006;9: 317-322)

Key Words Lymphovascular invasion, clinicopathologic factor, breast cancer

중심단어 림프혈관침윤, 유방암

서 론

유방암은 우리나라 여성암중에 가장 흔한 악성종양이다. (1) 2001년에 국내에서는 약 7200명의 새로운 유방암 환자가 발생하였으며 2001년부터 2004년 까지 유방암으로 인한 사망률이 2.5%에서 6.4%로 점차적으로 상승하고 있다. 유방암의 발생률과 사망률의 증가로 인해 새로운 치료법의 필요성이 대두되고 있고 또한 새로운 유방암의 예후 인자를 찾으려는 노력이 시행되고 있다. 현재 유방암의 예후에 영향을 미치는 인자들에 대해 많은 연구가 있었는데 종양의 크기, 액와부 림프절 전이, 핵등급, 호르몬 수용체, HER-2/neu 유전자 등이 예후인자로 알려져 있다. 이중, 최근에 각광 받고 있는 HER-2/neu(c-erbB-2) 유전자는 유방암의 예후에 영향을 미치는 인자일 뿐

만 아니라 새로운 표적 치료로서 각광 받고 있다. HER-2/neu 유전자의 과발현은 유방암의 재발과 전이, 생존율 감소와 관계가 있다고 알려져 있으며, (2,3) 허셉틴은 HER-2/neu 유전자를 발현하는 유방암의 치료에 효과적인 약제로 알려져 있다. (4,5) 림프혈관 침윤도 또한 유방암의 예후인자 중 하나로 알려져 있다. 림프혈관 침윤은 림프절 전이 상태와 연관이 있으며 국소 재발이나 생존율과 관계가 있다고 보고되고 있다. (6-9) 림프혈관 침윤이 유방암의 여러 예후인자들 중 하나로 인식되고 있으나 림프혈관 침윤과 다른 임상병리학적 인자간의 상호 상관관계에 대해서는 잘 알려지지 않았다. 본 연구는 림프혈관 침윤이 있는 유방암 환자와 관련된 임상병리학적 인자를 조사하여 유방암 환자의 예후를 예측하는데 도움을 주고자 하였다.

방 법

1999년 12월부터 2003년 10월까지 유방암으로 수술 받은 144예 중 조직학적 진단에서 관상피내암으로 진단된 24예를 제외한 120예를 대상으로 하였다. 림프혈관 침윤은 암세포가 침윤성 종양 경계 근처의 유방 실질에 있는 림프관에서 존재하는 것으로 정의하였다 (Fig 1). 모든 환자의 유방암 진료 기록을 검토하여 진단시 나이, 종양의 크기, 조직학적 등급, 핵 등급, 림프절 전이여부, 분자생물학적 특성 (호르몬 수용체, p53, Ki-67, HER-2, 림프혈관 침윤)들을 조사하여 분석하였다. 종양의 크기는 침윤성 유방암이 현미경적으로 가장 큰 직경으로 조사하였고, 조직학적 등급은 변형된 Bloond and Richardson 분류를 사용하였으며, 호르몬 수용체, p53, Ki-67은 면역조직화학 염색을 사용하여 조사하였다. (10) HER-2/neu 유전자 또한 면역조직화학 염색법 (Immunohistochemistry, IHC) 을 사용하였는데 DAKO 의 평점시스템을 적용하여 0, 1+, 2+는 HER-2/neu 유전자 과발현이 없는 것으로 정의하였고 3+는 HER-2/neu 유전자 과발현이 있는 것으로 정의하였다 (Fig 2). 형광동소교잡법 (fluorescence in-situ hybridization: FISH)은 사용하지 않았다. 통계는 Mann-Whitney U test를 사용하여 림프혈관침윤과 다른 임상병리학적 인자들의 상관관계의 유의성을 검증하였다.

결 과

환자의 평균 나이는 48.9세 였으며 전체 120예중 림프혈관 침윤이 있는 경우는 43예 (35.8%) 였다. 조직학적 분류에서는 침윤성 관암종 106예, 점액암종 7예, 수질암종 2예, 관상암종 2예, 침윤성 유두상암종 1예, 침윤성 체모양암종 1예, 침윤성 소엽암종 1예가 있었다 (Table 1).

림프혈관 침윤과 임상병리학적 특징과의 관계를 비교해보았

Table 1. Clinicopathologic information of patients

Number of patients	120
Age (mean \pm SD)	48.9 \pm 11 (26-79)
Gender (M:F)	4 : 116
Tumor size (mean \pm SD)	2.88 \pm 1.96 (0.5-15)
Pathology	
Invasive ductal cancer	106
Mucinous cancer	7
Medullary cancer	2
Tubular cancer	2
Invasive papillary cancer	1
Invasive lobular cancer	1
Invasive cribriform cancer	1

Table 2. Characteristics of lymphovascular invasion and clinicopathologic parameters

		Lymphovascular Invasion		p value
		Absent(n=77)	Present(n=43)	
Age		49.6	47.9	0.427
Neural invasion	Negative	71 (64.5%)	39 (35.5%)	0.775
	Positive	6(60%)	4 (40%)	
Histologic grade	1	11 (78.6%)	3 (21.4%)	0.077
	2	17 (73.9%)	6 (26.1%)	
	3	49 (59.0%)	34 (41.0%)	
Nuclear grade	1	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0.022
	2	35 (68.6%)	16 (31.4%)	
	3	32 (55.2%)	26 (44.8%)	
EIC	Negative	46 (61.3%)	29 (38.7%)	0.455
	Positive	30 (68.2%)	14 (31.8%)	
Tumor size	T1	30 (73.2%)	11 (26.8%)	0.005
	T2	41 (67.2%)	20 (32.8%)	
	T3	6 (33.3%)	12 (66.7%)	
pN	N0	51 (86.4%)	8 (13.6%)	0.000
	N1	17 (60.7%)	11 (39.3%)	
	N2	9 (33.3%)	18 (66.7%)	
	N3	0	6 (100%)	
LN status	Negative	51 (86.4%)	8 (13.6%)	0.000
	Positive	26 (42.6%)	35 (57.4%)	
Stage	I	25 (83.3%)	5 (16.7%)	0.000
	IIA	28 (80%)	7 (20%)	
	IIB	11 (64.7%)	6 (35.3%)	
	IIIA	13 (40.6%)	19 (59.4%)	
	IIIB	0	6 (100%)	

EIC = Extensive intraductal component; LN = Lymph node.

Table 3. Characteristics of lymphovascular invasion and molecular biologic parameters

		Lymphovascular Invasion		p value
		Absent(n=77)	Present(n=43)	
Estrogen receptor	Negative	27 (57.4%)	20 (42.6%)	0.259
	1+	8 (80%)	2(20%)	
	2+	4 (50%)	4 (50%)	
	3+	38 (69.1%)	17 (30.9%)	
Progesterone receptor	Negative	34 (58.6%)	24 (41.4%)	0.403
	1+	3 (100%)	0	
	2+	9 (75%)	3 (25%)	
	3+	31 (65.9%)	16 (34.1%)	
p53	Negative	50 (61.7%)	31 (38.3%)	0.371
	1+	4 (66.7%)	2 (33.3%)	
	2+	2(50%)	2 (50%)	
	3+	21 (72.4%)	8 (17.6%)	
HER-2	Negative	53 (68.8%)	22 (51.2%)	0.027
	1+	8 (80%)	2 (20%)	
	2+	1(33.3%)	2 (66.7%)	
	3+	15 (46.9%)	17 (53.1%)	
Ki-67	Negative	13 (92.9%)	1 (7.1%)	0.018
	Positive	64 (60.4%)	42 (39.6%)	

을 때 림프혈관 침윤은 환자의 나이, 신경 침윤, 조직학적 등급, 광범위 관내상피병소(extensive intraductal component)와는 상관관계가 없었다. 종양의 크기에서는 T1에서 11예 (26.8%), T2에서 20예 (32.8%), T3에서 12예 (66.6%)에서 림프혈관 침윤이 발견되어 종양의 크기가 증가할수록 림프혈관 침윤이 증가하는 유의한 상관관계가 있었으며 ($p=0.005$), 액와부 림프절 전이 개수에 따라 pN0 8예 (13.6%), pN1 11예 (39.3%), pN2 18예 (66.6%), pN3 6예 (100%)에서 림프혈관 침윤이 발견되어 림프혈관 침윤이 있는 환자에서 림프절 전이가 많이 발견되었다 ($p<0.001$). 전체적으로 유방암의 병기가 높을수록 림프혈관 침윤과 많이 발견되었다 (Table 2).

림프혈관 침윤과 분자생물학적 인자와의 관계에서는 에스트로겐수용체나 프로게스테론수용체는 림프혈관 침윤과 관계가 없었으며, p53 암억제유전자도 유의한 상관관계가 없었다. 원발 조직에서 Ki-67의 발현이 림프혈관 침윤과 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다 ($p=0.018$). 또한 HER-2/neu 유전자가 발현된 경우 림프혈관 침윤이 53.1%로 HER-2/neu 유전자가 발현되지 않은 경우의 림프혈관 침윤 29.5%와 비교하여 통계적으로 유의하게 림프혈관 침윤과 관련이 있었다 ($p=0.027$) (Table 3).

고 찰

유방암에 있어 예후인자와 치료 표적의 발견은 아주 중요한 연구분야이다. 이는 비슷한 종양의 특징을 가진 환자들을 아군(subgroup)으로 나누어 서로 다른 약제로 표적치료를 시도할 수 있기 때문이다. 유방암의 예후인자들 중 가장 큰 영향을 미치는 것은 액와부 림프절 전이 여부이며 전이된 림프절 개수가 증가함에 따라 예후가 나빠진다고 알려져 있다. 그 외에 종양의 크기나 조직학적 등급이 유방암에 있어 위험 인자로 분류되어 치료 약제 선택에 지침이 되고 있다. (11) 이외에 다른 여러 예후인자들 중에 림프혈관 침윤은 유방암의 독립된 확실한 예후인자로 인정 받기에는 아직 이견이 있다. 2005년 St. Gallen 국제회

의에서는 림프절 전이가 없는 초기 유방암에서 림프혈관 침윤을 예후인자로서 인정하였으나 림프절전이가 있는 유방암에서는 아직 그 가치가 인정되지 않고 있다. (11)

Lee 등(12)은 종양크기가 크고, 조직학적 등급이 높으며, 침윤성 암인 경우와, 환자의 나이가 어릴 때 림프혈관 침윤과 상관관계가 있다고 하였으나, 본 연구에서는 림프혈관 침윤이 종양 크기가 클수록 많았으나 조직학적 등급 및 분류, 환자 나이와는 상관관계가 없었다.

림프혈관 침윤이 있는 유방암이 액와부 림프절 전이 여부와 관계가 있다고 알려져 있는데 (6) 본 연구에서도 액와부 림프절 전이가 많을수록 림프혈관 침윤이 증가하는 추세를 보였다. 림프혈관 침윤은 국소재발, 전이, 그리고 생존율과 상관관계가 있다는 사실이 보고되고 있다. Truong 등(7)은 림프혈관 침윤이 국소재발 위험을 증가시키며 특히 50세 이하, 폐경전 상태, 조직학적 3등급 혹은 에스트로겐 수용체가 없는 고위험도 군에서 국소재발율이 증가함을 보고하였다. 또한 Mascarel 등(13)은 림프혈관 침윤, 종양의 크기, 조직학적 등급이 전체 생존율에 영향을 미치는 인자로 보고하였다.

유방암의 예후인자 중 분자생물학적 인자에 관한 연구는 활발히 이루어지고 있고 여러 결과들이 보고되고 있지만 HER-2/neu 유전자를 제외하고는 아직 명확한 예후인자로 인정 받지 못하고 있다. 분자생물학적으로 연구되고 있는 예후인자 중 Ki-67은 G0을 제외한 모든 세포 주기에 나타나는 단일클론항체로서 세포 증식을 추정할 수 있는 좋은 표지자이다. 아직 독립적인 예후인자로서 인정할 것인가에 대해서는 논란의 여지가 있지만, 여러 연구에서 유방암에서 Ki-67의 예후인자로서의 효용성이 보고되었다. (14-16) 또한 Ki-67의 발현이 HER-2/neu 유전자 발현과 관계가 있는 것으로 보고되고 있다. (17) 본 연구에서는 림프혈관 침윤과 Ki-67 발현이 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다 ($p=0.018$).

HER-2/neu 유전자 발현은 에스트로겐수용체와 프로게스테론수용체와 정반대의 관계를 가지며 높은 핵등급에서 잘 나타나고 침윤성 암에서 더 발현을 잘하는 것으로 보고되고 있으며, (17-19) 분자생물학적 인자에 관한 연구에서 유방암의 나쁜 예후를 나타내는 표지자로서 유일하게 인정받고 있다. (11, 20, 21) 본 연구에서는 HER-2/neu 유전자 발현과 림프혈관 침윤이 통계적으로 유의하게 상관관계가 있는 것으로 보고 하였는데 이는 HER-2/neu 유전자와 림프혈관 침윤이 동시에 나타나는 유방암은 좀더 예후가 좋지 않을 것이라는 것을 시사한다.

그 외에 Neri 등(22)은 Bcl-2 유전자가 림프

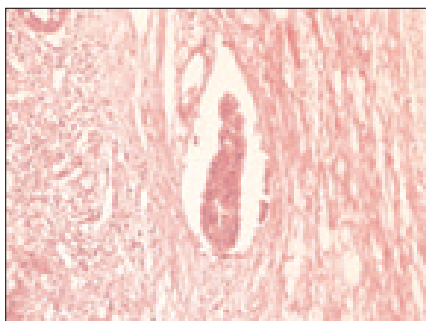


Fig 1. A cluster of carcinoma glands is found in peritumoral lymphatics (HE stain, x 200)

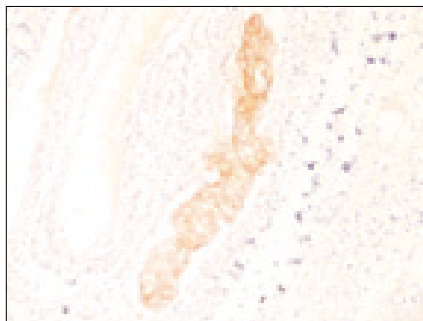


Fig 2. Tumor embolus in lymphatics is positively stained by HER-2 immunohistochemistry (x200)

혈관 침윤이 있는 유방암에서 발현될 경우 좀 더 좋은 예후를 갖는다고 하였다. 본 연구에서 일부 환자들에게서 bcl-2 유전자를 조사하였으나 조사된 환자 예가 적어서 통계적인 의미를 찾기는 어려웠다. 이외에 림프혈관 침윤과 분자생물학적 인자의 관계가 보고된 논문은 있었지만 대부분 상관관계를 찾기 어려웠다.(18,23)

결 론

본 연구는 유방암 환자에서 림프혈관 침윤이 임상병리학적 예후인자 중 종양의 크기, 림프절 전이, 핵 등급, 종양의 병기와의 연관성을 나타내었고 분자생물학적 인자중 HER-2/neu 유전자, Ki-67과의 상관관계를 나타내었다. 향후 연관성 있는 예후인자들에 관한 무병 생존율, 생존율을 조사하여 보다 확실한 유방암 예후인자로서 연구되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1 Shin HR, Jung KW, Won YJ, Park JG. 2002 Annual report of the Korea Central Cancer Registry: Based on registered data from 139 Hospitals. *Cancer Res Treat* 2004;36:103-14.
- 2 Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1049-56.
- 3 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- 4 Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF, et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004;3:379-98.
- 5 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- 6 Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995;76:1772-8.
- 7 Truong PT, Yong CM, Abnousi F, Lee J, Kader HA, Hayashi A, et al. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. *J Am Coll Surg* 2005;200:912-21.
- 8 Sundquist M, Thorstenson S, Klintenberg C, Brudin L, Nordenskjold B. Indicators of loco-regional recurrence in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:357-62.
- 9 Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M, et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004;240:306-12.
- 10 Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
- 11 Goldhirsch A, Glick JH, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
- 12 Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006;42:357-62.
- 13 de Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1998;34:58-65.
- 14 Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:1321-31.
- 15 Pinto AE, Andre S, Pereira T, Nobrega S, Soares J. Prognostic comparative study of S-phase fraction and Ki-67 index in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2001;54:543-9.
- 16 Jung S Y, Han W S, Shin H J, Lee J E, Hwang K T, Hwang SE, et al. Usefulness of Ki-67 as a prognostic factor in lymph node-negative breast cancer. *J Breast Cancer* 2006;9:31-35.
- 17 Ariga R, Zarif A, Korasick J, Reddy V, Siziopikou K, Gattuso P. Correlation of her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *Breast J* 2005;11:278-80.
- 18 Prati R, Apple SK, He J, Gornbein JA, Chang HR. Histopathologic characteristics predicting HER-2/neu amplification in breast cancer. *Breast J* 2005;11:433-9.
- 19 Bilous M, Ades C, Armes J, Bishop J, Brown R, Cooke B, et

al. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *Breast* 2003;12:92-8.

20 Riou G, Mathieu MC, Barrois M, Le Bihan ML, Ahomadegbe JC, Benard J, et al. c-erbB-2 (HER-2/neu) gene amplification is a better indicator of poor prognosis than protein over-expression in operable breast-cancer patients. *Int J Cancer* 2001;95:266-70.

21 Bianchi S, Palli D, Falchetti M, Saieva C, Masala G, Mancini B, et al. ErbB-receptors expression and survival in breast carcinoma: a 15-year follow-up study. *J Cell Physiol* 2006;206:702-8.

22 Neri A, Marrelli D, Roviello F, De Marco G, Mariani F, De Stefano A, et al. Bcl-2 expression correlates with lympho-vascular invasion and long-term prognosis in breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2006;99:77-83

23 Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1900-8.