

폐경기 이전 여성의 유방암 - 병리조직학적 특성 및 예후인자에 대한 분석 -

엠디클리닉(이상달유방클리닉), 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹일반외과 및 ²진단병리과

이상달 · 김정한¹ · 송정윤¹ · 남석진¹ · 양정현¹ · 고영혜²

A Breast Cancer in Premenopausal Women - Pathologic Findings and an Analysis of Prognostic Factor -

Sang-Dai Lee, M.D., Jung-Han Kim¹, Jung-Yoon Song¹,
Seok-Jin Nam, M.D.¹, Jung-Hyun Yang, M.D.¹ and Young-
Hye Ko, M.D.²

Purpose: The relationship between menopausal status at diagnosis and the prognosis in breast carcinoma remains uncertain. However, it is widely considered that breast cancer in young women is more lethal than in older patients. We therefore attempted to determine whether menopausal status could be a useful prognostic factor for breast cancer.

Methods: A retrospective study was conducted of premenopausal women who had undergone a definite operation between Jan. 1997 and Dec. 1998 in the Department of Surgery, Samsung Medical Center. Clinical features, histopathologic findings, and prognostic factors were evaluated and compared with those for the equivalent surgical group of postmenopausal women.

Results: There were 207 cases (86.3%) of infiltrating ductal carcinomas, 10 (4.2%) of infiltrating lobular carcinomas, 6 (2.5%) of ductal carcinomas in situ, and 16 (6.7%) of special type cancers which showed good prognosis. There were some differences in these incidences from those of the postmenopausal women, but they were not statistically significant ($P > 0.05$). Tumor size and lymph nodal status showed no difference between the two groups ($P = 0.288$), nor were there any significant differences in terms of TNM stage, ER/PR status, nuclear or histologic grade ($P > 0.05$).

Conclusion: There were little differences in pathologic and prognostic factors between premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. Premenopausal status and

young age did not have poorer prognostic factors and were predicted to have not worse prognosis. (J Korean Surg Soc 2001;61:567-571)

Key Words: Breast cancer, Premenopausal women
중심 단어: 유방암, 폐경기 이전 여성

MD Clinic (Lee Sangdal Breast Clinic), Departments of ¹Surgery and ²Diagnostic Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

서구 사회에서 일반적으로 유방암의 호발연령은 50대가 가장 높고 대개 폐경기 이후의 발생이 많은 것으로 관찰되나 우리 나라의 경우 40대에 가장 많고 30대에도 비교적 많은 분포를 보여 폐경기 이전에 많은 특성을 보인다. 이는 일반적으로 낮은 발생연령이 유방암의 불량한 예후인자라는 점에서(1,2) 주목되며 우리 나라 여성에 대해서는 보다 젊은 연령부터 유방암에 대한 관심을 가져야 할 필요성이 있다. 이에 저자들은 폐경기 이전에 발생한 유방암의 임상적 특성을 알아보고 병리조직학적 특성 및 예후인자와의 관계를 분석하기 위해 본 연구를 시작하였다.

방 법

1997년 1월부터 1998년 12월까지 삼성서울병원 유방내분비외과에서 수술받은 402명의 유방암환자 중 폐경기 이전에 해당되는 240명의 환자를 대상으로 임상적 소견, 유방촬영소견 및 초음파검사 소견, 병리조직학적 소견 및 예후인자를 대상으로 후향적 검사를 시행하였다. 한편 139명의 폐경기 이후 환자와 병리조직학적 소견 및 예후인자를 비교하였는데 이는 SPSS 프로그램의 chi-square test 및 Fisher's exact test를 이용하여 시행하였다.

책임저자 : 이상달, 서울시 강남구 청담동 84-1
☎ 135-100, 엠디클리닉(이상달유방클리닉)
Tel: 02-542-0081, Fax: 02-542-4443
접수일 : 2001년 11월 1일, 게재승인일 : 2001년 11월 12일

결 과

폐경기 이전 환자에 대한 연령별 분포는 40대가 62.0%로 가장 많았고 30대 33.0%, 20대 5.0% 순이었다. 이때 증상이 있던 환자 중 대부분은 만져지는 종괴를 주소로 내원하였고(206예, 77.2%) 증상 없이 정기적인 검진 상 발견된 경우도 47예(17.6%) 있었다. 유방 촬영술이 시행된 169예 중 악성의 소견을 보인 경우는 154예(91.2%)로 폐경 이후 환자에서와 비슷하였으나(101/108예, 93.5%) 이들의 유방 촬영상 소견은 종괴음영 70예(41.4%), 석회화 침착 34예(20.1%) 및 석회화 침착이 동반된 종괴음영 34예(20.1%) 그리고 비대칭 16예(9.5%) 등으로 폐경 이후 여성들에 비해 종괴음영 소견이 더욱 적고($P=0.001$) 석회화 침착 소견이 더욱 많았다($P=0.049$)(Table 1).

수술 방법은 88예(34.1%)에 대해 유방보존적 절제술을 170예(65.9%)에 대해 변형유방근치술을 시행하였다.

한편 병리조직검사가 확인된 240예 중 침윤성 유관암이 207예(86.3%)였고 침윤성 소엽암 10예(4.2%), 관상피내암 6예(2.5%), 좋은 예후를 가진 특이적 암 종(special type cancer)이 16예(6.7%)였으며 폐경 이후 여성의 경우 139예 중 침윤성 유관암 116예(83.5%), 침윤성 소엽암 3예(2.2%), 관상피내암 8예(5.8%), 특이적 암 종 7예(5.0%)였고 파젯 씨 병이 4예(2.9%) 있었다($P>0.05$). 종괴의 평균 지름은 2.88 cm으로 폐경이후의 2.54 cm에 비해 약간 큰 편이었고 림프절 전이율은 43.7%로 폐경 이후의 50%에 비해 적었으나 통계적 의미는 없었다($P=0.288$). TNM 병기상 0기 6예(2.9%), I기 48예(23.4%), IIa기 61예(29.8%), IIb기 36예(17.6%), IIIa기 48예(23.4%), IIIb기 6예(2.9%)로 폐경기 이후 여성에서보다 IIb 이상에 속하는 경우가 더 많았으나 통계적 의미는 없었다($p=0.394$). 그리고 EIC 양성률이 37.5%, 에스트로겐 수용체 양성률이 54.1%로 폐경 이후

여성과의 차이가 없었으며($P=0.540$) 프로게스테론 양성률은 38.5%로 폐경 이후 여성의 50%에 비해 낮은 결과를 보였으나 통계적 의미는 없었다($P=0.078$). 한편 핵등급 및 조직학적 등급에서도 양 군간의 의미있는 차이를 발견하지 못했다($P=0.332, 0.448$)(Table 2).

고 려

미국 등 서구 여성에서 유방암의 호발 연령은 50대 이후로 전체 환자의 76.8%가 이 시기에 발병하여(3) 이를 근거로 미국외과학회는 유방암 검진 스케줄을 제시하기도 하였다.

우리 나라의 경우 특이하게도 40대에 가장 많은 유방암 발병률을 보이며 다음으로 50대 및 30대 순으로 서구 여성의 그것과는 차이를 보인다. 이러한 차이는 호발 시기가 폐경 이전이라는 점에서 특히 주목할 만 하다. 그러나 그 원인에 대해서는 아직 명확하지 않고 아마도 서구 사회에서 폐경 이후 보편적으로 시행되는 호르몬 치료가 우리 나라에선 보편화되지 않았다는 점이 한 원인이 될 수 있지 않을까 생각한다. 어쨌든 우리 나라 여성들에게 당면한 문제는 미국 외과학회에서 제시한 유방암 검진 스케줄을 따라야 하는가 하는 점이며 이러한 연유로 한국의 유방 전문의들은 보다 빠른 연령부터 유방암 검진을 받아야 한다는 의견을 제시하고 있다.

많은 보고에 의하면 유방암의 발병 연령이 예후에 막대한 영향을 끼친다고 하여 젊은 연령에서 발생할수록 불량한 예후를 보인다는 주장이 우세하며(4-7) 폐경기 이전에 발생한 유방암 환자에서 조기 재발률이 더욱 높다는 주장도 있다.(8) 이러한 주장들은 유방암 발병 연령이 낮은 우리 나라 여성들에게는 매우 불리한 사항으로 이에 대한 보다 면밀한 연구가 필요한데 연령이 예후에 영향을 미치지 않는다는 주장도 있어 논란의 여지는 있으며(9,10) 본 저자들은 이미 우리 나라 여성의 경우에는 낮은 발병연령이 불량한 예후인자가 아닐 수 있다고 주장한 바 있다.(11) 이에 저자들은 우리 나라 여성들에게 혼한 폐경기 전 시기의 유방암의 특성에 대해 병리조직학적 소견을 중심으로 분석하여 폐경 후 여성 층과 예후를 비교해 보기로 하였다.

대상이 된 폐경 이전 환자군의 연령별 분포는 40대(62%), 30대(33%), 20대(5%)의 순이며 내원 당시 증상은 만져지는 종괴(77.2%)가 가장 많아 일반적인 양상을 보였다. 유방촬영 소견상 악성을 진단하는 비율은 폐경 이후의 여성들과 차이가 없었으나 그 소견에 있어서 종괴 음영이 적고 석회화 침착이나 불균형 소견 등이 더 많이 관찰되었는데 이는 유방 실질이 상대적으로 더욱 치밀하기 때문에 나온 결과라고 생각된다. 유방초음파 검사나 세침흡인세포검사 소견 및 수술 방법의 차이는 존재하지 않아

Table 1. Mammographic findings

Mammographic findings	Number (%)		p-value
	Premenopause	Postmenopause	
Mass density	70 (41.4%)	71 (65.7%)	0.001
Calcifications	34 (20.1%)	12 (11.1%)	0.049
Mass with calcifications	34 (20.1%)	17 (15.7%)	0.359
Asymmetry	16 (9.5%)	1 (1.0%)	
Non-specific (benign looking)	15 (8.9%)	7 (6.5%)	
Total	169 (100%)	108 (100%)	

Table 2. Histopathologic findings and prognostic factors

Parameters	Numbers (%)		p-value	
	Premenopause (n=240)	Postmenopause (n=139)		
Histology	Angiosarcoma	1 (0.4%)	0.460	
	Apocrine carcinoma			1 (0.7%)
	Infiltrating ductal carcinoma	207 (86.3%)		116 (83.5%)
	Infiltrating lobular carcinoma	10 (4.2%)		3 (2.2%)
	Ductal carcinoma in situ	6 (2.5%)		8 (5.8%)
	Pagets disease			4 (2.9%)
	Malignant phyllodes tumor	1 (0.4%)		
	Special type			
	Mucinous carcinouss	7 (2.9%)		1 (0.7%)
	Medullary carcinoma	5 (2.1%)		3 (2.2%)
	Tubular carcinoma	2 (0.8%)		1 (0.7%)
	Metaplastic carcinoma	1 (0.4%)		1 (0.7%)
	Secretory carcinoma			1 (0.7%)
	Size of tumors	~1 cm		37 (15.9%)
1.1~2 cm		66 (28.3%)	41 (35.7%)	
2.1~5 cm		106 (45.5%)	55 (47.8%)	
5.1 cm~		24 (10.3%)	5 (4.3%)	
Lymph node status	+	110 (43.7%)	48 (50%)	
	-	142 (56.3%)	48 (50%)	
TNM stage	0	6 (2.9%)	5 (4.6%)	
	I	48 (23.4%)	31 (28.4%)	
	IIa	61 (29.8%)	33 (30.3%)	
	IIb	36 (17.6%)	10 (9.2%)	
	IIIa	48 (23.4%)	28 (25.7%)	
	IIIb	6 (2.9%)	2 (1.8%)	
	0.394			
EIC	+	66 (37.5%)	34 (37.4%)	
	-	110 (62.5%)	57 (62.6%)	
ER	+	106 (54.1%)	68 (57.6%)	
	-	90 (45.9%)	50 (42.4)	
PR	+	75 (38.5%)	40 (50%)	
	-	120 (61.5%)	40 (50%)	
Nuclear grade	Low	23 (9.8%)	17 (14.8%)	
	Intermediate	126 (53.4%)	61 (53.1%)	
	High	87 (38.8%)	37 (32.1%)	
Histologic grade	Well-differentiated	12 (7.3%)	9 (10.5%)	
	Moderate-differentiated	67 (40.9%)	39 (45.3%)	
	Poorly-differentiated	85 (51.8%)	38 (44.2%)	
	0.448			

폐경 이후 여성들과 별 차이 없는 진단과정과 치료 과정을 보였다. 수술방법에서는 유방보존수술이 34.1%로 비교적 많이 시행되었는데 한국유방암학회 보고의 23.8%(12)와 비교하면 많은 편이지만 미국의 통계(1995년)에 비하면(부분절제만 한 경우 17%, 유방보존수술의 경우 28.7%) 적은 비율을 보였다.(13)

한편 유방암의 예후를 결정짓는 요소들에 대한 비교를 통하여 간접적인 예후 판정을 시도하였는데 조직형태를 비롯하여 종괴의 크기, 액와림프절 전이여부를 통한 TNM 병기 분류, EIC 양성도, 호르몬 수용체, 조직학적 등급 및 핵등급 등을 검토함으로써 결과를 이끌어내려 노력하였다. 이는 물론 장기적인 생존율 측정을 통한 예후 판정에 비하면 신뢰도가 떨어지는 방법이지만 현실적으로 생존 기간이 긴 유방암 환자에 대한 예후를 판정하기 위해선 장기간의 추적 관찰이 필요해 이와는 별도로 우선 간접적인 방법이 예후를 가늠하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되며 이러한 접근도 의미 있는 조사 방법이라 사료된다.

여러 보고에 의하면 젊은 여성일수록 관상피내암과 수질암이 많고 침윤성 소엽암과 관상암의 발생 비율이 떨어진다고 하였으나(9,14,15) 저자에 따라서는 유방암의 병리 조직학적 변화가 연령에 따른 경과의 차이를 보이지 않고 비슷한 진행정도를 보인다는 주장도 있다.(16-18) 저자들의 경우 통계학적 의의는 없었지만 관상피내암이 적고 침윤성 소엽암의 비율이 높았다($P>0.05$). 그밖에 침윤성유관암이 차지하는 비율은 비슷하였으며 점액성 유방암을 제외한 특이형 암 종의 비율이 비슷한 양상을 보였다. 점액성 유방암의 경우 폐경 이전의 여성에서 많이 발생하였고 파젯씨 병은 폐경 이후 여성에서만 발생하였다. Dawson 등(19)은 젊은 여성에서 발생한 유방암의 경우 종괴의 크기가 크고 액와 림프절 전이율도 높다고 하였다. 그러나 Fowble 등(20)은 젊은 여성에서 에스트로겐 수용체 음성률이 상대적으로 높은 점을 제외하고는 병리소견, 종괴의 크기, 림프절 전이정도, 절제면 양성률 등 대부분 차이를 보이지 않는다고 주장하였다. 저자들의 경우 종양의 크기뿐만 아니라 림프절 전이율에서도 양 군간의 차이는 보이지 않았다. 다만 Fowble 등의 주장에서 프로그스테론 양성률의 차이가 없음을 보고하였는데 본 연구에서도 폐경이 전과 이후 여성간에 프로그스테론 양성률의 차이가 없었다($P=0.078$).

여성의 신체는 생리 주기에 따른 호르몬 변화에 매우 민감하여 몸의 여러 부분이 영향받게 되는데 여성호르몬이 주요 원인으로 밝혀진 유방암의 경우 폐경 이전 여성과 이후 여성간의 생물학적 특성이 다를 것으로 예상되어 그에 따른 예후의 차이가 있을 것으로 예상되었다. 그러나 본 연구에 의하면 아직까지는 예후인자들에 대한 양 군간의 차이점을 발견할 수가 없어 예후의 차이는 없을 것이라고 조심스레 예측해 볼 수 있다. 물론 암의 예후는

종양적 측면뿐만 아니라 숙주적 측면과도 관련이 있다. 이 논문에서는 종양적 측면만 고려하여 예후가 나쁘지 않을 것으로 예측하였으나 폐경 전 여성의 호르몬 분비상태나 다른 신체의 상태가 폐경 후 여성의 조건과 다를 수 있어 단적으로 결론 내리기에는 어려움이 있다. 이는 장기적인 생존율 추적을 통해 결론 지어져야 할 부분인 만큼 지속적인 연구가 필요하며 서구의 경우처럼 유방암 수술 후 10년 생존율에 대한 체계적인 조사가 이루어져야 할 것이다. 또한 우리 나라 여성의 유방암이 폐경 이전에 많은 발생률을 보이는 원인에 대해서도 정확한 조사가 이루어져야 할 것이라 사료된다.

결론

폐경기 이전에 발견된 유방암의 경우 그 임상적 양상이나 진단적 특성상 폐경 이후의 환자와 차이를 보이지 않았으며 병리조직학적 소견 및 예후인자에서 의미 있는 차이를 발견할 수 없었다. 즉, 폐경기 이전의 유방암 환자가 더 나쁜 예후인자를 가지지 않았으며 따라서 예후가 더 나쁘지 않을 것으로 사료된다. 추후 계속적인 추적관찰과 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Solin LJ, Fowble B, Schultz DJ, Goodman RL. Age as a prognostic factor for patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:373-81.
- 2) De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-43.
- 3) Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
- 4) Early TK, Gallagher JQ, Champman KE. Carcinoma of the breast in women under thirty years of age. *Am J Surg* 1969; 118:832-4.
- 5) Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune Christiane, Tubiana N, Martin P, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995;62:138-44.
- 6) Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al. Prognostic factors of early breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:719-25.
- 7) Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Bressac C, et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients. *J Clin Oncol* 1990:591-8.
- 8) Retsky M, Demicheli R, Hrushesky W. Premenopausal status

- accelerates relapse in node positive breast cancer: hypothesis links angiogenesis, screening controversy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:217-24.
- 9) Backhouse CM, Lloyd-Davies ERV, Shousha S, Burn JI. Carcinoma of the breast in women aged 35 or less. *Br J Surg* 1987;74:591-3.
 - 10) Barchielli A, Paci E, Balzi D, Geddes M, Giorgio D, Zappa M, et al. Population based breast cancer survival-mammographic screening activities in central Italy. *Cancer* 1994; 74:3126-34.
 - 11) Lee SD, Park HL, Nam SJ, Yang JH, Ko YH. Breast cancer in third decade-Does it really have a poor prognosis? *J Korean Surg Soc* 2001;60:36-40.
 - 12) Korean Breast Cancer Society. Clinical characteristics of Korean breast cancer patients in 1998. *J Korean Med Sci* 2000; 15:569-79.
 - 13) Bland IB, Menck HR, Scott-Conner CEH, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The national cancer data base 100-year survey of breast cancer treatment at hospitals in the United States. *Am Cancer Soc* 1998;83:1262-73
 - 14) Marcus JN, Watson P, Page DL, Lynch HT. Pathology and heredity of breast cancer in young women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994;76:23-4.
 - 15) Stalsberg H, Thomas DB, Noonan EA. Histologic types of breast carcinoma in relation to international variation and breast cancer risk factors. *Inst J Cancer* 1989;44:339-409.
 - 16) Mueller CB, Ames F, Anderson GD. Breast cancer in 3558 women: age as a significant determinant in the rate of dying and cause of death. *Surgery* 1978;83:123-32.
 - 17) Rosen PP, Lesser ML, Khnne DW, Beattie EJ. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg* 1984; 199:133-42.
 - 18) Rutqvist LE, Wallgren A, Nilsson B. Is breast cancer a curable disease? A study of 14,731 women with breast cancer from the Cancer Registry of Norway. *Cancer* 1984;53:1793-800.
 - 19) Dawson AE, Mulford DK, Taylor AS, Logan-Young W. Breast carcinoma detection in women age 35 years and younger Mammography and diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Cancer Cytolopathol* 1998;84:163-8.
 - 20) Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Inst J Radiat Oncol* 1994;30:23-33.