

림프절 전이가 없는 유방암에서 원격전이의 예후인자로서 Ki-67의 유용성

정소연, 한원식, 신혁재, 이정연, 황기태, 황성은, 오승근, 윤여규, 김성원, 노동영
서울대학교 의과대학 외과학교실

Usefulness of Ki-67 as a Prognostic Factor in Lymph Node-Negative Breast Cancer

So-Youn Jung, Wonshik Han, Hyuk Jai Shin, Jeong Eon Lee, Ki-Tae Hwang, Sung Eun Hwang, Seung Keun Oh, Yeo-Kyu Youn, Sung-Won Kim, Dong-Young Noh

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the independent prognostic value of Ki-67 in lymph node-negative breast cancer and the usefulness of Ki-67 when it combined with St. Gallen classification as a guidance of adjuvant chemotherapy for node-negative cancer.

Methods: We retrospectively reviewed the data of 534 patients with lymph node-negative breast cancer who underwent curative surgery between 1998 and 2001 at our institution. Patients were classified according to the guideline of risk groups of St. Gallen consensus and the level of Ki-67 expression. Distant metastasis-free survival (DFS) rates were compared between groups.

Results: With a median follow-up of 55 months, the overall 5-year DFS rate was 91.5%. The 5-year DFS rates for patients with high and low Ki-67 tumors (cut-off value: $\geq 10\%$) were 84.6% and 93.7%,

respectively ($p < 0.001$). In a Cox regression model involving potential prognostic factors, high Ki-67 expression could independently predict the risk of distant recurrence (odds ratio = 2.0 [95% confidence interval, 1.03-3.93]). The 5-year DFS rates for patients with average and minimal risk group of St. Gallen classification were 89.3% and 97.5%, respectively. The average risk group was further divided into two subgroups with significantly different prognosis according to the Ki-67 expression (DFS rate: 84.2% vs. 91.5%; $p = 0.007$).

Conclusions: Ki-67 was an independent prognostic factor in lymph node-negative breast cancer and the combination of Ki-67 expression and the St. Gallen classification could provide a more useful therapeutic guideline for lymph node-negative breast cancer patients.

(J Breast Cancer 2006;9: 41-46)

Key Words lymph node-negative breast cancer, Ki-67, St. Gallen classification, prognosis

중심단어 림프절 전이가 없는 유방암, Ki-67, St Gallen classification, 예후

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 12월 29일; 게재승인일: 2006년 2월 22일

본 연구는 폐암 및 유방암, 난소암 유전체 연구센터로부터 연구비 지원을 받았음.

서 론

액와림프절 전이 상태는 유방암의 가장 유의한 예후인자로서, (1) 림프절 전이가 없는 유방암 환자들의 예후는 상당히 좋은 것으로 알려져 있음에도 불구하고 이중 20~30%의 환자에서는 재발이나 전이를 경험하기 때문에 보조적 항암치료의 필요성이 주장되어 왔다. (2-4) 보조적 항암치료의 환자

Table 1. The characteristics of patients and univariate analysis of possible prognostic factors for 5-year DFS rate.

Charateristics	No. of Patients (%)	5-year DFS rate %	p-value
Enrolled patients	534(100)	91.5	
Ki-67 (cut-off : 10)			
≥10	130 (24.3)	84.6	<0.001
<10	331 (62.0)	93.7	
Unknown	73 (13.7)		
Age (years)			
<35	39 (7.3)	83.9	0.012
≥35	495 (92.7)	92.4	
Tumor size (cm)			
>2	248 (46.4)	90.5	NS
≤2	286 (53.6)	92.7	
ER			
Positive	252 (47.2)	95.5	0.007
Negative	237 (44.4)	87.5	
Unknown	45 (8.4)		
PR			
Positive	169 (31.6)	95.3	NS
Negative	319 (59.7)	89.3	
Unknown	46 (8.7)		
Histologic grade			
3	171 (32.0)	88.3	NS
1 or 2	316 (59.2)	93.0	
Unknown	47 (8.8)		
Nuclear grade			
3	322 (60.3)	93.1	NS
1 or 2	173 (32.4)	87.8	
Unknown	39 (7.3)		
C-erbB-2			
2 or 3	216 (40.4)	91.9	NS
0 or 1	228 (42.7)	90.8	
Unknown	90 (16.9)		
Adjuvant chemotherapy			
Done	322 (60.3)	89.4	0.014
Not done	212 (39.7)	95.3	
Hormonal therapy			
Done	218 (40.8)	95.9	0.006
Not done	316 (59.2)	88.9	

DFS= Distant metastasis-free survival; ER= Estrogen receptor; PR= Progesterone receptor; NS= Not significant.

선별을 위해 사용되는 유용한 가이드라인인 St. Gallen 지침에 따르면 림프절 전이가 없는 유방암 환자들을 고위험군 (average-risk group)과 저위험군 (minimal-risk group)으로 나눌 수 있는데 에스트로겐, 프로게스테론 수용체가 둘 다 없거나, 암의 크기가 2 cm를 초과하거나 조직등급이나 핵등급이 2 또는 3이거나, 환자의 발병 나이가 35세 미만인 경우를 고위험군으로 분류하여 술 후 보조적 항암치료를 권장하고 있다. (5-7) 그렇지만 이러한 기준도 과잉치료를 유발한다는 논란이 있어, 예후를 더 적절하게 분류할 수 있는 지침이 필요한 상태이다. (6-9)

유방암에서의 예후인자로 많은 생체학적 표지자들이 연구되어 왔다. 이들 중 Ki-67은 G0 기를 제외한 모든 세포주기의 항원에 반응하는 단클론항체로서 세포 증식능력을 추정할 수 있는 대리 표지자이다. (10, 11) 여러 연구에서 단변량 분석 시 Ki-67의 예후인자로서 효용성을 보고하였으나, 특히 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 Ki-67 발현도가 독립적인 예후인자인가에 대해서는 아직까지 많은 논란이 되고 있다. (12-21)

이에 저자들은 림프절 전이 음성인 유방암 환자들에서 Ki-67의 예후인자로서의 가치와 이를 St. Gallen 지침에 적용시켰을 때의 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법

(1) 연구대상

1998년 1월에서 2001년 12월까지 서울대학병원 외과에서 유방절제술을 받고 수술 후 최종병리학적 검사상 침윤성 관암으로서 림프절 전이가 없는 534명의 환자들을 대상으로 하였다. 국소치료로서, 유방 전절제술이나 유방보존술 후 방사선치료를 하였으며 액와 림프절 광청술을 시행하였다. 감시림프절 생검술만을 시행한 예는 없었다. 보조적 화학요법은 CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU) 또는 anthracycline 기반의 복합 화학요법을 하였다. 수술 전 화학요법을 받은 환자, 병기가 pT4, 발병시 원격전이가 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

연구 대상들을 2003년 8th St. Gallen 지침에 따라 고위험군과 저위험군으로 나누었다. (5) ER/PR (-/-), pT>2 cm, 조직등급 3, 발병연령 35세 미만 등의 기준 중 최소한 한 가지 이상 해당되는 경우를 고위험군으로 분류하였다. St. Gallen 지침과 달리 본 연구에서는 조직등급 2를 고위험군 기준에서 제외시켰다. 조직등급 2를 고위험군으로 분류하였을 때 91%의 환자가 고위험군으로 분류되었기 때문이다. 한편, 조직등급 2를 저위험군으로 분류하였을 때에도 재발률에 영향이 없음을 확인하였다.

Ki-67의 원격전이에 미치는 영향을 분석하였을 때, 발병연령 50세 이상, 암의 크기 2 cm 이하, 에스트로겐 수용체 양성, 항암화학요법을 받은 환자군에서만 Ki-67은 유의한 예후인자였다(Table 2).

단변량 분석에서 유의한 의미를 보인 예후인자들에 대해 다변량 분석을 시행했을 때, Ki-67은 독립적인 예후인자였다. (위험률=2.0, 95% 신뢰구간: [1.03-3.93]) (Table 3).

St. Gallen 지침으로 세분화한 환자군에서 Ki-67의 예후인자로서 유의성

환자들을 St. Gallen 지침에 따라 분류하였을 때 저위험군은 153명(28.65%), 고위험군은 381명(71.35%)였다. 두 군의 5년 무전이 생존율은 각각 96%와 89.3%로 유의한 차이를 보였다($p=0.003$) 고위험군을 다시 Ki-67 10% 이상인 군과 미만인 군으로 세분화했을 때, 저위험군을 포함한 세 군간의 5년 무전이 생존율은 유의한 차이를 보였다. (97.5% vs 91.5% vs 84.2%, 각각 $p = 0.03, 0.01$) (Fig 1).

고 찰

본 연구에서는 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 Ki-

67의 예후인자로서의 가치와 St. Gallen 지침에 적용했을 때의 유용성에 대해 살펴보았다. 단변량 분석에서 유의성을 보인 요인들을 (발병연령, 에스트로겐 수용체, 항암치료, 호르몬치료, Ki-67) 다변량 분석을 시행했을 때 Ki-67만이 독립적인 예후인자임이 나타났다. 또한 Ki-67을 St. Gallen 지침에 따라 나눈 환자군에 적용시켰을 때에도 재발에 주는 영향이 유의함을 알 수 있었다.

이전의 많은 연구들이 유의한 예후인자로 밝힌 암의 크기, 프로게스테론 수용체, 조직등급 등이 이 연구에서는 유의성을 보이지 않았다. 그러나 위의 인자들이 모두 고려된 St. Gallen 지침에 의한 환자 분류에서 재발률의 유의한 차이를 보이는 것을 보면 각 인자가 독립적인 예후인자로서는 아닐지라도 재발률에 영향을 미칠 것으로 추측된다.

단변량 분석에서 항암치료를 받은 군이 받지 않은 군보다 더 생존율이 낮은 것으로 나왔지만 이는 항암치료시에 나쁜 예후인자를 고려하여 선택적으로 시행하였기 때문인 것으로 여겨진다.

2005년 9th St. Gallen 지침에서는 고위험군을 나누는 기준에서 HER2/neu의 과발현이 포함되었다.(22) 이 기준을 적용시켜 보았을 때에도 Ki-67은 저위험군과 고위험군 모두에서 유의한 예후인자로 작용함을 알 수 있었다.(Table 4)

Ki-67은 세포의 증식능력을 예측할 수 있게 하는 표지자로 유방암뿐만 아니라 다른 암종, 임파종, 방광암, 전립선암 그리고 대장암 등의 예후인자로서 유용성에 대해 많은 연구가 이루어진바 있다.(23,24) Baak 등은 55세 이하의 림프절 전이가 없는 유방암 환자들을 대상으로 한 연구에서 암의 크기, 에스트로겐 수용체, 조직학적 등급과 함께 Ki-67이 독립적인 예후인자로 작용함을 밝힌 바 있다.(25) 이는 50세 이상의 환자들에서 더 유의한 차이를 보였던 본 연구의 결과와 다른 것으로서, 어떤 연령군에서 Ki-67이 유용한지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서는 암의 크기가 2 cm 이하인 군과, 에스트로겐 수용체가 양성인 환자군 즉 일반적으로 예후가 좋다고 밝혀진 환자군에서 Ki-67 양성일 때 재발률이 유의하게 증가하는 것을 알 수 있었다. Colleoni 등도 림프절 전이가 없는 유방암 환자 중 pT1mic, pT1a, pT1b 인 초기 유방암 환자들을 대상으로 한 연구에서 Ki-67인 과발현된 환자군에서 재발률이 높다는 결과와 함께 과발현군에 대해 추가적인 항암 치료의 필요성에 대해 강조한 바 있다.(26)

Andre 등은 증식 표지자가 높은 환자군에서 anthracycline을 포함한 항암치료를 했을 때에 받지 않은 군보다 생존율이 좋다고 보고하였고, 몇몇의 논문에서도 Ki-67이 예후인자로서 뿐 아니라 항암치료 등의 효과를 예측할 수 있는 인자로 유의성을 주장하고 있다.(27) 본 연구에서도 특히 항암

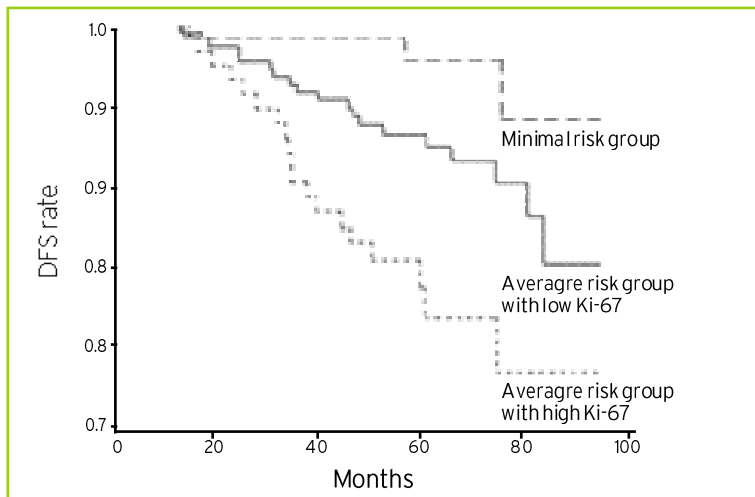


Fig 1. Distant metastasis-free survival (DFS) curves of the risk groups reclassified by the combination of Ki-67 and the St. Gallen classification.

Table 4. 5-year DFS rate of risk groups reclassified by the combination of Ki-67 and the guideline of 2005 St. Gallen.

Characteristics	No. of Events/Patients	5-year DFS rate %	p-value
Minimal risk group			
Ki-67 ≥ 10	95	97.8	0.03
<10	9	88.8	
Average risk group			
Ki-67 ≥ 10	236	92.3	0.01
<10	121	84.3	

DFS=Distant metastasis-free survival.

LV. The prognostic value of the mitotic activity index in patients with primary breast cancer who were not treated with adjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77:77-84.

21 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.

22 Goldhirsch A, Glick JH, 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.

23 Hall PA, Richards MA, Gregory WM, d'Ardenne AJ, Lister TA, Stansfeld AG. The prognostic value of Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J pathol* 1988;154:223-35.

24 Thompson SJ, Mellon K, Charlton RG, Marsh C, Robinson M, Neal DE. P53 and Ki-67 immunoreactivity in

human prostate cancer and benign hyperplasia. *Br J Urol* 1992;69:609-13.

25 Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, van der Wall E, Beex LV, Vermorken JB, et al. Prospective multicenter validation of the independent prognostic value the mitotic activity index in lymph node-negative breast cancer patients younger than 55 years. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5993-6001.

26 Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Viale G, Renne G, et al. Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. *Ann Oncol* 2004;15:1633-9.

27 Andre F, Khalil A, Slimane K, Massard C, Mathieu MC, Vignot S, et al. Mitotic index and benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2996-3000.