

변형 근치 유방 절제술 후 유방암의 재발 관련인자

고려대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

이재복 · 김동희 · 민병욱 · 류근원 · 엄준원 · 김애리¹ · 배정원 · 구범환

Factors Influencing the Recurrence of Breast Cancer Following Modified Radical Mastectomy

Jae-Bok Lee, M.D., Dong-Hee Kim, M.D., Byung-Wook Min, M.D., Keun-Won Ryu, M.D., Jun-Won Um, M.D., Ae-Ree Kim, M.D.¹, Jung-Won Bae, M.D. and Bum-Hwan Koo, M.D.

Departments of Surgery, and ¹Pathology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We studied the risk factors for loco-regional recurrence and distant metastasis in patients following treatment of operable breast carcinoma with a modified radical mastectomy.

Methods: 374 breast cancer patients were treated by modified radical mastectomy between 1989 and 1999 at the Department of Surgery, Korea University College of Medicine. The median age of the patients was 48.3 years old. The duration of the mean follow up period was 53.6 months. By reviewing the patients' medical records, we constructed a database cataloguing disease recurrence, age, menstruation, pathology, tumor size, nodal status, stage and the presence of hormonal receptor. Statistical analysis was done by SPSS for Windows 9.0.

Results: Of the original 374 patients screened, one was excluded for the development of bone metastasis preoperatively. Within the remaining patients, 61 (16.3%) experienced recurrence following surgery. Among the recurred patients, loco-regional recurrence developed in 27 patients (7.5%) and distant metastases in 33 patients (9.1%). The 5 year survival rate was 90.5% in non-recurred patients, 34.9% in loco-regionally recurred patients and 30.0% in systematically recurred patients respectively (p=0.00). On the multivariate analysis, tumor size (T stage), lymph node status (N stage) and overall pathologic stage were associated with loco-

regional recurrence and the absence of estrogen receptor was associated with distant metastasis following the mastectomy. **Conclusion:** The risk factors for loco-regional recurrence following modified radical mastectomy were tumor size and nodal status. Moreover, distant metastasis was more frequent in patients lacking estrogen receptor. Due to the poor survival rate of the loco-regionally recurred patients, we should regard local recurrence as a poor prognostic sign. (Journal of Korean Breast Cancer Society 2001;4:128-135)

Key Words: Modified radical mastectomy, Loco-regional recurrence, Distant metastasis

중심 단어: 변형 근치 유방 절제술, 국소-영역 재발, 원격전이

서 론

유방암은 한국인 여성암 중 세 번째로 많은 암으로서 그 빈도가 점차 증가되고 있는 질환으로 서구 여성에서는 가장 빈발하는 악성 종양이며, 최근에는 우리 나라 여성암중 자궁경부암과 위암의 발생빈도는 점차 감소 추세에 있으나 유방암은 그 빈도가 급격히 증가되고 있다.(1) 유방암의 수술적 치료는 1894년 Meyer와 Halsted등(2)에 의해 제시된 근치적 유방 절제술이 널리 시술된 후 그에 따른 수술 후 합병증을 최대한 줄이면서 생존율에 차이가 없는 변형 근치 유방 절제술(2)이 많이 이용되었고, 최근에는 유방암의 조기진단이 증가하면서 유방 보존술이 세계적으로 많이 시행되고 있으며(3) 우리 나라에서도 1980년대 후반부터 유방 보존술이 점차 증가하는 추세이다.(4)

치료방법에 따른 유방암의 치료 성적 및 생존율을 비교해 보면 같은 병기에서 변형 근치 유방 절제술과 유방 보존술식에서 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있으나,(5) 국소 및 영역 재발은 유방 보존술을 시행한 경우 빈도가 높은 것으로 알려져 있으며, 이러한 국소 및 영역 재발을 줄이기 위하여 수술후 방사선 치료가 함께 시행되고 있다.

국소 재발은 변형 근치 유방 절제술 후 기존의 유방암이 발생하였던 부근, 즉 수술 상흔과 흉벽에 재발하는 경

책임저자 : 이재복, 서울시 구로구 구로동 80
☎ 152-703, 고려대학교 구로병원 일반외과
Tel: 02-818-6677, Fax: 02-859-5941
E-mail: jbleemd@ns.kumc.or.kr
접수일 : 2001년 1월 8일, 게재승인일 : 2001년 1월 30일

우이고, 영역재발은 영역 림프절인 동측 액와부 림프절, 쇄골상부 림프절, 쇄골하부 림프절 및 내유선 림프절 재발을 말한다.(6) 재발의 원인으로서는 일반적으로 암 세포가 주변 조직으로 파종되거나 또는 일부 암세포가 피하 조직에 남아있는 경우, 혹은 림프절에 상존하고 있는 암세포의 완전 절제가 안될 경우 발생하는 것으로 알려져 있다.(7)

이러한 국소 및 영역 재발은 변형 근치 유방 절제술 후 10년 내에 15~25% 정도로 보고되고 있다.(8-10) 따라서 수술 후 항암 치료, 방사선 치료 및 내분비 치료 등과 같은 보조적 치료 요법의 시행이 필요하나 그 적응은 연구기관에 따라, 혹은 수술자에 따라 다양하다.

유방암의 수술 후 재발과 관련된 인자들로는 액와부 림프절 전이 유무, 암종의 크기, 무병 기간, 재발 부위, 재발 암종의 수와 크기, 나이, 호르몬 수용체 유무, DNA 배수성, 조직학적 악성도, 혈관 및 림프관에 암 세포의 침투성 등이 보고되고 있으며(11) 국내에서도 유사하게 보고되고 있다.(12-14)

본 연구는 변형 근치 유방 절제술 후 국소 및 영역 재발과 원격 전이의 재발 원인 인자를 분석하였으며, 또한 이들 환자군의 생존율을 분석하고 치료 경과를 관찰하여 수술 후 재발의 위험성이 높은 환자를 확인하기 위해 시행하였다.

방 법

1989년 1월 1일부터 1999년 12월 31일까지 만 10년간 고려대학교 의과대학 외과학교실에서 유방암으로 진단되어 변형 근치 유방 절제술을 시행 받은 375명 중 수술 전 골전이 확인된 1명을 제외한 374명을 대상으로 의무기록지 및 병리보고서에 대한 후향적 조사를 시행하였다. 환자의 연령, 폐경 유무, 종양의 위치, 종양의 크기, 종양의 조직학적 분화도, AJCC 분류법에 따른 TNM 분류, 호르몬 수용체 유무, 수술방법, 수술 후 보조치료 방법(항암 치료, 방사선치료, 호르몬치료)을 조사 분석하였다.

수술 후 보조적 항암제 치료는 림프절 양성인 모든 예와 림프절이 음성인 경우 암종의 크기가 2 cm 이상, 분화도가 나쁜 경우, 그리고 호르몬 수용체가 음성인 예에서 6 cycle 이상의 항암제 치료를 원칙으로 하였다.

수술 후 방사선치료는 변형 근치 유방 절제술 후 액와부 림프절이 4개 이상 전이된 경우, 5 cm 이상의 종괴의 크기와 종괴가 유방 내측에 존재하는 경우에 한하여 수술 부위와 액와부에 6~8주간 방사선치료를 시행하였다.

또한 수술 후 보조적 호르몬 치료는 폐경과 관계없이 에스트로젠 수용체 양성 환자에서 경구 Tamoxifen을 5년간 복용하였으며, 호르몬 수용체가 양성인 폐경 전 여성의 경우 호르몬 치료를 하지 않았으나 1990년도 초부터는

폐경 유무와 관계없이 에스트로젠 수용체 양성이거나 불분명한 환자 모두에서 시행하여 374명의 환자 중 317예에서 시행하였다.

수술 후 재발 예는 처음 재발이 진단된 날짜와 재발 부위를 조사하였고, 재발에 대한 진단은 추적관찰 중 재발이 의심되어 외과적 생검 또는 세침 흡인 세포검사를 통한 병리학적 검사와 방사선 검사 및 골 주사 소견을 기준으로 하였다.

무병 기간은 유방 절제술을 시행 받은 날로부터 재발이 확인된 기간까지로 정의하였으며 재발이 관찰되지 않은 환자는 최종 외래 추적기간까지를 무병 기간으로 정의하였고 그 이후에 추적 관찰이 되지 않았을 경우 그 시점을 관찰 중단(sensor)된 것으로 처리하였다.

첫 재발의 위험성을 예측할 수 있는 위험 인자를 알아 보기 위해서 단변량 분석 방법으로 χ^2 검정법을 시행하였으며 이들 인자들의 시간 경과에 따른 재발 위험도를 다변량 분석 방법으로 Cox proportional hazard model을 이용하여 각각의 위험 인자를 분석하였다.

각 환자의 생존 여부는 의무 기록지 외에 우편과 전화를 통하여 별도로 확인하였으며, 각각의 인자에 해당되는 환자군의 생존율은 Kaplan-Meier 생명표를 이용하여 생존 분석을 시행하였고 이들 인자간의 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용하여 시행하였다. 이상의 통계적 분석은 PC-SPSS Win. 9.0 통계 프로그램을 이용하였고 p값이 0.05 이하인 경우를 유의한 인자로 판단하였다.

결 과

변형 유방 근치술을 시행받은 환자의 임상적 특성은 Table 1에 표시하였다. 전체 대상 374예의 평균 연령은 48.3 ± 12.8 세(29~79세)였으며, 이 중 2예(0.5%)가 남성이었다. 월경 상태는 폐경 전 184예(49.2%), 폐경 후 111예(29.7%)였고 79예(21.13%)는 월경 상태를 알 수 없었다. 수술 전 종양의 위치는 상 외측 176예(47.1%), 상 내측 82예(21.9%), 하 외측 25예(6.7%), 하 내측 17예(4.5%), 중앙부 46예(12.3%), 미만성 13예(3.5%)이었고, 위치 미상이 15예(4.0%)였다. 병리조직학적 진단명은 침윤성 유선관암이 275예(73.5%), 유선관내암이 수반된 침윤성 유선관암 68예(18.2%), 침윤성 소엽암 1예(0.3%), 유선관내암 10예(2.7%), 기타 20예(5.3%)였다. 침윤성 유선관암 343예 중 228예의 Blood Richardson 조직학적 등급은 Grade I 58예(25.4%), Grade II 123예(53.9%), Grade III 47예(20.6%)이었다. 유방암의 병기는 Stage 0 4예(1.1%), Stage I 71예(19%), Stage IIA 143예(38.2%), Stage IIB 92예(24.6%), Stage IIIA 41예(11.0%), Stage IIIB 23예(6.1%)이었다. 에스트로젠 수용체 검사는 205예 중 113예(55.1%)가 양성이었고, 프로게스테론 수용체는 159예 중 84예(52.8%)가 양성이었다. 수술 방

Table 1. Characteristics of patients of breast cancer (n=374)

Age	No. (%)	Stage	No. (%)
< 40	106 (28.3)	0	4 (1.1)
40~49	116 (31.0)	I	71 (19.0)
50~59	104 (27.8)	IIA	143 (38.2)
60~69	37 (9.9)	IIB	92 (24.6)
> 70	11 (2.9)	IIIA	41 (11.0)
Menopause		IIIB	23 (6.1)
Pre	184 (49.2)	WHO histology	
Post	111 (29.7)	Predominant DCIS	10 (2.7)
Unknown	79 (21.1)	IDC (NOS)	275 (73.5)
Mastectomy		IDC with EIC	68 (18.2)
Auchincloss	286 (76.5)	ILC	1 (0.3)
Patey	88 (23.5)	Others	20 (5.3)
Tumor size		Grade (n=228)	
DCIS	3 (0.8)	I	58 (25.4)
< 2 cm	77 (20.6)	II	123 (53.9)
2~5 cm	245 (65.5)	III	47 (20.6)
> 5 cm	49 (13.1)	ER (n=205)	
Lymph node		(+)	113 (55.1)
(-)	208 (55.6)	(-)	92 (44.9)
(+)	166 (44.4)	PR (n=159)	
No. of (+)		(+)	84 (52.8)
1~3	88 (23.5)	(-)	75 (47.2)
4~9	43 (11.5)	Radiotherapy	268 (71.7)
> 10	35 (9.4)	Chemotherapy	304 (81.3)
Location		Tamoxifen	317 (84.8)
UOQ	176 (47.1)		
UIQ	82 (21.9)		
LOQ	25 (6.7)		
LIQ	17 (4.5)		
Central	46 (12.3)		
Whole breast	13 (3.5)		
Unknown	15 (4.0)		

ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; DCIS = ductal carcinoma in situ; UOQ = upper outer quadrant; UIQ = upper inner quadrant; LOQ = lower inner quadrant; LIQ = lower inner quadrant.

법은 Patey씨 방법 88예(23.5%), Auchincloss씨 방법 286예(76.5%)이었다. 수술 후 보조요법은 304예(81.1%)에서 경구 및 정맥내 보조항암 치료를 받았으며, 보조 방사선 치료 106예(28.5%), 호르몬 치료는 317예(84.8%)에서 시행하였다.

1) 재발 양상

유방암 환자 374예의 평균 추적기간은 53.6±30.5개월(범위 1~128개월), 중앙값(Median) 49개월이었다. 374예 중 61예(16.3%)에서 재발하였으며, 이중 국소 및 영역 재발이

Table 2. Site of locoregional recurrence and distant metastasis

Site of initial recurrence	No. of patients (%)
Locoregional recurrence	27 (7.5)
Chest wall	15 (4.0)
Axillary LN	4 (1.1)
Supraclavicular LN	8 (2.1)
Distant metastasis	33 (9.1)
Bone	16 (4.3)
Liver	8 (2.1)
Lung/pleura	16 (4.3)
Brain	2 (0.5)
Skin	1 (0.3)
Combined recurrence	1 (0.3)

27예(7.5%), 원격 전이가 첫 재발로 진단된 경우가 33예(8.8%)였다. 1예(0.3%)는 첫 재발 당시 흉벽과 폐 및 흉막에 동시 재발이 발견되었다(Table 2). 재발까지의 평균기간은 국소재발군 53.3개월, 전신재발군 53.1개월이었으며 두 군간의 유의한 차이는 없었다(p>0.05).

(1) 국소 및 영역 재발: 국소 및 영역 재발은 27예(7.5%)이었고 국소 재발은 흉벽 재발이 15예(4.0%)이었고, 영역 재발은 12예(3.2%)로 액와부 림프절 4예(1.1%), 쇄골상부 림프절 8예(2.1%)이었다.

(2) 원위부 전이: 원격 전이 33명(9.1%) 중 골 전이가 16예(4.3%), 간 전이 8예(2.1%), 폐 및 흉막 전이 16예(4.5%), 뇌 전이 2예(0.5%), 상지 피부 전이 1예(0.3%)이었다.

2) 재발 위험 인자의 분석

전체 환자의 생존분석결과 유의한 예후인자는 재발, 종양의 크기, 액와림프절 개수, 림프절 병기, 병리학적 병기, ER 유무, 종양의 유방내 위치였으며, 다변량 분석결과 재발이 가장 중요한 예후인자이었다(p<0.05).

(1) 국소 영역 재발: 국소 및 영역 재발 27예에 대한 단변량 분석 결과 종양의 T병기, 종양의 N 병기, 침습된 림프절의 수, 종양의 위치, 종양의 병리학적 소견, 수술 후 보조적 방사선 치료 유무 등이 통계적으로 유의하였으며(p<0.05), 이들 인자들의 다변량 분석 결과 종양의 T 병기가 높을수록(p=0.001), 종양의 N 병기가 높을수록(p=0.005), 유방암의 병리학적 병기가 나쁠수록(p=0.05) 국소 및 영역 재발의 위험이 높았으며, 침습된 림프절의 수보다는 종양 세포의 림프절 피막 밖으로의 침습 여부가 중요한 국소 및 영역 재발을 유발하는 인자로 나타났다. 그 밖에 호르몬 수용체 유무나, 보조 항암 및 방사선 치료 유무와는 무관하였으며(p>0.05), TNM 병기가 수술 후 국소 및 영역 재발에 중요 인자였다(p=0.05)(Table 3).

Table 3. Significant factors for increased risk of locoregional recurrence

Characteristic	Univariate analysis (p value)	Multivariate analysis (p value)
Age	0.890	0.187
Menopausal status	0.561	0.328
Histologic grade	0.551	0.645
Tumor size	0.121	0.099
Tumor stage	0.001*	0.001*
Lymph node stage	0.001*	0.005*
Number of positive lymph nodes	0.001*	0.682
Tumor location	0.013*	0.938
Pathologic stage	0.030*	0.050*
Estrogen receptor	0.444	0.371
Progesterone receptor	0.121	0.496
Type of mastectomy	0.252	0.880
Additional radiotherapy	0.007*	0.199
Adjuvant chemotherapy	0.773	0.593
Adjuvant endocrine therapy	0.416	0.754

(2) **원격 재발:** 원격 재발의 경우 재발을 유발하는 위험 인자들의 단변량 분석 결과 국소 및 영역 재발과 같이 TNM 병기가 중요한 재발 위험 인자였다(p=0.001).

그밖에 에스트로겐 수용체 및 프로제스테론 수용체가 양성인 경우(p=0.005), 수술 방법으로 액와부의 광범위 림프절 절제가 가능한 Patey씨 수술 방법(p=0.023), 수술 후 보조 방사선 치료에서 원격 재발의 빈도가 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다(p=0.001). 그러나 이들 위험 인자들 간의 다변량 분석 결과 에스트로겐 수용체 존재 유무가 유일하게 통계적으로 밀접한 관련이 있었다(p=0.038, Table 4).

3) 재발 후 경과

국소 및 영역 재발 27예의 재발 후 치료는 변형 근치 유방 절제술 후 보조적 방사선 치료를 받지않은 12예(44.4%)는 재발 부위의 광범위 절제 후 고식적 국소 방사선 치료를 받았으며, 재발전 보조적 방사선 치료를 받은 경력이 있으며 환자의 전신상태가 양호한 11명(40.7%)은 CAF (Cyclophosphamide, Adriamycin, Fluouracil) 항암 요법 혹은 Taxol 항암 치료를 받았다. 또한 반대측 유방에 재발한 3명(11.1%)은 변형 근치 유방 절제술을 시행 받은 후 보조적 항암 치료 및 방사선 치료를 받았으며 1명(11.1%)은 환자가 치료를 거부하였다.

이들 국소 및 영역 재발에 중 13예(48.1%)는 치료 중 폐, 골 및 간에 원격 전이가 발생하였으며, 국소 및 영역 재발 환자 27예 중 22예(81.5%)가 조사기간 중 사망하였다.

Table 4. Significant factors for increased risk of distant metastasis

Characteristic	Univariate analysis (p value)	Multivariate analysis (p value)
Age	0.350	0.489
Menopausal status	0.880	0.270
Histologic grade	0.483	0.282
Tumor size	0.027*	0.586
Tumor stage	0.050*	0.799
Lymph node stage	0.001*	0.677
Number of positive lymph node	0.001*	0.564
Tumor location	0.089	0.776
Pathologic stage	0.001*	0.627
Estrogen receptor	0.005*	0.038*
Progesterone receptor	0.005*	0.270
Type of mastectomy	0.023*	0.728
Additional radiotherapy	0.001	0.692
Adjuvant chemotherapy	0.118	0.219
Adjuvant endocrine therapy	0.113	0.510

Table 5. Overall survival according to pathologic stage

Stage	No. of patients (%)	5-year SR*	5-year DFS [†]	10-year SR*	p value
Stage I	71 (18.8)	92.8%	94.1%	85.0%	
Stage II	235 (62.3)	83.7%	74.8%	67.1%	0.09
Stage III	64 (17.1)	50.2%	57.1%	39.8%	0.001

*5 year survival rate; [†]5 year disease free survival.

원격 전이 33예 중 7예(21.2%)는 치료를 받지 않았으며, 폐에 국소 전이가 된 1예(3.0%)는 폐 분엽 절제술 후 항암 치료를 받았으며, 간에 국소 전이된 1예(3.0%)도 간 좌엽 분엽 절제술 후 항암 치료를 받았고, 나머지 24예(72.7%)는 재발 부위에 따라 방사선 치료 및 Taxol 항암 치료를 받았다. 그러나 원위부 재발 환자 33명 중 27명(81.8%)이 조사기간 중 사망하였다.

그밖에 첫 재발시 흉벽 및 폐 전이를 동시에 나타낸 1예의 경우 흉벽 재발 부위는 방사선 치료를 받았고, 환자의 경제적 사정으로 고단위 항암 치료 대신 CAF 항암 치료 다시 받았으나 재발 후 8개월 후에 사망하였다.

4) 생존율 및 무병기간

(1) **생존율:** 전체 374예의 5년 생존율은 79.5%, 10년 생존율은 64.2%였으며, 평균 생존 기간은 102.1개월이었다 (95% CI 97.0~107.2개월).

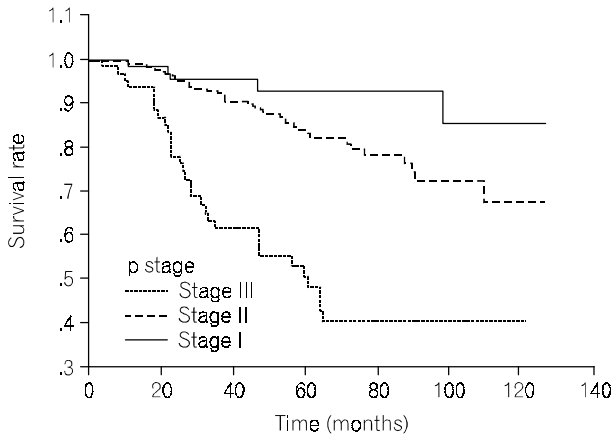


Fig. 1. Cumulative survival curves according to p stage in all MRM patients (n=374). The survival rates between stage I and stage II were not significantly different (p=0.09), but stage III were significantly different (p=0.001). Stage I n=71, Stage II n=235, Stage III n=64.

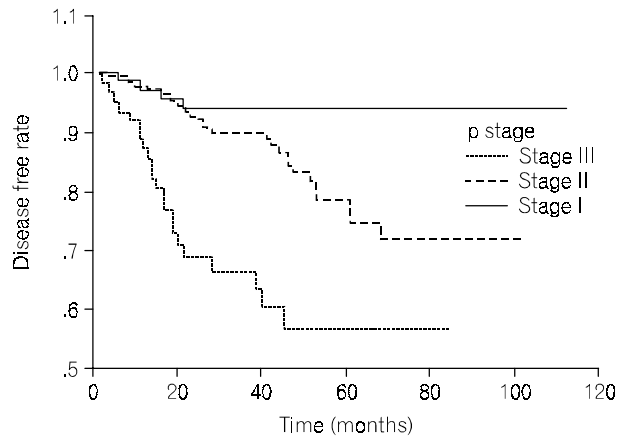


Fig. 3. Disease free survival curves according to pathologic stage in all MRM patients (n=374). The disease free interval rates between stage I and stage II were not significantly different (p=0.23), but stage III were significantly different (p=0.001). Stage I n=71, Stage II n=235, Stage III n=64.

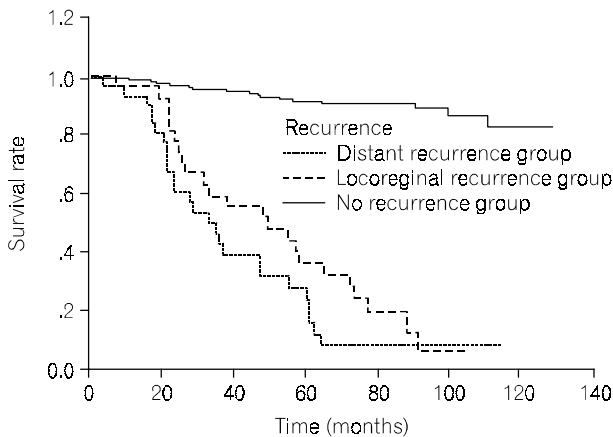


Fig. 2. Cumulative survival curves according to recurrence pattern in all MRM patients (n=374). The survival rates between locoregional group and distant group were not significantly different (p=0.31), but no recurrence group were significantly different (p=0.001). Distant recurrence group n=33, Locoregional recurrence group n=27, No recurrence group n=313.

1987년 UICC TNM 병기에 따른 5년 및 10년 생존율은 Stage I은 92.8%, 85.0%이었고, Stage II는 83.7%, 67.1%이었으며, Stage III는 50.2%, 39.8%였다(Table 5). 이들 각각의 병기별 생존율의 통계적 차이를 보면 Stage I과 Stage II 사이에는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.09). 그러나 Stage III는 Stage I 및 Stage II 사이에 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보였다(p=0.001)(Fig. 1).

재발에 따른 환자의 실제 생존율은 5년 및 10년 실제 생존율이 국소 재발환자 36.2%, 7.0%, 전신 재발환자 23.9%, 10%, 비재발환자 91.4%, 81.3%, 전체 재발환자 31.6%,

8.5%로 국소 재발환자의 생존율이 전신 재발환자와 비슷한 정도로 낮았다(p=0.00).

그러나 국소 및 영역 재발군과 원위부 전이군 간에 생존율의 통계적 차이는 없는 것으로 보아 재발 자체가 유방암의 수술 후 중요한 생존율을 나타내는 인자임을 알 수 있었다(p=0.31)(Fig. 2).

(2) 무병 기간: 총 374예의 수술 후 평균 무병 기간은 47.3개월이었으며, TNM 병기에 따른 평균 무병 기간은 Stage I이 106.2개월(95% CI: 100.6~111.7)이었고, 5년 무병생존율은 94.1%이었으며, Stage II의 경우 평균 무병 기간은 85.1개월(95% CI: 79.7~90.4), 5년 무병생존율은 74.8%, Stage III의 경우 평균 무병 기간은 57.3개월(95% CI: 48.1~66.4), 5년 무병생존율은 57.1%였다. 또한 각각의 병기별 무병 생존 기간의 차이는 Stage I과 Stage II는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나(p=0.23) Stage III는 Stage I 및 Stage II와 무병 생존 기간의 통계적인 차이를 보였다(p=0.001)(Fig. 3).

고 찰

여성에서 유방암은 최근 들어 그 발생 빈도의 증가와 함께 그 원인 및 치료에 있어서 많은 연구를 통해 발전을 거듭하고 있다.

유방암의 발생 위험 요소에는 주로 여성에서 발생하고, 나이가 많을수록, 독신 여성이나 늦게 결혼한 여성, 출산하지 않은 여성, 출산 횟수가 적거나 출산이 늦은 여성, 모유를 먹이지 않은 여성, 초경이 빠르거나 폐경이 늦은 여성, 방사선 노출 병력이 있는 여성의 경우 그리고 유전적 소인 등이 관계 있다고 보고하고 있으며 그밖에 유방

암 환자의 반대 편 유방에 유방암이 발생할 가능성이 높으며 일부의 양성 질환에서 유방암이 발생할 가능성도 있다고 알려져 왔다. 이러한 원인적 요소에 대한 많은 역학적 연구와 더불어 치료적인 측면에서도 유방 절제술의 다양한 방법이 발전을 거듭하였으며 또한 수술 후 유방암 환자의 지속적인 추적 관찰 및 보조적 치료를 통해 생존율을 향상시키고 있다.

그러나 유방암 치료의 실패는 근치적 유방 절제술 후 국소 및 영역 재발이나, 원위부 전이가 발생함으로써 이루어지며 따라서 이에 대한 예측과 재발 위험 환자군의 적극적인 수술 후 치료가 필요하다고 생각된다.

보고에 의하면 변형 근치 유방 절제술 후 국소 및 영역 재발률은 5%에서 25% 이상까지 보고하고 있다.(9,10) 이러한 재발률의 차이는 추적 관찰 기간의 차이가 있거나, 환자군 선택의 기준이 다르거나, 혹은 재발의 정의를 방사선학적 진단에 의하여 할 것인지 병리 조직학적 진단에 근거를 두어야 할 것인지에 따라 재발의 발생률이 달라질 수 있다.

본 연구에서는 대상 환자 374명 중 전체 재발률은 16.3%였고, 국소 및 영역 재발률은 7.2%, 원위부 전이율은 8.8%로 약간 높은 경향을 보였다. 국소 및 영역 재발률은 Crowe 등(9)은 11.9%, Bijker 등(15)은 9% 정도로 보고하였고, Andry 등(16)은 국소 및 영역 재발률은 6%, 원격 전이율은 10% 정도로 보고하여 본 저자와 유사한 결과를 보이고 있었다.

Bijker 등(15)은 흉벽 재발이 4%로 가장 많았다고 보고하였고, Kamby 등(17)은 원위부 전이의 경우 골, 폐, 간 순서로 재발을 보였다고 하였고, Blanco 등(10)은 전체 원위부 전이 환자중 골 전이가 24%, 폐 전이가 19%, 간 전이가 8%로 역시 골 및 폐 전이가 가장 흔한 원위부 전이 장기로 보고하였다. 본 연구에서는 흉벽 재발이 3.5%로 가장 많았고, 원격 전이의 경우 골 및 폐 전이가 각각 전체 환자 중 4.3%로 가장 많은 예를 차지하였다. 이러한 전이 양상은 흉벽 재발이 주로 피하 림프절을 통해 발생된 후 폐 모세포 혈관망(pulmonary capillary network)과 연결되거나 늑간 정맥을 통해 척추 정맥을 거쳐 기정맥(azygos vein)을 통해 반대측 정맥으로 유입되어 폐 전이로 나타난다고 설명할 수 있고, 해부학적 구조의 특징상 척추 및 주위 근육과 척수에서 유래되는 척추 정맥은 척추관 전체에 걸쳐서 정맥 혈관총을 형성하여 대정맥으로 가지 않고 바로 빠른 전이를 일으켜서 척추에 전이를 많이 나타내는 것으로 보고되고 있다.(18,19)

수술 후 국소 및 영역 재발이나 원격 전이의 위험 인자를 예측하기 위하여 과거부터 많은 연구자들에 의하여 거론되고 있는 임상, 병리 조직학적 인자로는 환자의 나이, 월경 유무 상태, 종양의 크기, 액와 림프절 전이 유무, 호르몬 수용체 유무, 조직학적 세포 분화도, DNA 활성도 및 최근에는 분자 생물학적 기법의 발전으로 암 유전자 및 암 억제 유전자의 기여도 등이 거론되고 있다.

연령과 재발과의 관계에 대하여 Nixon 등(20)은 35세 이

하의 연령이 원위부 전이의 독립적인 위험 인자라고 보고하였으며, Korzenniowski 등(21)은 35세를 기준으로 젊은 여성에서 유방암의 국소 및 영역 재발이 많다고 보고하였으나, Crowe 등(9)과 Bijker 등(15)은 수술 후 재발과 연령은 무관하다고 보고하였다. 본 저자의 경우에도 연령과 수술 후 재발 위험과는 통계적 유의성은 없었다.

월경 유무 상태와 재발과의 관계에서 Santen(22)은 에스트로겐이 유방암의 성장에 가장 중요한 호르몬이며, 에스트로겐 생성에 주된 역할을 하는 난소의 기능 유무가 유방암 예후의 중요 인자로 보고하였으며, Albert 등(23)은 폐경기 이전 유방암 환자에서 2년내 재발률이 24%였으나, 폐경기 이후 환자의 20%에서 재발한다고 보고하여 수술 당시 월경 유무상태가 재발과 관련된 의미있는 인자로 보고하였다. 그러나 단순한 위험도의 산술적 비교와는 달리 시간적 경과에 따른 재발 위험도의 통계적 유의성을 볼 때 Blanco, (10) Bijker 등(15)은 월경상태와 재발과는 직접적인 관련이 없다고 보고하였으며 본 저자들의 경우에도 월경 상태와 재발과는 통계적 유의성을 보이지 않았다.

또한 재발 관련 인자로 종양의 위치를 상내측, 상외측, 하내측, 하외측, 전유방, 유두부를 포함하는 병변으로 구분하여 비교하였으나 본 연구에서는 재발과 관련이 없었으며, Fisher 등(8)과 이 등(24)의 보고와 일치하는 결과를 보였다.

수술방법과 재발과의 관계에서 Bijker 등(15)은 Madden 씨 방법과 Halsted 씨 방법과의 국소 및 영역 재발의 통계적 차이는 없으나 상대적으로 보존적 림프절 절제술이 최근에 많이 시행되어서 그 통계적 의의를 두기가 어렵다고 하였고, 본 연구에서도 초기에는 Patey 씨 방법을 주로 시행하였으나 최근에는 대다수의 환자가 Auchincloss 씨 방법을 시행 받아서 그 통계적 차이를 두기는 어려우나 수술 방법과 재발과의 관련성은 국소 및 영역 재발이나 원위부 전이 모두에서 통계적 유의성을 보이고 있지 않았으며, Turner 등(25)과 Maddox 등(26)에 의하면 서로 상반된 결과를 보고하고 있어 이것은 초기에는 수술 후 보조적 치료를 거의 시행하지 않고 또한 좀 더 진행된 유방암을 치료하여 두 수술 방법에 대한 통계적 차이를 두기 어렵기 때문으로 생각할 수 있다.

수술 후 국소 및 영역 재발과 관련이 있는 인자는 본 연구에서는 TNM 병기가 가장 중요한 인자로 종양의 크기가 5 cm 이상일 때, 액와부 림프절 전이 수보다는 병리학 적 N 병기, 즉 종양 세포가 림프절 피막을 넘어서 침습되었을 경우 유의한 결과를 보였는데, Jager 등(27)의 보고에 의하면 608명의 환자를 대상으로 조사한 결과 T병기와 액와부 림프절 전이 환자 중 종양 세포의 피막 밖으로 침습된 경우가 중요한 국소 영역 전이를 유발하는 인자로 설명하였으며, DNA 배수성이나, 그밖의 다른 인자는 무관하며, 림프절의 산술적인 개수는 관련이 없다고 하여 본 연구와 일치하였으며, 그외에 Fisher 등(5) Bijker 등(25)

Chapman등(28)의 보고에서도 전이된 림프절의 상태가 중요한 인자로 설명하였다.

또한 본 연구에서는 수술 후 보조적 치료로 방사선 치료를 액와부 림프절 전이가 4개 이상인 경우와 5 cm 이상의 종괴에서 액와부에 국소 방사선 치료를 시행하여 국소 및 영역 재발의 감소를 보였으나 다변량 분석에서는 통계적 유의성을 보이지 않았다. Chapman등(28)은 방사선 치료의 유용성에 대하여 설명하였으며, Fisher등(5)은 종양의 크기가 5 cm 이상일 경우 쇄골상부의 영역 림프절에 보조적 방사선 치료를 권장하였으며, T4 군에서는 흉벽 부위에 방사선 치료를 시행함으로써 흉벽 부위의 국소 및 영역 재발을 감소시켰다고 보고하였다. 또한 Chaudary등(29)은 수술 후 방사선 치료가 국소 및 영역 재발을 감소시키는 데 효과적이거나, 수술 후 일상적으로 시행하는 것은 논란의 여지가 있다고 하였으며, 국소 및 영역 재발의 시점에서 지연성 방사선 치료가 효과적이라고 주장하였고, 방사선 치료가 재발을 억제하는 것보다는 국소 영역 재발의 효과적인 치료법으로 주장하였다.

재발 위험 인자로서 호르몬 수용체 유무가 중요한 인자로 혹은 관련이 없는 인자로 많은 저자들이 보고하였는데, (15-28) 본 연구에서는 국소 및 영역 재발에서는 에스트로겐 수용체가 통계적 의의를 가지지 못하였으나 원위부 전이의 경우 TNM 병기보다도 오히려 통계적으로 유의한 인자였다. 에스트로겐 수용체 유무는 수술 후 항 호르몬제제의 치료 반응도를 알 수 있는 지표로 Rose등(30)에 의하면 수술 후 항 호르몬제제의 투여는 유방암 환자의 재발을 현저하게 감소시킨다는 보고도 있으나, 이에 대한 여러 논란이 있으며 오히려 본 연구에서는 치료 반응에 더 민감한 프로그스테론 수용체는 의의가 없는 것으로 분석되었으나, 모든 조직에서 호르몬 수용체를 확인하지 못하여 단정지어 말하기는 어렵다.

변형 근치 유방 절제술 후 국소 및 영역 재발이 발생 후 경과를 보면 Kamby등(31)은 140명의 국소 및 영역 재발 환자중 78명(55.9%)이 치료 및 경과 관찰중 원위부 전이가 발생하였으며 재발의 위치별 원위부 전이의 발생 빈도의 차이는 없으며 원위부 전이 부위 자체가 예후를 나타내지는 못한다고 하였고, 재발 환자 중 33%가 국소 치료 즉, 수술적 제거나 방사선 치료를 통해서 치료가 가능하였으며 현재까지도 생존하고 있다고 보고하였고, Koffmann등(32)은 국소 및 영역 재발 후 적극적인 치료를 할 경우 그 예후가 좋으며, 모든 국소 및 영역 재발이 원위부 전이로 향후에 발전하는 것이 아니라 별개의 생물학적 종양들간의 침투성의 차이에 의하여 원위부 전이가 발생한다고 보고하였으며 일단 원위부 전이가 발생하면 그 예후는 매우 불량하다고 하였다. 본 저자의 경우 국소 및 영역 재발 환자 27명 중 13명(48.1%)이 원위부 전이가 발생하였고 이 중 22명(81.5%)이 조사기간 중 사망하였다. 이것은

재발 후 지속적인 추적 관찰 및 치료의 연속성 부족으로 사료된다. 또한 원위부 재발 후 국소적인 외과적 절제를 시행한 2명을 포함하여 81.8%가 사망한 것으로 보아 일단 원위부 전이가 발생하였을 경우 잠재성 전이의 가능성을 배제할 수 없어 예후는 매우 불량하며, 이에 대한 새로운 전신적 항암 치료 요법의 시도가 필요하리라 본다.

유방암의 병기와 생존율과의 관계는 Bijker등(15)은 병기 I의 5년 및 10년 생존율이 93%와 78%였으며, 병기II는 80%와 57%이고 병기 III은 63%와 43%로 보고하였다. 본 저자의 경우 병기 I의 경우 92.8%와 85.0%이고 병기 II는 83.7%와 67.1%이고, 병기 III은 50.2%와 39.8%로 큰 차이를 보이고 있지 않았으며, 또한 5년 무병 생존율의 경우 본 연구에서는 병기 I의 경우 94.1%이며, 병기 II는 74.8%, 병기 III은 57.1%로 Bijker등,(15) Jager등(27)과 유사한 결과를 보여 주었다.

결 론

저자는 1989년 12월 1일부터 1999년 12월 31일까지 만 10년간 고려대학교 의과대학 외과학교실에서 유방암으로 진단되어 변형 근치 유방 절제술을 시행받은 예 중 374예를 대상으로 추적 관찰을 하였으며 이 중 수술 후 재발한 61예(16.3%)를 대상으로 임상 병리학적 인자들을 단변량 분석과 다변량 분석을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 국소 영역 재발과 관련이 있는 인자들로는 종양의 T 병기, 종양의 N 병기, 종양의 병리학적 병기가 통계적으로 의의가 있었다.
- 2) 원격 전이와 관련이 있는 인자는 에스트로겐 수용체 존재 유무가 통계적으로 유의하였다.
- 3) 전체 유방암 환자의 5년 및 10년 생존율은 79.5%, 64.2%이며, 각 각의 병기별 생존율은 stage I에서는 92.8%, 85.0%이며, stage II에서는 83.7%, 67.1%이고, stage III에서는 50.2%, 39.8%였으며, 5년 무병생존율은 stage I에서 94.1%, stage II 85.1%, stage III 57.1%였다. 또한 국소 영역 재발 환자의 경우 81.5%가 사망하였으며, 원격 재발 환자의 경우 81.8%가 사망하였다.
- 4) 국소 및 영역 재발군과 원위부 전이군 간에 생존율의 통계적 차이는 없었고 국소 재발이 유방암의 수술 후 중요한 생존율을 나타내는 인자였다.

따라서 변형 근치 유방 절제술 후 병리학적 병기가 높거나 Estrogen 수용체가 음성인 환자의 경우 재발의 위험이 높으므로 적극적인 추적 관찰과 보조적인 방사선 치료, 내분비 치료 및 항암 치료를 시행해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Central Cancer Registry: One year's report for cancer registry

- program in the Republic of Korea, 1993
- 2) Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins hospital from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 4:297-300, 1895
 - 3) Donegan WL, Spratt JS: *Cancer of the Breast*, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders; 1988
 - 4) Jung SS, You YK, Park JH, Kim IC: Recent trend of breast cancer treatment in Korea. *J Korean Surg Soc* 41:717-26, 1991
 - 5) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456-61, 1995
 - 6) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK: *Disease of the Breast*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000
 - 7) Rechet A, Hayes DA: Local recurrence following mastectomy. In: Harris J, Helmann S, Henderson IC, Kinne DW, editors. *Breast disease*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott company; 1991, p527-40.
 - 8) O'Rourke S, Galea H, Morgan D, Euhus D, Pinder S, Ellis IO: Local recurrence after simple mastectomy. *Br J Surg* 81:386-9, 1994
 - 9) Crowe JP Jr, Gordon NH, Antunez AR, Shenk RR, Hubay AC, Shuck JM: Local-regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch Surg* 126:429-32, 1991
 - 10) Blanco G, Holli K, Heikkinen M, Kallioniemi OP, Taskinen P: Prognostic factors in recurrent breast cancer; relationship to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptor, ploidy and histological malignancy grading. *Br J Cancer* 62:142-6, 1990
 - 11) Layfield LJ, Robert ME, Cramer H, Giuliano A: Aspiration biopsy smear pattern as a predictor of biologic behavior in adenocarcinoma of the breast. *Acta Cytol* 36:208-9, 1992
 - 12) Son BH, Lee BC, Yoon HS, Gwak HS, Gang HS, An SH: Outcome of surgical excision for isolated locoregional recurrence of breast cancer. *J Korean Surg Soc* 58:614-21, 2000
 - 13) Paik NS, Noh WC, Bang HY, Hwang DY, Choi DW, Lee JI, et al: Recurrence following breast conserving therapy. *J Korean Surg Soc* 56:784-93, 1999
 - 14) Chung EJ, Suh CO, Park W, Lee HD, Lee KS, Kim GE: Parasternal recurrence after curative resection of breast cancer. *J Korean Cancer Assoc* 30:253-61, 1998
 - 15) Bijker N, Rutgers EJ, Peterse JL, Van Dogen JA, Hart AA, Boger JH, et al: Low risk of locoregional recurrence of primary breast carcinoma after treatment with a Modification of the Halsted radical mastectomy and selective use of radiotherapy. *Cancer* 85:1773-81, 1999
 - 16) Andry G, Suciú S, Vico P, Faverly D, Nogart JM, Verhest A, et al: Locoregional recurrence after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance. *Eur J Surg Oncol* 15:476-85, 1989
 - 17) Kamby C, Vejborg I, Kristensen B, Olsen LO, Mouridsen HT: Metastatic pattern in recurrent breast cancer. *Cancer* 62:252-60, 1988
 - 18) Jung YS, Park HW, Kang KJ, Kim YS: The pattern of recurrence and metastasis of breast cancer. *J Korean Surg Soc* 41:602-9, 1991
 - 19) Landys K: Prognostic value of bone marrow biopsy in breast cancer. *Cancer* 49:513-8, 1982
 - 20) Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al: Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patient with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12:888-94, 1994
 - 21) Korzeniowski S, Dyba T, Skolyszewski J: Classical prognostic factors for survival and locoregional control in breast cancer patients treated with Radical Mastectomy alone. *Acta Oncol* 33:759-65, 1994
 - 22) Santen RJ: New perspective for breast cancer. *Cancer Res (Suppl)* 42:3268-71, 1982
 - 23) Albert J: Identification of breast cancer patients with high risk of early recurrence after radical mastectomy. *Cancer* 42:2809-12, 1976
 - 24) Lee CH, Lee SJ, Kwun KB, Kang KJ, Kim YS, Chung KB: Characteristics of distant metastasis according to the location of the breast cancer. *J Korean Surg Soc* 52:932-9, 1997
 - 25) Turner I, Swindell R, Bell WGT, Hartley RC, Tasker JH, Wilson WW: Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 63:239-43, 1981
 - 26) Maddox WA, Carpenter JT, Laws HT, Soong SJ, Cloud G, Balch CM: Does radical mastectomy still have a place in the treatment of primary operable breast cancer? *Arch Surg* 122:1317-20, 1987
 - 27) Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong JM, Hupperets PS, von Meyenfeldt MF, et al: Loco-regional recurrence after mastectomy in breast cancer: Prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 50:267-75, 1999
 - 28) Chapman JW, Fish EB, Link MA: Competing risks analyses for recurrence from primary breast cancer. *Br J Cancer* 79:1508-13, 1999
 - 29) Chaudary MA, Tong D, Millis R, Smith P, Fentiman IS, Rubens RD: Locoregional recurrence following mastectomy for early breast carcinoma: efficacy of radiotherapy at the time of recurrence. *Eur J Surg Oncol* 23:348-53, 1997
 - 30) Rose C, Hansen M, Dombrowsky P: A randomized DBCG trial of adjuvant tamoxifen and radiotherapy vs. tamoxifen alone vs. tamoxifen and CMF in postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Cancer* 30:28-30, 1994
 - 31) Kamby C, Sengelov L: Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Res* 45:181-92, 1997
 - 32) Koffmann B, Baez MR: Clinical course of recurrent and metastatic disease in breast cancer. *Rev Med Chil* 119:423-7, 1991