

액와 림프절 전이가 없는 유방암의 예후 인자

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹포천중문 의과대학 외과학교실

박세호 · 김승일 · 박병우 · 이경식¹

Prognostic Factors in Axillary Lymph Node Negative Breast Cancer

Se Ho Park, Seung Il Kim, Byeong Woo Park and Kyong Sik Lee¹

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

Purpose: With the increase of early breast cancer patients, the number of node negative breast cancer patients is also on the rise. However, reports show that there is a 20~30% recurrence in node negative breast cancer. Thus, we have attempted to determine the prognostic factors that may affect recurrence and relapse free survival.

Methods: From January, 1980, to June, 1999, 1110 node negative breast cancer patients who underwent curative surgery at the Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, were selected. A retrospective study was done to determine the effects of factors, such as operation method, age, size, type, histologic grade, intraductal components, ER, PR, c-erbB-2, number of lymph nodes removed, adjuvant chemotherapy, hormonal therapy and radiation therapy.

Results: The mean age was 47.2 years. The median follow-up period was 88 months. Recurrence occurred in 161 patients. Locoregional recurrence occurred in 64 patients, and systemic recurrence in 129 patients, while 32 patients had both. The 5 years overall survival rate was 93.3%. The rate of locoregional recurrence for a 10 year-period was significantly lower in the mastectomy group compared with that in the breast conservation therapy group (94.7% vs 79.6%, $P=0.000$). No other prognostic factors except the age affected in locoregional recurrence. There was less systemic recurrence in patients with the age greater than 35, with the

histologic grade I, and with the intraductal components greater than 20%. Thus, 10-years distant relapse free survival rates were 87.4% vs 79.8% ($P=0.039$), 93.5% vs 85.5% ($P=0.024$), and 94.4% vs 82.0% ($P=0.007$), respectively. There was no statistical significance in the other prognostic factors that influence systemic recurrence.

Conclusion: The patients' age was determined to be an independent prognostic value in the lymph node negative breast cancer. The histologic grade and intraductal components showed to have significance as prognostic factors for systemic recurrence. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2004;7:111-120)

Key Words: Node negative breast cancer, Prognostic factors

중심 단어: 액와 림프절 음성 유방암, 예후 인자

서론

유방암은 2001년도 보건복지부의 한국중양암등록 사업 연례보고서에 따르면 전체 악성 종양의 7.1%로 5위를 차지하고 있으며, 여성의 악성 종양 중에서 16.1%로 자궁경부암을 제치고 발생빈도 1위를 차지할 만큼 증가하였다.(1) 더불어 국민의식 향상과 홍보 사업 및 방사선학적 진단 기술의 발전에 따른 유방 자가 검진, 임상적 유방암 검사와 정기 선별 검사에 의해 액와 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자가 증가하고 있다. 1992년 미국에서 발생한 186,000명의 유방암 환자 중 약 60%가 액와 림프절 전이가 없는 것으로 보고되었고,(2) 우리나라의 경우 유방암학회의 온라인 유방암등록사업에 의하면 2002년도 유방암 등록 환자 중 59.7%에서 액와 림프절 전이가 없었다.(3)

유방암에서 액와 림프절 전이 여부는 병기 결정 및 예후 판정에 가장 중요한 인자이며 액와 림프절 광침술은 국소 재발을 줄이는 데 중요하다고 알려져 있다.(4) 하지만 액와 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자가 늘어나면서 액와 림프절 광침술의 효용성에 관해 아직 논란이 많다. 현재까지 액와 림프절 전이가 없는 유방암의 재발이나 생존율에 영향을 주는 임상병리학적 인자나 분자생

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 : 2004년 3월 15일, 게재승인일 : 2004년 5월 28일

본 논문의 요지는 2003년 대한외과학회 제55차 추계통합학술대회에서 구연 발표되었음.

물학적 인자에 대한 연구가 지속되고 있으나 연구마다 보고에 차이가 있어 논란이 많고, 아직 임상적으로 적용하기 어려운 실정이다. 이에 본 연구에서는 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자를 대상으로 국소 재발이나 전신 재발 및 무병 생존율에 영향을 주는 인자를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1980년 1월부터 1999년 6월 사이에 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 유방암 진단하에 근치적 수술을 시행 받은 환자 중 통상적인 Hematoxylin-Eosin 염색법을 이용한 조직병리 검사에서 액와 림프절 전이가 없다고 보고된 1,110명을 대상으로 하였다. 이 기간의 전체 대상 환자 1,355명 중 비침윤성 유방암(관상피내암, 소엽상피내암) 환자 148명, 수술 전 항암 화학요법을 받은 환자 39명, 액와 림프절 광청술을 시행받지 않은 환자 12명, 수술 후 1년 이상 추적 관찰이 불가능했던 환자 46명 등, 총 245명은 연구 대상에서 제외하였다.

2) 방법

의무기록 분석을 통한 후향적인 방법으로 수술 방법, 환자의 나이, 조직학적 유형, 원발 종양의 크기, 조직학적 분화도, 상피내암의 분포 정도, 호르몬 수용체의 유무(estrogen receptor, progesteron receptor), 성장인자 수용체(c-erbB-2) 유무, 수술 시 절제된 액와 림프절의 수, 수술 후 항암 약물 치료, 방사선 치료, 호르몬 치료 등 보조 치료 여부에 따른 국소 재발이나 전신 재발 양상 및 Locoregional relapse free survival (LRFS), Distant relapse free survival (DRFS)을 비교하였다. 수술 방법은 유방 보존술 및 액와 림프절 광청술을 받은 군을 유방 보존군(Breast conservation therapy group)으로, 단순 유방 절제술 및 저위 액와 림프절 광청술, 변형 근치 유방 절제술(Auchincloss 및 Patey), 표준 근치 유방 절제술을 받은 군을 유방 절제군(Mastectomy group)으로 분류하였다. 원발 종양의 크기는 수술 당시 조직을 포르말린에 고정하기 전에 측정한 크기로 하였다. 조직학적 유형은 미세 침윤성 유방암(미세침윤성 관상피내암, 미세침윤성 소엽상피내암), 침윤성 유방암(침윤성 관상피암, 침윤성 소엽상피암), 특수형 관암종(점액성 암, 수질성 암, 관상 암, 유두상 암)으로 분류하였다. 조직학적 분화도는 WHO 기준에 따라 Elston-Ellis modification of Scaff-Bloom-Richardson 분류법에 따라 분화도 I~III로 나누었다. 상피내암의 분포 정도는 20%를 기준으로 20% 미만인 군과 20% 이상인 군으로 나누었다. 생존 기간은 수술일로부터 마지막 추적일까지로 하였고, 무병 기간은 수술 받은 날부터 최초로 재발이 확인된 시점까지로 하였다.

3) 통계 처리

각각의 임상병리학적 인자들과 재발률과의 상관 관계는 chi-square test를 사용하여 분석하였다. 생존율 분석은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였으며, 유의성 검정은 Log-rank test로 하였고, P-value가 0.05 이하일 때 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1) 대상 환자의 특성

(1) 임상 조직병리학적 특성: 대상 환자의 연령은 20세부터 80세까지였으며, 평균 연령은 47.2세(중앙값 47세)였다. 20대가 33명(3%), 30대가 230명(20.7%), 40대가 416명(37.5%), 50대가 299명(26.9%), 60대가 108명(9.7%), 70대 이상이 24명(2.2%)로 40대가 가장 많았다. 추적 기간은 7.6개월에서 274개월로 평균 100 ± 54.6 개월(중앙값 88개월)이었다. 수술 방법에 따라 유방 보존군이 185명(16.7%), 유방 절제군이 920명(82.9%)이었으며 수술 방법을 알 수 없는 경우가 5명(0.4%)이었다. 35세 이하의 환자는 134명(12.1%), 36세 이상의 환자는 971명(87.9%)이었다. 절제된 액와 림프절의 수에 따른 분류상 10개 이하 181명(16.3%), 11개에서 20개 이하 603명(54.3%), 21개 이상 317명(28.6%)으로 평균 17.3개(범위 2~53, 중앙값 17개)의 액와 림프절이 절제되었으며, 절제된 액와 림프절의 수를 알 수 없는 경우가 9명(0.8%)이었다. 조직학적 유형에 따라 미세 침윤성 유방암이 54명(4.9%), 침윤성 유방암이 960명(86.5%), 특수형 관암종이 95명(8.6%)이었다. 원발 종양의 크기에 따라 T1 병기가 484명(43.6%), T2 병기가 562명(50.6%), T3 병기가 54명(4.9%), T4 병기가 10명(0.9%)이었다. 조직학적 분화도에 따른 분류가 가능했던 환자 474명 중 조직학적 분화도 I이 137명(28.9%), 조직학적 분화도 II와 III이 337명(71.1%)이었다. 상피내암의 분포 정도에 따른 분류가 가능했던 260명의 환자 중 상피내암의 분포 정도가 20% 미만인 환자가 104명(40%), 20% 이상인 환자가 156명(60%)이었다. ER 음성 환자는 278명(44.3%), ER 양성 환자는 349명(55.7%)이었으며, PR 음성 환자는 238명(39.7%), PR 양성 환자는 362명(60.3%)이었다. c-erbB-2 음성 환자는 86명(57.7%), c-erbB-2 양성 환자는 63명(42.3%)이었다 (Table 1).

(2) 수술 후 보조 치료: 근치적 수술 후 보조 치료는 항암 약물 치료, 방사선 치료, 호르몬 치료를 시행하였다. 항암 약물 치료는 5FU, methotrexate, cyclophosphamide, adriamycin 등의 약제를 조합한 다제 병용 약물 요법을 시행하였으며, 항암 약물 치료 여부를 알 수 있는 983명의 환자 중 항암 약물 치료를 받지 않은 군이 579명(58.9%), 항암 약물 치료를 받은 군이 404명(41.1%)이었다. 방사선 치료

Table 1. General characteristics of patients

	No. of patients (%)
Patient age	
≤ 35	134 (12.1)
> 36	971 (87.9)
No. of LN removed	
≤ 10	181 (16.3)
11 ~ 20	603 (54.3)
≥ 21	317 (28.6)
Unknown	9 (0.8)
Type	
Microinvasive	54 (4.9)
NOS*	960 (86.5)
Specific [†]	95 (8.6)
Size	
T1	484 (43.6)
T2	562 (50.6)
T3	54 (4.9)
T4	10 (0.9)
Histologic grade	
I	137 (28.9)
II/III	337 (71.1)
Intraductal components	
< 20%	104 (40.0)
≥ 20%	156 (60.0)
ER	
-	278 (44.3)
+	349 (55.7)
PR	
-	238 (39.7)
+	362 (60.3)
c-erbB-2	
-	86 (57.7)
+	63 (42.3)
Chemotherapy	
-	579 (58.9)
+	404 (41.1)
Radiation therapy	
-	709 (78.0)
+	200 (22.0)
Hormonal therapy	
-	616 (67.3)
+	299 (32.7)

NOS* = not otherwise specified; Specific[†] = mucinous carcinoma, medullary carcinoma, tubular carcinoma, papillary carcinoma.

는 200명에서 시행되었다. 수술 방법에 따라 유방 보존군에서 방사선 치료를 받은 환자는 173명(84.5%), 유방 절제군에서 31명(15.5%)으로 유방 보존 수술 후 방사선 치료

Table 2. Treatment failure according to the operation method

Operation method	BCT* (n=185)	Mastectomy [†] (n=920)	P-value
Locoregional recurrence (%)			0.000
No	163 (88.1)	878 (95.4)	
Yes	22 (11.9)	42 (4.6)	
Systemic recurrence (%)			0.451
No	167 (90.3)	809 (87.9)	
Yes	18 (9.7)	111 (12.1)	

BCT* = breast conservation therapy; Mastectomy[†] = total mastectomy+axillary lymph node dissection.

를 시행한 경우가 대부분이었다. 호르몬 치료 여부를 알 수 있는 915명의 환자 중 호르몬 치료를 받지 않은 환자가 616명(67.3%), 호르몬 치료를 받은 환자가 299명(32.7%)이었다(Table 1).

(3) 국소 재발 및 전신 재발: 재발은 국소 재발과 전신 재발로 나누었는데, 추적 기간 중 재발이 확인된 환자는 161명(14.5%)이었으며, 국소 재발 환자가 64명(5.8%), 전신 재발 환자가 129명(11.6%), 국소 재발 및 전신 재발을 모두 보인 환자가 32명(2.9%)이었다. 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 5년 전체 생존율은 93.3%, 10년 전체 생존율은 87.7%였다.

국소 재발 환자의 부위별 빈도는 동측 쇄골위 림프절 24명(33.8%)으로 가장 많았으며, 흉벽 22명(31%), 수술 후 잔존 유방의 다른 부위 11명(15.5%), 액와부 7명(9.9%), 수술 절개창 4명(5.6%), 내유 림프절 1명(1.4%), 기타 2명(2.8%) 순이었다. 두 군데 이상 국소 재발을 보인 환자는 7명(10.9%)이었다.

전신 재발 환자의 부위별 빈도는 뼈 73명(35.3%), 폐 63명(30.4%), 간 30명(14.5%), 뇌 22명(10.6%), 난소 1명(0.5%), 기타 18명(8.7%) 순이었으며, 두 군데 이상 전신 재발한 환자는 87명(67.4%)으로 국소 재발과는 달리 전신 재발을 보이면 다른 곳에도 재발될 가능성이 많았다.

2) 재발 및 무병 생존율

(1) 국소 재발: 수술 방법에 따라 유방 보존군과 유방 절제군으로 분류하였을 때 국소 재발 환자는 유방 보존군에서 22명(11.9%)이었으며, 유방 절제군에서 42명(4.6%)으로 유방 보존군에서 국소 재발이 많았고, 두 군 간에 통계학적인 유의성이 있었다(P=0.000)(Table 2). 따라서 국소 재발 환자의 경우 수술 방법에 따라 유방 보존군과 유방 절제군으로 나누어 환자의 나이, 절제된 액와 림프절의 수, 조직학적 유형, 원발 종양의 크기, 조직학적 분화도, 상피내암의 분포정도, ER (estrogen receptor), PR (proges-

teron receptor), 성장인자 수용체(c-erbB-2), 수술 후 항암 약물 치료, 방사선 치료, 호르몬 치료 여부와 재발과의 연관성을 검증하였다. 유방 보존군에서 35세 이하의 환자군

과 36세 이상의 환자군 사이에 국소 영역 재발에 통계학적인 유의성이 있었고($P=0.007$), 유방 절제군에서는 통계학적으로 유의성이 없었다($P=0.207$). 그 외 다른 임상 조

Table 3. Locoregional recurrence according to the operation method

Locoregional recurrence	BCT (%)		P-value	Mastectomy (%)		P-value
	No	Yes		No	Yes	
Patient age			0.007			0.207
≤ 35	25 (73.5)	9 (26.5)		93 (93.0)	7 (7.0)	
> 36	138 (91.4)	13 (8.6)		785 (95.7)	35 (4.3)	
No. of LN removed			0.587			0.163
≤ 10	38 (92.7)	3 (7.3)		130 (93.5)	9 (6.5)	
11 ~ 20	100 (87.0)	15 (13.0)		460 (94.8)	25 (5.2)	
≥ 21	25 (86.2)	4 (13.8)		280 (97.2)	8 (2.8)	
Type			0.872			0.712
Microinvasive	10 (90.9)	1 (9.1)		41 (95.3)	2 (4.7)	
NOS*	136 (88.3)	18 (11.7)		763 (95.3)	38 (4.7)	
Specific [†]	17 (85.0)	3 (15.0)		73 (97.3)	2 (2.7)	
Size			0.624			0.529
T1	114 (89.1)	14 (10.9)		335 (94.4)	20 (5.6)	
T2	49 (86.0)	8 (14.0)		482 (96.2)	19 (3.8)	
T3	0 (0)	0 (0)		51 (94.4)	3 (5.6)	
T4	0 (0)	0 (0)		10 (100)	0 (0)	
Histologic grade			0.749			0.170
I	33 (91.7)	3 (8.3)		98 (98.0)	2 (2.0)	
II/III	67 (88.2)	9 (11.8)		246 (94.3)	15 (5.7)	
Intraductal component			0.704			1.000
< 20%	28 (93.3)	2 (6.7)		70 (94.6)	4 (5.4)	
≥ 20%	46 (88.5)	6 (11.5)		98 (94.2)	6 (5.8)	
ER			0.580			0.840
-	46 (86.8)	7 (13.2)		213 (95.1)	11 (4.9)	
+	75 (90.4)	8 (9.6)		251 (94.4)	15 (5.6)	
PR			0.255			0.053
-	38 (84.4)	7 (15.6)		187 (97.4)	5 (2.6)	
+	83 (91.2)	8 (8.8)		253 (93.4)	18 (6.6)	
c-erbB-2			0.550			0.415
-	19 (82.6)	4 (17.4)		61 (96.8)	2 (3.2)	
+	8 (100)	0 (0)		51 (92.7)	4 (7.3)	
Chemotherapy			1.000			0.252
-	115 (87.1)	17 (12.9)		429 (96.0)	18 (4.0)	
+	37 (88.1)	5 (11.9)		341 (94.2)	21 (5.8)	
Radiation therapy			0.423			0.665
-	3 (75.0)	1 (25.0)		670 (95.0)	35 (5.0)	
+	148 (87.6)	21 (12.4)		29 (93.5)	2 (6.5)	
Hormonal therapy			0.127			0.107
-	100 (84.7)	18 (15.3)		478 (96.0)	20 (4.0)	
+	49 (94.2)	3 (5.8)		230 (93.1)	17 (6.9)	

NOS* = not otherwise specified; Specific[†] = mucinous carcinoma, medullary carcinoma, tubular carcinoma, papillary carcinoma.

직병리학적 인자들과는 통계학적인 유의성이 없었다 (Table 3). 국소 영역 재발 환자에서 수술 방법과 나이에 따른 다변량 분석 결과 통계학적인 유의성이 있었다 ($P=0.001$, $P=0.006$).

(2) 전신 재발: 전신 재발 환자는 수술 방법에 따라 유방 보존군에서 18명(9.7%)이었으며, 유방 절제군에서 111명(12.1%)으로 두 군 간에 유의성이 없었다($P=0.451$)(Table 2). 나이, 조직학적 분화도, 상피내암의 분포정도를 제외하고 통계학적으로 유의한 예후 인자는 없었다(Table 4). 35세 이하 환자군에서 전신 재발을 한 경우는 23명(17.2%)이었으며, 36세 이상 환자군에서는 106명(10.9%)으로 유의성이 있었다($P=0.044$). 조직학적 분화도 I 중 전신 재발을 한 경우는 8명(5.8%)이었고, 조직학적 분화도 II와 III에서는 42명(12.5%)으로 두 군 간에 유의성이 있었다($P=0.033$). 상피내암의 분포 정도가 20% 미만에서 전신 재발 환자는 14명(13.5%)이었고, 20% 이상 환자에서는 7명(4.5%)으로 유의성이 있었다($P=0.018$)(Table 4).

(3) 예후 인자별 무병 생존율

① 10년 Locoregional relapse free survival (LRFS); 수술 방법에 따라 10년 LRFS는 유방 보존군 79.6%, 유방 절제군 94.7%로 유방 보존군에서 예후가 불량하였다($P=0.000$)(Fig. 1A). 나이에 따른 10년 LRFS는 35세 이하에서 86.6%, 36세 이상에서 94.1%로 젊은 환자군에서 예후가 불량하였다($P=0.001$)(Fig. 1B). 절제된 액와 림프절의 수에 따라 10년 LRFS는 10개 이하 91.6%, 11개에서 20개 사이 92.4%, 21개 이상 95.6%로 절제된 액와 림프절의 수가 적을수록 예후가 불량하였으나 유의성은 없었다($P=0.261$). 조직학적 유형에 따라 미세침윤성 유방암 92.5%, 침윤성 유방암 92.8%, 특수형 관암종 95.7%로 특수형 관암종(점액성 암, 수질성 암, 관상 암, 유두상 암)이 미세 침윤성 유방암보다 예후가 양호하였으나 유의성은 없었다($P=0.960$). 원발 종양의 크기에 따라 T1 91.0%, T2 94.2%, T3 96.3%였으나 유의성은 없었다($P=0.484$). 조직학적 분화도에 따라 고분화도 95.0%, 중등도 및 저분화도 83.0%로 조직학적 분화도가 양호한 군에서 예후가 양호하였으나 유의성은 없었다($P=0.108$). 상피내암의 분포정도가 20% 미만 93.4%, 20% 이상 91.5%로 상피내암의 분포정도가 광범위한 군에서 예후가 불량하였으나 유의성은 없었다($P=0.604$). ER 음성인 군에서 93.0%, 양성인 군에서 90.5%였으며 유의성은 없었다($P=0.681$). PR 음성인 군에서 93.2%, 양성인 군에서 89.6%였으며 유의성은 없었다($P=0.519$). c-erbB-2 음성인 군에서 73.1%, 양성인 군에서 92.4%였으며 유의성은 없었다($P=0.960$). 항암 약물 치료를 받지 않은 군에서 92.9%, 받은 군에서 93.1%로 두 군 간에 차이 없었다($P=0.572$). 방사선 치료를 받지 않은 군에서 94.5%, 받은 군에서 84.3%로 오히려 방사선 치료를 받은 군에서 예후가 불량하였다($P=0.000$). 호르몬 치료를 받지 않은 군 93.5%, 받은

Table 4. Systemic recurrence according to the clinicopathologic factors

	Systemic recurrence (%)		P-value
	No	Yes	
Patient age*			0.044
≤ 35	111 (82.8)	23 (17.2)	
> 36	865 (89.1)	106 (10.9)	
No. of LN removed			0.636
≤ 10	159 (87.8)	22 (12.2)	
11 ~ 20	530 (87.9)	73 (12.1)	
≥ 21	285 (89.9)	32 (10.1)	
Type			0.265
Microinvasive	51 (94.4)	3 (5.6)	
NOS [†]	843 (87.8)	117 (12.2)	
Specific [‡]	86 (90.5)	9 (9.5)	
Size			0.135
T1	440 (90.9)	44 (9.1)	
T2	486 (86.5)	76 (13.5)	
T3	46 (85.2)	8 (14.8)	
T4	9 (90)	1 (10)	
Histologic grade*			0.033
I	129 (94.2)	8 (5.8)	
II/III	295 (87.5)	42 (12.5)	
Intraductal components*			0.018
< 20%	90 (86.5)	14 (13.5)	
≥ 20%	149(95.5)	7 (4.5)	
ER			0.524
-	244 (87.8)	34 (12.2)	
+	313 (89.7)	36 (10.3)	
PR			1.000
-	214 (89.9)	24 (10.1)	
+	326 (90.1)	36 (9.9)	
c-erbB-2			0.519
-	79 (91.9)	7 (8.1)	
+	60 (95.2)	3 (4.8)	
Chemotherapy			0.076
-	517 (89.3)	62 (10.7)	
+	345 (85.4)	59 (14.6)	
Radiation therapy			0.718
-	621 (87.6)	88 (12.4)	
+	173 (86.5)	27 (13.5)	
Hormonal therapy			0.916
-	537 (87.2)	79 (12.8)	
+	262 (87.6)	37 (12.4)	

* $P<0.05$; NOS[†] = not otherwise specified; Specific[‡] = mucinous carcinoma, medullary carcinoma, tubular carcinoma, papillary carcinoma.

군 90.5%로 두 군 간에 차이가 없었다($P=0.477$).

② 10년 Distant relapse free survival (DRFS); 수술 방법에 따라 유방 보존군 88.9%, 유방 절제군 86.3%로 두 군 간에 차이가 없었다($P=0.710$). 나이에 따라 35세 이하의 환자군에서 10년 DRFS는 79.8%, 36세 이상에서 87.4%로

젊은 환자군에서 예후가 불량하였다($P=0.039$)(Fig. 2A). 절제된 액와 림프절의 수에 따라 10년 DRFS는 10개 이하 85.4%, 11개에서 20개 사이 85.4%, 21개 이상 89.2%로 각 군 간에 차이는 없었다($P=0.724$). 조직학적 유형에 따라 미세침윤성 유방암 93.3%, 침윤성 유방암 85.7%, 특수형

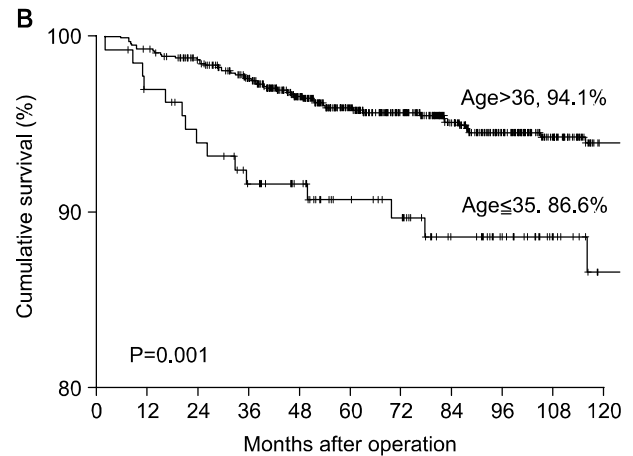
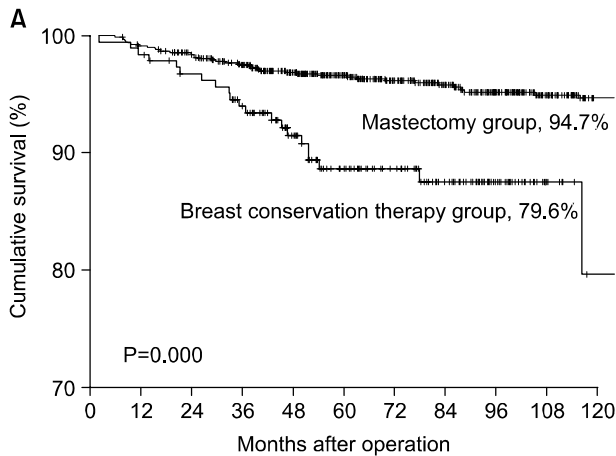


Fig. 1. 10-years locoregional relapse free survival (A) according to the operation method, (B) according to the age.

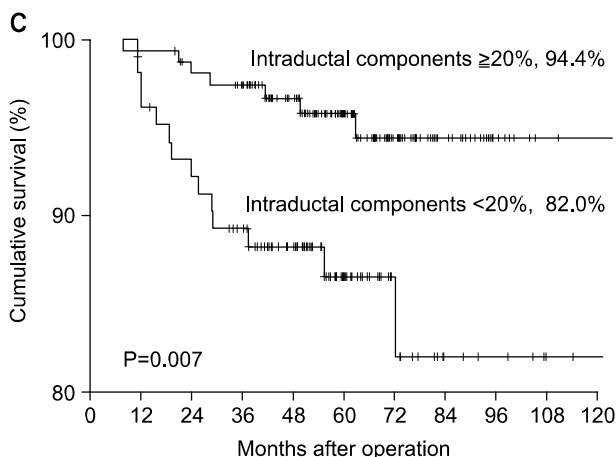
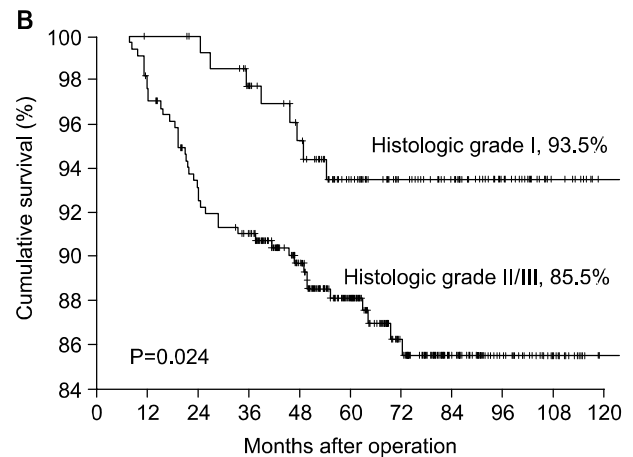
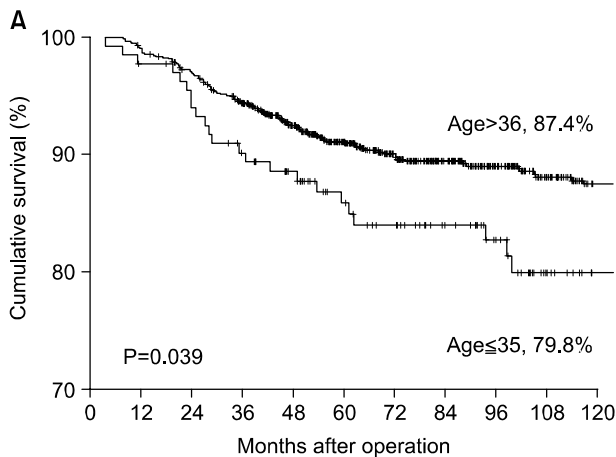


Fig. 2. 10-years distant relapse free survival (A) according to the age, (B) according to the histologic grade, (C) according to the intraductal components

관암중 91.1%로 다른 유형보다 침윤성 유방암에서 예후가 불량하였으나 유의성은 없었다($P=0.320$). 원발 종양의 크기에 따라 T1 89.1%, T2 84.9%, T3 80.9%, T4 90%로 대상 환자 수가 적은 T4($n=10$)를 제외하고 크기가 증가할수록 예후는 불량한 추세였으나 유의성은 없었다($P=0.214$). 조직학적 분화도에 따라 고분화도 93.5%, 중등도 및 저분화도 85.5%로 조직학적 분화도가 양호한 군에서 예후가 양호하였으며 통계학적으로도 유의한 차이가 있었다($P=0.024$) (Fig. 2B). 상피내암의 분포정도가 20% 미만 82.0%, 20% 이상 94.4%로 상피내암의 분포정도가 광범위한 군에서 예후가 양호하였으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.007$) (Fig. 2C). ER 음성군 86.8%, 양성군 87.6%로 두 군 간에 차이가 없었으며($P=0.236$), PR 음성군 89.3%, 양성군 88.6%로 차이가 없었다($P=0.773$). c-erbB-2 음성군 88.5%, 양성군 94.6%였으며 유의성은 없었다($P=0.363$). 항암 약물 치료를 받지 않은 군에서 88.3%, 받은 군에서 81.6%로 오히려 항암 약물 치료를 받은 군에서 예후가 불량하였다($P=0.018$). 방사선 치료를 받지 않은 군에서 86.6%, 받은 군에서 81.2%로 두 군 간에 차이가 없었다($P=0.331$). 호르몬 치료를 받지 않은 군에서 86.0%, 받은 군 84.6%로 두 군 간에 차이가 없었다($P=0.756$).

고 찰

유방암의 병기 결정에는 원발 종양의 크기 및 액와 림프절의 전이 여부가 가장 중요한 인자로 알려져 왔다. 국소 재발을 줄이기 위해서나 정확한 병기 결정을 위해서는 액와 림프절 광청술이 필수이며, 이를 기준으로 예후를 판정하고 수술 후 보조 치료 여부를 결정해 왔다.(4) 하지만 유방암 조기 검진에 따라 액와 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자가 증가하여 액와 림프절 광청술이 상지와 어깨의 운동 제한, 늑간 상완 신경통이나 감각 상실, 감염 및 림프 부종 등의 공연한 합병증을 유발하는 과도한 치료로 여겨져 감시 림프절 생검(sentinel lymph node biopsy) 등 액와 림프절 광청술을 생략하기 위한 논란이 지속되고 있다.(4,5)

액와 림프절 전이가 없는 환자에서도 수술 후 항암 약물 치료를 받은 환자들도 보다 양호한 예후를 보인다는 연구들이 보고된 후 1998년 제6차 유방암의 보조 요법에 관한 국제회의(The Sixth International Conference on Adjuvant Therapy for Primary Breast Cancer)에서 종양의 크기, 분화도, 호르몬 수용체 유무, 나이에 따라 저위험군(Low risk), 중등도 위험군(Intermediate risk), 고위험군(High risk)으로 분류하였으나, St. Gallen Consensus Meeting의 분류 배경이 상세하지 못하고 일반적으로 림프절 전이가 없는 유방암의 예후가 좋다는 전제 아래 중등도 위험군 같은 경우 항암 약물 치료 여부는 환자가 가질 이익과 위험도

를 고려하여 개별 위험 인자에 따른 개별적인 치료안을 권고하는 등 아직도 많은 논란이 있다.(6-8) 최근 2003년도 제8차 St Gallen 회의에서 액와 림프절 음성인 환자의 위험군을 호르몬 반응성 여부에 따라 최소 위험군(Minimal risk)과 평균 위험군(Average risk)으로 분류하여 ER, PR이 표현되고, 침윤성 부분의 크기가 2 cm 이하이며, 조직학적 분화도나 핵 분화도 I이고, 나이가 35세 이상인 경우를 최소 위험군으로 분류하였다.(9)

사실 액와 림프절 음성의 유방암 환자는 액와 림프절 전이가 없다는 것만으로도 예후는 좋을 것이다. 본 연구에서 5년 전체 생존율은 93.3%였으며, 10년 전체 생존율을 87.7%였다. 보통 5년 생존율이 90% 정도(89~95%)로 보고되고 있으며,(2,10,11) 이 등(2)은 10년 전체 생존율을 88%로, Kato 등(11)은 20년 전체 생존율을 91.3%로 보고할 정도로 액와 림프절 전이가 없는 유방암의 예후는 좋다. 하지만 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 6~15%는 5년 내 사망하고,(10) 근치적 절제술 후 10년 재발률이 20~30%인 결과를 고려해 볼 때,(12) 액와 림프절 전이가 없는 환자에서 보조 항암 치료 여부를 결정하는 데 있어서 재발의 가능성이 없는 70~80%의 환자에게는 과도한 치료일 수 있으며, 이환율의 증가 및 사회 경제적 비용을 고려할 때 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 예후 인자를 평가하고 재발의 위험도가 높은 환자군을 선별하여 보조 치료를 시행하는 것이 중요하나 아직 확립된 예후 인자가 없으며 임상적으로 적용하기 어려운 경우도 많은 실정이다.

일반적으로 알려진 유방암의 예후 인자는 종양의 크기, 조직학적 유형, 조직학적 분화도, 종양의 괴사 정도, 호르몬 수용체 여부, 종양의 증식 능력으로 유사분열 지수(Mitotic Index), Thymidine labeling index (TLI), S-phase fraction, Ki67, Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), mitotin, histone H3, topoisomerase, 그리고 DNA 배수성, 표피 성장인자 수용체(Epidermal growth factor receptor), c-erbB-2, bcl-2, BRCA 1/2 같은 종양 유전자, 종양의 침투능과 관련된 단백분해 효소로 Cathepsin D, Urokinase plasminogen activator system (uPA), Matrix metalloproteinases, 암 억제 유전자인 p53, nm23, Cyclins, myc 외에 혈관 신생이나 림프-혈관 침윤도 등이다.(13-15)

액와 림프절 전이가 없는 환자의 연령별 분포는 40대가 37.5%로 가장 많은 비율을 차지하고 있었으며 40대 이전의 젊은 환자가 61.5%를 차지하고 있었다. 우리나라 유방암은 서구와는 달리 40대에 가장 많고, 젊은 연령층일수록 자가 검진이나 정기 검진 등 유방암을 조기에 발견하기 위한 노력이 많기 때문이라 생각한다. 일반적으로 유방암 진단 당시의 나이 및 폐경 여부는 예후 인자로서 뿐만 아니라 치료 방침을 설정하는데도 중요하다. 특히 본 연구 결과처럼 35세 이하의 젊은 환자에서 예후가 불량하

다고 알려져 있어 적극적인 보조 요법 및 정기적인 추적 관찰이 필요하겠다.(2,16) 더욱이 국소 재발과는 달리 전신 재발을 보이면 두 군데 이상 재발될 가능성이 많으므로 경과 추적 관찰 시 호발 전이 병소인 뼈, 폐, 간, 뇌에 대한 정기적인 방사선학적 검사와 더불어 적극적인 치료가 필요하겠다.

본 연구에서 통계학적 유의성은 없었으나 절제된 액와 림프절의 수가 적을수록 국소 재발과 관련된 예후가 불량한 경향을 보였다. Weir 등(17)도 절제된 액와 림프절의 수가 적을수록 국소 재발이 의미있게 증가하고 전체 생존율도 감소한다고 보고하였다. 이는 액와 림프절 광청술이 가지는 치료적인 의미일 수 있으며 액와 림프절의 미세전이 등의 가능성을 배제하기 위해서라도 적절한 액와 림프절 광청술이 필요하다고 하겠다. 하지만 일부 보고에 따르면 절제된 림프절 수가 적을수록 생존율이 증가하거나, 절제된 림프절의 수와 예후와는 상관이 없다는 결과도 있어 보다 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다.(18-20)

종양의 크기는 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 가장 중요한 예후 인자이나 크기만으로 종양의 증식력이나 전이 능력 등 모든 것을 설명할 수 없으므로 재발률 예측이나 수술 후 보조 요법의 기준으로 삼는 것은 무리가 있다. 따라서 유방암 환자 개인에 따른 특이점을 밝힐 수 있는 여러 분자생물학적인 인자에 대한 추가 연구가 필요하다. 일반적으로 종양의 유형에 따라 특수형으로 분류된 점액성 암, 수질성 암, 관상 암, 유두상 암이 좋은 예후를 보인다.(21) 본 연구에서는 종양의 크기와 조직학적 유형에 따라 통계학적으로 유의성이 있는 인자는 없었다. 이는 임상적으로 액와 림프절 전이가 없어도 항암 약물 치료, 방사선 치료, 호르몬 치료 등이 시행되어 수술 후 보조 치료 요법에 의한 상쇄 효과일 수 있다.

수술 방법에 따른 국소 재발은 유방 보존군에서 11.9%, 유방 절제군에서 4.9%로 유방 보존군에서 유의하게 많았으나 전신 재발은 차이가 없었다. 본원에서는 유방 보존술 시 절제연에 대한 동결 절편 검사가 진행되고 만약 수술 후 최종 조직 결과에서 암의 침윤이 확인되면 재수술을 진행하였으므로 통상적인 조직 검사상 절제연에 잔존 암이 남은 예는 없었다. 또 방사선 치료를 받은 군에서 10년 LRFS가 불량하였으며 방사선 치료를 받은 군 대부분이(84.5%) 유방 보존술을 시행받았다. 이는 수술 방법이나 방사선 치료의 영향일 수 있다. 하지만 임상적으로 각각의 영향을 배제한 연구가 불가능해 원인을 명확히 규명하기는 어려우나 향후 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다. 일반적으로 유방 보존술 후 방사선 치료를 받은 경우 10년 국소 재발은 10% 전후(7~26%)이며, 유방 보존술 후 국소 재발률을 낮추기 위해서는 절제연에 종양의 침윤이 없는 것이 제일 중요하다고 알려져 있다.(14,22,23) Van der Hage 등(24)은 T1, T2의 조기 유방암 환자에서 유방

보존술 후 국소 재발이 10.8%, 유방 절제술 후 5.9%로 의미있는 차이를 보인다고 하여 유방 보존술이 국소 재발의 위험인자라고 하였다. 이에 대한 원인은 아직 알 수 없으나 유방 보존술에서 국소 재발이 많다고 하더라도 국소 재발 환자가 반드시 전신 재발을 보이지는 않으며, 구제 유방 절제술(salvage mastectomy)이나 추가 보조 요법에 의해 수술 방법에 따라 전체 생존율에는 차이가 없다고 하였다. 하지만 Milan trial이나 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06 Protocol 등 많은 전향적 연구 결과로 조기 유방암의 치료에 있어서 유방 보존술식이 효과적이고 생존율이나 국소 재발률에 차이가 없는 안전한 방법으로 입증되고 있다.(25,26)

본 연구에서 전신 재발과 관련하여 항암 약물 치료를 받은 군의 10년 DRFS가 불량하였다. 임상적으로 수술 후 보조 치료 요법으로 항암 약물 치료 외에 방사선 치료나 호르몬 치료 등을 병합하여 치료를 시행하였으므로 여러 가지 보조 치료 요법에 의한 효과일 수 있겠다. 이를 위해서는 다른 보조 치료 요법의 효과를 배제한 연구가 필요하나 임상적으로 어려움이 있는 현실이다. 하지만 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 항암 약물 치료를 결정할 때 약물 치료에 따른 합병증이나 사회 경제적 비용 등도 고려하여 신중하게 적응증을 확립하는 것이 중요하며 이와 관련하여 보다 많은 연구가 필요하리라 생각한다.

전신 재발과 관련하여 통계학적으로 유의한 인자는 환자의 나이, 조직학적 분화도와 상피내암의 분포 정도였다. 유방암의 예후 인자로서 환자의 나이와의 관계는 많은 연구가 진행되어 왔다. 젊은 연령이 유방암의 불량한 예후 인자라고 보는 견해도 있으며,(16) 젊은 연령에서 발생한 유방암이 이미 더욱 진행된 상태나 불량한 예후 인자를 많이 가지고 있어 생존율이나 재발률이 높은 것이지 연령 자체가 불량한 예후 인자가 아니라는 견해도 있다.(27) 최근 분자생물학적 관점에서 환자의 나이와 예후와의 관계를 규명하기 위한 노력이 활발히 이루어지고 있다. 2003년도 제8차 St Gallen 회의에서도 환자의 나이를 위험 인자로 규명하고 있으며,(9) 연령 자체가 예후 인자로서 어떤 의미를 가지는지에 대해서는 계속적인 연구가 필요하겠다. 조직학적 분화도는 유방암의 예후 인자로 알려져 있다.(5,12-14) 유방암의 분화도를 측정하는 기준으로 가장 널리 이용되는 것이 Scaff-Bloom-Richardson 분류법인데, 세포 분화도, 다형성의 정도, 핵분열의 빈도 등 세가지를 기준으로 점수화하여 grade I에서 III으로 분류하고 있다.(14) 하지만 조직학적 분화도의 분류 단점은 숙련된 병리 전문의사가 필요하며, 측정 기준이 병원마다 다르고 병리 전문의 마다 판독기준에 차이가 있는 관계로 객관성이 결여되어 있다는 것이다. AJCC 6판에서도 조직학적 분화도의 중요성을 강조하여 Elston-Ellis modification of Scaff-Bloom-Richardson 분류법을 권유하고 있다.(28) 판정 기준

의 표준화와 추가적인 임상 연구 결과를 통해 조만간 TNM 분류법에 따른 병기 결정에 조직학적 분화도가 유용한 인자로 사용될 수 있을 것으로 예측하고 있다.

본 연구에서 특이할 만한 사항은 보통 국소 재발에 중요한 요인으로 알려진 상피내암의 분포 정도가 전신 재발 과다 상관이 있다는 것이다. 광범위 관피내 요소(Extensive intraductal component, EIC)는 침윤성 암 주변에 존재하여 육안적으로 정상으로 보이는 원발암 주위에 존재할 수 있으므로 EIC 존재 여부는 국소 재발의 원인이 된다.⁽¹⁴⁾ 여러 문헌에서 EIC 양성인 군이 음성인 군에 비해 국소 재발률이 높았다고 보고되므로 형 등⁽²⁹⁾은 EIC 양성인 환자의 유방 보존술 시 적극적인 종양 변연의 확보를 강조하였다. 하지만 백 등⁽³⁰⁾은 EIC 여부가 국소 재발에 차이가 없다고 하였으나 EIC 양성군이 서구보다 적었으며 보통 EIC 양성에서 주로 유방 절제술을 선호하기 때문에 차이가 없다고 보고하였다. 하지만 EIC와 국소 재발에 관한 많은 보고가 있으나 아직 논란이 있고, 호르몬의 영향을 받으리라 생각되는 것 외에는 아직 병태 생리가 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 EIC가 조사된 환자군이 13.4%로 적었고 EIC가 국소 재발에 통계학적으로 유의성은 없었으나 전신 재발 및 10년 무병 생존율과 관련이 있었다. 이는 앞으로 EIC와 관련하여 병태 생리 및 전신 재발과의 상관 관계에 관해 추가적인 연구가 필요하다고 하겠다.

결 론

액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 수술 방법에 따라 국소 영역 재발은 유방 절제군에서 적었으며, 10년 Locoregional relapse free survival도 통계학적으로 유의하게 유방 절제군에서 높았다. 전신 재발과 10년 Distant relapse free survival은 수술 방법에 따라 차이가 없었다. 유방 보존군에서 환자의 나이만 국소 영역 재발에 영향을 주는 독립적인 임상 병리학적 인자였으며, 유방 절제군에서 국소 영역 재발에 영향을 주는 인자는 없었다. 전신 재발 및 10년 Distant relapse free survival과 관련하여 환자의 나이, 조직학적 분화도와 상피내암의 분포 정도가 통계학적으로 상관 관계가 있었으며 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 예후 인자로서 의의가 있었다.

REFERENCES

- 1) Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. Annual Report of the Central Cancer Registry in Korea (2001.1~2001.12);2003.
- 2) Lee KH, Chung HC, Cho JY, Rha SY, Ahn JB, Lee JJ, et al. Prognostic factors in node-negative breast cancer. J Korean Cancer Assoc 1995;27:265-74.
- 3) The Korean Breast Cancer Society. On line registry program (2002.1~2002.12);2003.
- 4) Lee SD, Lim SW, Nam SJ, Yang JH. Clinical features of breast cancer without axillary lymph node metastasis. J Korean Surg Soc 2000;58:622-8.
- 5) Lee HD, Kim DI, Choi JW, Park BW, Jung WH, Kim HJ, et al. Sentinel lymph node biopsy using radioactive material in breast cancer patients. J Korean Surg Soc 2001;60:243-50.
- 6) Iglehart JD, Kaelin CM. Diseases of the breast. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.555-90.
- 7) Boyages J, Chua B, Taylor R, Bilous M, Salisbury E, Wilken N, et al. Use of the St Gallen classification for patients with node-negative breast cancer may lead to overuse of adjuvant chemotherapy. Br J Surg 2002;89:789-96.
- 8) Iwamoto E, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S. Validation and problems of St-Gallen recommendations of adjuvant therapy for node-negative invasive breast cancer in Japanese patients. Jpn J Clin Oncol 2001;31:259-62.
- 9) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:3357-65.
- 10) Kuru B, Camlibel M, Gulcelik MA, Alagol H. Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas. J Surg Oncol 2003;83:167-72.
- 11) Kato T, Kimura T, Miyakawa R, Fujii A, Yamamoto K, Kameoka S, et al. Clinicopathologic study associated with long-term survival in Japanese patients with node-negative breast cancer. Br J Cancer 2000;82:404-11.
- 12) Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term follow up breast cancer patients: the 30-year report. Cancer 1974;33:1145-50.
- 13) Park CH, Lee KS. Prognostic factors of breast cancer. In: Lee KS, editors. Breast cancer in clinical practice. 1st ed. Seoul: Medrang; 2002. p.204-18.
- 14) Noh DY, Han SH, Lee ES, Lee SJ. The prognostic factors and the predictive factors. In: Korean Breast Cancer Society, editors. The Breast. 1st ed. Seoul: Ilchokak; 1999. p.388-412.
- 15) Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer; a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. Ann Surg 2002;235:10-26.
- 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) Weir L, Speers C, D'yachkova Y, Olivetto IA. Prognostic

- significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1793-9.
- 18) Camp RL, Rimm EB, Rimm DL. A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome. *Cancer* 2000;88:108-13.
 - 19) Mersin H, Yildirim E, Bulut H, Berberoglu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Oncol* 2003;29:132-8.
 - 20) Moorman PG, Hamza A, Marks JR, Olson JA. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2001;91:2258-62.
 - 21) Glick JH. Adjuvant therapy for node-negative breast cancer. In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH, Rosato EF, editors. *Breast cancer treatment: A comprehensive guide to management*. 1st ed. St Louis: Mosby; 1991. p.243-64.
 - 22) Clemons M, Hamilton T, Mansi J, Lockwood G, Goss P. Management of recurrent locoregional breast cancer: oncologist survey. *Breast* 2003;12:328-37.
 - 23) Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002;184:383-93.
 - 24) Van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Therasse P, van der Velde CJ, et al. Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2003;39:2192-9.
 - 25) Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990;26:668-70.
 - 26) Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-8.
 - 27) Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer--histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75:1318-23.
 - 28) Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett L, Berry D, Bland KI, et al. The Breast. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M, editors. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.221-40.
 - 29) Hyung WJ, Koo JY, Suh CO, Jung WH, Oh KK, Lee HD. Experience with 132 cases of breast conservation surgery. *J Korean Surg Soc* 1997;53:20-30.
 - 30) Paik NS, Noh WC, Bang HY, Hwang DY, Choi DW, Lee JI, et al. Recurrence following breast conserving therapy. *J Korean Surg Soc* 1999;56:784-93.