



침윤성 유방관암 T1 에서 액와부 림프절 전이에 관여하는 인자

김태형, 배정원, 김진, 이재복, 손길수, 구범환
고려대학교 의과대학 외과학교실

Factors Related with Axillary Lymph Nodes Metastases in T1 Invasive Ductal Carcinomas of the Breast

Tae-Hyoung Kim, Jeoung-Won Bae, Jin Kim, Jae Bok Lee, Gil-Soo Son, Byum-Hwan Koo
Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In breast cancer patients, information of the axillary nodal status is essential for staging, determining the necessity of systemic therapy, and predicting the prognosis. The necessity of an axillary lymph node dissection in small breast cancers is controversial. The aim of this study is to identify the factors associated with axillary lymph node metastases and to determine the necessity of axillary lymph node dissections in T1 invasive ductal carcinomas of the breast.

Methods: From the June 1991 to the March 2004, of a total 919 cases who underwent surgery for breast cancer in Korea University Hospital, 230 cases of T1 invasive ductal carcinomas were reviewed retrospectively. All subjects were classified as T1a, T1b, or T1c. The rate of axillary lymph node metastasis was calculated for each group and the factors that have a statistically significant correlations with axillary

lymph nodes metastases were investigated.

Results: Of the 230 cases of T1 invasive ductal carcinomas, 22 cases were T1a, 27 cases were T1b, and 181 cases were T1c. Axillary lymph node metastases were encountered in 4 T1a case (18%), 5 T1b cases (18.5%), and 67 T1c cases (30.3%). The overall rate of axillary lymph node metastases rate in T1 was 33% (76/230).

The T stage had a statistically significant correlation ($p=0.043$) with the axillary lymph node metastases. Lymphovascular invasion of the tumor had a significant correlations with an axillary lymph node metastases ($p=0.032$). The MIB-1 labeling index was increased according to the tumor size, and correlated with the presence of an axillary lymph node metastasis ($p=0.032$, $p=0.18$). However age, hormone receptors, p53, HER2/neu, and nm23 were not associated with an axillary lymph nodes metastasis.

Conclusions: The tumor size and the lymphovascular invasion could be significantly prognostic fac-

책임저자: 배정원

136-705, 서울시 성북구 안암동 5가126-1 고려대학교 의과대학 외과
Tel: 02-920-5305, Fax: 02-928-9231, E-mail: kujwbae@unitel.co.kr

접수일: 2005년 11월 18일; 게재승인일: 2006년 1월 17일

본 논문의 내용은 2004년 춘계유방암학술대회서 발표하였음.

tors suggesting an axillary lymph node metastasis in T1 invasive ductal carcinomas. The MIB-1 immunostain was higher in the T1c cases. Therefore, a combination of the tumor size and MIB-1 immunostain would be an indicator for an axillary lymph node dissection. A sentinel lymph node biopsy may be of more benefit in T1a invasive ductal carcinomas of the breast.

(J Breast Cancer 2005;9: 31-35)

Key Words Breast cancer, Lymph nodes metastasis, T1, Prognostic factor
중심단어 유방암, 림프절 전이, 2cm이하 종양, 예후인자

Table 1. Clinicopathological characteristics.

Variables		No. of cases(%)
Age	< 50	138(60.0)
	≥50	92(40.0)
T1	T1a	22(9.6)
	T1b	27(11.7)
	T1c	181(78.7)
Lymph node metastasis	Positive	76(33.0)
	Negative	154(67)

Table 2. Axillary lymph node metastasis according to variable prognostic factors.

		Axillary lymph node metastasis		p-value
		Negative(%)	Positive(%)	
T1 sub-stage	T1a	18(81.9)	4(18)	0.043
	T1b	22(81.5)	5(18.5)	
	T1c	114(69.7)	67(30.3)	
Lymphovascular Invasion	Negative	146(72.7)	55(27.3)	0.000
	Positive	8(27.6)	21(72.4)	
MIB-1	Negative	61(75.3)	20(24.7)	0.032
	Positive	93(62.4)	56(37.6)	
Grade	I	2(66.7)	1(33.3)	0.997
	II	32(68.1)	15(31.9)	
	III	73(66.3)	37(33.7)	
ER	Negative	57(68.7)	26(31.3)	0.395
	Positive	97(65.9)	50(34.1)	
PR	Negative	68(67.3)	33(32.7)	0.515
	Positive	86(66.7)	43(33.3)	
HER-2/neu	Negative	72(68.6)	33(31.4)	0.674
	Positive	82(65.6)	43(34.4)	
P53	Negative	106(68.4)	49(31.6)	0.509
	Positive	48(64.0)	27(36.0)	
nm23	Negative	74(77.1)	22(22.9)	0.714
	Positive	92(68.6)	42(31.4)	

ER = estrogen receptor ; PR = progesterone receptor.

서론

유방암에서 액와부 림프절 절제술은 국소재발을 감소시키고, 액와부 림프절 전이 여부에 관한 정보가 정확한 병기를 결정하며, 수술 후 보조치료법제 선택 및 예후를 예측하는 데 중요한 역할을 하는 인자로 알려져 있다. 그러나 림프절 전이가 없는 환자에서는 액와부 림프절 절제술이 치료에 도움보다는 합병증만 유발할 수 있어 수술 후 결과로 논란이 되고 있다. 현재 수술 전 액와부 림프절의 상태를 미리 감지하고 축소 수술을 시행하여 액와부 림프절 절제술 후 발생하는 합병증을 줄이기 위한 노력의 일환으로 감시 림프절 생검에 관한 연구가 많이 진행되고 있다. 감시림프절에 전이가 없는 경우는 액와부 림프절 절제술을 생략하기도 하나 수술 전에 림프절 전이를 정확하게 예측할 수 있는 방법은 아직 밝혀지지 않은 상태이다. 액와부 림프절 전이 예측 인자로는 종양의 크기가 매우 유의성이 높은 인자로 인정되며 그 외 암세포의 핵 분화등급 및 림프관 침습 유무 등이 유의성 있는 인자로 알려져 있다.(1,2) 액와부 림프절 절제술로 인한 합병증을 감소시키기 위하여 크기가 작은 종양이나, 고령 그리고 예후가 좋을 것으로 예측되는 일부 유방암에서는 선택적으로 액와부 림프절 절제술을 생략하거나 감시림프절 생검만으로 이를 대신하기도 한다.(3) 특히 Cady(4)는 5 mm 이하의 종양에서 림프절전이가 5% 미만에서 발견되므로 액와부 림프절 절제술을 생략하는 것이 전체적으로 볼 때 효과적이라고 하였다.

본 연구에서는 침윤성 유방관암 T1에서 종양의 크기에 따른 액와부 림프절 전이에 관여하는 인자를 규명하여 액와부 림프절 절제술 시행 여부를 알아보고자 하였다.

방법

1991년 6월부터 2004년 3월 까지 고려대학교 안암병원에 서 유방암으로 수술 받은 919예 중 침윤성 유방관암으로 종양의 크기가 T1에 해당하며 액와부 림프절 절제술을 시행 받은 230예를 후향적 조사하였다. 종양의 크기가 명확하지 않은 경우, 미세침윤성 관상피내암 (T1mic)과 침윤성 관암 이외의 다른 조직학적 유형의 유방암, 수술 전 화학요법 (neoadjuvant chemotherapy)를 받은 경우 및 수술시 액와부 림프절 절제술을 시행하지 않은 경우는 본 연구 대상에서 제외하였다.

침윤성 관암의 종양 크기가 1~5 mm은 T1a, 5 ~ 10 mm 은 T1b, 11 ~ 20 mm은 T1c로 AJCC (2002)에 따라 분류하였다. 모든 대상 예는 유방암 진료 기록을 검토하여 임상적, 병리학적 (종양의 크기, 조직학적 분화도, 액와부 림프절 전이, 림프혈관 침윤), 분자생물학적 특성들 (호르몬 수용체, HER-2/neu, p53, nm23, MIB-1)를 조사하여 액와부 림프절 전이와 관련이 있는지 분석하였다.

프절 생검술이 수술전 액와부 림프절이 촉진되지 않은 환자에서 불필요한 림프절제술을 피할 수 있는 한 수술적 방법으로 이용되고 있다.

Markopoulos 등(8)은 T1 195예 중 13예의 T1a 환자에서 액와부 림프절 전이가 한 예에서도 없었다고 보고하면서 이 군에서는 액와부 림프절 절제를 생략할 수 있다고 주장하였고, Mincey 등(9)은 Mayor clinic에서 수술한 163예의 T1 중 T1a인 39예에서 액와부 림프절 전이가 없었음을 보고하면서 위의 견해를 조심스럽게 지지하였다. 그러나 Rivadeneira 등(2)은 T1a 199예 중 16.1%, T1b 720예 중 18.5%에서 액와부 림프절 전이율을 보고하였고, Brenin 등(10)도 T1a 131예 중 11%, T1b 435예 중 15%에서 림프절 전이율을 보고하였으며, Schneidereit 등(11)은 T1a 환자 552예 중 8.3%의 액와부 림프절 전이율을 보고하였다. 원발 종양 T1에서 액와부 림프절 전이율에 문헌 고찰을 집약하면 T1a에서 0.0%~16.1%, T1b에서는 11.3%~25.7%, T1c는 29%~35.7%로 보고되고 있다(Table 5). 본 연구에서 T1 침윤성 관암의 림프절 전이율은 33%였으며 종양의 크기별 림프절 전이율은 T1a는 18%, T1b는 18.5%, 그리고 T1c에서 30.3%로 타 연구와 유사하였으나, T1a에서 림프절 전이율 18%는 대상 예가 22예로 적어 림프절 전이율이 다소 높게 나타난 것으로 생각된다.

T1a에서 림프절 전이에 관여하는 인자는 Markopoulos 등(8)은 종양의 크기가 유일하게 유의한 상관성이 있다고 하였고, Schneidereit 등(11)은 조직학적 등급, 림프관 및 혈관 침윤, 신경침윤이 T1a에서의 림프절 전이와 관련된다고 보고하였다. Brenin 등(10)은 T1 유방암에서 림프절 전이와 통계적 유의성을 가진 인자로 나이, 촉진 여부, 피부 변화, 크기, 림프관 침습, 조직학적 등급, 에스트로겐 수용체, 최초 절제시 절제연 양성 등을 제시하였다. 본 연구에서는 종양의 크기와 림프혈관 침습이 림프절 전이 양성율에 유의한 상관성을 보였으나, 연령이나 조직학적 등급은 림프절 전이와 무관하였다.

Moonka 등(12)은 종양의 크기가 크면 클수록, 종양세포가 림프관 또는 혈관을 침습하였을 경우 림프절 전이가 많이 된다고 하였다. 본 연구에서는 림프관 침습이나 혈관 침습 소견이 보고되는 경우가 전체 전이 양성 예의 20% 정도였다. 즉 림프관 또는 혈관 침습 소견이 보였을 때 림프절 전이 양성일 가능성은 높았지만, 이러한 소견이 없을 때 림프절 전이 가능성이 적다고 예측할 수 있는 증거는 없었다.

Maibenco 등(13)은 T1a와 T1b의 관상암종(tubular carcinoma)과 점액성 암종(mucinous carcinoma), 그리고 T1a의 유두상암종(papillary carcinoma), T1a 중 조직 등급 1은 림프절 전이율이 5% 이내로 적어 액와부 림프절 절

제술을 생략할 수 있다고 주장하였고, 실제로 이러한 조직형들이 생존율과 예후가 더 좋은 것은 잘 알려져 있다. 본 연구에서는 다른 조직학적 유형들은 사례가 적어 통계적 검정력을 악화시킬 것이 우려되어 제외하였고, 조직 등급은 본 연구에서는 림프절 전이와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지는 않았다.

MIB-1은 단클론항체(monoclonal antibody)로 세포핵과 관련이 있으며 G0를 제외한 모든 세포 주기에서 존재한다. 그러므로 이 항체에 대한 면역염색은 세포 활성화에 대한 우수한 표지자로 알려져 있다. 유방암에 관한 몇몇 연구에서 MIB-1 labeling index는 환자를 예후가 우수한 군과 그렇지 않은 군으로 구분할 수 있다고 하였다.(18-20) 또 Keshgegian과 Cnaan(21)은 MIB-1과 high mitotic count, 높은 조직학적 분화도, 호르몬 수용체의 부재가 깊은 관련이 있다고 하였다. 본 연구에서 T1종양의 크기, 액와부 림프절 전이와 MIB-1 표출과 비교하였을 때, 종양의 크기가 증가함에 따라 MIB-1 면역염색되는 비율이 증가하였으며, 특히 T1a, T1b와 비교하였을 때 T1c에서 높게 발현되었으며, 림프절 전이율 또한 다른 T 병기에 비해 T1c에서 높게 나타나 종양의 크기와 함께 림프절 전이의 가능성을 시사하였다.

결론

T1 침윤성 유방암 환자에서 액와부 림프절 전이는 T1a와 T1b에서 T1c에 비해 유의하게 낮은 림프절 전이율을 보여 종양의 크기에 따라 림프절 전이가 증가하였다. 또 림프혈관 침윤과 MIB-1 양성인 경우 림프절 전이가 증가하였다. 특히 MIB-1 면역염색이 양성인 T1c군에서 림프절 전이가 증가하였으며, 림프혈관 침윤이 양성인 T1b와 T1c 군에서 림프절 전이가 증가하였다. 이상의 결과로 T1침윤성 유방관암에서 종양의 크기, 림프혈관 침윤 및 MIB-1면역염색이 림프절 전이 예측 인자로 작용하였으며, T1a에서 대상 예가 적기는 하지만 액와부 림프절 전이가 18% 일어나므로 감시 림프절 생검을 시행하는 것이 바람직하다고 생각되며 향후 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1 Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-22.
- 2 Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000;191:1-6.