

침윤성 유방암에서 종양주위 맥관침습이 예후에 미치는 의의

왈레스 기념 침례병원 외과, ¹병리과, ²대구가톨릭대학병원 병리과

최종우 · 하윤권 · 이윤식 · 박진현 · 정민희¹ · 김현옥¹ · 오훈규² · 봉진구

Prognostic Significance of Peritumoral Vascular Invasion in Patients with Invasive Breast Cancer

Jong-woo Choi, Yun-gwon Ha, Yoon-sik Lee, Jin-hyun Park, Min-hee Jeong¹, Hyun-ok Kim¹, Hoon-gyu Oh² and Jin-gu Bong

Departments of Surgery and ¹Pathology, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan and ²Department of Pathology, Daegu Catholic University Hospital, Daegu, Korea

Purpose: Multiple clinical, biological, and pathologic factors correlate with the outcomes in patients with invasive breast cancer. The utility of a peritumoral vascular invasion (PVI) as an additional prognostic indicator has been poorly defined. The aim of this study was to determine if the presence or absence of PVI can be used to help assess the survival and recurrence.

Methods: An invasion of the vascular space (lymphatic and/or blood vessel) by a tumor, as assessed on routine hematoxylin and eosin sections, was investigated in a 146 women with primary operable invasive breast carcinoma. The presence of PVI was compared with the established prognostic factors such as age, tumor size, axillary lymph node involvement, histological grade, hormonal receptor status, and expression of c-erb B2, Ki-67 and p53. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method and log-rank test.

Results: PVI was found in 35.6% of cases and was significantly associated with an increasing tumor size ($P=0.033$) and metastatic axillary lymph nodes ($P=0.012$). The 5 year disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were significantly lower in the patients with PVI than without PVI ($P=0.0431$ and 0.0445 , respectively). In multivariate analysis, the axillary lymph node status ($P=0.001$), the tumor size ($P=0.044$) and PVI ($P=0.050$) were significant

independent prognostic factors for the DFS. In the node-negative breast cancer group and in the node-positive breast cancer group, the 5 year DFS and OS were lower in the patients with PVI than in those without, but this did not show significant difference.

Conclusion: Cox multivariate analysis showed that PVI is a strong prognostic factor for patients with operable invasive breast cancer and an independent prognostic factor for a recurrence. A histological assessment of PVI can provide prognostic information on primary operable invasive breast carcinoma and might be helpful in making a clinical decision. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2004;7:166-173)

Key Words: Breast cancer, Vascular invasion, Prognosis
중심 단어: 유방암, 맥관침습, 예후

서 론

유방암은 유방에 국한된 국소적인 질환 형태가 아니라 전신적인 질환이며 유방암의 전이와 진행 과정에서 주도적이고 중요한 역할을 수행하는 인자들을 찾고자 하는 노력이 진행되고 있지만 암의 전이와 진행은 조직과 혈관계 내에서 암세포들의 침윤과 이동이 다단계적인 과정을 거쳐 이루어지기 때문에 한두 가지 인자만으로 암세포의 침윤 능력을 판단하기는 어렵다. 유방암 환자에서 치료 계획을 세우고 예후를 판단하는 데 있어서 현재까지 전통적으로 알려진 인자로는 액와 림프절 전이 유무, 종양의 크기, 조직학적 등급, 호르몬 수용체 유무, 그리고 Her2/neu 과발현 유무 등이며 이 중 액와 림프절 전이 유무가 가장 중요하게 이용된다. 종양주위 맥관의 종양 색전(tumor emboli)에 의한 침습(peritumoral vascular invasion, PVI)은 여러 연구들(1-7)에서 높은 국소 재발률과 원격 전이 등 독립적으로 나쁜 예후를 보인다고 보고되고 있음에도 불구하고, 종양주위 맥관침습의 조직학적 구별이 매우 주관적이라는 이유로 그 예후적 가치는 여전히 논란의 대상이 되고 있다.(1)

이에 본 연구에서는 종양주위 맥관침습의 유무와 기존의 임상적, 병리학적 인자들과의 연관성을 알아보고, 종양

책임저자 : 봉진구, 부산광역시 금정구 남산동 374-75
609-728, 왈레스 기념 침례병원 외과
Tel: 051-580-1293, Fax: 051-583-7114
E-mail: jgbong@wmbh.co.kr
접수일 : 2004년 6월 28일, 게재승인일 : 2004년 8월 31일

주위 맥관침습이 수술 가능한 침윤성 유방암 환자들 및 액와 림프절 전이 유무에 따른 전이 음성군과 양성군에서 재발 및 생존에 미치는 예후적 가치를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상

1997년 4월부터 2003년 12월까지 왈레스 기념 침례병원에서 수술 가능한 침윤성 유방암으로 진단받고 변형근치 유방절제술 혹은 유방보존 유방절제술 및 동측 액와 림프절 광청술을 받은 146명의 환자들을 대상으로 하였으며 조직학적 유형은 구분하지 않았다. 상피내암, 술 전 항암요법을 시행한 환자, 그리고 원격 전이 양성 종양 환자들은 대상에서 제외하였다.

2) 방법

(1) 임상적 소견: 연구 대상 환자의 임상적 정보는 후향적 의무 기록 조사와 전화 조사를 통하여 수술 당시의 나이, 수술 방법, 재발 혹은 사망의 유무와 시점 등을 조사하였으며 대상 환자들의 중앙 추적 기간은 26.1개월(범위 1~73개월)이었다.

(2) 조직병리학적 검색: 절제된 유방 조직은 통상의 방법으로 제작된 파라핀 절편으로 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 보관하였는데 이를 검토하여 종양주위 맥관침습 유무를 재검색하였다. 종양주위 맥관침습(PVI)은 종양주위의 내피로 둘러싸인 공간에 종양 색(tumor emboli)이 존재하는 경우로 정의하였으며 림프관과 혈관은 구분하지 않았다 (Fig. 1). (2) 또한 병리 진단지를 검토하여 종양의 크기, 림프절 전이 유무 및 전이 개수, TNM 병기, 변형된 Bloom-Richardson 조직등급과 조직면역화학적 분석으로

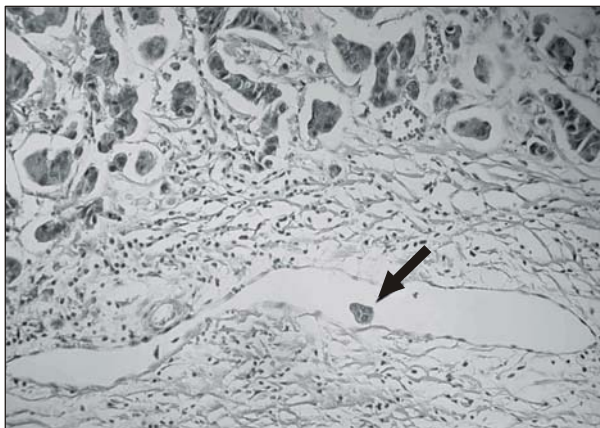


Fig. 1. Tumor embolus (arrow) within a peritumoral vascular space (H&E stain, ×200).

Table 1. Patient characteristics

Total number of patients	146
Mean age in diagnosis (range)	49.8±10.1 (29~74)
Clinical tumor size (cm)	
T1	44 (30.1%)
T2	85 (58.2%)
T3	16 (11.0%)
T4	1 (0.7%)
Lymph nodes status	
N0	81 (55.5%)
N1	31 (21.2%)
N2	13 (8.9%)
N3	21 (14.4%)
Clinical stage*	
I	36 (24.7%)
IIa	41 (28.1%)
IIb	32 (21.9%)
IIIa	15 (10.3%)
IIIb	0 (0.0%)
IIIc	22 (15.1%)
Histologic grade [†]	
I	28 (19.2%)
II	88 (60.3%)
III	30 (20.5%)
PVI [‡]	
Negative	94 (64.4%)
Positives	52 (35.6%)
Diagnosis	
Infiltrating ductal carcinoma	133 (91.1%)
Invasive lobular carcinoma	4 (2.7%)
Special type [§]	9 (6.2%)
Hormonal receptor status (N=101)	
ER positive	64 (63.4%)
ER negative	37 (36.6%)
PR positive	58 (57.4%)
PR negative	43 (42.6%)
c-erb B2 (N=49)	
0	23 (46.9%)
1+	6 (12.2%)
2+	9 (18.4%)
3+	11 (22.4%)
p53 (N=45)	
Negative	40 (88.9%)
Positive	5 (11.1%)

*AJCC staging manual^{6th} ed.; [†] modified Bloom- Richardson's;

[‡] PVI = Peritumoral vascular invasion; [§]Special type include papillary, medullary, mucinous and metaplastic carcinoma.

estrogen 및 progesteron 수용체, c-erb-B2, Ki-67, p53 단백 발현의 유무 및 발현 정도를 조사하였다. 종양주위 맥관침습 유무에 따라 종양주위 맥관침습 양성군과 음성군의 두 군으로 나누어 기존의 예후 예측 인자들인 진단 당시의 나이, 종양의 크기, 액와 림프절 전이 유무 및 전이 개수, 조직 등급, 호르몬 수용체, c-erb-B2, Ki-67, p53 단백 발현 등과의 관련성을 비교하였고, 종양주위 맥관침습 유무에 따른 전체 생존율과 무병 생존율을 조사하였으며, 액와 림프절 전이 유무와 종양주위 맥관침습 유무에 따른 전체 생존율과 무병 생존율을 비교하였다. 또한 재발과 관련된 예후 인자들에 대한 단변량 및 다변량 분석을 시행하여 무병 생존율의 예후 인자를 알아보고 그 위험성을 조사하였다.

(3) 통계학적 검정: 수집된 자료를 SPSS for window version 10.0을 이용하여 분석하였다. 기존의 예후 인자들과 종양주위 맥관침습과의 상관관계는 t-검정 및 Mann-Whitney 검정을 이용하였으며, 맥관침습 유무에 따른 전체 생존율과 무병 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하여 log-rank test로 검정하였고, 재발에 영향을 미치는 인자들에 대한 단변량 분석은 Mann-Whitney test, 다변량 분석은 Cox regression model을 이용하였으며 P value가 0.05 이하 일 때 유의성이 있다고 판단하였다.

결 과

1) 대상 환자의 일반적 특성

전체 대상 환자는 146명으로 모두 여자이며 연령은 29세에서 74세로 평균 연령은 49.8세이었다. 모두 변형근치 유방절제술 혹은 유방보존 유방절제술 및 액와 림프절 광청술을 시행하였으며 종양의 평균크기는 3.5 cm였고 림프절 전이 음성이 81예(55.5%)였으며 병기분류 IIa가 41예(28.1%)로 가장 많았다. 종양주위 맥관침습 음성은 94예(64.4%)였으며 양성은 52예로 35.6%를 차지하였다.

침윤성 유관암이 133예(91.1%)로 대부분을 차지하였으며, 에스트로겐 수용체 양성은 63.4%, 프로게스테론 수용체 양성은 57.4%이었다. c-erb-B2는 53.1%에서 양성하였고, p53단백은 11.1%에서 양성발현을 보였다(Table 1).

2) 종양주위 맥관침습 유무와 예후 인자와의 상관관계

종양주위 맥관침습 유무에 따라 맥관침습 음성군과 양성군의 두 군으로 나누어 유방암의 예후 인자들과의 관련성을 조사하였을 때, 종양주위 맥관침습 유무는 종양의 크기(P=0.003), 액와 림프절 전이 유무(P=0.012) 및 전이 림프절의 개수(P<0.000)와 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나, 진단 당시의 나이, 조직학적 등급, 호르몬 수용체, c-erb-B2, Ki-67, 그리고 p53단백 발현과는 통계학적인

유의성은 없었다(Table 2).

3) 종양주위 맥관침습 유무에 따른 생존율 및 무병 생존율

대상 환자에 대한 26.1개월(범위 1~73개월)의 중앙 추적 기간동안 생존율을 조사한 결과 24예(16.4%)에서 재발이 확인되었으며, 이러한 재발에 의한 사망 수는 8예

Table 2. Relationship between prognostic variables and peritumoral vascular invasion in breast cancer

	PVI (-) (N=94)	PVI (+) (N=52)	P value
Age at diagnosis			0.520
≤ 50 yr	49	30	
> 50 yr	45	22	
Tumor size			
Mean size (cm)	3.06±1.75	4.38±2.73	0.003
≤ 2 cm	34	10	0.033
> 2 cm	60	42	
Axillary node status			
Mean No. of metastatic nodes	2.18±5.27	6.21±9.85	<0.000
Node negative	59	22	0.012
Node positive	35	30	
Histologic grade*			0.770
I, II	73	43	
III	19	11	
Estrogen receptor (N=100)			0.902
Negative	26	11	
Positive	45	18	
Progesterone receptor (N=100)			0.498
Negative	29	14	
Positive	42	15	
c-erb B2 (N=49)			0.564
Negative	16	7	
Positive (1+~3+)	20	6	
Ki-67 (N=50)			0.643
Mean expression (%)	30.6±26.4	32.5±24.1	
p53 (N=45)			0.849
Negative	29	11	
Positive	4	1	
Recurrence			
Loco-regional	6	7	
Distant	4	7	

*Modified Bloom-Richardson's.

(5.5%)였다. 종양주위 맥관침습 유무에 따른 5년 전체 생존율은 맥관침습 음성군 95.2%, 맥관침습 양성군 67.1%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며(log-rank, test $P=0.0445$), 5년 무병 생존율 또한 통계학적으로 유의하게 맥관침습 음성군에서 높았다(82.5% vs 56.2%, $P=0.0431$)(Fig. 2).

4) 액와 림프절 전이 양성군과 음성군에서 종양주위 맥관침습 유무에 따른 생존율 및 무병 생존율

액와 림프절 전이 음성군과 양성군에서 맥관침습 유무에 따른 5년 전체 생존율과 5년 무병 생존율을 조사하여 비교한 결과, 림프절 전이 음성군에서 5년 전체 생존율 및 5년 무병 생존율은 각각 종양주위 맥관침습 음성 95.7% 및 95.8%, 맥관침습 양성 88.9% 및 84.3%였으나 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 못하였으며($P=0.1986$ & 0.0963)

(Fig. 3), 림프절 전이 양성군에서는 5년 전체 생존율 및 무병 생존율이 각각 맥관침습 음성 94.3% 및 60.4%, 맥관침습 양성 39.7% 및 38.8%로 맥관침습 양성군에서 낮은 생존율을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다($P=0.1424$ & 0.3475)(Fig. 4).

5) 재발과 관련된 예후 인자들에 대한 분석

대상 환자 146예 중에서 재발한 예는 24예(16.4%)로 종양주위 맥관침습 음성군에서 10예(10.6%), 양성군에서 14예(26.9%)였다. 예후 인자들의 재발 유무에 대한 단변량 분석 결과 종양의 크기, 액와 림프절 전이 유무, 종양주위 맥관침습 유무가 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3). 또한 무병 생존율에 영향을 미치는 인자들에 대한 다변량 분석을 시행한 결과 액와 림프절 전이 유무

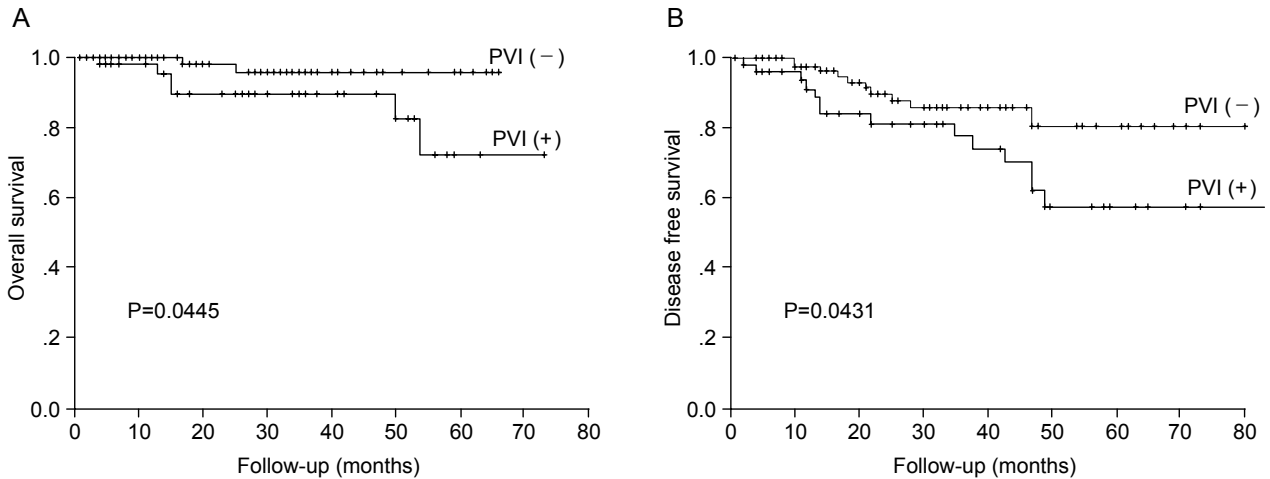


Fig. 2. (A) Overall survival by peritumoral vascular invasion, (B) Disease free survival by peritumoral vascular invasion.

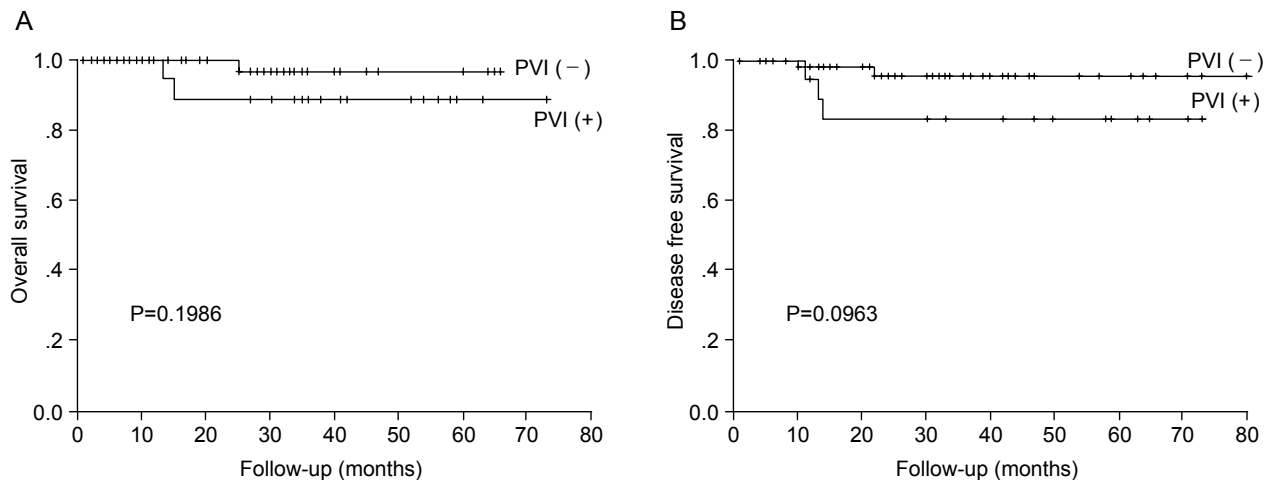


Fig. 3. (A) Overall survival in axillary lymph node negative patients by peritumoral vascular invasion, (B) Disease free survival in axillary lymph node negative patients by peritumoral vascular invasion.

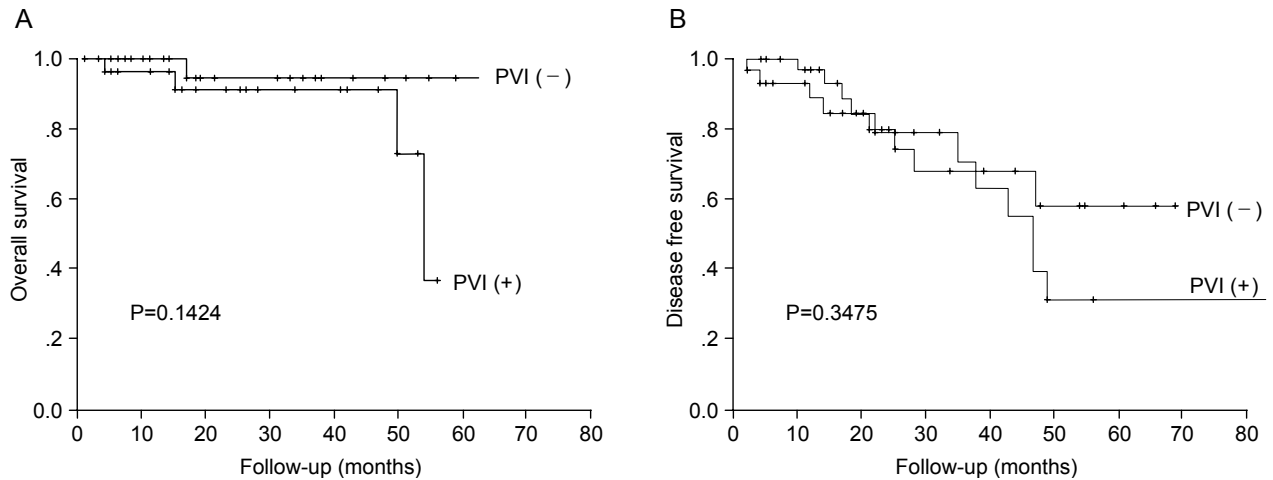


Fig. 4. (A) Overall survival in axillary lymph node positive patients by peritumoral vascular invasion. (B) Disease free survival in axillary lymph node positive patients by peritumoral vascular invasion.

Table 3. Univariate analysis for clinicopathologic factors influencing recurrence

		Total No	No. of recurrence (%)	P value
Age at diagnosis	≤ 50 yr	79	9 (11.4%)	0.075
	> 50 yr	67	14 (22.4%)	
Tumor size	≤ 2 cm	44	2 (4.5%)	0.011
	> 2 cm	102	22 (21.6%)	
Axillary node	Node negative	82	5 (6.1%)	0.000
	Node positive	64	19 (29.7%)	
Histologic grade*	I, II	116	18 (15.5%)	0.556
	III	30	6 (20.0%)	
PVI [†]	Negative	94	10 (10.6%)	0.011
	Positive	52	14 (26.9%)	

* = modified Bloom-Richardson's; [†] PVI = peritumoral vascular invasion.

Table 4. Multivariate analysis for factors influencing recurrence-free survival

Prognostic variables	β	SE	P value	Risk ratio	95% C.I.
Axillary nodes status	1.744	0.503	0.001	5.718	2.133 ~ 15.331
Tumor size	1.488	0.739	0.044	4.428	1.041 ~ 18.832
PVI*	0.817	0.417	0.050	2.265	0.999 ~ 5.133

* PVI = peritumoral vascular invasion.

(P=0.001), 종양의 크기(P=0.044), 종양주위 맥관침습 유무(P=0.050)가 독립적인 예후 인자로 분석되었다(Table 4).

고 찰

유방암 환자의 치료 계획을 세우고 예후를 판단하는 데 일반적으로 TNM병기분류가 이용되고, 이 중에서도 액와

림프절 전이의 유무가 가장 중요한 예후 인자로 수술 후 보조적인 치료 결정의 기준이 되고 있다. 그러나 액와 림프절 전이가 없는 유방암도 10년 이내에 20~30%의 환자들에서 재발 및 사망이 발생하며,(8,9) 현재까지는 몇몇 소수의 예후 인자들이 이러한 고위험군 환자들을 찾는데 이용하고 있다. 액와 림프절 전이가 있는 환자에서 보조적인 항암 화학 치료와 호르몬 치료의 효과는 이미 정립되어 받아들여지고 있으며, 또한 미국과 유럽의 대규모 임상 연구 결과에서 림프절 전이가 없는 환자에서도 항암 화학 요법과 호르몬 요법이 재발을 줄이고 생존율을 향상시켰다고 보고되고 있다.(10)

유방에 국한된 조기 유방암의 일부분은 진단 당시에 이미 현재의 임상적 또는 생화학적 방법으로는 발견할 수 없는 전신 전이가 있으며, 이러한 재발과 전이의 고위험군 환자들을 찾아내기 위한 신뢰할 수 있는 방법을 찾기 위해 다양한 연구가 활발히 이루어지고 있으나 아직도 종양의 전이능 및 공격성을 규정하는 보다 결정적인 인자들의 규명이 이루어지지 못하고 있다.

일반적으로 악성 종양의 전이 과정에서 혈관이나 림프관으로 종양 세포의 침입이 가장 근원적인 단계이며, 원발 종양 주위의 림프관이나 혈관에서 종양 색전이 존재하는 경우 숨겨진 전신 전이의 가능성을 반영할 수 있을 것이다. Cote 등(11)은 단클론 항체를 이용하여 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 27%에서 숨겨진 골수 전이를 발견하였으며 Berger 등(12)은 이러한 골수 전이가 종양주위 맥관침습과 밀접한 관계가 있었다고($P < 0.001$) 보고하였다.

종양주위 맥관침습은 대장, 방광, 자궁경부 등 여러 악성 종양에서 그 예후적 의미가 있다고 보고되고 있다.(3) 그러나 유방암에 대한 연구에서 종양주위 맥관침습의 빈도는 매우 다양하게 보고되고 있는데, 림프절 전이 음성군에서 림프관침습과 혈관침습의 빈도는 각각 8.8~36% (13,14)와 13.1~26% (15,16)로 보고되며, 림프절 전이 양성군에서 혈관침습의 빈도는 69%까지 보고되고 있다.(16) 또한 Pinder 등(3)은 혈관과 림프관을 포함한 맥관침습(vascular invasion)의 경우 림프절 전이 음성군의 18%, 림프절 전이 양성군의 48%에서 뚜렷하게 확인할 수 있었다고 보고하였으며 Davis 등(7)은 액와 림프절 전이 유방암 환자들 1,510예 중 889예(59%)의 빈도를 보고하였다. 본 연구에서 맥관침습의 빈도는 전체 대상 환자의 35.6%, 림프절 전이 음성군의 27.2%, 림프절 전이 양성군의 46.2%이었다.

유방암에서 종양주위의 림프관 혹은 혈관의 종양 세포 침습은 여러 연구에서 다른 예후 인자들과는 독립적으로 국소 재발과 원격 전이에 대해 높은 빈도를 보인다고 보고되고 있다. Woo 등(2)은 1,258명의 1~3기 침윤성 유방암 환자들을 대상으로 종양주위 맥관침습 음성군에 비하

여 종양주위 맥관침습이 있는 경우 액와 림프절 음성군(89% vs 80%, $P < 0.001$)과 양성군(70% vs 51%, $P < 0.001$) 모두에서 매우 유의하게 낮은 12년 생존율을 보였다고 보고하면서, 액와 림프절 음성군과 1~3개의 액와 림프절 전이 양성군에서 종양주위 맥관침습이 있는 환자들은 보다 과감한 보조 치료가 필요하며, 액와 림프절 상태와 종양주위 맥관침습 유무의 조합은 침윤성 유방암의 예후를 예측하는데 매우 강력한 도구가 된다고 하였으며 Bettelheim 등(4)도 종양의 크기, 액와 림프절 전이 유무와 더불어 원발 종양 주위 혈관과 림프관을 포함한 맥관의 악성 종양 세포 군집의 존재는 매우 중요한 예후 인자라고 주장하였다. 또한 Ludwig Breast Cancer Study Group의 Davis 등(7)은 1,510명의 액와 림프절 전이 유방암 환자를 대상으로 종양주위 맥관침습이 있는 경우 유의하게 낮은 4년 무병 생존율(50% vs 65%, $P < 0.0001$)과 전체 생존율(71% vs 82%, $P < 0.0001$)을 보이며, 이러한 맥관침습은 전이 양성 액와 림프절의 수, 종양의 크기, 비방사상(non-stellate) 종양 경계 증식형(tumor border growth pattern), 그리고 스테로이드 수용체 등과 유의한 관련성이 있었다고 하였다. Lee 등(6)은 221예의 액와 림프절 전이 음성 유방암 환자들을 대상으로 조사하였을 때, 종양주위 맥관침습의 빈도는 24% (54/221)였으며, 맥관침습의 존재는 높은 조직학적 등급($P < 0.03$)과 핵등급($P = 0.05$)과 관련성이 있었으나 유사 분열의 수, 염색 정도, elastosis, 그리고 종양의 형태(contour)와는 관련성이 없었으며, 임상적 예후와의 관계에서 종양주위 맥관침습 존재 시 통계학적으로 낮은 무병 생존율($P < 0.0001$)과 전체 생존율($P < 0.0001$)을 보이며, 다변량 분석에서 종양주위 맥관침습 양성군은 음성군에 비하여 재발의 위험성이 4.7배나 높고, 유사 분열의 수, 종양의 크기, 조직학적 등급, 핵등급, 괴사 유무 등과 비교하여 가장 중요한 예후 인자라고 하였다.

Rosen 등(17)은 382명의 1기(T1N0M0) 유방암 환자에서 재발의 예측 인자들을 조사하였을 때 림프관침습이 가장 중요하고 강력한 재발의 예측 인자이며 종양직경이 1.1~2.0 cm이며 종양주위에 림프관침습이 있는 1기 환자들은 보조적인 항암요법을 고려하여야 된다고 주장하였다.

최근 전통적인 액와 림프절 청소술의 필요성을 결정하기 위해 경계림프절 생검(sentinel lymph node biopsy)을 이용하는 빈도가 증가되고 있다. 그러나 경계림프절 전이가 확인되어 액와 림프절 청소술을 시행하면 이 중 50%는 비경계림프절(non-SLNs) 전이가 발견되지 않은 것으로 보고되고 있다.(18) Weiser 등(18)은 종양 크기 1 cm 이하, 림프관 전이의 부재, 그리고 경계림프절의 미세 전이(2 mm 이하) 등 3가지 인자가 비경계림프절 전이의 부재와 관련성이 있다고 하였으며, 이 3가지 인자를 모두 포함한 24예의 환자들에서 비경계림프절 전이가 발견된 경우는 없었지만 3가지 인자들 모두 해당되지 못한 환자들의 58%에

서 비경계림프절 전이를 발견할 수 있었다고 하였다. 이에 저자들은 작은 종양 크기, 림프관침습이 없는 경우, 그리고 경계림프절에서 미세 전이만 발견된 경우는 전통적인 액와 림프절 절제가 필요치 않다고 주장하였다.(18)

그러나 Fisher 등(19)은 NSABP protocol B-04에 포함되었던 620명의 1기 및 2기 유방암 환자를 대상으로 15년간 추적하여 병리학적 예후 인자들을 조사한 결과 종양주위 맥관침습의 존재는 단변량 분석에서 장기 생존과 유의한 관련성이 있었지만 다변량 분석에서는 유의성을 나타내지 못하였다고 하였으며, 이후 2001년에 NSABP protocol B-06에 포함되었던 1,039명의 종괴 절제술로 치료한 유방암 환자들을 대상으로 림프관과 혈관침습을 나누어 조사한 결과에서는 단변량 분석에서 혈관침습과 맥관침습의 존재가 사망률과 유의한 관련성을 나타내었지만 다변량 분석에서 혈관침습만이 생존율에 영향을 미치는 독립된 예후 인자였으며 유방내 림프관침습은 예후와 관련된 유의한 병리학적 인자가 되지 못하였다고 보고하였다.(20) 또한 167명의 액와 림프절 음성 유방암 환자들을 대상으로 시행한 유럽의 다른 연구(21)에서는 종양주위 맥관침습의 존재가 단변량 및 다변량 분석에서 전체 생존에 영향을 끼치지 못하였다는 보고도 있어 종양주위 맥관침습의 예후적 가치에 대해서는 연구자들마다 논쟁의 대상이 되고 있다.

이렇게 연구자들마다 다른 연구 결과를 나타내는 이유는 첫째 대상 환자군의 특성이 다르고, 둘째 종괴 추출 방법의 정도 차이가 있으며, 셋째 림프관 및 혈관 침습에 대한 조직학적 정의가 다르며, 넷째 판독시 병리의사의 견해 차이에서 유래된다.(22) 이 중 병리의사들간 판독의 견해 차이는 가장 중요한 인자로서 혈관침습과 림프관침습이 예후 인자로서 신뢰성과 재현성에 영향을 끼치게 된다. 조직학적 변화에 대한 판독은 병리검사의 기술과 병리의의 경험에 영향을 받는 매우 주관적인 과정(subjective process)이며 유방 조직에서 혈관과 림프관은 염증, 섬유화, 축소(shrinkage)의 영향으로 판독 시 확인하는 데 어려움이 있다. 또한 큰 내경의 혈관은 그 평활근(smooth musculature)과 탄력 조직(elastic tissue)으로 림프관과 구별되지만 모세혈관과 같은 작은 내경의 혈관과 림프관은 구별하기가 매우 어렵다. 그러므로 종양주위 혈관침습과 림프관침습의 보고되는 빈도가 연구자들마다 다양하게 나타나며 그 예후적 가치에 대한 이견이 제시되는 이유가 되고 있다.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)의 Gilchrist 등(18)은 절제 유방 표본에서 림프관내 종양 색전의 확인은 병리의간 상당한 견해 차이가 있고 예후 인자로서 재현성이 없으므로 조기 유방암 환자들에 대한 보조 전신 항암 치료의 신뢰할 수 있는 기준이 되지 못한다고 주장하였다. 유방에서 림프관과 혈관을 구별하는 것은 매우 어려운 일

이다. 어떤 연구들에선 관내강내에 적혈구의 존재를 기준으로 하였고, 또 다른 연구들에선 혈관과 림프관을 구별하기 위해 elastic stain을 이용하였으나 모세혈관이나 소정맥(venule)과 같이 작은 혈관들은 림프관과 같이 탄력 조직을 함유하고 있지 않으며, 큰 혈관들은 유관과 구별하기 어렵다.(3)

종양주위 맥관침습을 확인하기 위한 보다 일관성 있고 객관적인 방법으로 ABH isoantigens, Factor VIII-related antigen, Laminin and type IV collagen, Ulex europaeus agglutinin 등을 이용한 면역조직화학적 방법을 이용한 연구들이 종양주위 맥관침습의 판독 시 주관적이며 병리의간 견해의 차이를 보이는 문제점들을 극복하는 데 도움이 될 것으로 기대되고 있다.(22)

본 연구에서 침윤성 유방암의 종양주위 맥관침습은 종양의 크기, 전이 액와 림프절의 수 및 전이 여부와 밀접한 연관이 있었으며, 종양주위 맥관침습이 있는 경우 통계학적으로 유의하게 낮은 5년 무병 생존율과 5년 전체 생존율을 보이며 다변량 분석에서 재발에 대한 독립적인 예후 인자임을 확인할 수 있었다. 그러나 액와 림프절 전이 음성군과 전이 양성군으로 나누어 분석한 결과에서 종양주위 맥관침습이 있는 경우 나쁜 예후를 보였지만 통계학적인 유의성은 없었는데, 이는 수술 후 추적 관찰 기간이 짧고, 재발 혹은 사망예의 수가 적어 나타난 결과라고 생각한다.

결 론

수술 가능한 침윤성 유방암 환자들에서 종양주위 맥관침습은 높은 재발율 및 낮은 생존율과 밀접한 연관이 있으며 재발에 대한 독립적인 예후 인자임을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 액와 림프절 전이 음성군과 전이 양성군으로 나누어 분석한 결과에서 종양주위 맥관침습이 있는 경우 통계학적인 유의성은 없었지만 나쁜 예후를 보였다. 이는 수술 후 추적 관찰 기간이 짧고 재발 혹은 사망예의 수가 적어 나타난 결과라고 생각되며 지속적인 추적을 통하여 앞으로 이에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

결론적으로 침윤성 유방암에서 종양주위 맥관침습은 유방암 환자의 예후를 예측하는 데 도움이 되며, 더 나아가 수술 후 보조 요법의 적용 기준 마련과 경계림프절 생검 후 액와 림프절 청소술 시행 여부 등 치료 방법의 결정에 도움이 될지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, et al. The prognostic value of lym-

- phatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995;76:1772-8.
- 2) Woo CS, Silberman H, Nakamura SK, Ye W, Spoto R, Colburn W. et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer. *AJS* 2002;184:337-40.
- 3) Pinder SE, Ellis IO, Galea M, Rouke SO, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathol* 1994; 24:41-7.
- 4) Bettelheim R, Penman HG, Thorton-Jones, Neville AM. Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 1984;50:771-7.
- 5) Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992;69:1396-403.
- 6) Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8:1457-65.
- 7) Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A, Hartmann WH, Holloway L, Russell I, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985;16:1212-8.
- 8) Elledge RM, McGuire WL, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Oncol* 1992;19:244-53.
- 9) Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast cancer (T1N0M0~T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. *SCNA* 1990;70:937-62.
- 10) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988;319:1681-92.
- 11) Cote RJ, Rosen PP, Hakes TB, Sedira M, Bazinet M, Kinne DW, et al. Monoclonal antibodies detect occult breast carcinoma metastases in the bone marrow of patients with early stage disease. *Am J Surg Pathol* 1988;12:333-40.
- 12) Berger U, Bettelheim R, Mansi JL, Easton D, Coombes RC, Neville AM. The relationship between micrometastases in the bone marrow. Histopathologic features of the primary tumor in breast cancer and prognosis. *Am J Clin Pathol* 1988;90:1-6.
- 13) Nime FA, Rosen PP, Thaler HT, Ashikari R, Urban JA. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1977;1:25-30.
- 14) Nealon TF, Nkongho A, Grossi CE, Ward R, Nealon C, Gillooley JF. Treatment of early cancer of the breast (T1N0M0 and T2N0M0) on the basis of histologic characteristics. *Surgery* 1981;89:279-289.
- 15) Roses DF, Bell DA, Flotte TJ, Tayler R, Ratech H, Dubin N. Pathologic predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1982;78:817-20.
- 16) Martin SA, Perez-Reyes N, Mendelsohn G. Angioinvasion in breast cancer. An immunohistochemical study of factor VIII-related antigen. *Cancer* 1987;59:1918-22.
- 17) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, Weathers E, DePalo A. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg* 1981;193:15-25.
- 18) Gilchrist KW, Gould VE, Hirschl S, Imbriglia JE, Patchefsky AS, Penner DW, et al. Interobserver variation in the identification of breast carcinoma in intramammary lymphatics. *Hum Pathol* 1982;13:170-2.
- 19) Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. *Cancer* 1993;71:2141-50.
- 20) Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001;91:1679-87.
- 21) Mathoulin-Portier MP, Meynard P, Charton-Bain MC, Escoute M, Bardou VJ, Puig B, et al. Peritumoral vascular invasion in women with node-negative breast cancer, receiving no adjuvant therapy. *Anticancer Res* 1999;19:843-7.
- 22) Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Wolfe HJ. Lymphatic and blood invasion in breast carcinoma: a useful prognostic indicator? *Hum Pathol* 1986;17:984-7.