

35세 이하 젊은 연령 유방암 환자의 예후: 36세 이상 군과의 비교

계명대학교 의과대학 외과학교실, ¹동국대학교 의과대학 외과학교실

강 선 희 · 전 형 진¹

Prognosis of Breast Cancer Occurring in Patients below the Age of 35 Years Compared with Groups above the Age of 36 Years

Sun Hee Kang, M.D. and Hyeong Jin Jeon, M.D.¹

Purpose: The peak age for breast cancer in Korea is in the fifth decade, which is younger than that of Western countries. However, controversy exists about the effect of age on the prognosis. The purpose of this study was to investigate the impact of age on the prognosis in young breast cancer patients.

Methods: Nine hundred and seventeen patients, having undergone a breast cancer operation at our hospital, between January 1990 and December 2001, were included. The patients were divided into two groups: young age (under 35 years) and old age (>35 years) groups. The factors analyzed included the tumor size, number of lymph node metastasis, stage, hormonal receptor status, c-erbB-2 status, p53 status, operation method and adjuvant therapy. These factors and the survival rates were compared between the two groups using SPSS 12.0.

Results: One hundred and twenty three (13.4%) and 794 (86.6%) patients were younger than and older than 35 years, respectively. There were no statistical differences in the clinicopathological factors between the two groups, with the exception of stage. The 5 year disease free survival rates in the young and old age groups were 67.0 and 77.5%, respectively ($P=0.027$). When adjusted for stage, the rates for the old and young age groups in stage I were 90.7 and 72.4%, respectively. Also, for stages II and III, those in the young age group had worse prognosis compared to those in the old age group. The 5 year overall survival was lower in the young age group, but with no statistical significance ($P=0.108$).

Conclusion: The young aged breast cancer patients had a worse prognosis than the old age group. Therefore, aggressive adjuvant treatment should be considered to reduce the recurrence in young patient, despite the earlier occurrence of breast cancer. (J Korean Surg Soc 2007;72:101-106)

Key Words: Young age, Breast cancer, Prognosis

중심 단어: 젊은 여성, 유방암, 예후

Department of Surgery, Keimyung University College of Medicine, Daegu, ¹Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

서 론

우리나라 여성의 유방암 발생 빈도는 서구와는 달리 40대에서 가장 많은 발병률을 보이고 있어 젊은 연령의 유방암 환자들이 상대적으로 서양보다는 많다. 한국 유방암학회의 보고에 따르면 30대 환자는 전체 유방암 환자의 19.2%를 차지하고 있으며 35세 미만의 젊은 환자는 11.3~17.3%를 차지하고 있다.(1) 젊은 여성의 유방암 환자는 고령 환자에 비해 왕성한 사회적인 활동, 육아, 미래의 임신, 출산, 수유 등 치료 후 삶의 질적인 면에서 매우 할 일이 많으나 이들의 예후는 여러 보고에서 불량하게 나타나 있다.(2-5) 이러한 이유로는 나이 그 자체보다 조직학적으로 불량한 예후 인자가 더 많이 표현됨으로써 나쁜 예후를 보인다는 주장이 있지만 2005년 St. Gallen consensus conference(6)에서는 림프절 전이가 없는 환자의 경우 35세 미만의 환자는 다른 예후가 좋은 인자가 있더라도 중등도 위험군으로 분류하여 고위험군에 준하는 치료를 권유하고 있다. 이에 본 연구는 단일 기관에서 치료한 경험을 바탕으로 35세 이하의 연령군과 그 이상의 연령군을 비교하여 젊은 연령의 환자의 재발률 및 생존율을 분석하고자 한다.

방 법

1990년부터 2001년까지 본원에서 유방암으로 수술을 받은 환자들 중 4기 유방암과 0기 유방암을 제외한 917명에

책임저자 : 강선희, 대구광역시 중구 동산동 194번지
☎ 740-701 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-7322, Fax: 053-250-7322
E-mail: shkang9002@dsmc.or.kr
접수일 : 2006년 7월 10일, 게재승인일 : 2006년 9월 25일

대한 재발률 및 생존율을 조사하였다. 의무기록을 바탕으로 유방암의 진단 당시 나이가 35세 이하 환자군과 36세 이상 환자군으로 나누어 각각 종양의 크기, 전이된 림프절의 개수, 병기, 호르몬 수용체 유무, c-erbB-2 발현 유무, p53 발현 유무, 수술방법, 보조적인 치료방법 등을 후향적으로 조사하였다. TNM 병기는 2002년 AJCC (American Joint Committee on Cancer)를 기준으로 하였으며, 면역조직화학 염색법을 통하여 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, c-erbB-2 단백 표현, p53 단백 표현을 판단하였다. 생존기간의 측정은 수술일로부터 사망유무가 확인된 마지막 관찰일까지를 전체 생존기간으로, 수술일로부터 재발 여부가 확인된 날까지를 무병생존 기간으로 하였다. 재발의 진단은 국소 및 전신 재발을 포함하였으며 이학적인 검사 및 영상학적, 조직학적 진단을 기준으로 하였다. 임상적인 인자의 분석에 있어서 변수로서 조사하고자 하는 항목이 없는 경우 또는 검사가 시행되지 않은 경우는 결측 값으로 처리하여 분석에 포함시키지 않았다. 통계적 처리는 SPSS 12.0 프로그램을 이용하여 두 그룹의 임상적 인자들은 cross tabulation 및 chi square test, independent T test로 비교하였으며, 생존율의 분석은 Kaplan Meier 방법으로 log rank test로 검증하여 P값이 0.05 미만인 경우에 통계학적 의미를 부여하였다.

결 과

1) 임상병리학적 특징(Table 1)

917명의 환자들 중 35세 이하군(1군)은 123명(13.4%)이며 36세 이상군(2군)은 794명이었다. 1군의 평균 연령은 30.1 ± 3.5 세이며 2군 평균 연령은 50.4 ± 9.4 였다. 종양의 크기, 림프절의 전이 개수 등의 분포는 양 군에서 차이를 보이지 않았으나 병기 분류에서 1군은 1기 32.8%, 2기 42.0%, 3기 25.2%였으며 2군은 1기 22.5%, 2기 51.2%, 3기 26.4%로 통계적 의미가 있는 차이를 보였다($P=0.042$). 즉 35세 이하 연령군에서 1기 환자가 많고, 2기, 3기 환자가 적은 분포를 보였다. 호르몬 수용체의 상태는 666명에서 분석하여 1군에서 에스트로겐 또는 프로게스테론 양성인 환자가 40예(51.9%), 2군에서는 339예(59.6%)로 약간의 차이가 있으나 통계학적 의미는 없었으며, 두 호르몬 수용체 모두가 발현되지 않은 경우도 각각 48.1%, 40.4%로 비슷하였다. c-erbB-2 단백 표현은 440명의 환자에서 분석하였으며 1군에서 32예(51.6%), 2군에서는 246예(65.1%)의 양성률을 보여 오히려 2군에서 양성률이 더 높게 나타났다($P=0.04$). p53 단백 표현은 451명에서 분석하였으며 1군에서 44.4%, 2군에서 39.8%의 양성률을 보였으나 두 군 사이에 차이는 없었다.

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients according to the age group

Characteristics	Age $\leq$ 35 (n=123)	Age > 35 (n=794)	P-value
Mean age (year)	30.1 ± 3.5	50.4 ± 9.4	
Tumor size (n=907)			
≤ 2.0 cm	53 (43.1%)	300 (38.3%)	NS
2~5.0 cm	61 (49.6%)	427 (54.5%)	
> 5.0 cm	9 (7.3%)	57 (7.3%)	
No. metastatic LN (n=897)			
0	65 (54.6%)	373 (47.9%)	NS
1~3	25 (21.0%)	222 (28.5%)	
4~9	13 (10.9%)	79 (10.2%)	
≥ 10	16 (13.4%)	104 (13.4%)	
Stage (n=897)			
I	39 (32.8%)	174 (22.5%)	0.042
II	50 (42.0%)	396 (51.2%)	
III	30 (25.2%)	204 (26.4%)	
Hormonal status (n=666)			
ER &/or PR positive	40 (51.9%)	339 (59.6%)	NS
ER & PR negative	37 (48.1%)	230 (40.4%)	
c-erbB-2 (n=440)			
Positive	32 (51.6%)	246 (65.1%)	0.040
Negative	30 (48.4%)	132 (34.9%)	
p53 (n=451)			
Positive	24 (44.4%)	158 (39.8%)	NS
Negative	30 (55.6%)	239 (60.2%)	

NS = not significant; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor.

Table 2. Treatment modality according to age groups

Treatment	Age $\leq$ 35	Age > 35	P-value
Operation method	n=122	n=783	
WE only	4 (3.0%)	9 (1.1%)	0.019
BCS	32 (26.0%)	126 (16.0%)	
MRM	86 (69.9%)	648 (82.3%)	
Adjuvant chemotherapy	n=111	n=693	
Yes	101 (91.0%)	567 (81.8%)	0.014
No	10 (9.0%)	126 (18.2%)	
Adjuvant hormonal therapy	n=75	n=608	
Yes	50 (66.7%)	547 (90.0%)	0.000
No	25 (33.3%)	61 (10.0%)	

WE = wide excision; BCS = breast conserving surgery; MRM = modified radical mastectomy.

Table 3. 5 year-, 10 year- overall and disease free survival rates according to age groups

Year	Disease free survival			Overall survival		
	Age ≤ 35	Age > 35	P-value	Age ≤ 35	Age > 35	P-value
5	67.0%	77.3%	0.027	77.5%	85.2%	0.108
10	57.5%	69.8%		64.4%	69.9%	

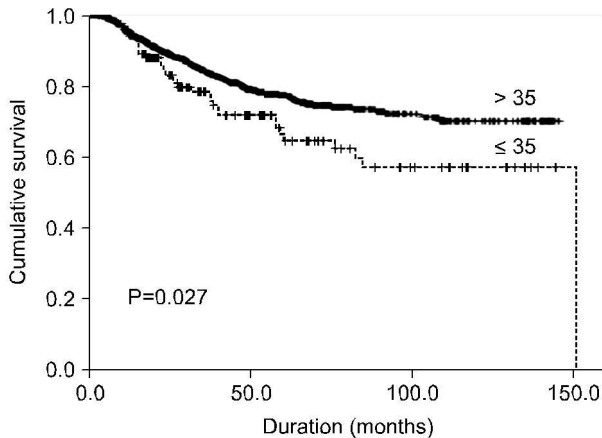


Fig. 1. Disease free survival curves according to age group.

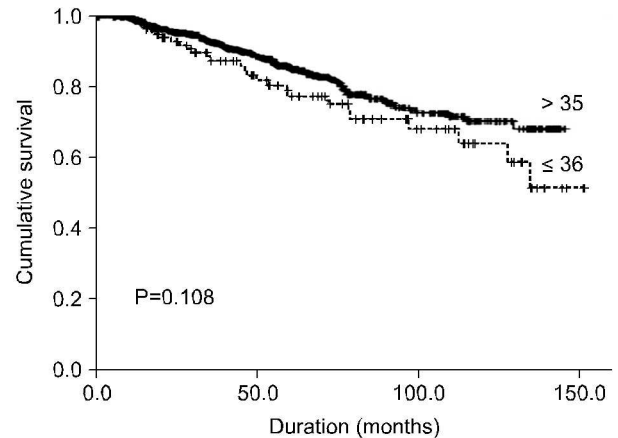


Fig. 2. Overall survival curves according to the age group.

2) 치료 방법의 특징 (Table 2)

수술 방법의 비교에서는 1군에서 유방 보존술이 26.0%, 2군에서는 16.0%로 젊은 연령군에서 유방 보존술이 더 많았으며 유방 변형 근치절제술을 포함한 유방 전 절제술은 1군이 69.9%, 2군이 82.3%로 나이가 많은 경우에 더 많았다 ($P=0.019$). 술 후 치료에 관한 기록이 명확하게 남아있는 환자들을 대상으로 보조적 치료를 분석한 결과 항암치료를 받은 경우는 1군이 101예(91.0%)이며 2군은 567예(81.8%)로 젊은 연령층에서 빈도가 더 많았다($P=0.014$). 보조적 호르몬 요법으로는 타목시펜을 사용하였으며 1군은 50예(66.7%)가 복용하였고, 2군은 547예(90.0%)가 복용하였다($P=0.000$). 이는 호르몬 수용체의 결과보다 더 많은 숫자에서 항호르몬 제제를 복용하였는데, 과거 기록에 호르몬 수용체의 결과와 관계없이 투여한 경우와, 호르몬 수용체 검사를 실시하지 않고 투여한 경우가 많아서 나타나는 현상이다.

3) 생존율

추적 기간 중앙값은 45.29개월(1~151개월)이며 사망한 경우가 138예(15.0%), 재발한 경우는 181예(19.7%)였다. 재발 부위는 국소 재발이 80예(44.2%)였으며 원격 장기로서는 뼈에서 41예(22.7%), 폐에서 17예(9.4%), 다발성 장기가 10예(5.5%)이며 그 외 뇌, 반대측 유방, 장간막 등이었다. 1군에서 5년, 10년 무병생존율은 67.0%, 57.5%이며, 2군의 무

Table 4. Stage adjusted 5 year-, 10 year- disease free survival rates according to age group ($P=0.018$)

Stage	Age ≤ 35		Age > 35	
	5 year	10 year	5 year	10 year
I	72.4%	72.4%	90.7%	90.7%
II	75.0%	64.1%	83.3%	76.1%
III	47.8%	32.4%	55.2%	43.2%

병 생존율은 각각 77.3%, 69.8%로 35세 이하 젊은 연령군에서 불량한 예후를 보였다($P=0.027$, Table 3, Fig. 1). 전체 생존율의 차이는 1군에서 5년 생존율이 77.5%, 2군 환자에서 85.2%를 보였으나 통계적인 의미는 없었다($P=0.108$, Table 3, Fig. 2). 5년 생존율을 병기에 따라 보정하였을 때 1기의 경우 1군은 72.4%, 2군은 90.7%를 보이며, 2기는 각각 75.0%, 83.3%, 3기는 각각 47.8%, 55.2%로 모든 병기에서 젊은 연령군이 더 나쁜 예후를 보였다($P=0.018$, Table 4, Fig. 3).

고 찰

유방암 환자의 발생 빈도는 국가와 민족에 따라 많은 차이를 보이며 이에 따라 젊은 연령이 차지하는 빈도도 매우 다양하다. 미국, 유럽에서는 30대 유방암 환자는 약 4~6%

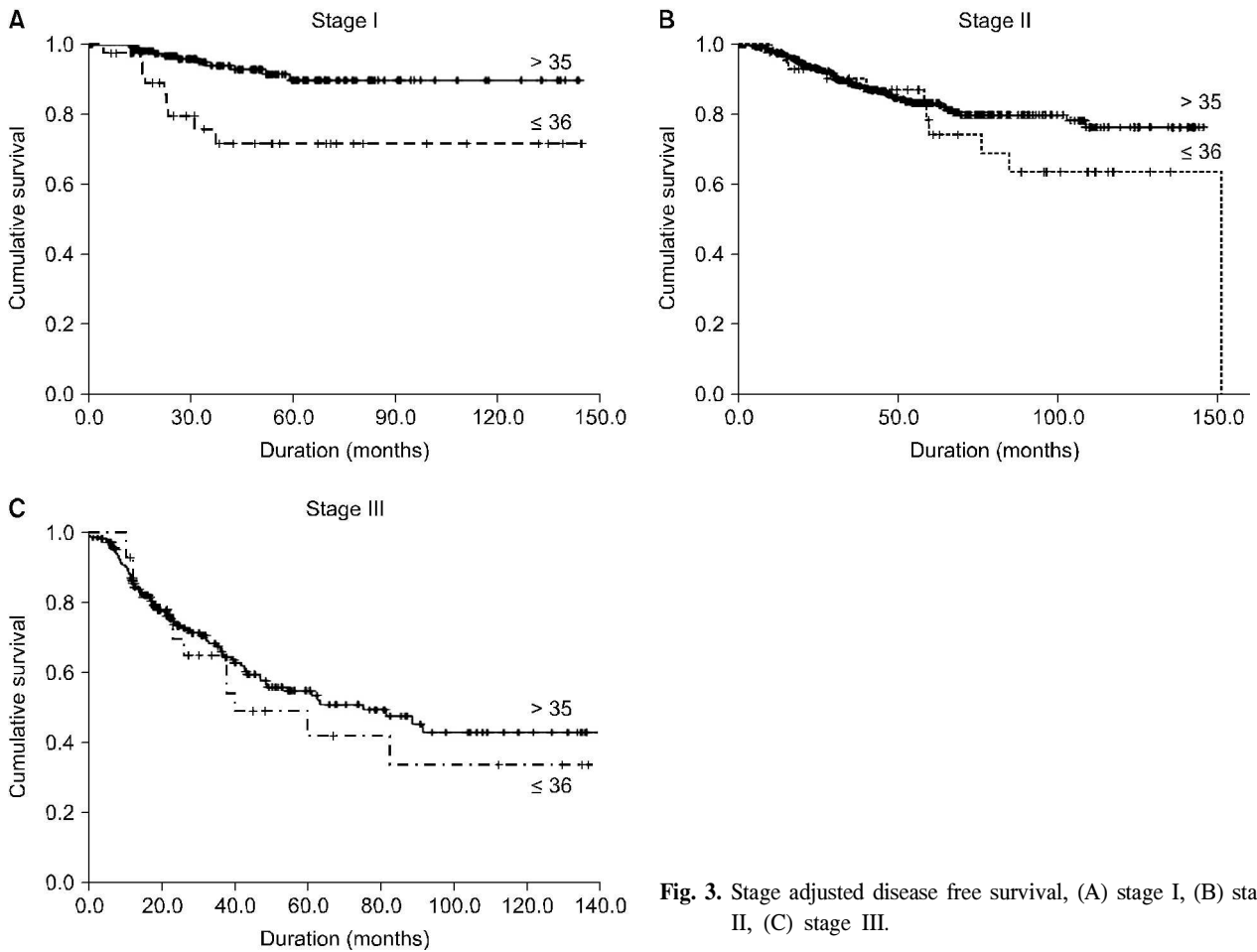


Fig. 3. Stage adjusted disease free survival, (A) stage I, (B) stage II, (C) stage III.

(3,7)로 유방암의 발생 빈도가 높은 것에 비해 낮은 분포를 차지하고 있다. 그러나 국내에서는 본 연구에서도 약 13.4%를 보여준 것과 같이 다른 보고에서도 약 13~17%(8,9)를 차지하여 상대적으로 젊은 연령의 환자가 많다. 같은 동양의 싱가포르에서도 약 12.6%로 보고하였으며(10) 신 등(11)은 단일 기관에서 4,063명의 환자를 분석한 결과 30대 유방암 환자가 24.2%를 차지하였다고 보고하였다.

35세 미만의 젊은 유방암 환자의 생존율에 대해서는 국내 보고에서도 매우 다양한 결과를 보여주고 있다. 민 등(8)은 35세 미만군에서 5년 전체 생존율과 무병 생존율이 각각 83.5%, 58.3%로 고령의 연령군에서는 각각 89.2%, 74.3%로 나타나 젊은 연령군에서 더 예후가 나쁘다고 하였다. 이를 TNM 병기로 나누었을 때 35세 미만의 젊은 연령군에서 1기 환자는 무병 생존율이 66.6%, 2기 59.8%, 3기는 22.8%로 매우 불량하였다. 김 등(9)은 5년 전체 생존율과 무병 생존율이 35세 이하 환자군에서 더 낮게 나왔지만 병기로 단변량 분석을 했을 때 1기, 2기 환자에서는 의미가 있는 차이를 보여주지 못했고, 3기 환자에서만 35세 이하 환자군이 나쁜 예후를 보였다. 그러나 김과 박(12)은 1기, 2기 유방암 환자에서 유방 보존술을 실시 후 10년 국소 재발률 및 전신

재발률이 35세 이하 군에서 높았다고 보고하였다. 본 연구에서도 35세 이하 군의 5년 무병 생존율은 67.0%였으나 고령의 경우는 77.3%로 의미 있는 차이를 보이며 특히 1기 환자에 있어서 35세 이하 환자군은 72.4%로 고령의 환자 90.4%에 비해 현저히 낮음을 알 수 있었다. 최근 2006년 한국 유방암학회에서 발표한 바에 따르면 한국 여성의 유방암 환자 50,000여 명의 생존율을 분석하였는데 35세 이하 환자의 5년 생존율은 83.2%이며 36세 이상 50세 미만의 환자는 90.1%로 나타났다. 병기에 따른 생존율 또한 젊은 연령에서 나쁜 결과를 보여주었으며(13) 이는 전국적인 유방암 등록 환자를 대상으로 분석하여 한국 여성의 유방암 예후를 대표한다고 할 수 있겠다.

외국 보고에서는 35세 미만 환자의 5년 생존율이 65~70%로 고령의 환자군이 약 80%인 것에 비해 낮았으며 5년 무병 생존율에서도 약 40~60%로 현저하게 낮았다.(2,3,10,14) Nixon 등(15)은 1기, 2기 유방암 환자에서 35세 이하 연령군의 종양의 특징 및 재발률, 생존율을 조사하여 젊은 연령군에서 10년 무병 생존율이 49%, 36세 이상 군에서는 63%를 보고하였다. 이들은 병리학적인 인자를 포함하여 다변량 분석 결과 젊은 연령군에서 재발률이 1.6배에 이르는 상대

위험도를 보고하였다. Gajdos 등(16)은 국소 재발률과 원격 전이율을 구분, 비교하여 35세 이하 환자군에서 더 높은 재발률을 보고하였다. Kroman 등(17)은 보조적인 항암요법을 받지 않는 저 위험군의 환자에서 연령인자가 더 강력하게 나쁜 예후를 보이므로 젊은 연령의 유방암 환자는 고위험군으로 간주하여 보조적 항암 치료를 고려해야 한다고 주장하였다.

이 등(18)과 Crowe 등(19)은 생존율과 무병 기간의 차이가 없음을 발표하고, (18,19) 이들은 연령 자체가 나쁜 예후를 보이는 것이 아니라 다른 불량한 예후 인자가 젊은 연령군에서 단지 많을 뿐이라고 주장하였다. 즉 고령의 환자보다 림프절 전이가 많거나 호르몬 수용체의 발현율이 낮으며(4,14,19) 종양의 분화도가 나쁘고, (20) p53, Ki 67발현이 많다(21,22)고 하였다. 본 연구에서는 p53의 경우 양 군에서 차이를 보이지 않았지만, c-erbB-2 발현은 오히려 고령군에서 65.1%를 보인 반면 젊은 연령군은 51.6%로 더 적었다. 호르몬 수용체의 상태 또한 젊은 연령군과 고령군에서 차이를 보이지 않았다.

본 연구의 국소 재발은 유방 보존술 후 유방 내 재발뿐 아니라 유방 전절제 후의 쇄골 상부 림프절, 액와 림프절과 흉벽을 모두 포함하여 80예가 있었다. Kim 등(23)은 유방 보존술 후에 8년간 추적 조사하여 35세 이하 환자군이 국소 재발이 더 많은 것을 보고하였으나 생존율의 차이는 없었다. Zhou와 Recht(24)는 초기 유방암에서 수술 방법과는 관계없이 젊은 연령에서 불량한 예후를 보였으며 유방 보존술의 경우 국소 재발률의 빈도가 젊은 연령에서 많았다. 그러나 유방 전절제술이 유방 보존술보다 생존율의 우월한 결과를 가져오지는 않으므로, 젊은 연령 인자가 유방 보존술의 금기증이 될 수 없으며 충분한 수술 변연을 확보하는 것이 국소 재발을 줄이는 데 중요하다고 하였다.

결 론

35세 이하의 젊은 유방암 환자는 본 기관의 전체 유방암 환자의 약 13.4%를 차지하였다. 병리학적인 예후인자로 종양의 크기, 전이된 액와 림프절의 개수, 호르몬 수용체의 발현 유무의 분포를 비교하였을 때 35세 이하군과 36세 이상군에서 차이를 보이지 않았으나 병기별 분류에서 1기 환자가 35세 이하 군에서 더 많은 분포를 보였다. 무병 생존율은 35세 이하 군에서 더 불량한 결과를 보이며, 전체 생존율은 숫자적으로 차이는 있었으나 통계적 의미는 없었다. 무병 생존율을 병기에 따라 보정하였을 때 1기 환자에서 특히 무병 생존율에 차이가 많아 초기에 진단 받은 경우에도 젊은 연령의 환자는 좀 더 적극적인 보조적 치료 및 추적 관찰이 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) The Korean Breast Cancer Society. The Breast. 2nd ed. Seoul: Ilchokak; 2005.
- 2) Yildirim E, DalgC T, Berberoglu U. Prognostic significance of young age in breast cancer. J Surg Oncol 2000;74:267-72.
- 3) 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.
- 4) Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? J Surg Res 2003;113:109-13.
- 5) Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patient with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis, The M. D. Anderson cancer center experience. Cancer 2001;92:2523-8.
- 6) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, ThUrlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005;16:1569-83.
- 7) Grosclaude P, Colonna M, Helelin G, Tretarre B, Arveux P, Lesec'h JM, et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. Breast Cancer Res Treat 2001;70:137-43.
- 8) Min YK, Kim JH, Cho SJ, Kim NR, Koo BH, Hwang JW, et al. Clinical characteristics and prognosis of young age (35 year old or younger) onset breast cancer. J Korean Surg Soc 2001;60:612-7.
- 9) Kim SW, Kim HJ, Chung KW, Noh DW, Youn YK, Oh SK, et al. The investigation of an age as a prognostic factor of breast cancer. J Korean Surg Soc 2003;64:20-7.
- 10) Foo CS, Su D, Chong CK, Chng HC, Tay KH, Low SC, et al. Breast cancer in young Asian women: study on survival. ANZ J Surg 2005;75:566-72.
- 11) Shin HJ, Han WS, Kim SW, Hwang KT, Hwang SE, Lee JE, et al. Postoperative survival and prognostic factors in breast cancer: a single center analysis of 4,063 cases. Korean J Breast Cancer 2006;9:55-60.
- 12) Kim SW, Park BW. The impact of patient age upon locoregional and systemic failures after breast conservation therapy: comparison of the results from the groups above and below 35 years. J Korean Surg Soc 2001;60:23-8.
- 13) 2006 Annual Meeting of Korean Breast Cancer Society. Korean J Breast Cancer supplement 1 2006;9:82-90.
- 14) Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The national cancer data base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. Cancer 1996;78:1838-43.
- 15) 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 patients with stage I

- or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.
- 16) Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000;190:523-9.
- 17) Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors in fluencing the effect of age on prognosis in breast cancer; population based study. *BMJ* 2000;320:474-9.
- 18) Lee SD, Park HL, Nam SJ, Yang JH, Ko YH. Breast cancer in third decade - does it really have a poor prognosis? *J Koean Surg Soc* 2001;60:36-40.
- 19) Crowe JP, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Age does not predict breast cancer outcome. *Arch Surg* 1994;129:483-8.
- 20) Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *The Breast* 2003;12:247-50.
- 21) 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.
- 22) Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13:273-9.
- 23) Kim SH, Simkovich-Heerdt A, Tran KN, Maclean B, Borgen PI. Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 1998;187:1-8.
- 24) Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:1264-74.