

2 cm 이하의 유방암에서 액와림프절 전이인자

서울대학교 의과대학 외과학교실

강한성 · 노동영 · 윤여규 · 오승근 · 최국진

= Abstract =

The Predictors of Axillary Node Metastasis in 2 cm or Less Breast Cancer: Univariate and Multivariate Analysis

Han-Sung Kang, M.D., Dong-Young Noh, M.D., Yeo-Kyu Youn, M.D.,
Seung Keun Oh, M.D. and Kuk Jin Choe, M.D.

Department of Surgery, Seoul National University, College of medicine

Background: Axillary node involvement is the single most important prognostic variable in patients with breast cancer. If axillary lymph node status of breast cancer patients could be accurately predicted from basic clinical information and from characteristics of their primary tumors, many patients could be spared axillary lymph node dissection. With the availability of numerous histologic prognosticators and new immunochemical prognostic indicators, it is time to consider eliminating routine node dissection for lesions more advanced than duct carcinoma in situ (DCIS). **Materials and Methods:** Two hundred sixty-three patients with T1 invasive breast cancer were evaluated. All underwent axillary dissection, and the pathologic status of the nodes was known. The parameters of the primary tumor evaluated included age, size, family history, tumor palpability, nuclear and histological grade, hormone receptor status, lymphatic vessel invasion (LVI), and various tumor markers (bcl-2, cathepsinD, c-erbB2, E-cadherin, p53). **Results:** Approximately 31.1% of the 656 patients with T1 breast carcinoma had axillary node metastasis. Four factors were identified as significant predictors of node metastasis: age 35 or less ($p=0.01$), lymphatic vessel invasion ($p<0.01$), tumor palpability ($p=0.02$), and tumor size ($p<0.01$). However, independent predictors of lymph node metastasis in the multivariate logistic regression analyses were tumor size ($p=0.04$) and LVI ($p=0.03$). **Conclusion:** In conclusion, characteristics of the primary tumor can help assess the risk for axillary lymph node metastases. Selected patients who have 1cm or less without lymphatic vessel invasion considered to be at minimal risk of axillary node metastasis and might be spared routine axillary dissection. (Korean J of Breast Cancer 1999; 2: 7~13)

Key Words: T1 breast cancer, axillary node metastasis, predictor

서 론

유방암은 최근 유방촬영술이 보편적으로 사용되고 환자들의 유방암에 대한 관심이 증가함에 따라 관상피내암이나 미세 침윤형 유방암 등 조기 유방암의 발견이 증가하고 있을 뿐만 아니라 발견 당시 유방암의 크기도 작아지고 있다. 일차 종양의 크기 및 액와 림프절 전이가 유방암에서 있어 중요한 예후인자이고 액와 림프절 전이가 일차 종양의 크기에 의해 큰 영향을 받는 변수임은 주지의 사실이다¹⁻³⁾.

액와 림프절 광청술은 오랜 기간 환자의 병기를 결정하고, 이에 따른 수술 후 보조적인 화학요법을 결정하는 데 중요한 역할을 하는 예후적 검사 방식으로 알려져 있다. 그러나 최근 발견되는 유방암의 크기가 작아지고 액와광청술로 인한 비용이나 후유증이 상당하고 또한 유방암에서 액와 광청술에 대한 치료 효과가 인정되지 않고 있다. 이런 사실은 유방암 수술의 중요 부분을 차지하였던 액와광청술의 필요성에 대한 의문이 제기되고 있는 실정이다^{1,4,5)}.

저자들은 최근 흔히 발견되는 2 cm 이하의 유방암에서 액와 림프절 전이에 영향을 줄 수 있는 여러 임상적 요인, 일차 종양의 특성, 그리고 여러 종양표지자의 발현 상태 등 다양한 요인으로 이 환자군에서 유방암의 액와 림프절 전이에 영향을 줄 수 있는 요인을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

저자는 1980년 1월부터 1996년 12월까지 서울 대학병원 일반외과에서 일차 유방암으로 수술을 시행한 침윤형 유방암 환자 중 일차 종양의 크기가 2cm 이하이고, 액와 림프절 광청술을 시행한 환자 656예를 대상으로 하였다.

각 환자의 의무 기록지를 통해 환자의 임상상을 분석하였고, 핵분화도 및 조직학적 분화도 등을 포함한 조직 병리학적 소견을 종합하였다. 또한

이들의 조직에 대해 면역조직화학 염색(bcl-2, cathepsinD, c-erbB2, E-cadherin, p53)을 실시하였다.

연령>35세, 가족력, 종양 축지 여부, 림프관 침습 유무, 조직학적 등급, 핵분화 등급, 일차 종양의 크기(>1cm) 호르몬 수용체 (ER, PR) 및 여러 종양 표지자(bcl-2, cathepsinD, c-erbB2, E-cadherin, p53)등 총 12가지 인자에 대해 액와 림프절 전이 상태를 조사하였다.

본 연구에 사용된 통계 방식은 각각 인자에 대한 빈도는 chi-square test와 Fisher's exact test, 각각 예후인자에 대한 평균값은 student t test를 사용하였다. 다변량 분석으로 logistic regression test를 이용하였고 p 값이 0.05 이하를 유의하다고 정의하였다. 통계 프로그램은 SPSS for windows, release 7.0으로 분석하였다.

결 과

대상 환자들의 평균 연령은 43.7세였고 연령은 29세에서 68세 사이에 분포하고 있었다. 대상 환자의 평균 일차 종양의 평균 크기는 1.23 cm였고 종양값은 1.19 cm였다. 대상 환자의 액와 림프절 전이 빈도는 31.1%(204/656)였고, 평균 액와림프절 전이 개수는 1.56개였으며 0개에서 최대 7개까지 전이되어 있었다.

T1 유방암에서 액와 림프절 전이 양성률과 관련 있는 인자는 연령 35세 이하(25/60(41.7%) vs 179/596(30.0%), $p<0.01$), 종괴 축지 여부 [8/62 (12.9%) vs 196/594(33.0%), $p=0.02$] 일차 종양의 크기(>1cm) [140/471(36.1%) vs 34/185(18.4%), $p=0.01$] 림프관 침습 여부[95/314(30.3%) vs 10/18 (55.6%), $p=0.02$] 등이었다.

35세 이하 (2.53 ± 1.00 vs 1.26 ± 0.15 , $p=0.03$), 일차 종양의 크기(>1cm) (0.97 ± 0.45 vs 2.12 ± 0.57 , $p=0.02$) 및 림프관 침습 여부 (1.34 ± 0.16 vs 2.61 ± 0.51 , $p=0.02$) 등은 음성군과 양성군에서 액와 림프절 전이 개수에 유의한 차이가 있었다.

T1 유방암의 림프절 양성률에 영향을 주는 인자를 logistic regression 방식으로 다변량 분석한

결과 일차 종양의 크기 ($p=0.04$) 및 림프관 침범 유무($p=0.03$)만이 유의한 인자이었다(Table 1, 2).

고 안

유방촬영술이 보편적으로 사용되고 일반 여성이 유방암에 대한 관심이 점증함에 따라 발견당시 유방암의 크기가 점차 작아지고 있다. 유방암의 크기가 작아짐에 따라 유방암의 액와림프절 전이 빈도도 같은 속도로 줄어들고 있다.

유방암 수술로 인한 주요 문제점은 액와확청술로 인한 것이다. 액와확청술을 시행하는 가장 근본적인 이유는 재발률과 생존율을 최소화하기 위해 액와 림프절 전이 여부에 따라 전신적인 항암 요법을 시행하기 위한 기초가 되기 때문이다⁶⁾.

그러나 액와확청술로 인해 전신 마취와 입원이 필요하며 일시적이기는 하나 유의한 수술 후 합병증을 일으키고 15% 이상의 환자에서는 상지나 유방에 부종을 일으킬 수 있다. 액와확청술은 유방암의 진단과 치료에 있어 예후를 예견하기 위한 검사 방식일 뿐이라는 점이다. 액와 림프절이 만져지지 않는 환자에게 액와확청술은 전향적 연구 방식으로 치료적인 의미가 증명되지 않았다^{7,8)}. 임상적으로 액와부 림프절이 축지되지 않는 환자에서 유방보존술을 시행시 액와확청술을 시행하지 않고 보조적 방사선 치료만으로 액와부 재발률은 2% 미만이라고 한다⁹⁾. 그러므로 현재 유방암의 수술적 치료에 있어서 술후 단기 혹은 장기간의 후유증을 최소화하면서 외래에서 수술적 처치가 가능하기 위해서는 액와확청술을 생략하는 방법이나 액와확청술의 범위를 최소화하면서 예

Table 1. Risk factor predicting axillary node metastasis in T1 breast cancer

parameter	node positivity (%)		p-value [*]	p-value ^{**}
	negative	positive		
age (>35)	25/60 (41.7)	179/596 (30.0)	<0.01	0.07
FHx ¹	209/634 (33.0)	8/22 (36.4)	0.83	0.83
palpability	8/62 (12.9)	196/594 (33.0)	0.02	0.24
tumor size (>1 cm)	140/471 (36.1)	34/185 (18.4)	0.01	0.04
LVI ²	95/314 (30.3)	10/18 (55.6)	0.02	0.03
HG (PD) ³	34/107 (31.7)	54/132 (40.9)	0.17	0.43
NG (PD) ⁴	32/98 (32.6)	62/141 (44.0)	0.11	0.38
bcl-2	5/28 (17.9)	14/53 (26.4)	0.38	0.62
cathepsinD	7/17 (41.2)	14/15 (25.5)	0.21	0.32
c-erbB2	12/46 (26.1)	17/66 (25.8)	0.96	1.00
E-cadherin	11/21 (52.4)	11/24 (45.6)	0.66	0.74
ER	33/122 (27.0)	31/107 (29.0)	0.75	0.95
PR	23/81 (28.4)	33/112 (29.5)	0.57	0.61
p53	18/65 (27.7)	11/55 (20.8)	0.38	0.59

1: family history; 2: lymphatic vessel invasion; 3: Histological grade (poorly differentiated); 4: Nuclear grade (poorly differentiated)

*: chi-square or Fisher exact test

**: logistic linear regression test

Table 2. Mean metastatic axillary node according to risk factors in T1 breast cancer

parameter	mean metastatic node		p-value
	negative	positive	
age (>35)	2.53±1.00	1.26±0.15	0.03
FHx ¹	1.50±0.23	1.20±0.89	0.81
palpability	1.32±0.69	1.84±0.59	0.16
tumor size (>1 cm)	0.97±0.45	2.12±0.57	0.02
LVI ²	1.34±0.16	2.61±0.51	0.02
HG (PD) ³	0.96±0.52	1.48±0.16	0.23
NG (PD) ⁴	1.37±0.37	1.96±0.96	0.48
bcl-2	0.64±0.38	1.11±0.44	0.48
cathepsinD	1.47±0.57	0.96±0.42	0.54
c-erbB2	0.65±0.22	1.01±0.39	0.44
E-cadherin	1.00±0.81	3.62±2.53	0.45
ER	0.82±0.24	1.45±0.40	0.17
PR	0.85±0.22	0.88±0.24	0.92
p53	0.67±0.18	1.00±0.43	0.46

1: family history; 2: lymphatic vessel invasion; 3: Histological grade (poorly differentiated); 4: Nuclear grade (poorly differentiated)

*: mean that this group does not satisfy the term of the parametre

**: mean that this group does satisfy the term of the parametre

P value: student t test

견 효과는 기존의 방식과 동일한 예견 효과를 지니는 방식이 필요하다.

전자의 경우가 일차 종양의 특성으로 액와 림프절 전이를 잘하는 일차 종양의 특성을 발견하여 이 군 이외의 환자에서는 액와확청술을 생략하려는 접근 방식이고, 후자의 경우가 초병 림프절 절제 (sentinel lymph node biopsy)를 통해 기존의 액와확청술과 동일한 예견 효과를 보고자 하는 접근이다. 초병 림프절 절제 방식은 수술 조작을 최소화 하면서 림프절의 상태를 정확히 규명할 수 있는 방식이라 하나^{6,10,11)} 이에 대한 확정적인 연구 결과가 필요하다. 저자는 최근 흔히 발견되는 2 cm 이하의 유방암에서 액와 림프절 전이에 영향을 줄 수 있는 여러 임상적 요인, 일차 종양의 특성, 그리고 여러 종양표지자의 발현 상태

등 다양한 요인으로 이 환자 군에서 유방암의 액와 림프절 전이에 영향을 줄 수 있는 요인을 분석하고자 하였다.

임상검진으로 유방암을 발견하였던 유방 조영술로 발견하였던 일차 유방암의 크기와 액와림프절 전이 빈도 사이에는 전반적인 선형 관계가 성립된다^{1,12)}. 그러나 이런 상관관계는 유방조영술로 발견된 작은 크기의 유방암 중에서는 약간 변화될 수 있다. 대개 T1 유방암의 액와 림프절 전이 빈도는 보고자에 따라 차이는 있으나 6-31% 라고 한다^{13,14,15)}. 저자 들의 경우 31.1%(204/656)의 양성률을 보였다. 그러나 흥미 있는 것은 T1a 및 T1b 크기의 유방암에서 액와 림프절 전이 빈도가 5년간 10%에서 24%로 증가하였다고 한다¹⁶⁾. 이와 같은 현상은 최근 액와부 림프절에 대해 다발적으

로 절편을 내고 조직학적 검사시 좀더 발전된 방식으로 미세 전이를 찾기 때문이라 판단된다. Giuliano 등도 초병(sentinel) 림프절에 대해 집중적으로 조직학적 검사를 한 결과 추가적인 미세 전이의 빈도가 증가한다고 한다¹⁷⁾.

관상피내암에서는 액와 림프절의 전이 빈도가 2%를 넘지 않지 때문에 액와확청술의 효용성에 대한 연구에서 수술 후 유병률을 감안하면 액와 림프절은 비용 효과적 측면이나 자체의 치료 효과 측면에서도 정당화될 수 없다는 것이 일반적인 사실이다¹⁸⁾. 그러나 침윤형 유방암 특히 2 cm 미만의 유방암에서 액와확청술이 필요없는 최소 위험 아군을 범주화하는 문제는 현재까지 확정적인 연구 결과는 없다. 본 연구 결과 2 cm 이하의 유방암에서 액와림프절 전이를 결정짓는 주요인자는 단변량 분석으로 연령 35세 이하, 종양의 크기 여부, 림프절 침습과 일차 종양의 크기가 유의한 예측인자로 분석되었다. 그러나 다변량 분석으로는 림프절 침습과 일차 종양의 크기가 독립적인 예측인자로 판명되었다. 그 외 여러 종양 표지자 중(bcl-2, cathepsinD, c-erbB2, E-cadherin, p53) 2 cm 이하 유방암의 유의한 림프절 전이 위험인자는 없었다.

일차 유방암의 특징에 따라 액와 림프절 전이 가능성이나 전이적인 전이 가능성을 예측하고자 하는 연구를 살펴보면, 대부분의 연구 결과가 일차 종양의 크기 특히 일차 종양 중 침윤형 종괴의 크기에 따라 액와 림프절 전이를 결정짓는 주요 요인으로 분석하고 있다. 그 외 크기 여부, 핵분화등급, 림프관 침습 등의 요인으로 림프절이나 전신적 전이 가능성을 예측할 수 있으며 환자의 예후나 보조적 화학요법의 필요성 등을 예측할 수 있다고 한다^{4,5,19,20)}.

Siverstein 등은 T1a 유방암에서도 액와 림프절 전이 빈도가 단지 3% 정도 되기 때문에 액와확청술이 필요없다고 주장한다¹⁾. Chadha 등은 T1 유방암에서 림프절 전이의 예측인자는 다변량 분석으로 림프관 침습과 일차 종양의 크기이며 특히 1 cm 이상이고 림프관 침습이 있는 경우는 액와림프절 전이 빈도가 68%에 이른다고 하였다⁴⁾.

Leitner 등은 대부분의 T1a, b 유방암 환자군은 매우 양호한 치료 성적을 보이지만, 림프관 침습과 핵분화 등급이 불량한 환자군에서는 유의하게 높은 재발률을 보여 보조적인 항암 치료가 반드시 필요하다고 한다⁵⁾. Barth 등은 일부 일차적인 종양 특성을 지닌 환자군에서는 즉 측지되지 않고 혈관이나 림프관의 침습이 없고 핵분화 등급이 양호한 환자에서는 액와림프절 전이 빈도가 3% 정도밖에 되지 않기 때문에 이런 특성을 지닌 환자군에서는 액와 림프절확청술이 필요없을 가능성을 제기 하였다. 아울러 림프절 전이와 관계없이, 에스트로겐 수용체 양성이고 일차 종양의 크기가 2 cm 미만인 환자에서는 결국 tamoxifen으로 호르몬 치료가 필요하기 때문에 액와확청술이 필요없다고 한다²¹⁾.

저자들은 본 연구를 통해 2 cm 이하의 유방암에서 액와림프절 전이를 결정짓는 독립적 위험인자는 일차 종양의 크기(>1 cm)와 림프관 침습 여부인 것으로 판단된다. 향후 작은 크기의 유방암 발견 빈도가 증가될 것이 명확한 바, 1 cm 이하의 유방암이면서 림프관 침습이 관찰되지 않는 환자에서는 액와 림프절 절제를 생략하는 무작위 전향적인 연구가 필요한 시기라고 본다.

결 론

T1 유방암에서 액와 림프절 전이 양성률과 관련 있는 인자는 연령 35세 이하, 크기 여부, 림프관 침습 유무 및 일차 종양의 크기 등이었다. T1 유방암의 림프절 양성률에 영향을 주는 인자를 다변량 분석한 결과 림프관 침범 유무와 일차 종양의 크기만이 유의한 인자이었다.

2 cm 이하의 일차 유방암에서 1 cm 미만이고 림프관 침습의 소견이 없는 경우에는 액와부 림프절 절제가 생략될 수 있다고 생각되며, 이에 대한 무작위 전향적 연구가 필요하리라 본다.

참 고 문 헌

- 1) Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 73: 664, 1994
- 2) Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer (3). *N Engl J Med* 327: 473, 1992
- 3) Wold LE, Ingle JN, Pisansky TM, Johnson RE, et al. Prognostic factors for patients with carcinoma of the breast. *Mayo Clin Proc* 70: 678-9, 1995
- 4) Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 73: 350, 1994
- 5) Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 76: 2266, 1995.
- 6) Henderson IC. Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. *Cancer* 74(1 Suppl): 401-9, 1994.
- 7) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333: 1444, 1995.
- 8) Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320: 822, 1989.
- 9) Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Clin Oncol* 9: 988, 1991. Cady B, Stone MD, Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 218: 338, 1993.
- 10) Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 87: 1441, 1995.
- 11) Wazer DE, Erban JK, Robert NJ, Smith TJ, et al. Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary lymph nodes without axillary dissection. *Cancer* 74: 878, 1994
- 12) Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G. Recurrence-free survival in patients with small breast cancer. An analysis of cancers 10 mm or less detected clinically and by screening. *Eur J Surg* 160: 271, 1994
- 13) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-7, 1989.
- 14) Ranaboldo CJ, Mitchel A, Royle GT, Theaker GM, et al. Axillary nodal status in women with screen-detected breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 19: 130, 1993.
- 15) Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. *Surg Clin North Am* 70: 937, 1990.
- 16) Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, et al. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 131: 301, 1996.
- 17) Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 222: 394, 1995.
- 18) Wood WC. Should axillary dissection be performed in patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 2: 193, 1995.
- 19) Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 74 (1 Suppl): 381, 1994.
- 20) Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 86: 1771, 1994

- 21) Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. Cancer 79: 1918, 1997.
-