

10개 이상 액와 림프절 전이를 보인 유방암 환자의 예후

계명대학교 의과대학 외과학교실

김인환 · 강선희

Prognosis of Breast Cancer Patients with Ten or More Positive Lymph Nodes

In Whan Kim, M.D., Sun Hee Kang, M.D.

Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The most important prognostic factor in patients with operable breast cancer is lymph node involvement. The 6th edition of AJCC categorizes metastasis to more than 10 nodes as N3, or stage IIIc. Such patients have a high risk of recurrence and death. The purpose of this study was to evaluate the prognosis of these N3 patients.

Methods: Between 1991 and 2004, 141 patients with 10 or more positive lymph nodes were treated at our institution, and we retrospectively reviewed their medical records. We analyzed patient age, tumor size, number of metastatic lymph nodes, hormone receptor status, C-erb-B2 status, and treatment modality. Survival was calculated using the Kaplan-Meier method on SPSS 12.0 software.

Results: The median follow-up duration was 55.0 months (range 3~182 months); 78 patients had recurrence, and 44 patients died. The 5-year disease-free survival and 5-year overall survival rates were 49.4% and 64.6%, respectively. The only prognostic factor for disease-free survival was tumor size. In patients with tumors less than 2 cm in size, the 5-year disease-free survival was 68.9%, while the 5-year disease-free survival was 27.7% in patients with tumors larger than 5 cm. Hormonal receptor status, C-erb-B2 status, number of metastatic lymph nodes, and treatment modality were statistically insignificant in predicting disease-free survival. None of these factors was significant for predicting overall survival, either.

Conclusion: The 5-year disease-free survival rate was 49.4%, and it was influenced only by tumor size. Adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy were not independent factors predicting survival. Early breast tumor detection is important in N3 breast cancer patients. (J Korean Surg Soc 2008;75:240-244)

Key Words: Breast cancer, Axillary node metastasis, Prognosis

중심 단어: 유방암, 액와 림프절 전이, 예후

서 론

우리나라의 유방암 발병 빈도는 서구의 여러 나라와 비교해보았을 때 아직은 낮은 발병률을 보고하고 있지만, 그

책임저자: 강선희, 대구시 중구 동산동 194번지
☎ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-8027, Fax: 053-250-7322
E-mail: shkang9002@dsmc.or.kr

접수일 : 2008년 3월 31일, 게재승인일 : 2008년 6월 16일
본문의 요지는 2007년 외과 춘계학술대회에서 구연 발표하였음.

증가 속도는 매우 빠르다. 이는 국가적 차원의 홍보와 검진의 대중화로 증상이 없으나 병원을 찾아오는 경우가 많아 집에 따라 상피내암 및 조기 유방암의 발견 빈도가 증가함으로써 나타나는 결과이다.(1) 그러나 한국 유방암 등록 사업에 따르면 3기 이상의 진행성 유방암은 여전히 전체 유방암 환자의 10% 이상을 차지하고 있으며 이들의 예후는 조기 유방암과 비교해 볼 때 매우 불량하다.(2) 재발률에 대해서 보고한 바에 따르면 1기 환자의 5년 내 재발률은 7.4%이나 3기는 52.0%로 나타나며 특히 진행성 유방암이라 하더라도 종양의 크기가 큰 경우보다는 전이된 액와 림프절 수

가 많으면 많을수록 재발률이 높고 생존율이 짧다.(3,4) 2003년부터 적용된 개정 AJCC (American Joint Committee on Cancer)에서는(5) N 병기를 전이된 액와 림프절 개수, 쇄골 상부 림프절, 쇄골 하부 림프절, 내유 림프절의 전이 유무 등에 따라 분류하고, 3기 유방암을 IIIa, IIIb, IIIc로 세분하였다. 특히 액와 림프절에 10개 이상 전이가 된 경우를 N3라 정의하고 종양의 크기, 피부 침범 상태 등과는 관계없이 IIIc로 분류하였다.(5) 국내 보고에 따르면 이들의 5년 무병 생존율은 약 20~30%로 거의 대부분의 환자가 5년 이내 재발을 겪게 된다.(6,7)

이에 본 연구는 단일 기관에서 장기 추적한 10개 이상 액와 림프절 전이를 보인 유방암 환자의 예후에 대해 고찰하고 이들의 생존율에 영향을 미치는 인자들을 알아보하고자 한다.

방 법

1991년부터 2004년까지 본 기관에서 유방암으로 수술을 시행하고 박리된 액와 림프절 수가 10개 이상인 환자들 중 병리기록상 10개 이상 림프절 전이를 보인 141명을 대상으로 의무기록 및 병리기록을 후향적 분석하였다. 재발의 진단은 이학적 검사, 영상의학적 결과, 조직검사 등을 기준으로 국소 및 구역 재발과 원격전이 모두를 포함하였다. 무병 기간은 수술 날짜로부터 재발을 진단한 날짜 또는 마지막 방문까지를 측정하였고 재발의 증거없이 유방암이 아닌 다른 이유로 사망한 경우는 무병 생존자로 간주하였다. 전체 생존율은 수술 날짜로부터 사망날짜 또는 마지막 방문일까지를 측정하였다. 분석에 포함된 예후 인자로서는 연령, 종양의 크기, 호르몬 수용체의 상태, C-erbB-2 상태, 보조적 화학 치료 방법, 술 후 방사선치료 유무 등이며 전이된 액와 림프절의 개수는 10개에서 20개 사이, 20개 이상으로 나누어 분석하였다. 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체는 면역조직화학법을 사용하여 핵 염색이 10% 이상일 때 양성으로 판단하였으며 10% 이하이거나 세포질 염색의 경우는 음성으로 판단하였다. C-erbB-2 또한 면역조직화학법을 이용하여 세포막 염색이 10% 이상인 경우 양성으로 판정하였다.

통계적 처리는 SPSS 12.0을 사용하여 Kaplan-Meier 방법과 log rank test로 검증하였다.

결 과

1) 임상적 특성(Table 1)

대상 환자들의 평균 연령은 49.5세로서 35세 이하는 17예(12.1%), 36세 이상은 124예(87.9%)였다. 종양의 크기는 병리학적 크기를 기준으로 2 cm 이하, 2 cm에서 5 cm, 5 cm 이상으로 나누어 각각 29예(20.6%), 93예(66.0%), 18예(12.8%)였고, 전이된 림프절 수가 10개에서 19개 사이가 102예(72.3%)이며, 20개 이상 보인 경우도 39예(27.7%) 있었다. 133예에서 유방 변형 근치 절제술을 실시하였고 단지 8예만이 유방 보존술이 가능하였다. 호르몬 수용체 양성을 보인 경우는 49예(38.6%), 음성을 보인 경우는 78예(61.4%)였다. C-erbB-2 과발현은 면역조직화학법으로 검사하여, 양성인 경우가 54예(54%)이며, 음성을 보인 경우는 29예(34.9%)였다. 보조적 항암제 치료로 CMF (Cyclophosphamide, Metho-

Table 1. Clinical characteristics of patients

Characteristics	No. of patients (%)
Age (years)	n=141
≤35	17 (12.1)
>36	124 (87.9)
Size of primary tumor (cm)	n=140
≤2.0	29 (20.6)
2.1~5.0	93 (66.0)
>5.0	18 (12.8)
No. of positive lymph node	n=141
10~19	102 (72.3)
≥20	39 (27.7)
Operation	n=141
Mastectomy	133 (94.3)
Breast conservation	8 (5.7)
Hormonal receptor status	n=127
Positive (ER &/or PR)	49 (38.6)
Negative (ER & PR)	78 (61.4)
C-erbB-2 status	n=83
Positive	54 (65.1)
Negative	29 (34.9)
Adjuvant chemotherapy	n=134
None	6 (4.5)
CMF*	68 (50.7)
Anthracyclin/Taxan	60 (44.8)
Radiotherapy	
Yes	74 (52.5)
No	67 (47.5)

*CMF = Cyclophosphamide, Methotrexate, 5 FU.

Table 2. Univariate analysis of survival

Factors	5-year disease free survival			5-year overall survival		
	n	%	P-value	n	%	P-value
Age (years)						
≤35	17	41.1	0.676	17	52.9	0.851
>36	122	45.9		123	70.7	
Size of primary tumor (cm)						
≤2.0	29	68.9	0.026	29	82.7	0.436
2.1~5.0	91	40.6		92	65.2	
>5.0	18	27.7		18	61.1	
No. of positive LNs						
10~19	100	44.0	0.885	101	67.3	0.804
≥20	39	48.7		39	71.7	
Hormonal receptor status						
Positive (ER &/or PR)	47	43.5	0.255	47	67.9	0.201
Negative (ER & PR)	78	44.6		78	66.6	
C-erbB-2 status						
Positive	54	46.3	0.204	54	74.0	0.655
Negative	27	62.9		29	79.3	
Adjuvant chemotherapy						
CMF*	68	38.2	0.256	68	63.2	0.647
Anthracyclin/Taxan	60	58.3		60	80.0	
Radiotherapy						
Yes	74	40.1	0.207	74	55.7	0.365
No	65	38.3		66	52.7	

*CMF = Cyclophosphamide, Methotrexate, 5 FU.

trexate, 5-FU)를 받은 경우가 68예(50.7%)이며, anthracyclin 또는 taxane 제제를 받은 경우가 60예(44.8%)였다. 술 후 방사선치료를 시행한 경우는 74예(52.5%) 시행하지 않은 경우가 67예(47.5%)였다.

2) 생존율 및 예후인자(Table 2)

추적 기간의 중앙값은 55.0개월(3~182개월)이며, 재발된 경우가 78명(55.3%), 사망한 경우는 44명(31.2%)이었다. 무병 생존 기간의 중앙값은 24.2개월이며 국소 및 구역 재발이 36예(46.2%)로 가장 많았고 전신 전이는 뼈, 폐, 간, 뇌순이었다. 5년 무병 생존율은 49.4%, 5년 전체 생존율은 64.6%였다.

생존율 분석에서 무병 생존율에 영향을 주는 인자는 종양의 크기로서 2 cm 이하 크기를 보인 경우 5년 무병 생존율이 68.9%였으나 5 cm 이상인 경우는 27.7%에 불과하였다(P=0.026)(Fig. 1). 그러나 전체 생존율 분석에서는 종양의 크기는 통계적 의미가 없었으며(Fig. 2) 그 외 전이된 림프

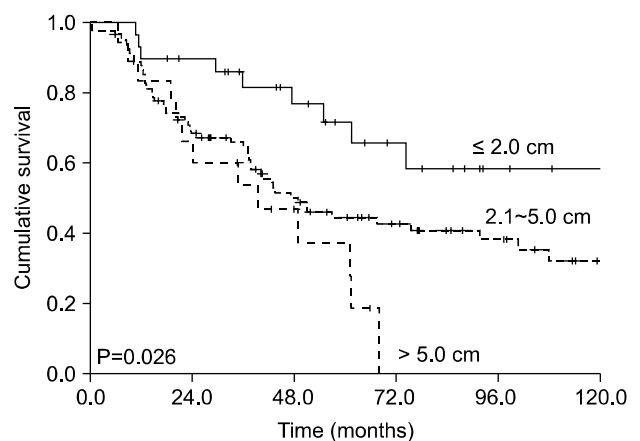


Fig. 1. Disease free survival curve according to tumor size.

절의 개수, 호르몬 수용체의 상태, C-erbB-2의 상태, 보조적 화학 치료 방법, 술 후 방사선치료 유무 등은 무병 생존율 및 전체 생존율에 영향을 주지 않았다.

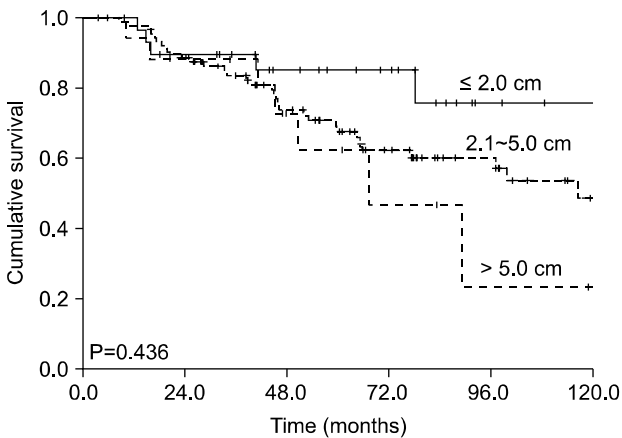


Fig. 2. Overall survival curve according to tumor size.

고찰

2002년 개정 발표된 AJCC 병기는 이전 분류와는 많은 차이를 보여주고 있는데, 특히 N 병기에 있어서 감시림프절의 개념을 도입하고, 전이된 액와 림프절의 개수에 따라 N 병기를 나누었으며, 쇄골 상부 림프절 전이를 N3로 분류한 점 등이다. 특히 10개 이상 액와 림프절 전이를 보인 경우 T 병기와는 상관없이 IIIc로 분류하였다.(5) 이러한 III기 이상의 국소 진행성 유방암의 표준 치료는 수술 전 항암요법으로 병기를 하향시킨 후 원발 부위를 수술하고 이후 보조적인 요법으로 항암제 치료 및 방사선 치료를 하는 것이다.(8-10) 몇몇 연구자들은 림프절 전이가 많은 고위험군 환자들을 대상으로 고용량 항암제 주사 및 줄기세포 자가 수혈, 또는 항암제의 투여 방법, 주기 등의 변화로 표준 항암요법과 비교를 통해 생존율의 향상을 시도하였으나 그 결과는 독성의 증가만을 보이고 생존율의 이익은 보여주지 못하였다.(11-14)

한국 유방암 학회에서 발표한 생존율 분석에 따르면 림프절 전이가 없는 I기 유방암 환자의 경우 5년 생존율은 96%에 이르며 IIa 환자의 경우도 93%에 달한다. 그러나 III기 유방암 환자에서 IIIa는 70.0%, IIIb는 52.6%로 현격한 차이를 보여 주었다. 이들을 병기와 상관없이 림프절 전이가 없는 군, 1~3개, 4~9개, 10개 이상 전이를 보인 군으로 나누어 생존율을 측정하였을 때 각각 95.7%, 88.7%, 78.5%, 57.6%로 전이된 액와 림프절 숫자가 많을수록 예후는 불량하였다.(2) 외국의 보고에 따르면 10개 이상 림프절 전이된 유방암 환자의 5년 생존율은 약 47~55%이며, 20개 이상 전이된 환자의 경우는 약 39%이다.(15)

Montero 등(16)은 1953년에서 1998년까지 환자를 대상으로 후향적 분석하여 140개월의 장기 추적 결과를 보고하였는데, 10개에서 19개까지 전이된 환자 20개 이상 전이를 보인 환자의 무병 생존율과 전체 생존율을 비교하여 20개 이상의 전이를 보인 환자군에서 1.4배 더 불량한 예후를 보여주었다. 이들의 결과에서 무병 생존율 및 전체 생존율에 미치는 다른 영향인자로서는 종양의 크기였으며 5.0 cm 크기 이상의 경우 2.0 cm 이하인 환자에 비해 약 1.7배의 나쁜 예후를 보여 주었다

Duraker 등(17)은 Stage IIIc에서 T4 환자의 군과 T1, T2, T3군의 무병 생존율을 관찰한 결과 피부를 침범하지 않은 T1, 2, 3N3M0군은 5년 무병 생존율이 35%인 반면 T4N3M0의 경우는 12%에 불과하였다. 이들은 또 전이된 액와 림프절의 수를 10~15개와 16개 이상의 두 군으로 나누어 무병 생존율을 비교 하였는데 16개 이상인 군에서 더 나쁜 예후를 보여 주어, 같은 IIIc병기 내에서도 전이된 림프절의 숫자가 많은 경우와 피부를 침범한 T4의 경우에는 치료의 전략을 다르게 해야 한다고 주장하였다. 국내 보고들 중 Bu 등(18)은 이와 유사한 결과를 발표하였는데 10개 이상 전이를 보인 환자를 대상으로 다변량 분석을 통해 재발률에 영향을 주는 인자는 T 병기뿐이라고 보고하였다.

본 연구에서 종양의 크기가 2.0 cm 이하에서는 5년 무병 생존율이 68.9%이며 5.0 cm 이상의 경우는 27.7%로 매우 불량하였으나, 10개에서 19개 전이를 보인 군과 20개 이상 전이를 보인 환자에서 생존율의 차이는 없었다.

호르몬 수용체의 유무는 예후 인자로서의 역할보다는 항호르몬 치료의 예측인자로서의 중요성을 띠고 있으나 Bu 등(18)의 보고에 따르면 10개 이상 액와 림프절 전이를 보인 환자군에서 호르몬 수용체가 있는 경우 생존율이 더 좋았다. Walker 등(19)도 호르몬 수용체 발현이 있는 군에서 생존기간의 중앙값이 121개월, 호르몬 수용체가 없는 경우는 46개월에 불과하였다. 그러나 Montero 등(16)은 호르몬 수용체의 상태는 무병 생존율 및 전체 생존율에 영향을 주지 않으며 Buzdar 등(15)도 같은 결론을 내렸다. 본 연구에서도 호르몬 수용체는 예후인자로서 가치는 없었다.

수술 후 보조적인 방사선 치료는 유방 보존술을 시행한 경우뿐만 아니라 유방 변형근치절제술 후 4개 이상 액와 림프절 전이를 보인 경우 국소 재발률을 낮춘다는 보고 이후로 현재 본원에서도 1999년 이후 환자들에서 유방 전절제 후 보조적인 방사선 치료를 권유하고 있다. 본 연구 대상에서 1999년 이전의 환자들은 방사선 치료를 하지 않았으

므로 대상 환자의 약 52.2%만이 방사선 치료를 실시하였으며 이들을 방사선 치료를 받지 않은 환자군과 비교하였을 때 무병 생존율에 영향을 주지는 않았다.

결 론

본 연구에서 10개 이상 액와 림프절 전이를 보인 유방암 환자의 5년 무병 생존율은 49.4%, 5년 전체 생존율은 64.6%로 림프절 전이가 없는 군에 비해 현격히 감소하며, 생존율에 관여하는 예후인자는 종양의 크기뿐이었다. 즉, 호르몬 수용체 상태, C-erbB-2 상태, 보조적 화학치료 방법과는 연관이 없으며, 술 후 방사선치료 유무 또한 예후에 영향을 주지 않았다. 따라서 N3 병기의 유방암 환자에서 생존율을 높일 수 있는 방법은 종양의 크기가 좀 더 작을 때 치료하는 것만이 예후를 좋게 할 수 있다고 볼 때, 조기 발견의 중요성이 더욱 강조되어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Ahn SH, Yoo KY. The Korean Breast Cancer Society. Chronological changes of clinical characteristics in 31,115 new breast cancer patients among Koreans during 1996~2004. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99:209-14.
- 2) Ahn SH. Survival analysis of Korea breast cancer patients. 2006 Annual Meeting of Korean Breast Cancer Society. *Korean J Breast Cancer* 2006;9(Supple 1):82-90.
- 3) Son BH, Ahn SH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, et al. The recurrence rate, risk factors and recurrence patterns after surgery in 3,700 patients with operable breast cancer. *Korean J Breast Cancer* 2006;9:134-44.
- 4) Kang SH, Chung KY, Kim YS. Analysis of survival rate and prognostic factors of 989 patients with breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2004;66:454-61.
- 5) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Pritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.
- 6) Chung HJ, Lee YH. The prognosis of breast cancer with more than 10 positive nodes. *J Korean Surg Soc* 1997;53:185-91.
- 7) Kim JR, Chang ES. Clinical study of breast cancer patients with more than 10 positive axillary lymph nodes. *J Korean Surg Soc* 2000;59:470-7.
- 8) Britio RA, Balero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, et al. Long term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastasis: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2001;19:628-33.
- 9) Cance WG, Carey LA, Calvo BF, Sartor C, Sawyer L, Moore DT, et al. Long term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma. *Ann Surg* 2002;236:295-303.
- 10) Yadav BS, Sharma SC, Singh R, Singh G. Patterns of relapse in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2007;3:75-80.
- 11) Hanrahan EO, Broglio K, Frye D, Buzdar SU, Theriault RL, Valero V, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma: follow-up at 12 years. *Cancer* 2006;106:2327-36.
- 12) Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:17-26.
- 13) Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:226-33.
- 14) Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Bassler R. High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systemic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33:325-37.
- 15) Buzdar AU, Kau SW, Hortobagyi GN, Ames FC, Holmes FA, Fraschini G, et al. Clinical course of patients with breast cancer with ten or more positive nodes who were treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy. *Cancer* 1992;69:448-52.
- 16) Montero AJ, Rouzier R, Lluch A, Theriault RL, Buzdar AU, Delaloge S, et al. The natural history of breast carcinoma in patients with ≥ 10 metastatic axillary lymph nodes before and after the advent of adjuvant therapy. A multiinstitutional retrospective study. *Cancer* 2005;104:229-35.
- 17) Duraker N, Caynak ZC, Bati B. Is there any prognostically different subgroup among patients with stage IIIC (AnyTN3M0) breast carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2008;15:430-7.
- 18) Bu DS, Paik NS, Moon NM, Kim MS, Yang KM, Noh WC. The prognosis of breast cancer patients with 10 or more positive axillary lymph nodes. *Korean J Breast Cancer* 2006;9:127-33.
- 19) Walker MJ, Osborne MD, Young DC, Schneebaum S, LaValle GJ, Farrar WB. The natural history of breast cancer with more than 10 positive nodes. *Am J Surg* 1995;169:575-9.