

1기 유방암에서 젊은 연령이 예후에 끼치는 영향

계명대학교 의과대학 외과학교실 유방 내분비 분과

강선희

Young Age as a Prognostic Factor in Stage 1 Breast Cancer

Sun Hee Kang, M.D.

*Department of Surgery Breast Endocrine Division, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract

Purpose: The aim of this study is to assess the impact of young age on outcome in stage I breast cancer.

Method and Materials: Between 1995 and 2005, 315 patients with stage I breast cancer were included and we reviewed medical records retrospectively. The patients were divided into three groups, based on age at the time of diagnosis: age \leq 35 years, 36–45 years, $>$ 46 years. The analyzed factors were tumor size, estrogen receptor status, operation method, adjuvant treatment.

Results: Of all 315 patients, 36 (11.4%) were aged \leq 35 years, 90 (28.6%) were aged 36 to 45 years, 189 (60.0%) were aged $>$ 45 years. The median follow up was 62.6 months (range 1.2–157.2) and 26 (8.25%) patients were recurred. The 5 year–disease free survival rate was 82.4% for age \leq 35 years compared with 92.3% for age $>$ 45 years ($p=0.002$). The 10 years disease free survival showed 67.9% for age \leq 35 years, 89.4% for age $>$ 45 years ($p=0.002$). Multivariate analysis of disease free survival showed that relative risk of aged \leq 35 years group was 2.77 times higher than aged $>$ 45 years group. For clinicopathologic factors according to age groups, aged \leq 35 years group was more likely to have estrogen receptor negative tumors and receive adjuvant chemotherapy and breast conservation operation.

Conclusions: Although prognosis of stage I breast cancer is very excellent, younger patients

교신저자: 강선희, 700-712 대구광역시 중구 달성로 216, 계명대학교 의과대학 외과학교실

Sun Hee Kang, M.D., Department of Surgery Breast Endocrine Division, Keimyung University School of Medicine, 216, Dalseongno, Jung-gu, Daegu, 700-712 Korea

Tel: +82-53-250-8027 E-mail: shkang9002@dsmc.or.kr

(age \leq 35) have worse prognosis than older patients. Age under 35 years is independent factor of recurrence in stage I breast cancer.

Key Words : Breast cancer, Prognosis, Stage I, Young age.

서론

한국인 유방암의 특징은 서양에 비해서 발병률은 낮지만 젊은 연령의 환자가 차지하는 부분이 월등하게 높다[1,2]. 젊은 연령의 기준은 보고자에 따라 30세 이하, 35세 이하, 40세 이하로 매우 다양하지만, 이들의 예후는 한결같이 50세 이후 환자들 보다 나쁘게 보고되고 있다[3-7]. 그 이유로서 젊은 연령에서 발병되는 유방암의 특징이 크기가 크고, 조직학적 등급이 높고, 호르몬 수용체가 없는 경우가 많다는 것이다[3,5,6]. 그러나 다른 보고에 의하면 같은 종양의 크기 및 림프절 상태에서도 젊은 연령군에서 사망률이 높으며 이는 연령 자체가 예후적 가치가 있다고 발표하였다[4,7]. 이러한 연구들은 림프절 전이가 있는 2기 및 3기 환자들이 포함된 경우가 많아, 림프절 전이가 없는 작은 크기의 종양을 진단받은 35세 이하 환자에서 보조요법을 결정할 때는 충분한 근거가 되지 못한다. 이에 본 연구는 림프절 전이가 없는 1기 유방암 환자에서 35세 이하 군, 36세에서 45세 이하 군, 46세 이상 군으로 나누어 생존률을 분석하고 각 군에서 임상병리학적 특징을 분석하였다.

재료 및 방법

1995년 1월부터 2005년 12월까지 본원에서 유방암으로 치료를 받은 환자들 중 병리학적 병기 분류에 의해 1기 유방암으로 진단된 315명을 대상으로 하였다. 수술적 치료를 받지 않은 임상 진단에 의한 1기 유방암 환자 및 술전 항암제 치료를 받은 환자는 제외하였다. 의무기록, 병리 결과지를 바탕으로 후향적 분석하였으며 재발의 기준은 영상의학적 또는 조직학적 결과를 근거로 국소 재발 및 전신

재발을 포함시켰다. 무병 생존 기간은 수술 날짜 이후부터 재발을 진단한 날짜로 측정하였다. 분석에 사용된 임상 병리학적 인자는 종양의 크기, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), C-erbB-2 상태, 수술 방법, 보조적 치료 등이다. 수술 후 보조적 치료는 NCCN (National comprehensive cancer network) guideline과 St Gallen guideline에 따라 항암제 치료 유무를 결정하였으며 유방 보존술을 받은 환자들에게 방사선 치료를 권유하였다.

ER 및 C-erbB-2 발현 상태는 면역조직화학 염색법(immunohistochemistry)을 이용하여 ER은 핵염색이 10% 이상일 때 양성, C-erbB-2는 세포막 전체 염색이 10% 이상일 때 양성으로 정의하였다. ER 검사에서 사용된 항체는 NCL-ER-6F11 (Novocastra laboratories Ltd, Newcastle Upon Tyne, UK)이며, C-erbB-2에 대한 검사는 NCL-CB11 (Novocastra laboratories Ltd, Newcastle Upon Tyne, UK) 항체를 사용하였다.

통계학적 방법은 SPSS 17.0 version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)으로 생존분석에 대해서는 Kaplan-Meier method를 사용하고 log rank test로 검증하였으며 변수에 대한 상대 위험도는 Cox proportional hazard regression model을 사용하였다. 각 연령 군에 대한 임상인자의 비교는 chi square test를 사용하였으며 p 값이 0.05 이하일 때 통계적 의미를 두었다.

결과

전체 315명 중에서 35세 이하는 36명(11.4%), 36세에서 45세까지는 90명(28.6%), 46세 이상은 189명(60.0%)이었다. 종양의 크기

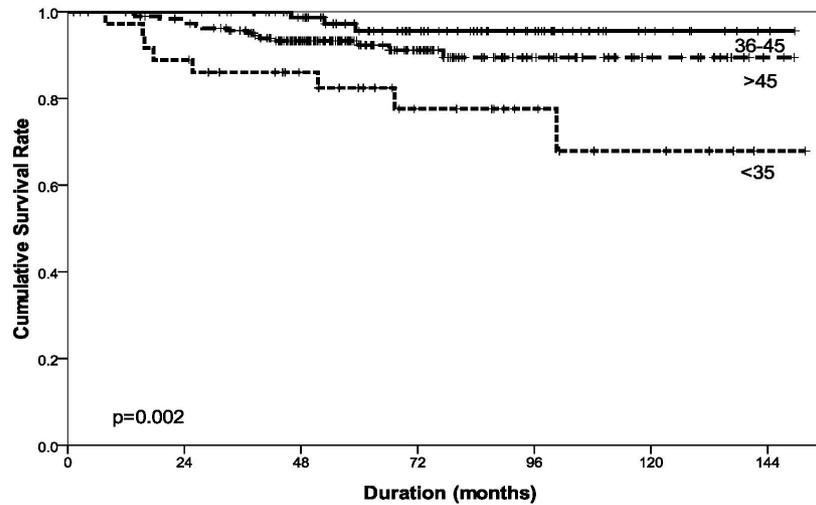
는 1 cm 이하가 83명(26.3%)이었으며, ER 양성
은 124명(53.7%), C-erbB-2 양성은 18명
(7.1%)이었다. 수술 방법에서 유방 보존술이 131
명(58.4%)이며, 유방 전절제술은 184명(41.6%)
이며, 수술 후 보조적 항암치료를 실시한 경우가
160명(50.8%), 보조적 호르몬 요법을 받은 경우
는 229명(76.8%)이었다. 수술 후 방사선 치료는
유방 보존술을 시행한 환자 131명 중 108명
(97.2%)에서 실시하였으며, 3명(2.8%)은 환자가
거부하였다(Table 1).

전체 환자의 추적기간 중간값은 62.6개월
(1.2-151.7)이며 26례(8.3%)에서 재발하였다.
전신 재발이 15명, 국소재발이 9명, 국소재발과 전
신 재발이 동시에 발견된 례가 2명이었다.

무병 생존률에 대한 단변량 분석 결과 재발률에
영향을 주는 인자는 단지 연령뿐이었다. 45세 이상
군에서 10년 무병 생존률이 89.4%이나, 35세 이
하인 군은 67.9%로 매우 낮았다. 36세에서 45세
사이의 군은 95.6%로 오히려 46세 이상 군보다 더
높았다(p=0.002, Figure 1). 각 연령 군에서 재발

Table 1. Clinicopathologic factors of all patients and univariate analysis for disease free survival

Characteristics	Number (%)	P value for disease free survival
Age (years)		0.002
≤ 35	36(11.4)	
36-45	90(28.6)	
> 45	189(60.0)	
Tumor size (cm)		0.810
≤ 1.0	83(26.3)	
> 1.0	226(71.7)	
Estrogen receptor		0.114
Positive	124(53.7)	
Negative	107(46.3)	
C-erbB-2 status		0.309
Positive	18(7.1)	
Negative	234(92.9)	
Operation method		0.591
Breast conservation	131(58.4)	
Mastectomy	184(41.6)	
Adjuvant chemotherapy		0.181
Yes	160(51.8)	
No	152(48.2)	
Adjuvant hormonal therapy		0.434
Yes	229(76.8)	
No	69(23.2)	
Adjuvant radiotherapy		0.567
Yes	108(97.2)	
No	3(2.8)	



	5-year disease free survival	10-year disease free survival
≤35	82.4%	67.9%
36-45	95.6%	95.6%
>45	92.3%	89.4%

Fig. 1. Kaplan-Meier curves of disease free survival between age groups.

Table 2. Multivariate analysis for relapse free survival

Age	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
>45	1		
36-45	0.11	0.106 - 1.272	0.368
≤35	2.77	1.174 - 6.555	0.020

에 대한 상대위험도는 35세 이하 군이 46세 이상 군보다 2.77배 더 높았다(Table 2).

각각 연령 군에 대한 임상 병리학적 인자를 분석해보았을 때 35세 이하 군에서 에스트로겐 수용체 음성이 많고, 보조적 항암치료를 많이 받았으며, 유방 보존술이 많았다. 즉, 35세 이하 군은 약 70.6%가 호르몬 수용체 음성이며, 보조적 항암제 치료를 받은 경우가 74.3%이고, 유방 보존술이 52.8%에서 시행되었다. 그러나 46세 이상 군은 에스트로겐 수용체 양성인 경우가 60.3%이며, 항암제 치료를 받지 않은 군이 60.4%이고 65.6%에서 유방 전

절제술을 받았다. 36세에서 45세 사이의 군에서는 에스트로겐 수용체 음성군이 55.6%이며, 보조적 항암치료를 받은 군이 66.7%, 유방 보존술이 52.2%를 차지하였다. 이들은 46세 이상 군보다 더 나은 무병 생존율을 보이나 임상병리학적 특징은 35세 이하 군과 유사하였다(Table 3).

고 찰

유방암에 대한 국가적 차원의 검진 사업과 대중

Table 3. Clinicopathologic distribution associated with age group

Factors	≤35	36-45	>45	P value
Tumor size (cm)				
≤ 1.0	8(22.9)	2(23.6)	54(29.2)	0.528
> 1.0	27(77.1)	68(76.4)	131(70.8)	
Estrogen receptor				
Positive	5(29.4)	28(44.4)	91(60.3)	0.012
Negative	12(70.6)	35(55.6)	60(39.7)	
C-erbB-2 status				
Positive	21(91.3)	67(94.4)	146(92.4)	0.829
Negative	2(8.7)	4(5.6)	12(7.6)	
Adjuvant chemotherapy				
Yes	26(74.3)	60(66.7)	74(39.6)	<0.001
No	9(25.7)	30(33.3)	113(60.4)	
Adjuvant hormonal therapy				
Yes	18(62.1)	66(75.9)	145(79.7)	0.110
No	11(37.9)	21(24.1)	37(20.3)	
Operation method				
Breast conservation	19(52.8)	47(52.2)	65(34.4)	0.006
Mastectomy	17(47.2)	43(47.8)	124(65.6)	

매체의 홍보 등으로 조기 검진 및 치료의 중요성은 대중들에게 빠르게 확산되어 증상이 있거나, 무증상의 상태로 검진을 원하거나 상관없이 유방 진료를 방문하는 경우가 늘어났다. 이와 함께 생활 방식의 서구화로 초경 나이는 어려워지고, 낮은 출산율 및 폐경 후 호르몬 치료 등으로 유방암의 증가율은 과거 10년 전에 비해 196.7% 상승하였다[2]. 그러나 서양에서는 유방암의 발병률이 폐경 후, 60대에서 높지만 우리나라의 경우는 40대이며 35세 이하 젊은 연령 군의 환자가 많다는 것이다. 이는 주변의 아시아 국가에서 35세 이하 유방암의 빈도가 약 10%로 보고되는데[8]. 우리나라 또한 14.7%로 유사하다[2].

젊은 연령의 기준은 연구자에 따라 30세 이하, 35세 이하, 40세 이하 등으로 다양하게 제시되었으나 고전적으로 35세 이하를 기준으로 삼았다[9]. 최근 국내 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 35세

이하 연령 군에서는 연령이 1세씩 젊어짐에 따라 유방암 사망률의 위험도는 5%씩 증가하는 결과를 보였으나 35세에서 50세 이하에서는 연령에 따른 위험도는 관찰되지 않았으므로 35세를 기준으로 삼는 것이 합리적이라고 설명하였다[10].

조기 유방암에서 예후인자로서의 연령에 대한 가치는 매우 논란이 많다. 많은 보고에서 35세 이하 연령군이 50세 이후 연령군에 비해 나쁜 예후를 보이며 이는 젊은 연령군의 종양 특징이 크기가 크고, 림프절 전이가 많으면, 조직학적 등급이 높고, 호르몬 수용체가 음성이거나 삼중복 음성(triple negative) 등의 악성도(aggressiveness)가 높다는 것이었다[3,5,6]. Kwon 등[11]은 종양의 크기가 1 cm 이하이고 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자에서 35세 이하 군은 36세 이상 환자 군에 비해 상대위험도 4.91로서 젊은 연령의 재발 위험도가 매우 높았다. 이들은 또 삼중복 음성 유방암

(triple negative breast cancer)에 대해서 그렇지 않은 군과 비교하였을 때 재발에 대한 상대위험도는 4.93배로 매우 나쁜 결과를 발표하였다. 즉, 1 cm 이하의 작은 크기의 유방암이라 하더라도 젊은 연령이거나 삼중복 음성인 경우는 상대적으로 높은 재발률을 보여주었다.

본 연구에서도 2 cm 이하의 림프절 전이가 없는 1기 유방암 환자를 대상으로 하였을 때 무병 생존율에 영향을 주는 것은 연령인자로서 35세 이하 군에서 높은 재발률을 보였다.

Ahn 등[12] 한국 유방암 등록 사업의 일환으로 생존율에 대한 결과를 발표하였는데 종양의 크기와 림프절 상태와는 관계없이 35세 이하 군에서 사망률이 높았으며 특히 호르몬 수용체 양성인 군을 소그룹(subgroup) 비교하였을 때 타목시펜을 사용함에도 불구하고 생존율이 나쁘다고 발표하여 35세 이하 환자 군에서 타목시펜의 효과에 의문을 제시하였다.

그러나 일본에서 발표한 Yoshida 등은 40세 이하 환자를 대상으로 35세 이하 군과 36세에서 40세까지의 환자를 나누어 예후를 분석 발표하였는데, 연령에 따른 예후의 차이는 없었으며 단지 림프절 침범 유무와 삼중복 음성에 따라 생존율의 차이를 보여주었다[13].

유전자 연구의 대표적인 결과가 Vijer 등[14]에 의해 발표되었는데 그들은 53세 이전의 1기, 2기 유방암 환자를 대상으로 70 gene prognosis profile을 실시하여 유전자 발현에 따라 good prognosis 군과 poor prognosis 군으로 나누어 임상적 인자에 따른 예후와는 많은 차이가 있음을 밝혀내고 gene expression profile이 임상적 또는 병리학적 예후 인자보다 더 강력한 의미를 가진다고 보고하였다. 또한 Anders 등[15]은 45세 이하 환자와 65세 이상 환자들의 예후와 유전자 발현 양상(expression pattern)을 비교하여 젊은 연령의 유방암이 호르몬 치료 반응에 대해 덜 예민하고, Her2/neu 발현이 높다고 밝혀 이러한 특징이 나쁜 예후와 연관이 있다고 보고하였다. 분자 생물학적 연구의 발달과 대규모 임상시험 결과 표적 치료의 효과가 입증됨으로써 2009년 St Gallen meeting

에서는[16] 보조요법을 결정할 때 더 이상 연령인자를 포함시키지 않고, 중앙에서 Her2/neu 과발현이 관찰된다면 연령에 관계없이 보조 요법으로서 허셉틴(Herceptin®)치료를 권유하였다.

결론

본 연구는 림프절 전이가 없는 1기 유방암 환자를 대상으로 연령 군에 따른 무병 생존율을 비교하여 46세 이상 군에 비해 35세 이하 연령 군에서 6은 무병 생존율을 보였다. 이들의 임상 병리학적 특징은 호르몬 수용체 음성이 많고 항암제 치료를 받은 군이 많았으며 유방 보존술을 실시한 경우가 많았다. 본 연구가 대상환자가 적고, 후향적 분석이라는 제한점이 있으므로 향후 대규모 다기관 전향적 연구가 필요하리라 사료된다.

참고문헌

1. Lee JH, Yim SH, Won YJ, Jung KW, Son BH, Lee HD, *et al.* Population-based breast cancer statistics in Korea during 1993-2002: Incidence, Mortality, and Survival. *J Korean Med Sci* 2007;**22**:S11-6.
2. Ko SS. The Korean breast cancer society. Chronological changing patterns of clinical characteristics of Korean breast cancer patients during 10 years (1996-2006) using nationwide breast cancer registration on-line program : Biannual update. *J Surg Oncol* 2008;**98**:318-23.
3. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer* 1996;**74**:1796-800.
4. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;**77**:97-103.
5. Kim JK, Kwak BS, Lee JS, Hong SJ, Kim HJ, Son BH, *et al.* Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes? *Ann Surg oncol*

- 2007;**14**:3385-91.
6. Han WS, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, *et al.* Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC cancer* 2004;**4**:82-90.
 7. Kang SH, Jeon HJ. Prognosis of breast cancer occurring in patients below the age of 35 years compared with groups above the age of 36 years. *J Korean Surg Soc* 2007;**72**:101-6.
 8. Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal V, Yip CH, Cheung PS. Spectrum of breast cancer in Asian women. *World J Surg* 2007;**31**:1031-40.
 9. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;**16**:1569-83.
 10. Hana W, Kang SY. The Korean breast cancer society. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;**119**:193-200.
 11. Kwon JH, Kim YJ, Lee KW, Oh DY, Park SY, Kim JH, *et al.* Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1cm or less. *BMC cancer* 2010;**10**:557-65.
 12. Ahn SH, Son BH, Kim SW, Kim SI, Jeong J, Ko SS, *et al.* Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: Nationwide survival data in Korea-A report from the Korean breast cancer society. *J Clin Oncol* 2007;**25**:2360-8.
 13. Yoshida M, Shimizu C, Fukutomi T, Tsuda H, Kinoshita T, Akashi-Tanaka S, *et al.* Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: Prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol* 2010;(Epub ahead of print).
 14. Van de Vijver MJ, He YD, van' t Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, *et al.* A gene-expression signature as predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;**347**:1999-2009.
 15. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, *et al.* Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;**26**:3324-30.
 16. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Pannel Members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;**20**:1319-29.