Clinicopathologic Factors Affecting Actual 5-year Survival Rate of Invasive Ductal Carcinoma: a Single-center Analysis of 365 Patients

침윤성 유관암에 있어 실제 5년 생존율에 관여하는 임상병리학적 인자: 365명을 대상으로 한 단일 기관 연구

Department of Surgery, Breast Clinic, Pusan National University Hospital, College of Medicine, Busan, Republic of Korea,
Department of Surgery, Pusan National University Yangsan Hospital²

Chan-Ik Park, JeeYeon Lee, SangHwa Ko, ChangIn Choi, SangHyup Lee², Hyung-il Seo, YoungTae Bae

부산대학교 의학전문대학원 외과학교실, 유방클리닉 박찬익, 이지연, 고상화, 최창인, 서형일, 배영태, 양산부산대학교병원 외과학교실 이상협

초 록

목적 : 본 연구의 목적은 침윤성 유관암에 있어 실제 5년 생존율에 관여하는 임상병리학적 인자를 밝히는 것이다.

대상과 방법 : 1999년 1월부터 2003년 12월까지 XX대학교병원 외과에서 침윤성 유관암으로 진단되어 수술을 시행받은 365명의 여성 환자를 대상으로 실제 5년 생존율 및 임상병리학적인자에 대해 단변량 및 다변량 분석을 시행하였다.

결과 : 환자들의 평균 나이는 47.6세, 평균 추적관찰 기간은 62.8개월, 실제 5년 생존율은 89.3% 였다. 단변량 분석에서 유방암의 실제 5년 생존율에 영향을 미치는 인자는 술전 CA 15-3 수치($p=0.0211$), 종양의 크기($p<0.0000$), 액와 림프절 전이($p<0.0000$), 종양의 병기($p<0.0000$), 혈관림프계 침윤($p=0.0004$)과 신경주위 침윤($p=0.0192$), PR 양성($p=0.0457$), HER2/neu 양성($p=0.0179$), 유방보존술($p<0.0000$), 수혈($p=0.0002$), 수술 전, 후의 항암치료($p<0.0000$), 호르몬 치료($p=0.0380$) 등으로 나타났다. 하지만 다변량 분석에서는 종양의 병기와 수술 후 항암치료만이 유의한 인자로 나타났다.

결론 : 종양의 병기와 수술 후 항암치료 여부가 침윤성 유관암에 있어 실제 5년 생존율에 관여하는 인자로 나타났다. 종양의 병기는 달라질 수 없지만, 수술 후 항암치료는 약제의 다양한 조합으로서 달라질 수 있으므로 유방암의 임상병리학적 특성에 따라 신중하게 선택되어야 하겠다.

중심단어 : 침윤성 유관암, 임상병리학적 인자, 실제 5년 생존율

책임저자 : 배영태

602-739, 부산 서구 구덕로 179 부산대학교병원 외과

Tel: 051-240-7238 Fax: 051-247-1365 E-mail: bytae@pusan.ac.kr

접수일 : 2011년 9월 23일 ; 게재승인일 : 2011년 10월 20일

서 론

유방암으로 진단받은 환자들은 대상으로 종양의 임상학적 특성이 체계적으로 분류된 이래 유방암의 생존율에 영향을 주는 인자들은 많은 임상 연구를 통해 조금씩 밝혀져 왔다.^① 유방암의 생존율에 관여하는 요인으로는 발병 당시의 연령, 원발 종양의 크기, 액와부 림프절의 전이 유무, 원격 전이 유무, 혈관 침윤 유무, 림프관 침윤 유무, 종양의 핵 등급과 조직학적 등급이외에도 에스트로겐 수용체(ER)의 발현 유무, 프로게스테론 수용체(PR) 발현 유무, p53, HER2/neu 발현 유무, Ki-67의 비율 등 다양한 인자들이 알려져 있지만,^{②-⑤} 침윤성 유관암의 생존율에 영향을 주는 임상병리학적 인자들을 구체적으로 분석한 문헌은 그리 많지 않다.

저자들은 단일 기관에서 수술을 시행받은 침윤성 유관암 환자들을 대상으로 이들의 임상병리학적 인자들을 환자 관련 인자, 종양 관련 인자, 치료 관련 인자로 나누어 조사하고, 환자들을 추적 관찰함으로써 침윤성 유관암의 실제 5년 생존율에 영향을 미치는 임상병리학적 인자들을 규명하고자 하였다.

대상과 방법

1999년 1월부터 2003년 12월까지 XX대학교병원 외과에서 침윤성 유관암으로 진단되어 수술을 시행받은 365명의 환자를 5년간 추적 관찰함으로써 생존율을 분석하였다. 또한 추적 관찰 기간 동안의 의무기록지와 영상기록 판독지를 근거로 이들의 임상병리학적 인자들을 환자 관련 인자, 종양 관련 인자, 치료 관련 인자로 나누어 후향적으로 조사하였다. 수술 후 5년 이내 추적 관찰이 소실되었거나 진단 당시 원격 장기의 전이가 확인된 경우는 대상에서 제외하였으며, 호르몬 치료를 시행하는 경우 5년 이내 약제의 중단이 발생한 경우도 대상에서 제외하였다. 사망은 통계청 자료를 근거로 5년 이상 추적 관찰이 이루어진 환자들 중에서 유방암으로

사망한 환자만을 포함하였다.

환자 관련 인자

발병 연령, 유방암의 가족력, 폐경 유무, 호르몬 대체요법의 과거력 등이 포함되었으며, 자료 수집은 의무 기록에 포함되어 있는 설문지를 근거로 시행되었다. 발병 당시의 연령은 35세를 기준으로 두 군으로 나누었으며, 유방암의 가족력, 폐경, 호르몬 대체요법의 과거력 등은 유무에 따라 두 군으로 나누어 비교하였다.

종양 관련 인자

수술 전 채취된 혈액 검사를 통하여 CA 15-3 수치를 측정하였다. 최종 병리조직검사 결과지와 수술 전 영상 검사 등을 통하여 종양의 크기, 액와부 림프절 전이, 원격 전이를 판단하였으며, AJCC 7 판에 근거하여 종양의 병기를 분류하였다. 종양의 핵 등급은 0부터 3까지 4단계로 나누어 비교하였고, 조직학적 등급은 고분화(well differentiated), 중간분화(moderately differentiated), 저분화(poorly differentiated)의 세 군으로 나누어 분석하였다. ER, PR, p53, HER2/neu는 모두 0부터 3까지 4단계로 나누어 조사하였으며, ER, PR, p53은 2+ 이상, HER2/neu는 3+ 이상인 경우를 양성으로 분류하였다. 또한 ER, PR, HER2/neu가 모두 음성인 경우는 삼중 음성(triple negative) 유방암으로 정의하였다.

치료 관련 인자

유방암의 초기 진단은 가는바늘 흡인세포검사, 중심바늘 조직검사, 절제 생검의 세 가지 방법으로 시행되었으며, 수술 방법은 변형 근치 유방절제술과 유방보존술로 분류하여 비교하였다. 수술 시간은 180분을 기준으로 두 군으로 분류하였으며, 수술 후의 합병증에 대해서는 발생 유무에 따라 구분하였다. 수술 전 1일부터 수술 후 3일까지 수혈의 시행 여부와 수술 전, 후의 항암 화학요법의 시행 여부에 대해서도 조사하였다. 항암치료 약제는 수술 전과 후에 관계 없이 I, II기 유방암에는 Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-FU의 조합으로 6번의 항암치료가 시행되었으며, III기 이상의 유방암에는 Cyclophosphamide와 Doxorubicin의 약제 조합으로 4번의 치료가 시행되었다. 수술 전 항암치료가 시행된 경우 항암치료의 반응도는 수술 당시 제거된 원발 병리조직에서 확인되는 종양 세포의 변형 정도와 핵변성 등을 근거로 판단하였으며, 완전 관해, 부분 관해, 안정 병변, 진행 병변으로 나누어 조사하였다. 이들 중 완전 관해와 진행 병변은 없는 것으로 확인되었으며, 부분 관해는 술전 항암치료에 반응

이 있는 것으로 간주하였고 안정 병변은 항암치료에 반응이 없는 것으로 간주하였다. 또한 수술 후 방사선 치료나 호르몬 치료는 시행 여부에 따라 두 군으로 나누어 조사하였으며, 방사선 치료는 전체 유방과 종양 기저부를 합하여 총 59.4Gy의 용량으로 시행하였다.

통계학적 분석

침윤성 유관암의 5년 생존율과 환자 관련 인자, 종양 관련인자, 치료 관련인자들 사이의 상관 관계를 규명하기 위하여 각각의 인자를 log rank 방법을 이용하여 분석하였고, 생존율에 영향을 미치는 인자들의 상대적 기여도를 평가하기 위하여 Cox regression 방법을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다. 모든 데이터의 생존 분석은 SPSS, version 12.0(SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 유의하다 정의하였다.

결 과

환자들의 평균 나이는 47.6세, 평균 추적관찰 기간은 62.8개월이었으며, 365명 중 326의 생존이 확인되어 실제 5년 생존율은 89.3%로 나타났다. 수술 전 영상 검사에서 추정된 종양의 평균 크기는 2.14cm 이었으며, 최종 병리조직 검사결과상 확진된 종양의 평균 크기는 2.04cm 였다. 액와부 림프절 전이는 평균 12.7개의 채취된 림프절 중에서 1.9개에서 확인되었다. 추적 관찰 기간 동안 국소 재발을 보인 환자는 62명(17.0%) 이었으며, 사망한 환자는 39명(10.7%)로 이들의 평균 추적관찰 기간은 34개월이었다(Table1).

Table 1. Clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma patients

Characteristics	No. of patients (%)
Actual 5-year survival rate	326/365 (89.3)
Age (yrs)	
mean	47.6
range	25-79
Survival follow-up periods (mo)	
mean	62.8
range	1-117
Preoperative tumor size (cm)	
mean	2.14
range	0.5-8.0
Pathologic tumor size (cm)	
mean	2.04
range	0.2-20
Axillary lymph nodes (No.)	
total sampled, mean	12.7
range	1-46
metastatic, mean	1.9
range	0-40
Local recurrence	62 (17.0)
Death	

환자 관련 인자 (Table2)

침윤성 유관암 진단 당시 연령을 35세를 기준으로 이하인 군과 초과인 군으로 나누어 분석한 결과 발병 당시의 연령은 실제 5년 생존율과 관련이 없는 것으로 확인되었다. 유방암의 가족력은 13명의 환자에서 확인되었으며, 이들의 5년 생존율은 75.5%로 그렇지 않은 군(88.9%)에 비하여 낮게 나타났지만 유의성은 보이지 않았다. 진단 당시 폐경이었던 80명의 실제 5년 생존율은 84.7%로 나타나 그렇지 않은 285명의 5년 생존율(89.4%)보다 낮은 것

으로 조사되었으나, 역시 5년 생존율에 유의한 영향을 주지는 못하는 것으로 나타났다. 유방암 진단 이전에 호르몬 대체요법의 시행 여부도 침윤성 유관암의 5년 생존율과는 무관한 것으로 확인되었다.

종양 관련 인자 (Table3)

침윤성 유관암 진단 당시 채취한 혈액에서 측정된 CA 15-3 수치는 정상범주로 간주되는 30 U/mL 이하인 경우가 346예였으며,

Table 2. Patient-related factors for actual 5-year survival rate in invasive ductal carcinoma

Variables		No. of case (%)	5-YSR* (%)	p-value
Age (yrs)	≤35	30 (8.2)	88.9	0.8289
	>35	335 (91.8)	88.4	
Family history of breast cancer	No	352 (96.4)	88.9	0.1439
	Yes	13 (3.6)	75.5	
Postmenopause state	No	285 (78.1)	89.4	0.3340
	Yes	80 (21.9)	84.7	
Hormone replacement therapy	No	339 (92.9)	87.9	0.2960
	Yes	26 (7.1)	96.0	

*5-year survival rate

Table 3. Tumor-related factors for actual 5-year survival rate in invasive ductal carcinoma

Variables		No. of case (%)	5-YSR* (%)	p-value
CA15-3 (U/mL)	≤30	346 (94.8)	89.3	0.0211
	>30	19 (5.2)	60.0	
Tumor size (cm) ≤2	256 (70.1)	93.0	<0.0000	
	>2, ≤5	92 (25.2)	85.3	
	>5	17 (4.7)	37.5	
Axillary lymph node metastasis	Negative	238 (65.2)	93.9	<0.0000
	Positive	127 (34.8)	78.6	
Stage	IA	149 (40.8)	96.4	<0.0000
	IB	2 (0.6)	95.2	
	IIA	113 (30.9)	93.8	
	IIB	33 (9.0)	80.9	
	IIIA	49 (13.4)	69.7	
	IIIB	2 (0.6)	50.0	
Nuclear grade	IIIC	17 (4.7)	58.2	0.6625
	0	97 (26.6)	66.7	
	1	30 (8.2)	85.4	
	2	169 (46.3)	88.6	
Histologic grade	3	69 (18.9)	84.3	0.4030
	0	120 (32.9)	75.0	
	1	36 (9.8)	94.4	
	2	143 (39.2)	88.4	
Lymphovascular invasion	3	66 (18.1)	82.5	0.0004
	Negative	277 (75.9)	91.7	
Perineural invasion	Positive	88 (24.1)	78.4	0.0192
	Negative	335 (91.8)	89.7	
Estrogen receptor	Positive	30 (8.2)	75.8	0.7681
	Negative	256 (70.1)	89.5	
Progesterone receptor	Positive	109 (29.9)	87.2	0.0457
	Negative	269 (73.7)	87.4	
p53	Positive	96 (26.3)	94.3	0.7377
	Negative	289 (79.2)	89.6	
HER2/neu	Positive	76 (20.8)	88.7	0.0179
	Negative	252 (69.0)	92.0	
Triple negative	Positive	113 (31.0)	83.5	0.2790
	No	325 (89.0)	89.9	
	Yes	40 (11.0)	84.0	

*5-year survival rate

이들의 실제 5년 생존율은 89.3%로 CA 15-3 수치가 30U/mL를 초과하는 19명(60.0%)에 비하여 유의하게 높은 것으로 확인되었다($p=0.0211$). 또한 종양의 크기가 크고 림프절 전이가 양성인 군에서 유의하게 생존율이 낮은 것을 확인할 수 있었다. 침윤성 유방암의 병기에 따른 생존율은 IA, IB의 경우 96.4%와 95.2%, IIA와 IIB에서는 각각 93.8%와 80.9%로 확인되었으며, IIIA, IIIB, IIIC에서는 각각 69.7%, 50.0%, 58.2%로 나타났다. 종양의 병기가 높을수록 생존율은 낮은 경향을 보였으며, 이는 통계학적으로 유의성을 가지는 것으로 나타났다($p<0.0000$).

종양 세포의 혈관림프계 침윤과 신경주위 침윤이 확인된 경우의 생존율은 각각 91.7%, 89.7%로 모두 실제 5년 생존율을 통계적으로 유의하게 낮추는 것으로 나타났으며($p=0.0004$, 0.0192), PR 양성인 군과 HER2/neu 음성인 경우도 생존율을 유의하게 높이는 것으로 확인되었다($p=0.0457$, 0.0179). 반면에 종양의 핵 등급, 조직학적 등급, ER 양성, p53 양성, 삼중 음성 유방암은 모두 침윤성 유방암의 실제 5년 생존율과 무관한 것으로 나타났다.

치료 관련 인자 (Table4)

통계분석 결과 침윤성 유방암의 진단 방법은 실제 5년 생존율에 영향을 주지 않는 것으로 나타났지만, 수술 방법은 변형 근치 유방절제술이 유방보존술에 비하여 통계학적으로 유의하게 높은 생존

율을 보였다($p<0.0000$). 수술 후의 합병증은 장액종, 혈종, 부분 지방괴사 및 부분 피부괴사 등이 확인되었으나, 수술 시간과 수술 후의 합병증 유무는 5년 생존율과 연관이 없는 것으로 나타났다. 반면 수술 전 1일부터 수술 후 3일 이내에 수혈을 받은 환자군은 그렇지 않은 군에 비하여 유의하게 생존율이 낮은 것으로 나타났다($p=0.0002$). 수술 전에 항암치료를 시행한 경우와 수술 후에 항암치료를 시행한 경우는 모두 침윤성 유방암의 실제 5년 생존율과 연관이 있는 것으로 확인되었으나($p<0.0000$), 방사선 치료의 시행 여부에 따른 통계학적 유의성은 없었다.

다변량 통계분석 결과 (Table5)

다변량 통계분석 결과에서 유방암의 5년 생존율에 영향을 주는 것으로 나타났던 임상병리학적 인자들은 수술 전의 CA 15-3 수치, 종양의 크기와 액와 림프절의 전이, 종양의 병기, 종양 세포의 혈관림프계 침윤과 신경주위 침윤, PR 양성, 그리고 HER2/neu 양성였다. 뿐만 아니라 치료 관련 인자 중 유방암의 수술 방법, 수술 전후의 수혈 유무, 수술 전후의 항암화학요법 시행도 침윤성 유방암의 실제 5년 생존율과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 그러나 이들을 대상으로 상대적 위험도를 평가한 다중 회귀분석에서는 종양의 병기와 수술 후 항암화학요법의 시행 여부만이 침윤성 유방암의 실제 5년 생존율에 영향을 미치는 독립적인 인자인 것으로 확인되었다.

Table 4. Treatment-related factors for actual 5-year survival rate in invasive ductal carcinoma

Variables	No. of case (%)	5-YSR* (%)	p-value
Diagnostic procedure	FNAC†	84 (23.0)	90.8
	Fine-needle biopsy	235 (64.4)	86.5
	Excision biopsy	46 (12.6)	92.5
Operative method	MRM†	50 (13.7)	64.2
	BCS‡	315 (86.3)	92.2
Operative time (min)	≤180	130 (35.6)	88.7
	>180	235 (64.4)	88.3
Complication	No	341 (93.4)	88.3
	Yes	24 (6.6)	90.6
Perioperative transfusion	Negative	262 (71.8)	92.5
	Positive	103 (28.2)	78.3
Neoadjuvant chemotherapy	No	50 (13.7)	70.1
	Yes	315 (86.3)	91.2
Chemotherapeutic effect	Stable disease	324 (88.8)	87.6
	Partial response	41 (11.2)	94.7
Adjuvant chemotherapy	No	42 (11.5)	68.2
	Yes	323 (88.5)	91.0
Radiologic therapy	No	43 (11.8)	84.7
	Yes	322 (88.2)	89.1
Tamoxifen	No	122 (33.4)	84.1
	Yes	243 (66.6)	90.5
Aromatase inhibitor	No	259 (71.0)	90.4
	Yes	106 (29.0)	84.4

*5-year survival rate; †Fine-needle aspiration cytology; ‡Modified radical mastectomy; §Breast conserving surgery

Table 5. Multivariate analysis for actual 5-year survival rate in invasive ductal carcinoma

Variables	Odds ratio	95% CI	p-value
Age	1.105	0.139-1.814	0.2932
CA15-3	6.707	0.109-0.736	0.4211
Tumor size	1.767	0.264-1.291	0.3274
Axillary lymph node metastasis	0.437	0.575-1.316	0.6452
Lymphovascular invasion	0.649	0.362-11.420	0.8161
Perineural invasion	2.094	0.821-3.701	0.5059
Progesterone receptor	0.054	0.469-2.616	0.5093
HER2/neu gene	0.444	0.508-3.960	0.1485
Stage	3.184	0.938-3.941	0.0012
Operation	0.959	0.323-1.457	0.1593
Perioperative transfusion	0.213	0.359-1.885	0.0745
Neoadjuvant chemotherapy	10.488	1.182-1.976	0.2803
Adjuvant chemotherapy	1.981	0.249-1.257	0.0102
Tamoxifen	1.167	0.246-1.501	0.1843

고 찰

유방암은 광범위한 범주를 지나는 질환으로 생존율이나 질병의 경과와 환자의 특성 또는 종양의 아형에 따라 매우 다양하게 나타난다.^(6,7) 침윤성 유관암 역시 진단 당시의 연령, 인종, 종양의 위치, 종양의 크기, 액와부 림프절 또는 원격 장기로의 종양 전이 여부, 핵 또는 조직학적 등급, 혈관림프계 침윤 여부 등 일반적으로 알려진 유방암의 예후인자들이 생존율에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

유방암의 생존율에 관여하는 환자에 관련된 예후 인자는 진단 당시 젊은 연령, 유방암의 가족력, 폐경, 호르몬 대체요법의 과거력 등이 있지만, 본 연구에서는 이들 환자 관련 예후 인자들이 실제 5년 생존율과 연관이 없는 것으로 나타났다. 이는 연구가 시행된 시점과 유방암이 진단된 시점의 환자들의 생활 방식 및 유방암의 발생 경향이 달라진 것도 어느 정도 원인일 것으로 판단된다.

종양의 크기는 액와 림프절의 전이 여부에 상관없이 재발과 생존율에 영향을 주는 것으로 밝혀져 있으며,⁽⁸⁾ 액와 림프절 전이와 종양의 병기 역시 유방암의 생존율에 영향을 주는 독립적인 예후 인자로 알려져 있다.⁽⁹⁾ 저자들의 연구에서 원발 종양의 크기와 액와부 림프절 전이는 침윤성 유관암의 실제 5년 생존율에 영향을 주지만 독립적인 인자는 아닌 것으로 나타난 반면, 종양의 병기는 5년 생존율과 연관이 있는 것으로 나타났다. 종양의 크기가 크거나 액와부 림프절 전이가 있는 경우 생존율이 유의하게 낮아진다는 것은 이미 많은 문헌을 통하여 검증된 부분이지만, 각 종양의 특성에 따라 치료 방법이 다르게 적용되었기 때문에 신뢰도가 높지는 않다.

유방암에 관여하는 종양표지자로 종양 태아항원(CEA)은 유방암에서 발현되는 특징을 지녔으나 민감도가 높지 않은 것으로 보고

되는 반면, CA15-3 항원은 유방암에 민감하게 발현되는 것으로 알려져 있다.^(10,11) 본 연구에 수집된 자료에서는 CEA가 일괄적으로 측정되지 않아 연구에서 제외하였으며, CA15-3 수치는 정상 범주로 여겨지는 30U/mL 이하인 군에서 초과인 군에서보다 생존율이 유의하게 높은 것으로 나타났지만 침윤성 유관암의 실제 5년 생존율에 관여하는 독립 예후 인자는 아닌 것으로 확인되었다. 종양의 핵 분화 등급과 조직학적 등급은 유방암의 생존율에 관여하는 중요한 예후 인자로 밝혀져 있으나,⁽¹²⁻¹⁴⁾ 저자들의 결과에서는 모두 생존율에는 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 반면에 종양 세포의 림프혈관계 침윤과 신경주위 침윤은 모두 단변량 통계에서 유의성을 보여 기존의 보고와 큰 차이가 없었다.⁽¹⁵⁾ ER, PR, HER2/neu는 유관상 상피내암이 침윤성 유관암으로 진행하는데 영향을 미치는 인자인 반면, p53은 주로 국소재발이나 항암 약제의 내성과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.^(16,17) 저자들의 연구에서는 ER과 p53은 침윤성 유관암의 실제 5년 생존율에 관련이 없었으며, PR 양성과 HER2/neu 음성은 생존율에 영향을 주는 것으로 나타났지만 독립적인 예후인자는 아닌 것으로 확인되었다. 특성상 ER이나 PR 양성을 보이는 유방암에 비하여 예후가 좋지 않으며, 다른 유방암과는 다른 전이 형태를 보이는 것으로 보고되고 있는 삼중 음성 유방암은 본 연구에서 실제 5년 생존율과 유의성이 없는 것으로 나타났지만, 비삼중 음성 유방암에는 항암 또는 방사선 치료 직후부터 호르몬 치료를 적용하였으므로 정확한 비교는 어려움이 있다.⁽¹⁸⁾

유방암을 진단하는 방법으로는 가는바늘 흡인세포검사에서부터 최근 절제 생검의 역할을 대신하는 흡입 유방 절제술에 이르기까지 그 방법이 다양하게 개발되고 있지만, 저자들의 연구 결과와

마찬가지로 진단 방법 자체가 생존율에 영향을 주지는 못하는 것으로 판단된다. 병기별로 나누어 변형 근치 유방절제술과 유방보존술을 비교해 보면 항암화학요법이나 방사선 요법 등 부가적인 치료가 동반되는 경우라면 수술 방법이 유방암의 생존율에 영향을 미치지 않는다는 기존의 보고가 있지만,^(19,20) 저자들의 연구에서는 유방보존술을 시행받은 군에서 오히려 5년 생존율이 높은 것으로 나타났다. 이는 저자들이 진행성 유방암을 포함한 연구를 시행하였고 진단 당시 병기가 높은 환자들을 대상으로 변형 근치 유방절제술을 적용했기 때문일 것으로 생각되지만, 다변량 통계 분석 결과상에서는 유의성을 보이지 않아 의미는 없는 것으로 확인되었다.

고형암의 발생 또는 재발의 예방에 면역체계가 중요한 역할을 한다는 것은 이미 오래 전부터 알려져 있는 사실이다. 이는 면역 기전의 저하를 일으키는 어떠한 인자라도 고형암의 재발에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 많은 연구에서 악성 종양의 수술 전후에 수혈을 시행하는 경우 면역 기전에 저하가 발생하여 결과적으로 종양의 재발을 촉진시키거나 생존율의 감소를 일으키는 것으로 보고하고 있다.⁽²¹⁾ 저자들의 연구에서도 수술 전후 기간 동안 농축 적혈구 수혈을 받은 경우를 하나의 변수로 포함시켰으며, 단변량 분석 결과에서 침윤성 유관암의 실제 5년 생존율에 관여하는 인자로 나타났지만 독립적인 예후인자는 아닌 것으로 확인되었다.

액와 림프절 전이나 연령과 상관 없이 수술 후의 부가적인 항암 화학요법은 생존율을 분명히 향상시키며 수술 전과 후의 항암 화학요법이 그 효과면에서 큰 차이가 없다고 알려져 있지만,⁽²²⁻²⁵⁾ 저자들의 결과에서는 수술 후에 시행하는 항암화학요법만이 유방암의 5년 생존율에 영향을 주는 독립적인 예후인자인 것으로 나타났다. 수술 후 시행되는 방사선 요법 역시 유방암 생존율의 향상에 기여하므로 유방보존술을 시행하는 경우에는 항암화학요법에 상관없이 반드시 방사선 요법을 병행할 것을 권고하고 있으며,⁽²⁶⁾ 저자들의 경우도 유방보존술을 시행받은 모든 환자와 변형 근치 유방절제술을 받은 환자들 중 필요한 경우 방사선 요법을 추가적으로 시행하였지만 수술 후 방사선 요법과 침윤성 유관암의 5년 생존율 사이의 유의성은 발견하지 못하였다. 저자들의 연구에서 호르몬 치료를 시행한 경우는 침윤성 유관암의 실제 5년 생존율과 무관한 것으로 나타났다.

다양한 치료 방법의 개발로 유방암의 생존율은 획기적으로 높아져 왔으며, 여전히 많은 연구들이 유방보존술 후 부가적인 치료를 통하여 생존율을 향상시키기 위해서 시행되고 있지만, 삼중 음성 유방암 등 미해결 부분은 여전히 남아 있는 실정이다. 본 연구는 침윤성 유관암의 임상병리학적 예후 인자들의 분석을 통하여 실제 5년 생존율에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 하였으며, 분석 결과 침윤성 유관암의 실제 5년 생존율에 종양의 병기와 수술 후 시행되는 항암화학요법이 독립적인 예후인자로 작용하는 것으로 나타났다. 물론 종양의 병기는 치료 경과에 상관없이 이미 결정된 상태이므로 변경이 불가하지만, 항암화학요법은 환자 및 종양의 특성에 맞추어 임상 의의 약제의 조합을 달리함으로써 치료 효과를 극대화시킬 수 있어 더욱 신중하게 선택해야 한다.

본 연구는 단일 기관에서 시행된 소규모 연구로서 결과를 일반화하기에는 무리가 있지만, 단일 임상 의의에 의하여 수술을 포함한 일련의 치료과정이 계획되어 많은 변수들이 조절되었다는 점에서 의의를 가진다. 향후 더욱 대규모적이고 통합적인 연구를 통하여 수술 후에 시행하는 항암화학요법의 예후 인자로서의 가치가 구체적으로 규명된다면 유방암의 생존율은 더 향상될 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Cutler SJ, Myers MH. Clinical classification of extent of disease in cancer of the breast. J Natl Cancer Inst 1967;39:193-207.
2. Lee-Feldstein A, Anton-Culver H, Feldstein PJ. Treatment differences and other prognostic factors related to breast cancer survival. Delivery systems and medical outcomes. JAMA 1994;271:1163-1168.
3. Spyrtos F, Hacene K, Tubiana-Hulin M, Pallud C, Brunet M. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary infiltrating ductal breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1262 patients. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1233-1240.
4. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, Mallon EA, Cooke TG, Edwards J. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours. Br J Cancer 2009;100:680-683.
5. Falco M. Proliferation index and its prognostic value in invasive ductal breast carcinoma. Ann Acad Med Stetin 2009;55:22-30.
6. Møller S, Jensen MB, Ejlersen B, Bjerre KD, Larsen M, Hansen HB, et al. The clinical database and the treatment

guidelines of the Danish Breast Cancer Cooperative Group(DBCG);its 30-years experience and future promise. *Acta Oncol* 2008;47:506-524.

7. Wood WCMH, Solin LJ, Olopade OI. Malignant tumors of the breast. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, 2005.

8. Kato T, Kimura T, Miyakawa R, Tanaka S, Kamio T, Yamamoto K, et al. Clinicopathologic features associated with long-term survival in node-negative breast cancer patients. *Surg Today* 1996;26:105-114.

9. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, et al. Clinical significance of axillary nodal ratio in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:153-160.

10. Gion M, Mione R, Dittadi R, Griggio L, Munegato G, Valsecchi M, et al. Carcinoembryonic antigen, ferritin, tissue polypeptide antigen, and CA15/3 in breast cancer:relationship between carcinoma and normal breast tissue. *Int J Biol Markers* 1986;1:33-38.

11. Hayes DF, Zurawski VR Jr, Kufe DW. Comparison of circulating CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1542-1550.

12. Abdalla F, Boder J, Markus R, Hashmi H, Buhmeida A, Collan Y. Correlation of nuclear morphometry of breast cancer in histological sections with clinicopathological features and prognosis. *Anticancer Res* 2009;29:1771-1776.

13. Elston SW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I . The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.

14. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV : Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995;27:219-226.

15. Hasebe T, Okada N, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, et al. Grading system for lymph vessel tumor emboli: significant outcome predictor for invasive ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2010;41:706-715.

16. Liu C, Zhang H, Shuang C, Lu Y, Jin F, Xu H. Alterations of ER, PR, HER-2/neu, and P53 protein expression in ductal breast

carcinomas and clinical implications. *Med Oncol* 2010;27:747-752.

17. Chae BJ, Bae JS, Lee A, Park WC, Seo YJ, Song BJ, et al. p53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:217-224.

18. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.

19. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232.

20. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241.

21. Rinker BD, Bowling JT, Vasconez HC. Blood transfusion and risk of metastatic disease or recurrence in patients undergoing immediate TRAM flap breast reconstruction: a clinical study and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:2001-2007.

22. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.

23. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-484.

24. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Osborne CK, Tormey DC, Gilchrist KW, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. An intergroup study. *N Engl J Med* 1989;320:485-490.

25. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:886-898.

26. But-Hadzić J, Bilban-Jakopin C, Hadzić. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Breast J* 2010;16:183-188.

Clinicopathologic Factors Affecting Actual 5-year Survival Rate of Invasive Ductal Carcinoma: a Single-center Analysis of 365 Patients

Department of Surgery, Breast Clinic, Pusan National University Hospital, College of Medicine, Busan, Republic of Korea, Department of Surgery, Pusan National University Yangsan Hospital²

Chan-Ik Park, JeeYeon Lee, SangHwa Ko, ChangIn Choi, SangHyup Lee², Hyung-il Seo, YoungTae Bae

Abstract

Background : The aim of this study is to figure out the clinicopathologic factors of invasive ductal carcinoma affecting to actual 5-year survival rate(5-YSR).

Patients and Methods : From Jan of 1999 to Dec of 2003, a total of 365 female patients with invasive ductal carcinoma who undergone operations in Pusan National University Hospital were enrolled for this study. The univariate and multivariate analysis were performed with clinicopathologic factors and actual 5-YSR.

Results : The mean age of patients was 47.6 years and mean follow-up period was 62.8 months. Thirty-nine of the 365 patients had expired within 5 years after operation and the actual 5-YSR was 89.3%. The variables affecting to actual 5-YSR of breast cancer in univariate analysis were preoperative CA 15-3 level($p=0.0211$), tumor size($p<0.0000$), axillary lymph nodes metastasis($p<0.0000$), pathologic cancer stage($p<0.0000$), lymphovascular($p=0.0004$) and perineural invasion($p=0.0192$) of primary tumor, positivity of progesterone receptor($p=0.0457$) and HER2-neu gene($p=0.0179$), breast-conserving surgery($p<0.0000$), perioperative transfusion($p=0.0002$), neoadjuvant and adjuvant chemotherapy($p<0.0000$), treatment with tamoxifen($p=0.0380$). But, in multivariate analysis, significant factors with actual 5-YSR were only pathologic tumor stage($p=0.0012$) and adjuvant chemotherapy($p=0.0102$).

Conclusion : The pathologic tumor stage and adjuvant chemotherapy were related with actual 5-YSR of invasive ductal carcinoma significantly. The adjuvant chemotherapy should be selected carefully with considering clinicopathologic factors of breast cancer, because various combinations are possible even if the pathologic tumor stage is difficult to change by physician.

Key Words : Clinicopathologic factors, Actual 5-year survival rate, Invasive ductal carcinoma

Correspondence : Young Tae Bae

Department of Surgery, Breast Clinic, Pusan National University Hospital Gudeok St. 305, Seo-gu, Busan, Republic of Korea, 602-739
Tel: 82-51-240-7238 Fax: 82-51-247-1365 E-mail: bytae@pusan.ac.kr

Received : September 23, 2011 ; **Accepted :** October 20, 2011