

초기 유방암의 유방 보존수술 후 방사선 치료 결과

인제대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 임상시험센터[†], 세계로병원 유방클리닉[‡]

조홍래* · 김철진* · 박성광* · 오민경[†] · 이진용[‡] · 안기정*

목 적: 유방 보존수술 후 방사선 치료를 받은 환자에서 치료의 성과와 무병 생존을 및 재발에 영향을 주는 위험 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1997년 3월부터 2003년 12월 까지 유방 보존수술 시행 후 방사선 치료를 받은 환자 77명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 추적 관찰 기간의 중앙값은 58.4개월(43.8~129.4 개월)이었다. 전체 환자의 평균 연령은 41세, 중앙 연령은 40세이었다. 수술 후 조직학적 T 병기는 T_{is}가 7명, T1 38명(49.3%), T2 28명(36.3%), T3 3명, 미확인이 1명이었다. 액와 림프절 전이가 없는 경우가 52명(67.5%), 1~3개 전이가 14명(18.1%), 4개 이상이 3명(0.03%)이었다. 절제연이 음성인 환자는 59명이었고, 2 mm 이내로 근접한 경우는 15명, 양성인 경우는 2명이었다. 방사선치료는 전체 유방에 접사면으로 조사한 후 원발 병소 부위에 전자선으로 추가조사 하여 총 59.4 Gy에서 66.4 Gy를 시행하였다. 액와 림프절의 개수가 4개 이상인 경우에는 액와 림프절과 쇄골 상 림프절을 포함하여 41.4~60.4 Gy를 조사하였다. 항암화학요법은 59명에서 시행되었고, 호르몬 치료로는 tamoxifen 또는 fareston을 사용하였으며 29명에서 시행하였다.

결 과: 5년 생존율은 98.1%이었으며, 5년 무병 생존율은 93.5%이었다. 총 77명의 환자 중 4명(5.2%)의 환자가 재발을 하였다. 1명은 쇄골 상 림프절 재발, 1명은 쇄골 상 림프절과 동시에 다발성 원격전이, 다른 2명은 원격전이가 발견되었다. 원발 병소 주위의 국소 재발은 추적 관찰 기간 중 발견되지 않았다. 림프절 전이 유무나 숫자는 재발이나(p=0.195) 무병 생존율(p=0.30)에 영향을 미치지 않았다. 절제연이 양성인 2명 중 1명이 7개월 만에 재발을 하였고, 재발 기간까지 걸린 기간인 무병 생존기간이 통계적으로 의미 있게 짧은 것으로 나타났으며(p<0.0001), 재발 빈도도 절제연이 음성이거나 가까운 경우에 비해서 통계적으로 의미가 있는 것으로 나타났다(p=0.0507). 그러나 절제연이 근접한 경우에는 절제연 음성인 경우와 비교하여 통계적으로 재발 빈도에 차이가 없었다(p=1.000). 재발된 4명은 모두 40세 이하로 9.3%의 재발률을 보인 반면, 40세 이상에서는 재발이 없었으나 두 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.1255). 수술 후 조직학적 T 병기는 T2의 경우 4명(14%)이 재발한 반면, T1에서는 재발이 발견되지 않았으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.0284). 무병 생존율도 T2 환자의 경우에 통계적으로 의미 있게 낮은 것으로 나타났다(p=0.0379). 무병 생존율에 영향을 미치는 단변량 분석에서 수술 후 조직학적 T 병기, 절제연의 상태, p53 수용체 변이가 통계적으로 의미 있게 나왔다.

결 론: 초기 유방암에서 유방 보존수술 후 방사선치료는 높은 국소제어율과 무병 생존율을 보이는 안전한 치료이다. 절제연 양성, 수술 후 조직학적 T 병기, p53 수용체 변이 등은 통계적으로 유의하게 재발 위험이 높은 군에 속하였으며, 무병 생존율에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.

핵심용어: 유방암, 유방보존수술, 방사선치료

서 론

유방암의 발병 양상은 한국에서는 서구와 달리 40대에서 가장 높은 발병률을 보이고,¹⁾ 최근 빠른 속도로 발병률이 증가하여서 여성 암 발생률 1위를 차지하며,²⁾ 사회적으로도 유방암에 대한 진단과 치료에 대한 관심이 커지고 있다. 초기 유방암에 대한 치료는 NSABP B-06^{3~5)} 연구 결과

이 논문은 2008년 7월 3일 접수하여 2008년 10월 2일 채택되었음.
 책임저자: 조홍래, 인제대학교 의과대학 방사선종양학교실
 Tel: 051-890-6695, Fax: 051-894-3440
 E-mail: oncodoc@inje.ac.kr
 본 연구는 인제대학교 학술연구 조성비 지원에 의하여 연구되었음.

를 통해서 유방 보존수술 후 방사선 치료의 성적이 변형 근치적 유방 절제술과 비교하여 생존율에 있어서 차이가 없음이 입증된 이후로 초기 유방암에서는 유방 보존 수술 후 방사선 치료가 표준화된 치료로 받아들여졌다. 한국에서도 90년대 초부터 본격적으로 유방 보존 수술 후 방사선 치료가 시행되어 점차 대상 환자 수가 증가하고 있다. Ahn과 Yoo 등⁶⁾의 보고에 의하면 2004년도에는 약 41.9%가 유방 보존 수술을 받은 것으로 보고되었고 앞으로 더욱 증가할 것으로 예상된다.

본 연구는 유방 보존수술 후 본원에서 방사선 치료를 받은 환자에서 치료 성적과 무병 생존율 및 재발에 영향을 주는 위험 인자에 대해 알아보고 향후 치료 지침으로 활용하고자 한다.

대상 및 방법

1997년 3월부터 2003년 10월 까지 유방 보존수술 시행 후 방사선 치료를 받은 환자 77명에 대해 후향적으로 분석하였다. 추적 관찰 기간은 최소 43.8개월부터 129.4개월 이었고, 평균값은 61.2개월, 중앙값은 58.4개월 이었다. 전체 환자의 평균 연령은 41세, 중앙 연령은 40세, 연령 분포는 23세~66세이었다. 40세 이하는 43명(55.8%), 41세 이상은 34명 이었다(Table 1).

조직학적 유형별로는 침윤성 관암종(infiltrating ductal carcinoma)이 58명으로 가장 많았으며, 관내상피암종(ductal carcinoma in situ; DCIS)이 7명, 점액암종(mucinous carcinoma)이 4명, 수질암종(medullary carcinoma)이 3명, 침윤성 소엽상피암종(invasive lobular carcinoma)이 1명, 관상암종(tubular carcinoma)이 1명, 기타 조직학 유형이 8명이었다. 조직학적 등급은 1 등급이 8명, 2가 12명, 3이 14명, 미확인이 33명이었다. 절제연 음성이 59명, 2 mm 이내 근접한 경우가 15명, 양성인 2명, 미확인이 1명이었다. 월경은 폐경전이 59명이었고 폐경이 7명, 폐경 근처가 1명, 미확인이 10명이었다. T1 병기가 38명, T2가 28명, T3는 3명, Tis가 7명, 미확인이 1명이었다. 액와 림프절 절제는 69/77명(89.6%)에서 시행하였다. 4개에서부터 38개가 절제되었고 중앙값은 12개였다. 림프절 전이가 없는 경우가 52명, 1~3개 전이된 환자가 14명, 4개 이상이 3명이었다. 감시 림프절 절제는 5명에서 시행되었다.

방사선치료는 6 MV X선 선형가속기로 전체 유방에 접사면(tangential field)으로 50.4 Gy를 조사한 후 원발 병소 부위에 절제연의 상태에 따라 9~16 Gy를 4~12 MeV의 전자선으로 추가조사 하였다. 절제연이 양성인 경우 16 Gy

Table 1. Patient Characteristics (n=77)

Characteristics	N (%)
Age	
23~66 (median 40)	
≤40	43
>40	34
Menopausal status	
Pre	59
Post	7
Peri	1
Unknown	10
Histology	
IDC*	57
DCIS [†]	7
Mucinous	4
Medullary	3
Tubular	1
ILC [‡]	1
Others & unknown	4
Histologic nuclear grade	
Grade 1	8
Grade 2	12
Grade 3	14
Unknown	43
Margin status	
Negative	59
Close	15
Positive	2
Unknown	1
T Stage	
Tis	7
T1	38
T2	28
T3	3
Unknown	1
LN [§] status	
0	52
1~3	14
≥4	3
ER	
Positive	17
Negative	35
Unknown	25
PR [¶]	
Positive	30
Negative	22
Unknown	25
p53	
Positive	19
Negative	19
Unknown	39
Chemotherapy	
Yes	59
No	18

* infiltrating ductal carcinoma, [†] ductal carcinoma in situ, [‡] infiltrating lobular carcinoma, [§] lymph node, ^{||} estrogen receptor, [¶] progesteron receptor

를 원발 병소 부위에 조사하였다. 액와 림프절의 개수가 4 개 이상이거나 충분한 절제를 하지 못한 6명의 경우에는 액와 림프절과 쇄골 상 림프절을 포함하여 41.4~60.4 Gy 를 조사하였다. 항암화학요법은 59명에서 시행하였다. 대부분의 환자들은(53명) CMF 요법으로 시행하였으며, FAC 가 1명, AC와 Taxol이 2명, 기타 요법이 3명이 있었다. 호르몬치료는 29명에서 Tamoxifen 또는 Fareston으로 시행하였다. 생존율 및 재발을 위험 분석, 무병 생존율 계산을 위한 통계 처리는 SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였다.

결 과

5년 생존율은 98.08% 이었으며(Fig. 1), 5년 무병 생존율은 93.49%이었다(Fig. 2). 병기 별 5년 생존율 및 5년 무병 생존율은 1기에서 모두 100% 이었으며, 2기에서는 각각 94.74%, 84.95%이었다.

총 77명의 환자 중 4명(5.2%)의 환자가 재발을 하였는데 (Table 2), 림프절 재발은 2명(2.6%)에서 발생하였으며, 동측 쇄골 상 림프절에서 각각 78.2개월, 15.6개월 만에 재발

하였고, 후자는 골 전이가 동시에 발생하였다. 원격 전이는 쇄골 상 림프절 재발과 동시에 전이가 발견된 1명의 경우와 원격 전이 단독으로 재발된 경우 2명을 포함하여 총 3명(3.9%)이었고 원격 전이 단독으로 재발된 2명의 경우는 7.0, 12.6 개월 만에 발견되었다. 원격전이는 간(2예), 골(2예), 뇌(1예)의 전이를 보였다. 원격전이가 발견된 환자 중 1명은 2.5 cm 크기의 병소와 19개의 림프절 중에서 2개가 전이되었으며 절제연이 양성이었는데, 7개월 만에 간, 골, 뇌에서 다발성으로 전이가 발견되었으며, 방사선치료 종결 시점부터 49.9개월 만에 사망했다. 추적 조사 기간 중 사망한 환자는 1명 이었으며 원발 병소 주위의 국소 재발은 추적 관찰 기간 중 발견되지 않았다.

림프절 재발은 액와 림프절 전이가 없었던 52명 중 1명 (1.9%)이 78.2개월에 쇄골 상 림프절에서 재발을 하였다. 림프절 전이가 1개 이상 있었던 17명 중 1명(5.9%)이 15.6 개월에 쇄골 상부 림프절에서 재발을 하였는데, 이 환자의 경우는 38개 림프절 중 3개가 전이가 되었던 경우였고 림프절에 대한 방사선치료는 시행되지 않았다. 림프절 전이 유무나 숫자에 따른 재발은 통계적으로 유의성이 없었으며(p=0.3289), 무병 생존율에도 영향을 미치지 않았다(p=0.1430, Table 3).

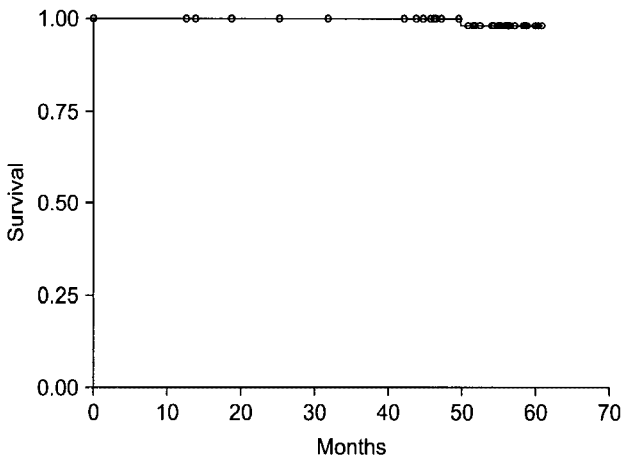


Fig. 1. 5 year overall survival in early breast cancer patients who treated with conserving surgery and radiation therapy.

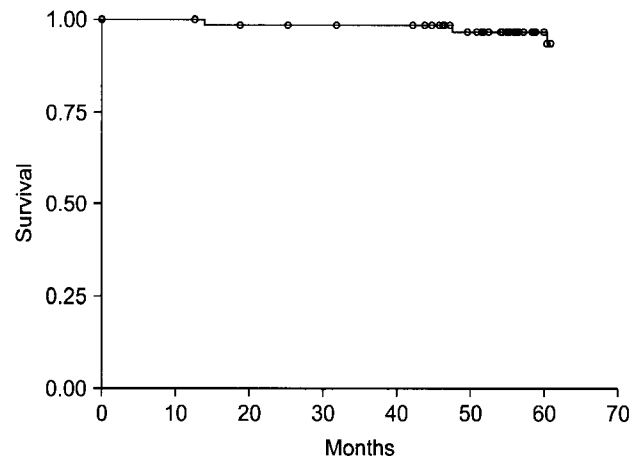


Fig. 2. 5 year disease free survival in early breast cancer patients who treated with conserving surgery and radiation therapy.

Table 2. The Patterns of Failure

Failure pattern	Site	Age	Time (months)	Histology	Tumor size (cm)	LN*	Resection margin	Status
LN*	SCL [†]	39	78.2	IDC [§]	3	0/9	(-)	AWD
D [†]	Bone, Liver, Brain	35	7.0	IDC	2.5	2/19	(+)	Dead
D	Liver	40	12.6	IDC	3	0/10	(-)	AWD
LN*+D [†]	SCL, Bone	37	15.6	IDC	3	3/38	(-)	AWD

*lymph node, [†]distant metastasis, [‡]supraclavicular lymph node, [§]infiltrating ductal carcinoma, ^{||}alive with disease

Table 3. Univariate Analysis of Prognostic Factors Associated with Disease Free Survival

Factors	Number of patients	Events of recurrences	[§] DFS(%)	p-value
Age				
≤40	43	4	90.7	0.1510
>40	34	0	100	
Menopause				
Pre	61	4	93.2	0.7338
Post	7	0	100	
Peri	1	0	100	
Unknown	8	0	100	
Tumor size				
T1	38	0	100	0.0379
T2	28	4	85.7	
Resection margin				
Negative	59	3	94.9	<0.0001
Positive	2	1	50	
Close	15	0	100	
LN* status				
0	52	2	96.2	0.1430
1~3	14	2	85.7	
≥4	3	0	100	
ER [†]				
Positive	17	1	94.1	0.3686
Negative	35	2	94.3	
unknown	25	1	93.3	
PR [‡]				
Positive	30	1	96.7	0.2005
Negative	22	2	90.9	
Unknown	25	1	93.3	
p53				
Positive	19	3	84.2	0.0020
Negative	19	0	100	
Unknown	39	1		
Chemotherapy				
Yes	59	4	93.2	0.3456
No	18	0	100	

*lymph node, [†]estrogen receptor, [‡]progesteron receptor, [§]disease free survival

절제연의 상태가 유방 보존수술 후 방사선치료 시 국소 재발 및 무병생존율에 미치는 영향을 알아보기 위하여 분석을 시행하였다. 절제연이 음성인 환자는 59명이었고, 2 mm 이내로 근접한 경우는 15명, 양성인 경우는 2명 이었다. 재발된 환자 4명 중 3명은 절제연이 음성이었었고 1명은 양성 이었으며, 절제연 양성인 2명 중 1명이 재발하였다. 재발까지의 기간은 절제연이 양성인 경우는 7개월이었고, 음성인 경우는 각각 12.6, 15.6, 78.2개월이었다. 절제연이 양성인 경우 음성이나 근접한 경우보다 무병 생존기간이 통계적으로 의미 있게 짧은 것으로 나타났으며(p<0.0001), 재발 빈도도 절제연이 음성이거나 가까운 경우에 비해서 통계

적으로 다소 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p=0.0507). 그러나 절제연이 근접한 경우에는 절제연 음성인 경우와 비교하여 재발 유무에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=1.000).

나이에 따른 재발 영향을 보기 위해서 40세를 기준으로 나누었을 때 재발된 4명은 모두 40세 이하로 9.3%의 재발률을 보인 반면, 40세를 넘는 환자들에서는 재발을 발견할 수 없었다. 이는 연령별로 40세 이하의 경우 더 높은 재발률을 보였지만, 통계적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.1255). 무병 생존율에서도 두 군 간에 통계적 유의성은 없었다(p=0.1510).

수술 후 조직학적 원발 병소의 크기는 재발한 환자 4명 중, 2.5 cm이 1명이었고 나머지 3명은 3 cm로 모두 T2에 해당하였다. T2 환자 28명 중 4명(14%)이 재발한 반면, T1 환자는 38명 중 재발을 보인 환자는 없었으며 T 병기에 따른 재발율을 비교할 경우 통계적으로 유의한 차이를 보였 다(p=0.0284). 무병 생존율도 T2 환자의 경우에 통계적으로 의미 있게 낮은 것으로 나타났다(p=0.0379).

나이, 월경 상태, 수술 후 조직학적 T 병기, 림프절 전이 수, 절제연의 상태, 호르몬 수용체 유무, p53 수용체 변이, 항암치료 유무 등을 대상으로 무병 생존율에 영향을 미치는지를 알아보기 위한 단변량 분석에서, 절제연 상태(p<0.0001), 수술 후 조직학적 T 병기(p=0.0379), p53 수용체 변이 (p=0.0020)가 통계적으로 유의한 인자임을 알 수 있었다 (Table 3).

고안 및 결론

유방암은 다른 고형암과 달리 5년 이후에도 지속적으로 재발되는 것으로 보고되고, 최근 20년 동안 추적 관찰 결과를 발표한 Milan 그룹⁴⁾과 NSABP-06 보고⁹⁾에 의하면 10년 이후에도 재발이 관찰되는 것으로 보고하였다. 따라서 본 연구에서 5년 동안 추적 관찰한 기간은 충분한 추적 관찰기간이 되지 못하고 계속 관찰해야 할 필요가 있다. 그러나 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBC-TCG)의 보고⁷⁾에 의하면 5년 내에 약 4분의 3 정도가 재발하는 것으로 보고하므로, 5년 추적 관찰을 통해 유방 보존 수술 후 방사선 치료의 재발에 대한 경향을 분석하고 향후 치료 방침으로 삼을 수 있을 것으로 생각된다. 국내 연구자들^{8~11)}에 의하면 국소 재발률이 2%에서 6%로 보고하고 있으며, 외국의 다른 연구자들^{7,12,13)}은 5년 국소 재발률을 7% 전후로 보고하였다. 한편 Bartelink에 의하면 원발 병소에 대한 추가 방사선 조사로 인하여 5년 국소 재발률이

7.3%에서 4.3%로 감소하였으며,¹⁴⁾ 10년 추적 관찰 조사 결과 국소 재발률이 10.2%에서 6.2%로 감소하였다고 보고하였다.¹⁵⁾ 본원의 5년 추적 관찰 기간 중 원발 병소 주위의 국소 재발이 발견되지 않은 것은 모든 환자에서 원발 병소에 추가 방사선 조사를 시행한 효과 때문 일 것으로 추정되지만, 대상 환자 및 재발 환자의 수가 적고, 관찰기간이 짧은 편에 속하기 때문에 국소 제어율에 대한 분석은 더 많은 환자를 대상으로 오랜 추적 관찰이 필요할 것으로 판단된다.

초기 유방암의 원격 전이는 90년대 국내 저자들^{7~9)}의 보고에 의하면 약 7% 전후로 보고하고 있으나, 2000년대 들어서서 약 4%로 감소하는 추세를 보였으며¹⁶⁾ 본 연구 결과의 3.9%와 비슷한 수치이다. 외국의 보고에 의하면 5년 원격전이는 국소 재발률 보다 조금 높은 8% 전후로 보고하고 있다.^{11,12)} 초기 유방암에서 국소 재발률보다 원격 전이율이 다소 높은 것은 초기에 이미 미세 암세포가 전이가 되어 있을 가능성이 높다는 것을 의미하고, 치료 성적을 향상시키기 위해서 위험 인자 분석을 통해서 고위험군에 대해서는 보다 적극적인 항암 화학 요법이 필요하다고 생각한다.

Fowble 등¹⁷⁾과 Halverson 등¹⁸⁾의 연구에 의하면 초기 유방암의 5년 림프절 재발률을 1~3%로 보고하였는데, 본 연구에서도 액와 림프절 전이는 총 77명 중 2명(2.5%)에서 발생하였다. 림프절 절제 당시 전이가 없었던 52명 중 1명이 78.2 개월에 쇄골 상부 림프절에서 재발을 하였고 림프절 전이가 1개 이상 있었던 17명 중 1명이 15.6 개월에 쇄골 상 림프절에서 재발을 하였는데, 이 환자의 경우는 38개 림프절 중 3개가 전이가 되었던 경우였고 림프절 방사선치료는 시행되지 않았다. 연구에 의하면 림프절 전이가 1~3개 인 경우 림프절 방사선 조사가 재발을 낮추는 데 도움이 되지 않으므로 액와 림프절 방사선치료를 추천하지 않았다.^{19~22)} 본 연구에서도 림프절 전이 유무나 숫자에 따른 재발은 통계적으로 유의성이 없었다($p=0.3289$). 또한 무병 생존율도 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($p=0.1430$, Table 3). 그러나 림프절 전이가 4개 이상인 경우 Grills 등²³⁾에 의하면 10년 림프절 재발률을 11%에서 2%로 낮추는 효과를 기대할 수 있으므로 국소 림프절 치료를 추천하였고, Fortin 등²⁴⁾은 재발률을 50% 정도 낮추는 효과를 기대할 수 있으므로 이 부위의 방사선치료를 추천하였다. 본 연구에서는 액와 림프절이 4개 이상 전이가 된 환자가 3명에 불과하고 이들 중 국소 재발한 환자는 관찰되지 않아서 림프절 방사선치료가 재발을 낮추는지에 대한 분석은 따로 시행하지 않았다.

많은 연구자들^{25~28)}이 수술 후 절제연의 상태를 중요한 예후 인자 중 하나로 보고하고 있다. 절제연이 양성인 경우 연구자에 따라서 5년 국소 재발률을 10%에서 높게는 20%이상으로 보고하고 있다.^{29~32)} 특히 Jobsen 등³²⁾은 절제연이 양성일 경우 나이가 국소 재발률에 미치는 영향이 크다고 주장하였다. 또한 절제연이 양성일 경우 40세보다 많은 경우의 5년 국소 재발률은 8.4%, 5년 무병 생존율은 84.3%로 보고하였으나, 40세 이하인 경우 절제연이 양성인 경우는 5년 국소 재발률은 36.9%, 5년 무병 생존율은 27.4%로 보고하였다. 본 연구에서는 절제연이 양성인 2명의 환자 중 1명이 7개월 만에 원격전이에 의한 재발이 발견되었고, 치료 종결 후 49.9개월 만에 사망했다. 7개월이라는 빠른 시간 내에 재발을 하며 짧은 생존기간을 보이는 것으로 보아서 절제연이 양성인 경우는 예후가 좋지 않을 것으로 판단이 된다. 통계적으로도 절제연이 양성인 경우 재발기간까지 걸린 기간인 무병 생존 기간이 의미 있게 짧은 것으로 나타났다($p<0.0001$). 또한 재발 가능성도 절제연이 음성이거나 가까운 경우에 비해서 다소 높은 것으로 나타났다($p=0.0507$). 그러나 절제연이 양성이라도 적극적으로 재수술을 통해서 절제연 음성을 얻을 경우의 국소 재발률은 절제연이 음성인 경우와 비슷한 것으로 보고하므로³³⁾ 절제연이 양성인 경우에는 절제연 음성을 얻기 위한 재 절제술이 권고된다. 본 연구에서 절제연이 근접한 경우는 15명이었는데, 5년 추적 관찰 기간 동안 재발이 발견되지 않았으며 절제연이 음성인 경우와 비교하여 통계적으로 재발 가능성이 높지 않았다($p=1.000$). Recht 등³⁴⁾도 절제연이 근접한 경우, 항암 화학요법 이전에 방사선치료를 시행할 경우 국소 재발을 발견할 수 없었다고 보고하고 있다. 따라서 절제연이 근접한 경우에는 방사선치료 시점이 늦어지지 않는다면 비슷한 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 본 연구는 5년 동안의 추적 관찰이므로 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 판단된다.

한국 유방암 학회의 2004년도 발표에 의하면 우리나라 유방암 환자의 연령별 분포 특징은 미국과 다른 양상을 보이고 있다.¹⁾ 미국의 경우 대부분의 환자들이 폐경 이후인 반면,^{12~15)} 한국인은 60%이상의 환자가 50세 이하의 젊은 환자라는 특징이 있고 그 중 40대에 가장 많이 발생하는 양상을 보이고 있다.¹⁾ 본원에서 치료를 받은 환자의 나이 분포는 40세 이하가 43명(55.8%)으로 가장 많았고, 41세에서 50세까지는 22명, 51세 이상은 12명 이었다. 발생 연령이 40대에서 점차 30대 쪽으로 옮겨가는 경향을 보이고 있고 폐경 이전에 주로 발생한다는 점에서 서구와는 다른 양상을 보인다. 40세 이하의 젊은 나이에서 발생하는 경우

예후가 좋지 않은 것으로 보고^{14,32,35)}하고 있는데, 본 연구에서는 40세 이하의 경우 재발률이 9.3%인 반면 40세 보다 나이가 많은 경우에는 재발이 발견되지 않았다. 그러나 나이에 따른 5년 재발률과 무병 생존율이 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다($p=0.1255$). 이러한 결과는 대상 환자의 수와 재발한 환자의 수가 적기 때문인 것으로 추정된다.

젊은 나이에 발생하는 유방암은 유전자 변이가 관계하는 것으로 알려져 있다.^{36~38)} Choi 등³⁹⁾에 의하면 한국에서 40세 이전에 발생하는 유방암 환자의 18.7%에서 *BRCA1*과 *BRCA2*의 유전자변이가 발견된다고 보고하였고 Ahn 등⁴⁰⁾에 의하면 고위험군에서 *BRCA1*과 *BRCA2*의 유전자변이 빈도가 4~5배 높은 것으로 보고하고 있다. 또한 Wazer 등³⁵⁾에 의하면 45세 이하의 젊은 여성에서는 절제연의 상태와 관계없이 수술 후 유방 내에 암이 남아 있을 가능성이 훨씬 높다고 보고하였다. 따라서 젊은 여성 환자인 경우 유전자 변이에 대한 검사 및 치료 완료 후 잔존 암 가능성에 대한 추적 관찰이 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 수술 후 조직학적 병소의 크기가 2 cm 보다 클 경우(T2), 2 cm 이하(T1)보다 재발률이 높았고(14% vs 0%), 통계적으로 유의한 차이가 있었으며($p=0.0284$), 무병 생존율에도 통계적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다($p=0.0379$). 다른 보고에서도 동일하게 병소의 크기가 예후인자로 중요하게 작용한다고 보고하였다.^{41~43)}

p53 수용체 변이에 대한 메타 분석에 따르면 *p53* 수용체 변이가 있을 경우 비교 위험도가 1.7로서 무병 생존율 및 전체 생존율에 영향을 미치는 독립적인 인자로서 발표하였다.⁴⁴⁾ 다른 많은 저자들^{45~49)}도 *p53*가 생존율에 영향을 미치는 인자로 보고하고 있다. 본 연구에서도 재발된 3명에서 *p53* 수용체 변이가 있는 경우였고, 통계적으로 무병 생존율에 영향을 미치는 것으로 나타났다($p=0.0020$). 그러나 유방암의 중앙 표지자 검사에 대한 2007년도 ASCO (American Society of Clinical Oncology) 권고안⁵⁰⁾에 따르면 *p53*가 유방암의 치료를 위한 임상적 표지자로 권고하지는 않는다고 발표하였다. 그 이유는 *p53* 수용체 변이가 있을 경우 예후인자로 의미가 있는 것으로 보이지만, 현재 임상에서 사용되고 있는 면역조직화학 염색법으로는 변이된 *p53* 뿐만 아니라 변이가 일어나지 않은 *p53*도 검출될 가능성이 높기 때문에 권고되지 않는다고 보고하였다. 본 연구에서도 비록 *p53* 수용체 변이가 있는 경우 통계적으로는 유의하게 무병 생존율이 감소하는 것으로 나왔지만, *p53* 수용체 분석이 면역조직화학 염색법에 의해 시행되었고 변이를 보인 환자의 수가 적어서 그 결과를 분석하는데 신

중을 기하여야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 유방 보존수술 후 방사선치료는 낮은 재발률과 높은 무병 생존율을 보이는 안전한 치료임이 본 연구를 통해서 확인되었다. 절제연이 양성인 경우, 수술 후 조직학적 원발 병소의 크기가 2 cm 보다 큰 경우(T2), *p53* 수용체 변이 등이 재발과 무병 생존율에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 10년 이상의 장기적인 추적 관찰 및 분석이 필요할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. The Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer data of 2004. J Korean Breast Cancer Soc 2006;9:151-161
2. Annual report of the central cancer registry in Korea (2001~2002). Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea 2005
3. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. 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 1995;333:1456-1461
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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
6. 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;99:209-214
7. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087-2106
8. Koh KO, Kim MS, Yoo SY, et al. The results of primary radiotherapy following breast-conserving surgery for early breast cancer. J Korean Soc Ther Radiol 1995;13:163-172
9. Suh CO, Chung EJ, Lee HD, Lee KS, Oh KK, Kim GE. Risk factors for recurrence after conservative treatment in early breast cancer: preliminary report. J Korean Soc Ther Radiol 1997;15:331-338
10. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2005; 35:126-133
11. Hong SG, Lee JH, Lee SK, Yoon SO. Breast-conserving surgery with or without radiation radiation therapy for early breast cancer. J Korean Surg Soc 1998;55:341-349

12. **Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y.** Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:25-38
13. **Kurtz JM, Amalric R, Delouche G, et al.** The second ten years: Long time risks of breast conservation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1327-1332
14. **Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al.** Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378-1387
15. **Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al.** Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265
16. **Lee SH, Lee KC, Choi J, et al.** Radiation Therapy and chemotherapy after breast conserving surgery for invasive breast cancer: an interim result. *J Korean Soc Ther Radiol* 2007;25:16-25
17. **Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, et al.** Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:703-710
18. **Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, et al.** Regional nodal management patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:593-599
19. **Recht A, Pierce SM, Abner A, et al.** Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:988-996
20. **Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, et al.** The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1069-1076
21. **Fodor J, Toth J, Major T, et al.** Incidence and time of occurrence of regional recurrence in Stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:281-287
22. **Galper S, Recht A, Silver B, et al.** Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1157-1166
23. **Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al.** Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:658-670
24. **Fortin A, Dagnault A, Larochelle M, Vu TT.** Impact of locoregional radiotherapy in node-positive patients treated by breast-conservative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1013-1022
25. **Borger J, Kemperman H, Hart A, et al.** Risk factors in breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:653-660
26. **Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al.** Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:719-725
27. **Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al.** The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995;76:259-267
28. **Kini VR, Vicini FA, Frazier R, et al.** Mammographic, pathologic, and treatment-related factors associated with local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:341-346
29. **Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, et al.** Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993;218: 22-28
30. **DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE, et al.** Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:680-686
31. **Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al.** Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78:1921-1928
32. **Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, et al.** The value of a positive margin for invasive carcinoma in breast-conservative treatment in relation to local recurrence is limited to young women only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:724-731
33. **Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al.** Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1005-1015
34. **Recht A, Come SE, Henderson IC, et al.** The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334: 1356-1361
35. **Wazer D, Schmidt-Ullrich R, Ruthazer R, et al.** The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:885-891
36. **Robson M, Gilewski T, Haas B, et al.** BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 1998;16:1642-1649
37. **Garber J.** Inherited breast cancer: increasingly familiar territory. *J Clin Oncol* 1998;16:1639-1641
38. **Ford D, Easton DF, Peto J.** Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457-1462
39. **Choi DH, Lee MH, Bale AE, Carter D, Haffty BG.** Incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in young Korean breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;22:1638-1645
40. **Ahn SH, Hwang UK, Kwak BS, et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean breast cancer patients. *J Korean Med Sci* 2004;19:269-274

41. **Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al.** Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-1874
42. **Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al.** Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracilbased adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21:1825-1835
43. **Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al.** Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004;22:1630-1637
44. **Pharoah PD, Day NE, Caldas C.** Somatic mutations in the *p53* gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1999;80:1968-1973
45. **Bull SB, Ozelik H, Pinnaduwa D, et al.** The combination of *p53* mutation and *neu/erbB-2* amplification is associated with poor survival in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:86-96
46. **Goffin JR, Chappuis PO, Begin LR, et al.** Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of *p53* on prognosis and response to treatment following breast carcinoma: 10-year follow up data. *Cancer* 2003;97:527-536
47. **Linderholm B, Lindh B, Tavelin B, et al.** *p53* and vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma. *Int J Cancer* 2000;89:51-62
48. **Overgaard J, Yilmaz M, Guldberg P, et al.** TP53 mutation is an independent prognostic marker for poor outcome in both node-negative and node positive breast cancer. *Acta Oncol* 2000;39:327-333
49. **Cuny M, Kramar A, Courjal F, et al.** Relating genotype and phenotype in breast cancer: An analysis of the prognostic significance of amplification at eight different genes or loci and of *p53* mutations. *Cancer Res* 2000;60:1077-1083
50. **Harris L, Fritsche H, Menzel R, et al.** American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-5312

Abstract

Clinical Outcome after Breast Conserving Surgery and Radiation Therapy for Early Breast Cancer

Heunglae Cho, M.D.*, Cheoljin Kim, M.D.*, Sungkwang Park, Ph.D.*,
Minkyung Oh, Ph.D.[†], Jinyong Lee, M.D.[‡], and Kijung Ahn, M.D.*

Departments of Radiation Oncology* and Clinical Research Center[†], College of Medicine,
Inje University, Breast Clinic Saegyaero Hospital[‡], Busan, Korea

Purpose: This study was performed to evaluate the disease-free survival and risk factors of recurrence in early breast cancer patients who have undergone breast conserving surgery and radiation therapy.

Materials and Methods: From March 1997 to December 2002, 77 breast cancer patients who underwent breast conserving surgery and radiation therapy were reviewed retrospectively. The median follow-up time was 58.4 months (range 43.8~129.4 months) and the mean subject age was 41 years. The frequency distribution of the different T stages, based on the tumor characteristics was 38 (49.3%) for T1, 28 (36.3%) for T2, 3 for T3, 7 for T/s and 1 for an unidentified sized tumor. In addition, 52 patients (67.5%) did not have axillary lymph metastasis, whereas 14 patients (18.1%) had 1~3 lymph node metastases and 3 (0.03%) had more than 4 lymph node metastases. The resection margin was negative in 59 patients, close (≤ 2 mm) in 15, and positive in 4. All patients received radiation therapy at the intact breast using tangential fields with a subsequent electron beam boost to the tumor bed at a total dose ranging from 59.4 Gy to 66.4 Gy. Patients with more than four positive axillary lymph nodes received radiation therapy (41.4~60.4 Gy) at the axillary and supraclavicular area. Chemotherapy was administered in 59 patients and tamoxifen or fareston was administered in 29 patients.

Results: The 5 year overall survival and disease-free survival rates were 98.08% and 93.49%, respectively. Of the 77 patients, a total of 4 relapses (5.2%), including 1 isolated supraclavicular relapse, 1 supraclavicular relapse with synchronous multiple distant relapses, and 2 distant relapses were observed. No cases of local breast relapses were observed. Lymph node metastasis or number of metastatic lymph nodes was not found to be statistically related with a relapse ($p=0.3289$) nor disease-free survival ($p=0.1430$). Patients with positive margins had a significantly shorter disease-free survival period ($p<0.0001$) and higher relapse rates ($p=0.0507$). However, patients with close margins were at equal risk of relapse and disease-free survival as with negative margins ($p=1.000$). Patients younger than 40 years of age had higher relapse rates (9.3% vs. 0%) and lower disease-free survival periods, but the difference was not statistically significant ($p=0.1255$). The relapse rates for patients with tumors was 14% for tumor stage T2, compared to 0% for tumor stage T1 tumors ($p=0.0284$). A univariate analysis found that disease-free survival and relapse rates, T stage, positive resection margin and mutation of *p53* were significant factors for clinical outcome.

Conclusion: The results of this study have shown that breast conservation surgery and radiation therapy in early breast cancer patients has proven to be a safe treatment modality with a low relapse rate and high disease-free survival rate. The patients with a positive margin, T2 stage, and mutation of *p53* are associated with statistically higher relapse rates and lower disease-free survival.

Key Words: Breast cancer, Breast conserving surgery, Radiation therapy