

유방암의 전신재발의 양상 및 전신재발 후 생존율에 영향을 미치는 인자

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹한림대학교 의과대학 외과학교실

²포천 중문의대 분당차병원 외과학교실

박경호 · 김승일¹ · 고승상 · 박병우 · 이경식²

The Pattern of Systemic Failure and Factors Influencing on the Outcome after Distant Metastasis in Breast Cancer

Kyung Ho Park, M.D., Seung Il Kim, M.D.¹, Seung Sang Ko, M.D., Byeong Woo Park, M.D. and Kyong Sik Lee, M.D.²

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, ¹Department of Surgery, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea, ²Department of Surgery, Pochon CHA University College of Medicine, Pochon, Korea

Purpose: Systemic failure after initial treatment of breast cancer is the most troublesome issue. To investigate the factors influencing on the outcome of metastatic breast cancer, this study was designed.

Methods: Two hundred sixty-seven breast cancer patients with distant metastasis after initial treatment were included for this study. The patients showing confined metastasis to the ipsilateral supraclavicular lymph node, were excluded. Preferred sites of metastasis, intervals to distant metastasis, survival rates after systemic failure were investigated in association with clinico-pathological parameters. Student t-test, chi-square test and log-rank test were used for statistical analysis.

Results: Patient age ranges from 20 to 71 years of age (mean 44.9). Forty-eight patients (18%) were initially included in stage 0 or I, 137 (51%) in stage II, and 82 (31%) in stage III. The preferred sites of metastasis were bone (47%), lung (29%),

liver (9%), brain (8%) and multiple organs (4%) in descending order. Initial pathologic stage ($P < 0.001$) and lymph node metastasis ($P = 0.016$) were associated with the interval to distant metastasis, but not the tumor size ($P = 0.246$). Poor survival after systemic failure was associated with metastasis to the multiple organs or to liver ($P < 0.001$), with no treatment after failure ($P < 0.001$), and with failure within 3 years after initial treatment ($P = 0.056$).

Conclusion: Bone is the most prevalent metastatic site of breast cancer. Axillary lymph node status, especially the number of involved nodes, was associated with shorter disease free survival after initial treatment, which suggests that it might be a predictor of micrometastasis and a marker for an aggressive systemic treatment. Hepatic metastasis and metastasis to multiple organs was a poor prognostic marker of metastatic breast cancer. An aggressive systemic treatment after systemic failure might improve the survival. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2003;6:109-116)

Key Words: Metastatic breast cancer, Axillary lymph node, Micrometastasis, Prognostic marker

중심 단어: 전이성 유방암, 액와림프절, 미세전신전이, 예후인자

서론

유방암은 미국에서 1930년대 이후 꾸준히 증가하여 전체 여성암의 약 30%를 차지하는 가장 빈도가 높은 악성 종양으로 유방암으로 인한 사망률은 전체 암 사망률의 약 19%를 차지하며 40세부터 55세까지 여성의 주요 사망원인으로 알려져 있고,^(1,2) 여성에서 일생 동안 유방암의 발생 위험성을 8명당 1명으로 보고되고 있다.⁽³⁻⁵⁾ 우리나라에서도 2001년도 한국중앙암등록 사업 연례보고서에 따르면 전체 악성 종양의 7.1%로 5위를 차지하고 있으며, 여성의 악성종양 중에는 16.1%로 위암을 제치고 발생빈도 1위를 차지하였다.⁽⁶⁾ 유방암 환자의 약 10%는 진단 당시 이미 전이를 갖고 있으며,⁽⁷⁾ 그동안 근치적 절제술, 항암

책임저자 : 박병우, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5564, Fax: 02-313-8289
E-mail: bwpark@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2003년 6월 5일, 게재승인일 : 2003년 6월 15일
본 논문의 요지는 2002년 춘계 유방암학회 구연 발표되었음.
본 연구는 연세대학교 Brain Korea 21 project의 지원과 한국 BMS제약(주), 아벤티스파마(주) 및 CJ 주식회사의 보조로 이루어 졌음.

화학요법 및 호르몬 요법 등의 발전으로 유방암의 치료결과가 상당히 향상되었음에도 불구하고 아직 액와림프절 전이가 없는 환자의 약 25~30%에서, 액와림프절 전이가 있는 환자의 약 75~80%에서 결국 10년 내에 재발이 일어나고 있으며 이들 중의 대부분은 전이성 유방암으로 사망하고 있다.(8,9) 이렇게 전이성 유방암으로 진단되는 경우 중앙생존기간은 24개월을 넘지 못하는 것으로 알려져 있다.(2,10)

국내에서 유방암 환자의 증가에 따라 전이성 유방암을 가진 환자도 역시 증가하고 있어 이들 환자의 치료방법, 예후, 삶의 질에 대한 관심이 나날이 높아지고 있으나 전이성 유방암 환자의 생존율과 이에 영향을 미치는 인자 그리고, 이에 대한 치료 및 예후에 대한 연구는 아직 미미한 실정이다. 따라서 저자들은 유방암의 1차 치료 후 전신성 재발이 발생한 환자를 대상으로 전신재발에 관련된 임상-병리 조직학적 인자, 전이성 유방암에 대한 치료 및 재발 후 생존에 영향을 미치는 인자들을 파악하고자 하였다.

방 법

1980년 3월부터 1999년 10월 사이에 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 유방암으로 수술을 포함한 1차 치료를 받은 환자 중 전신성 재발이 발견된 전이성 유방암 환자 267명을 대상으로 하였다. 의무 기록지 조사를 통한 임상-병리조직학적 특성과, 왕복 서신 및 전화 접촉을 통한 추적조사를 시행하였다. 모든 대상 환자에서 2002년 4월 1일까지 생존에 대한 추적을 하였다. 환자의 무병생존기간은 수술 받은 날부터 최초 전신전이이 확인된 시점까지로 계산하였고, 전신재발 후 생존율은 전신전이이 확인된 시점에서부터 사망한 날 또는 최종 추적시점까지로 계산하였다. 환자의 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였고, 통계적 유의성 검증은 student t-test, chi-square test, log-rank test로 시행하였으며 P-value가 0.05 이하일 때를 통계적인 의미가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자의 연령은 20세부터 71세까지였고 평균 연령은 44.9세였다. 20대가 17명(6.4%), 30대가 64명(24%), 40대가 90명(33.7%), 50대가 75명(28.1%), 60대가 20명(7.5%), 70대 이상이 1명(0.4%)으로 40대가 제일 많았다. 추적기간은 2002년 4월까지였고, mean 65.0±43.4개월이었다(median 52.5개월, 5~209개월). 대상 환자 중 원발병소의 병기는 stage 0&I-48예(18%), stage II-137예(51.3%), stage III-82예(30.7%)이었고, 원발병소의 크기는 2 cm 미만인 경우가 63예(23.6%), 2~5 cm인 경우가 165예(61.8%), 5 cm 이상인

경우가 22예(8.2%)이었고, 원발병소의 크기를 모르는 경우가 17예(6.4%)가 있었다. 액와 림프절전이 음성인 경우가 88예(33%), 양성인 경우가 179예(67.0%)이었고, 이 중 전이 액와 림프절 개수가 1~3개인 경우가 73예(27.3%), 4개 이상인 경우가 106예(39.7%)이었다. 수술방법은 부분유방절제술 및 액와림프프락청술 26예(9.7%), 단순유방절제술 또는 단순유방절제술 및 저위 액와림프프락청술 4예(1.5%), 근치유방절제술 3예(1.1%), 변형근치유방절제술(Auchincloss) 128예(47.9%), 변형근치유방절제술(Patey) 106예(39.7%)였다.

대상기간 동안 본원에서 유방암으로 수술을 받은 2,621명의 환자를 분석하였다. 환자 연령은 20대가 84명(3.2%), 30대가 573명(21.9%), 40대가 978명(37.3%), 50대가 689명(26.3%), 60대가 249명(9.5%), 70대 이상이 48명(1.8%)의 분포를 보였다. 원발병소의 크기는 2 cm 미만인 1,003예(38.3%), 2~5 cm인 1,384예(52.8%), 5 cm 이상이 208예(7.9%), 원발종양의 크기를 모르는 경우가 26예(1.0%)이었다. 액와림프절 전이가 없었던 경우는 1,438명(54.9%)였고, 액와림프절 전이가 있었던 경우는 1,183명(45.1%)이었다. 액와림프절 전이가 있었던 경우 중 1~3개가 595예(22.7%), 4개 이상이 588예(22.4%)이었다. 원발병소의 병기는 stage 0&I이 709예(27.1%), stage II가 1,478예(56.4%), stage III가 434예(16.6%)이었다. 수술방법에 대한 분석에서는 부분유방절제술 및 액와림프프락청술이 346예(13.2%), 단순유방절제술 또는 단순유방절제술 및 저위 액와림프프락청술이 58예(2.2%), 근치유방절제술이 74예(2.8%), 변형근치유방절제술(Auchincloss)이 1,467예(56%), 변형근치유방절제술(Patey)이 640예(24.4%)이었다.

유방암으로 1차 치료를 받은 전체 환자 중 전신재발의 발생은 진단 당시 어린 연령, 큰 초기 종양, 광범위한 액와림프절 전이, 진행된 병기를 보인 환자들에게서 유의하게 높았다(Table 1).

2) 호발 전이 병소와 치료

최초의 전신 전이병소는 뼈 126예(47%), 폐 78예(29%), 간 25예(9.4%), 뇌 21예(7.9%), 다발성재발 11예(4.1%), 기타 장소 6예(2.2%)순이었다. 전신성 전이에 대한 치료로는 뼈전이의 경우 항암화학요법 48예(38.1%), 방사선요법 34예(27.0%), 호르몬치료 3예(2.4%), 병합치료 35예(27.8%)가 시행되었고, 치료 받지 않은 환자는 6명(4.8%)이었다. 폐전이의 경우 항암화학요법 59예(75.6%), 호르몬치료 2예(2.6%), 수술 5예(6.4%), 병합치료 3예(3.8%)가 시행되었고, 치료 받지 않은 환자는 9명(11.5%)이었다. 간전이는 항암화학요법 21예(84%), 병합치료 1예(4.0%)였고, 치료를 받지 않은 사람은 3명(12%)이었다. 뇌전이는 항암화학요법 2예(9.5%), 방사선 요법 13예(61.9%), 호르몬치료 3예(14.3%), 수술 2예(9.5%), 병합치료 1예(4.8%)였으며, 치료받지 않은 환자는 없었다. 다발성 재발의 경우는 항암화학요법이 3예

Table 1. General characteristics of patients

Clinicopathologic features		Affected case (n=267)(%)	Total patients (n=2621)(%)	P-value
Ages	20~29	17 (6.4)	84 (3.2)	0.027
	30~39	64 (24.0)	573 (21.9)	
	40~49	90 (33.7)	978 (37.3)	
	50~59	75 (28.1)	689 (26.3)	
	60~69	20 (7.5)	249 (9.5)	
	70~79	1 (0.4)	48 (1.8)	
T size	T1	63 (23.6)	1003 (38.3)	<0.001
	T2	165 (61.8)	1384 (52.8)	
	T3	22 (8.2)	208 (7.9)	
	Unknown	17 (6.4)	26 (1.0)	
Axillary nodes	Negative	88 (33.0)	1438 (54.9)	<0.001
	Positive	179 (67.0)	1183 (45.1)	
No. of positive nodes	0	88 (33.0)	1438 (54.9)	<0.001
	1~3	73 (27.3)	595 (22.7)	
	≥4	106 (39.7)	588 (22.4)	
TNM stage	Stage 0 & I	48 (18.0)	709 (27.1)	<0.001
	Stage II	137 (51.3)	1478 (56.4)	
	Stage III	82 (30.7)	434 (16.6)	
Operation	PM*/PM and AND	26 (9.7)	346 (13.2)	<0.001
	SM [†] /SM and LAND	4 (1.5)	58 (2.2)	
	Standard mastectomy	3 (1.1)	74 (2.8)	
	MRM [‡] (Patey)	106 (39.7)	640 (24.4)	
	MRM [‡] (Auchincloss)	128 (47.9)	1467 (56.0)	
	Other	0	30 (1.1)	
	Unknown	0	6 (0.3)	

*PM = partial mastectomy; [†] SM = simple mastectomy; [‡] MRM = modified radical mastectomy.

Table 2. Treatment modalities according to systemic metastatic sites

Treatment modality	Systemic recurrence sites					
	Bone (n=126)	Lung (n=78)	Liver (n=25)	Brain (n=21)	Multiple (n=11)	Others (n=6)
Treated group						
Surgery	0	5 (6.4)	0	2 (9.2)	0	0
Chemotherapy	48 (38.1)	59 (75.6)	21 (84.0)	2 (9.5)	3 (27.3)	2 (33.3)
Radiotherapy	34 (27.0)	0	0	13 (61.9)	1 (9.1)	0
Hormonal therapy	3 (2.4)	2 (2.6)	0	3 (14.3)	0	1 (16.7)
Combined therapy	35 (27.8)	3 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.8)	0	3 (50.0)
Untreated group	6 (4.8)	9 (11.5)	3 (12.0)	0	7 (63.6)	0

Numbers in parenthesis are percent.

(27.3%), 방사선요법이 1예(9.1%)였으며, 치료 받지 않은 환자는 7명(63.6%)이었다. 기타 장소를 전이된 경우는 항암화학요법이 2예(33.3%), 호르몬치료가 1예(16.7%), 병합치료가 3예(50%)였다(Table 2).

3) 전신재발까지의 기간(무병생존기간, Interval to distant metastasis)

수술 후 전신재발까지의 기간을 병리학적 특성에 따라 분석하였다(Table 3). 전신재발까지의 평균기간은 36.2 ± 28.9 개월(median 27개월)이었다. 원발병소의 크기가 2 cm 이하인 경우($n=63$)는 평균기간이 39개월(median 35개월)이었고, 원발병소의 크기가 2~5 cm인 경우($n=165$)는 평균기간이 36개월(median 27개월)이었으며, 원발병소의 크기가 5 cm 이상인 경우($n=22$)는 평균기간이 36개월(median 21개월)이었다. 원발병소의 크기에 따른 전신재발까지의

Table 3. The interval to distant metastasis according to pathologic factors

Pathologic factors		Median disease free interval (months)	P-value
Tumor size	≤ 2 cm	35	0.246
	2~5 cm	27	
	> 5 cm	21	
Lymph node	Negative	35	0.016
	Positive	24	
No. of positive node	0	35	0.002
	1~3	28	
	≥ 4	21	
TNM stage	0 & I	41	< 0.001
	II	28	
	III	18	

기간은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.246$). 액와림프절이 음성이었던 환자($n=88$)는 평균기간이 41개월(median 35개월)이었고, 액와림프절이 양성이었다는 환자($n=179$)는 평균기간이 34개월(median 24개월)로 유의한 차이가 있었다($P=0.016$)(Fig. 1A). 또한 전이 액와림프절 수에 따른 전신재발까지의 기간을 분석한 결과, 전이 액와림프절 개수가 1~3개($n=72$)인 환자는 평균기간이 40개월(median 28개월)이었고, 4개 이상의 전이 액와림프절을 가진 사람($n=107$)은 평균기간이 29개월(median 21개월)로 전이 액와림프절 개수에 따른 전신재발까지의 기간은 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.002$). 원발암의 초기 병기에 대한 전신재발까지의 기간 분석에서는 stage 0&I인 환자($n=48$)는 평균기간이 49개월(median 41개월)이었고, Stage II인 환자($n=137$)는 평균기간이 37개월(median 28개월)이었으며, Stage III인 환자($n=82$)는 평균기간이 27개월(median 18개월)로 병기에 따른 전신재발까지의 기간은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P<0.001$)(Fig. 1B).

4) 전신재발 후 생존(Survival after systemic failure)

전신성 재발이 발견된 시점부터 생존율을 병리학적 특성에 따라 분석하였다. 전신재발 후 생존기간은 28.7 ± 31.5 개월(median 18.5개월)이었다. TNM stage 0&I인 환자($n=48$)는 평균생존기간이 57개월(median 30개월)이었고, 1년 생존율이 77.0%, 3년 생존율이 42.1%, 5년 생존율이 29.2%이었다. TNM stage II인 환자($n=137$)는 평균 생존기간이 41개월(median 21개월)이었고, 1년 생존율이 72.4%, 3년 생존율이 31.3%, 5년 생존율이 18.0%이었다. TNM stage III인 환자($n=82$)는 평균 생존기간이 32개월(median 20개월)이었으며, 1년 생존율이 64.0%, 3년 생존율이 31.3%, 5년 생존율이 14.3%이었다. 병기에 따른 전신재발 후 생존율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.202$)(Fig. 2A). 이는 일단 전신전이 발생하면 이전의 병기와는 상관없이 병이

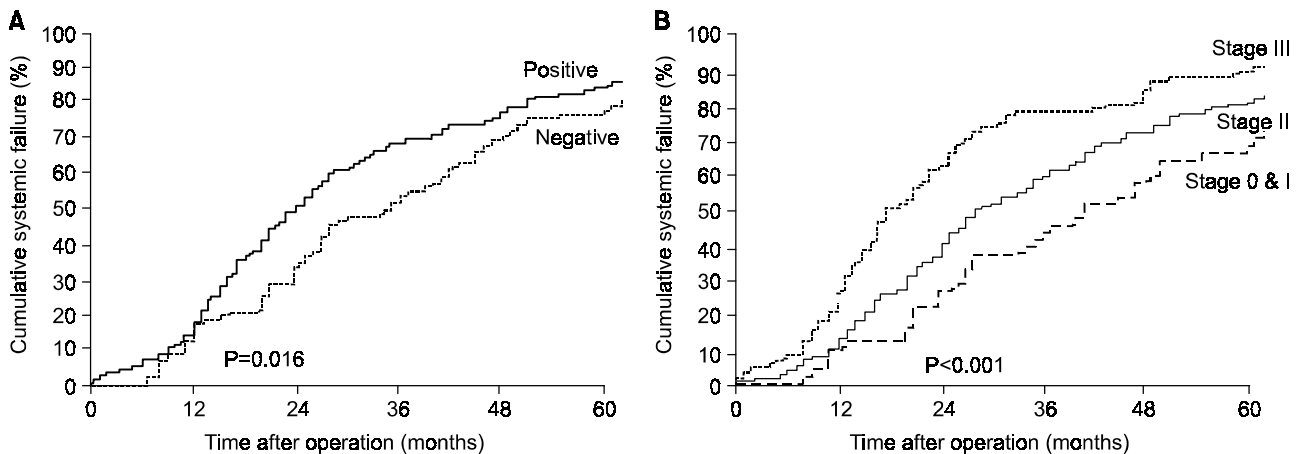


Fig. 1. Cumulative systemic failure curves. (A) according to axillary lymph node status, (B) according to initial TNM stage.

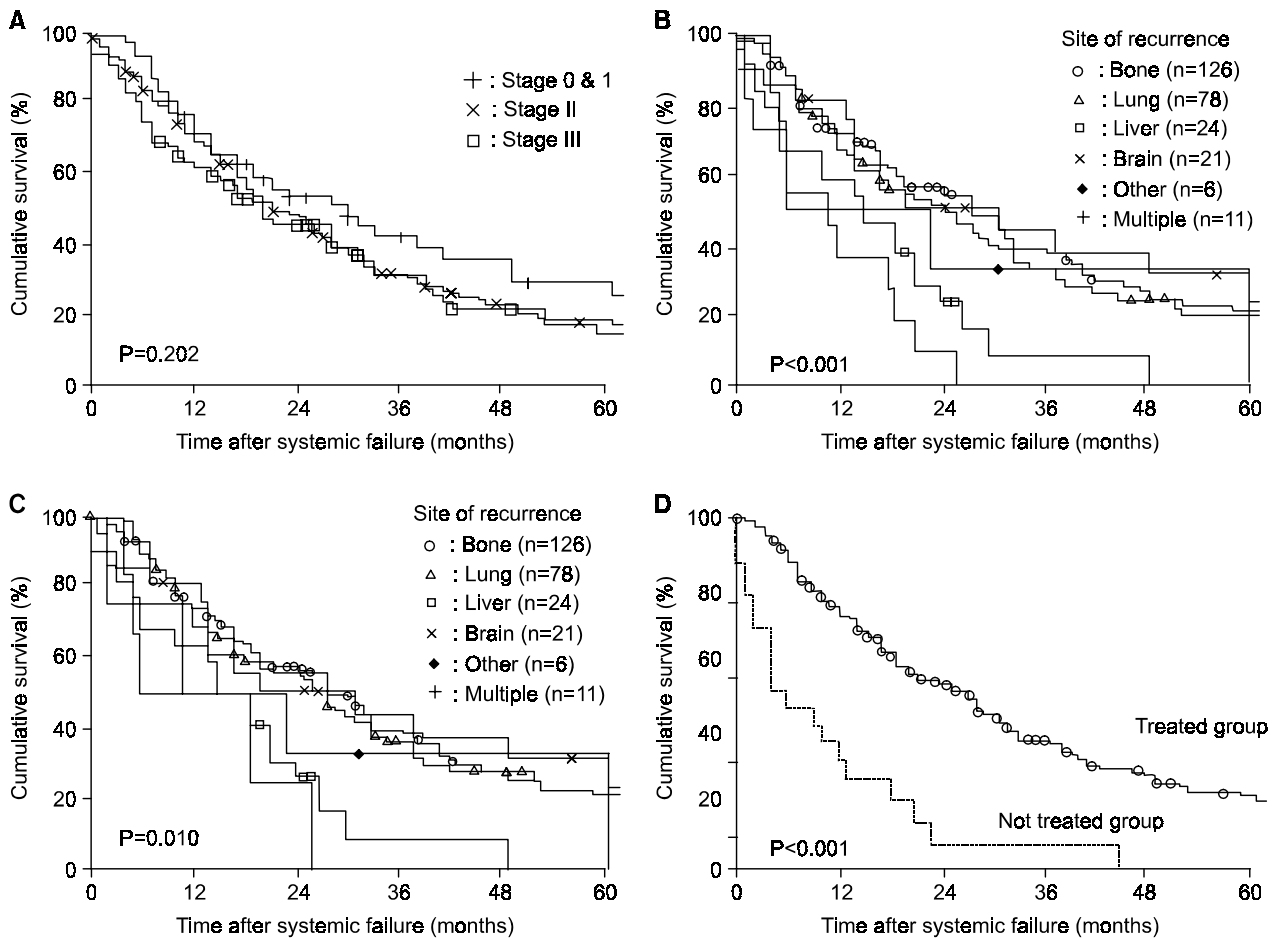


Fig. 2. Survival curve after systemic failure. (A) according to TNM stage, (B) according to sites of systemic failure, (C) according to sites of systemic failure in treated group, (D) according to treatment of systemic failure.

진행한다는 것을 말한다고 하겠다. 전이장소에 따른 생존율 분석에서는 뼈에 전이된 환자(n=126)는 평균 생존기간이 46개월(median 28개월)이었고, 1년 생존율이 73.5%, 3년 생존율이 38.1%, 5년 생존율이 20.8%이었다. 폐에 전이된 환자(n=78)는 평균생존기간이 44개월(median 25개월)이었고, 1년 생존율이 72.3%, 3년 생존율이 33.5%, 5년 생존율이 19.4%이었으며, 뇌에 전이된 환자(n=21)는 평균 생존기간이 49개월(median 31개월)이었고, 1년 생존율이 81.0%, 3년 생존율이 44.3%, 5년 생존율이 31.6%이었다. 간에 전이된 환자(n=24)는 평균 생존기간이 17개월(median 15개월)이었고, 1년 생존율이 58.3%, 3년 생존율이 7.8%, 5년 생존율이 0%이었으며, 다발성 전이한 환자(n=11)는 평균 생존기간이 11개월(median 11개월)이었고, 1년 생존율이 45.5%, 3년 생존율, 5년 생존율이 모두 0%이었다. 기타 장기로 전이한 환자(n=6)는 평균 생존기간이 27개월(median 6개월)이었고, 1년 생존율이 50.0%, 3년 생존율, 5년 생존율이 모두 33.3%이었다. 간이나 다발성 전이가 있는 환자는 전신재발 후 생존율이 낮음을 알 수 있었다(P<0.001)

(Fig. 2B). 또한 전신전이 후 치료를 받은 환자를 대상으로 전이병소 별 생존율을 분석하였더니 뼈전이는 120명, 폐전이는 69명, 간전이는 22명, 뇌전이는 21명, 기타 장기전이는 6명, 다발성 전이는 4명이었다. 뼈전이에서 1년 생존율은 76.3%, 3년 생존율은 40.0%, 5년 생존율은 21.6%이었고, 폐전이에서 1년, 3년, 5년 생존율이 각각 74.7%, 36.0%, 22.1%이었으며, 뇌전이에서 1년, 3년, 5년 생존율은 각각 81.0%, 44.3%, 31.6%이었다. 간전이의 경우는 1년 생존율이 63.6%, 3년 생존율이 8.5%, 5년 생존율이 0%이었고, 다발성 전이의 경우는 1년 생존율이 50.0%이었고 3년, 5년 생존율이 모두 0%이었다. 기타 장기로 전이된 경우는 1년 생존율이 50.0%이었고 3년, 5년 생존율이 모두 33.3%이었다. 간과 다발성 전이에서 역시 유의하게 생존율이 낮았다(P=0.01)(Fig. 2C). 어떤 방법으로든 치료를 받은 사람(n=242)은 평균 생존기간이 45개월(median 26개월)이었고, 1년 생존율이 74.0%, 3년 생존율은 35.7%, 5년 생존율은 20.7%인 데 반하여 치료를 받지 않은 사람(n=22)은 평균생존기간은 10개월(median 4개월)이었고, 1년 생존율

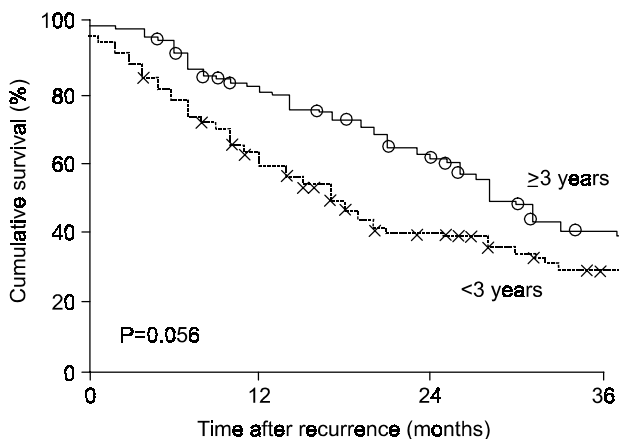


Fig. 3. Survival curve after systemic failure according to disease free interval.

은 35.4%, 3년 생존율은 6.3%, 5년 생존율은 0%이었다. 전이성 유방암의 적극적 치료 유무는 전신재발 후 생존율과 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P < 0.001$)(Fig. 2D). 그리고, 무병생존기간과 전신재발 후 생존율과의 관계를 분석하였더니, 무병생존기간이 3년 이내일 때 1년 생존율이 63.6%, 3년 생존율이 28.4%인 데 반하여 무병생존기간이 3년 이상일 때는 1년 생존율이 82.5%, 3년 생존율이 41.0%로 통계학적으로 경계적 유의성을 보였다($P = 0.056$)(Fig. 3).

고 찰

일반적으로 유방암 치료 후 전이하는 형태는 비교적 특이하여 특정한 장기에 집중적으로 나타나는 것으로 알려져 있다. Kamby 등(11)은 가장 흔한 전신 전이장소로 뼈 31%, 폐 19%, 간 15% 등으로 보고하였고, 국내에서도 비슷한 빈도로 보고하였다.(12,13) 본 연구에서도 다른 국외, 국내 연구와 마찬가지로 뼈 47%, 폐 29%, 간 9.4%, 뇌 7.9%, 다발성 전이 4.1%, 기타 장소 2.2%였다. 전이성 유방암의 치료 형태는 대부분 항암화학 요법과 방사선 요법이었으나, 전이 장소별로 치료 방법의 차이를 두고 있었다. 뼈전이의 경우 항암화학 요법과 방사선 요법이 비슷하게 행하여졌으나, 폐전이와 간전이는 주로 항암화학요법이 행하여졌고, 뇌전이는 뇌압을 낮추기 위한 방사선 요법이 주로 행하여졌다. 정 등(14)은 무병 기간이 1년 이내인 경우가 36.8%, 1년 이상 3년 이하인 경우가 40.2%, 3년 이상인 경우가 23%로 나타나 대부분의 재발이 3년 이내에 발생하는 것으로 보고하였고, 정 등(14)과 Crowse 등(15)은 진단 당시 종양의 크기가 클수록, 수술 당시에 림프절의 전이가 많을수록, 그리고 병리 조직학적으로 육종양 및 염증성 암일 때 재발이 잘된다고 보고하였다. Kamby 등(11)도 평균 무병기간은 27개월이며, 약 50%의

환자가 처음 진단 후 2년 내에 재발이 일어나며, 처음 2년 내 재발하는 경우는 보통 연부조직 전이가 많으며, 2년 후 재발은 내장전이 많은 것으로 보고하였다. 그리고, Park 등(16)도 액와림프절 전이 상태, 진단 당시 암의 병기와 조직학적 등급, 에스트로겐 수용체 유무가 무병기간에 영향을 미치는 독립인자로 보고하였다. 본 연구에서는 평균 무병기간이 36.2개월이었으며, 무병기간은 액와림프절 전이가 있을수록(특히 4개 이상의 전이에서), 원발암 병기가 높을수록 무병기간은 짧아짐을 알 수 있었다. 이러한 결과는 이전의 국내, 국외 보고와 비슷하나, 진단 당시 원발암의 크기와는 통계적으로 유의성이 없었다($P = 0.246$).

전이 장소별 생존율을 보고한 다른 문헌을 보면 뼈에 전이가 되었을 때 평균 생존기간은 21개월,(17) 폐에 전이가 되었을 때 5년 생존율은 폐절제를 한 경우 36%, 내과적 치료를 한 경우는 11%라고 보고하였다.(18) 뇌에 전이가 되었을 때 평균 생존기간은 5.4개월이며 1년 생존율은 23%, 2년 생존율은 10%이었다고 보고하였고,(19) 평균 생존기간이 12개월, 1년 생존율이 58.3%이라고 보고한 문헌도 있었으며,(20) 5년 생존율이 1.3%라고 보고한 연구도 있었다.(21) 간에 전이가 되었을 때 평균 생존기간은 6개월 미만이며, 간절제가 가능한 경우에는 5년 생존율이 22%까지 올라간다고 보고한 연구도 있었다.(22) 다른 보고에 비해 본 기관에서의 전이장소별 생존율은 비교적 높은 성적을 보였는데 이는 전신전이 유방암에서도 적극적 치료를 시행한 결과라고 생각한다. Navarro 등(23)은 재발 후의 생존율에 영향을 미치는 요인들로는 전이장소, 전이 액와림프절 개수, 원발 종양의 크기, 무병기간이 있지만, 호르몬 수용체 상태나 항암화학요법은 생존에 영향을 미치지 않는다고 하였고, 뼈에 전이가 되었을 때 평균 생존기간은 35.2개월이었으며, 내장전이가 있을 때는 21.6개월이라고 보고하였다. Debonis 등(24)은 전이장소, 복합 항암화학요법, 무병기간이 생존율에 영향을 미친다고 하였고, Pater 등(25)은 무병기간, 전이 장소, 진단 당시 암의 병기, 조직학적 아형, 원발 종양의 크기가 생존율에 영향을 미친다고 보고하였다. 그는 무병기간이 2년 이내일 때 통계적으로 의미있게 생존율이 낮았으며, 1년 이내 재발의 평균 생존기간은 11개월이었고, 2년 이내 재발의 평균 생존기간은 16개월이었다고 하였다. 또한, 그는 전이장소에 따른 생존율 분석에서 간에 전이가 되었을 경우 특히 생존율이 나빴는데 평균 생존기간이 2개월이었으며, 폐와 뼈에 전이가 되었을 때 평균 생존기간은 12개월이었고, 국소 전이가 되었을 경우 평균 생존기간은 34개월이라고 하였다. 그리고, 전이 장소가 한 곳일 경우 평균 생존기간은 20개월이었고, 두 군데 이상의 전이가 있을 경우 평균 생존기간은 6개월이며, 처음 진단 당시 조직형이 선암일 경우가 다른 아형보다 유의하게 생존율이 낮았고($P < 0.025$), 종양의 크기가 5 cm 이상일 경우와 암의 병기가 높을수록

통계적으로 의미있게 생존율이 낮았다고 보고하였다($P < 0.05$). 그러나 전이 액와림프절의 유무와 생존율과의 상관성은 없다고 보고하였다($P < 0.30$). Schmid 등(26)은 무병기간, 전이 장소, 호르몬 수용체 상태가 생존에 영향을 미쳤다고 보고하였다. 이에 반하여 전이장소, 원발 종양의 크기, 전이 액와림프절 개수, 무병기간, 항암치료는 크게 생존율에 영향을 미치지 않으며, 원발암과 전이 액와림프절의 에스트로겐 수용체 상태가 중요한 인자라고 보고한 문헌도 있다.(27) 이렇듯 전이성 유방암의 생존율에 미치는 인자에 대한 문헌 보고가 조금씩 다른데 본 연구에서는 전이 장소(특히 간과 전단 당시 2개 이상의 다발성 전이), 전신전이 후 치료 유무, 무병기간에 뚜렷한 영향을 받았으나, 원발 종양의 크기, 전이 액와림프절 개수, 전단 당시 원발암의 병기에는 통계적 유의성이 관찰되지 않았다.

Ross 등(28)은 재발 후의 생존율을 보고한 문헌들을 분석한 후 그 연구의 시기별로 차이를 보인다고 보고하였다. 즉 중간 생존기간이 1960년대의 10~15개월에 비하여 1970~80년대엔 16~30개월로 약 2배 정도의 생존율의 차이를 보였는데 이것은 항암화학요법의 발전에 기인한다고 하였다. 일차나 이차 항암화학요법에 실패한 재발성 또는 전이성 유방암을 대상으로 한 구제항암화학요법이 환자들의 생존기간에 얼마나 영향을 미치는지에 대한 전향적인 비교연구는 아직까지 윤리적 이유로 시행되지 않고 있지만 역사적인 생존 자료와의 비교연구를(29,30) 보면 전신성 재발 후에 시행된 전신 항암화학요법이 7~10개월의 생존기간의 연장효과를 나타낸 것으로 평가되고 있다.(31) 본 연구에서도 전신성 유방암에서 적극적으로 치료한 경우 통계적으로 유의하게 생존율의 향상을 가져왔다. 물론 전신전이 후 치료를 받지 않은 환자 중에는 항암화학, 방사선 요법 등의 치료를 받기에 이미 전신 상태가 좋지 않았던 경우도 포함되어 있지만, 적극적 치료를 하는 것이 생존율의 향상을 가져올 수 있음을 시사한다고 하겠다. 따라서 향후 전신전이를 보이는 유방암 환자에 대해 계획된 표준 치료법에 따른 적극적인 치료와 체계적인 연구가 필요하리라 생각한다.

결 론

유방암의 호발 전이장소는 뼈, 폐, 간, 뇌, 다발성, 기타 장소순이었고, 1차 치료 후 재발까지의 무병기간은 전이 액와림프절이 양성인 경우에서 짧았으며, 전이 액와림프절이 4개 이상의 군에서 특히 짧았다. 또한 원발암의 병기가 올라갈수록 무병기간은 짧아짐을 알 수 있었다. 전신 재발 후 생존율은 간전이와 다발성 전이, 무병기간이 3년 이내인 경우에서 낮았으나 치료를 할 경우 생존율 향상을 기대할 수가 있었다. 따라서 유방암의 전신전이 발생 시 적극적인 대처가 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective neoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2886-94.
- 2) Hortobagyi GN. Introduction: taxoids and the management of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24:1-2.
- 3) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *Ca: a Cancer Journal for Clinicians* 1998;48:6-29.
- 4) Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:892-7.
- 5) Hoeksema MJ, Law C. Cancer mortality rates fall: a turning point for the nation. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1706-07.
- 6) Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. Annual Report of the Central Cancer Registry in Korea (2001.1~2001.12);2003.
- 7) Carbone PP, Davis TE. Medical treatment for advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1978;5:417-27.
- 8) Chevallier B, Fumoleau P, Kerbrat P, Dieras V, Roche H, Krakowski I, et al. Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:314-22.
- 9) Khayat D, Antoine E. Docetaxel in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24:19-26.
- 10) Dieras V, Chevallier B, Kerbrat P, Krakowski I, Roche H, Misset JL, et al. A multicentre phase II study of docetaxel 75 mg m⁻² as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Br J Cancer* 1996;74:650-6.
- 11) Kamby C, Vejborg I, Kristensen B, Olsen LO, Mouridsen HT. Metastatic pattern in recurrent breast cancer. Special reference to intrathoracic recurrences. *Cancer* 1988;62:2226-33.
- 12) Park IS, Koo JY, Lee HD, Jung WH. A Clinical Study of 500 Cases of Breast Cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1997;29:1061-8.
- 13) Han ES, Jung SH, Kang NP. Clinical Analysis of Breast Cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;54:822-32.
- 14) Chung YS, Park HW, Kang KJ, Kim YS. Patterns of recurrence and metastasis in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 1996;51:160-5.
- 15) Crowe JP Jr, Gordon NH, Antunez AR, Shenk RR, Hubay CA, Shuck JM. Local-regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch Surg* 1991;126:429-32.
- 16) Park BW, Kim SI, Kim EK, Yang WI, Lee KS. Impact of patient age on the outcome of primary breast carcinoma. *J Surg Oncol* 2002;80:12-8.

- 17) Kolbl O, Kiricuta IC, Willner J, Flentje M. Bone metastasis in breast carcinoma. *Zentralbl Chir* 1997;122:97-102.
 - 18) Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber LP. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992;127:1282-4.
 - 19) Yamada K, Murakami M, Kuroda Y. Treatment results of brain metastasis from breast cancer: course of the disease and radiation therapy. *Nippon Acta Radiologica* 1997;57:34-40.
 - 20) Nakamura O, Matsutani M, Nagashima T, Ueki K, Nakamura M. The treatment of brain metastasis from breast cancer. *Jpn J Cancer Clin* 1989;35:979-82.
 - 21) Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to brain. *Med Oncol* 2000; 17:279-86.
 - 22) Selznner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000;127:383-9.
 - 23) Navarro F, Provencio M, Sanchez A, Miralles C, Villanueva MJ, Bonilla F, et al. Metastatic breast cancer. Long-term survival. Analysis of prognostic factors. *Ann Oncol* 2000; 11:38.
 - 24) Debonis D, Terz JJ, Eldar S, Hill LR. Survival of patients with metastatic breast cancer diagnosed between 1955 and 1980. *J Surg Oncol* 1991;48:158-63.
 - 25) Pater JL, Mores D, Loeb M. Survival after recurrence of breast cancer. *CMA Journal* 1981;124:1591-5.
 - 26) Schmid P, Wischnowsky M, Sezer O, Pape W. Prognostic factors are more important for overall survival (OS) than treatment outcome in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2000;11:27.
 - 27) Kamby C, Rasmussen BB, Kristensen B. Oestrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. *Br J Cancer* 1989;60:252-7.
 - 28) Ross MB, Buzdar AU, Smith TL, Eckles N, Hortobagyi GN, Blumenschein GR, et al. Improved survival of patients with metastatic breast cancer receiving combination chemotherapy: comparison of consecutive series of patients in 1950's, 1960's, 1970's. *Cancer* 1985;55:341-6.
 - 29) Brincker H. Distant recurrence in breast cancer. Survival expectations and first choice of chemotherapy regimen. *Acta Oncol* 1988;27:729-32.
 - 30) Cold S, Jensen NV, Brincker H, Rosen C. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer-a population-based study of patients in the 1950s, 1960s and 1970s. *Eur J Cancer* 1993;29:1146-52.
 - 31) Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, Suonio E, Aro AR, Hietanen P, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer; a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1998;16:3720-30.
-