

유방암 환자에서 림프계 침범에 따른 임상병리학적 특성

조동희, M.D.¹ 이종은, M.D.¹, 홍성훈, M.D.¹, 한선욱, M.D.¹, 허남훈², 김성용, M.D., Ph.D.¹순천향대학교 천안병원 ¹외과, ²임상시험센터

Clinicopathological Features of Breast Cancer Patients according to Lymphatic Invasion

Dong Hee Jo, M.D.¹, Jong Eun Lee, M.D.¹, Sung Hoon Hong, M.D.¹, Sun Wook Han, M.D.¹, Nam Hun Heo², Sung Yong Kim, M.D., Ph.D.¹¹Department of Surgery, College of Medicine, ²Clinical trial center, Soonchunhyang University Hospital, Choenan, Korea

Purpose: Breast cancer is the most common cancer in Korean women and the number of cases is increasing. We have found various histopathological differences in breast cancer and are using this knowledge for treatment. Various factors may help determine the progression of cancer in patients. The expression of lymphovascular invasion, a pathologic factor, denotes a poor prognosis. We analyzed the characteristics of patients showing lymphatic invasion. **Methods:** Data from 606 patients with breast cancer who underwent surgery between 2006 and 2016 were collected. We analyzed various pathologic factors in patients with or without lymphatic invasion expression. **Results:** Mean age was 52.0±11.2 years (range 29-83 years) and mean follow-up duration was 57.3 months (range 3-125 months). Pathologically, breast cancer types were invasive ductal carcinoma (552, 91.2%), invasive lobular carcinoma (21, 3.4%), and other pathologies (33, 5.4%). Number of patients in stages I, II, III, and IV were 299 (49.3%), 223 (36.8%), 82 (13.7%), and 2 (0.02%), respectively. Immunohistochemistry revealed 396 (65.3%) estrogen receptor (ER)-positive cases, 287 (47.3%) progesterone receptor (PR)-positive cases, and 139 (22.9%) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive cases. Seven patients had local recurrence and 41 patients had distant metastasis, which included 14 bone, 7 lung, 5 liver, and 15 multiple metastases. Seventeen patients showed lymphatic invasion, while 24 patients were without lymphatic invasion. Significant association was observed between T and N stages and lymphatic invasion ($p < 0.001$). No significant correlation was observed between lymphatic invasion and ER ($p = 0.073$), HER2 ($p = 0.553$). However, there was a significant correlation between lymphatic invasion and PR ($p = 0.044$). Overall survival and disease free survival rates were significantly worse in the presence of lymphatic invasion ($p < 0.01$, 0.011, respectively). **Conclusion:** Lymphatic invasion was associated with T and N stages, overall survival and disease free survival. More careful observation and treatment strategy is needed, especially in locally advanced breast cancer.

Key Words: Breast neoplasms, Lymphatic vessels, Pathology

서론

2016년도 국가 암 등록보고서에 따르면 유방암은 한국에서 여성에게 가장 흔하게 발생하는 암으로 미국, 유럽 등에 비해 전체 발생수는 적으나 이들 국가와 비교하여 발생률은 상승곡선을 보이는 것이 특징이다. 타 선진국과 유사하게 발생률이 점점 증가하고 있으며,

가까운 일본과 비교하여도 높은 발생률을 보이고 있다. 유방암의 발생률이 증가하면서 이로 인한 사망률도 증가하고 있으나 표준화 사망률은 10만 명당 6명으로 가장 적은 수치를 보인다[1,2]. 이러한 결과에도 불구하고 유방암에 대한 치료는 고려해야 할 점이 많다. 면역조직 화학분석에 의해 얻어진 유방조직의 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), 인간표피성장인자 수용체-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2)를 확인하고 그 결과에 따라 유방암은 관내강(Luminal A,B)형, HER2형, 삼중 음성(Triple negative)으로 크게 4가지 형태로 분류되며, 이를 토대로 호르몬 치료, 항암화학 치료, 표적 치료 등 수술 전, 후의 치료가 결정된다[3,4]. 이외에도 Ki-67, p53과 같은

Correspondence: Sung Yong Kim, M.D., Ph.D.Department of Surgery, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 31 Soonchunhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea
Tel: +82-41-570-2585, Fax: +82-41-571-0129, E-mail: sykim@schmc.ac.kr

This article was conducted with funding from Soonchunhyang university.

Received: Oct 14, 2019 **Revised:** Oct 22, 2019 **Accepted:** Nov 6, 2019

병리학적 인자들의 발현량 및 발현 여부에 따라 예후와 연관이 있음을 알 수 있다[5]. 또한, 중앙세포 주변의 환경 차이도 치료 결과에 영향을 줄 수 있는데, 그 중 한가지 요인이 림프혈관계 침범(lympho-vascular invasion, LVI)이다. Tecl [6]가 1964년 처음 유방암에 있어서 림프혈관계 침범이 예후와 연관성이 있음을 발표하였고, 이후 발표된 몇 가지 연구결과들은 림프혈관계 침범이 있는 경우 종양의 크기, 조직학적 등급, 액와부 림프절 전이, 재발, 전이 여부와 관련성이 있는 것으로 보고하였다. 이는 곧 환자의 불량한 예후를 예측할 수 있는 인자로 적용할 수 있는데[7,8], 이 중 림프혈관계 침범(lympho-vascular invasion, LVI)에서 림프계 침범(Lymphatic invasion)과 혈관계 침범(Vascular invasion)을 구분하여 본 연구에서는 림프계 침범 단독 발현 여부에 따른 환자의 예후 및 다양한 병리적 결과 및 특징에 대해 알아보하고자 한다.

방법

2006년부터 2016년까지 상피내암을 제외한 침윤성 유방암으로 순천향대학교 병원에서 수술을 시행한 환자 606명을 대상으로 하여 림프계 침범을 확인하였고, 림프계 침범의 유무에 따라 두 군으로 구분하였다. 림프계 침범은 중앙주변의 림프관내에 중앙세포가 침윤되어 있는 것으로 정의하였고, 이 환자를 대상으로 TNM병기 및 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 인간표피성장인자 수용체-2, Ki-67 등 병리 결과를 확인하였고, 재발 및 전이와의 연관성, 생존율을 확인하였다. 통계는 SPSS 25.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA)을 사용하여 분석을 하였다. 단변량 분석은 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였으며, 다변량 분석은 Cox-regression analysis를 사용하였다. Kaplan-Meier분석을 이용하여 전체 생존율 및 무병 생존율을 산출하였다. 양측 검정을 이용하여 유의수준 0.05 미만($p < 0.05$)인 경우 의미 있는 차이가 있다고 판단하였다. 본 연구는 연구윤리심의위원회의 허가를 받고 진행되었다(IRB No. 2019-09-018).

결과

606명의 침윤성 유방암으로 수술 받은 환자를 대상으로 하였다. 림프계 침범 여부에 따라 림프계 침범 양성인 환자는 125명(20.6%)이었고, 음성인 환자는 481명(79.4%)이었다. 두 군 공히 침윤성 유관암이 대부분을 차지하고 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 조직학적 등급은 림프계 침범이 있는 경우 2, 3의 등급이 90%정도를 차지하고 있었다($p < 0.001$). TNM병기와 관련해서는 림프계 침

범 여부에 따라 T, N병기가 유의한 차이를 보이고 있으며($p < 0.001$), 림프계 침범이 있는 경우 주로 2, 3기 환자가, 림프계 침범이 없는 경우는 주로 1, 2기에 환자 군이 분포하고 있음을 알 수 있다(Table 1). 재발과 전이 여부에서는 림프계 침범이 있는 군에서 원격전이가 17예(13.6%), 국소구역재발이 4예(3.2%)였으며, 림프계 침범이 없는 군에서는 원격전이가 24예(4.9%), 국소구역재발이 3예(0.6%)로 림프계

Table 1. Clinicopathological characteristics according to lymphatic invasion

Characteristic	LI+ (n = 125) No. (%)	LI- (n = 481) No. (%)	p-value
T stage			< 0.001
T1	42 (33.6)	322 (66.9)	
T2	71 (56.8)	148 (30.8)	
T3	11 (8.8)	11 (2.3)	
T4	1 (0.8)		
0			
N stage			< 0.001
N0	43 (34.4)	375 (78.0)	
N1	42 (33.6)	67 (13.9)	
N2	18 (14.4)	28 (5.8)	
N3	22 (17.6)	11 (2.3)	
M stage			0.37
M0	124 (99.2)	480 (99.8)	
M1	1 (0.8)	1 (0.2)	
Grade			< 0.001
I	13 (10.4)	125 (26.0)	
II	63 (50.4)	257 (53.4)	
III	49 (39.2)	99 (20.6)	
Stage			< 0.001
Stage I	24 (19.2)	275 (57.1)	
Stage II	59 (47.2)	164 (34.2)	
Stage III	41 (32.8)	41 (8.5)	
Stage IV	1 (0.8)	1 (0.2)	
Histological type			0.211
IDC	119 (95.2)	433 (90.0)	
ILC	3 (2.4)	18 (3.7)	
Others	3 (2.4)	30 (6.2)	
Hormone receptor			
ER+	73 (58.4)	323 (67.2)	0.073
ER-	52 (41.6)	158 (32.8)	
PR+	49 (39.2)	238 (49.5)	0.044
PR-	76 (60.8)	243 (50.5)	
HER2 receptor			0.553
Positive	26 (20)	113 (23.5)	
Negative	99 (80)	368 (76.5)	
Ki-67*	35 (1-95)	27 (1-99)	0.002

LI = lymphatic invasion; IDC = invasive ductal carcinoma; ILC = invasive lobular carcinoma; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

*Mean (range).

Table 2. Patients' characteristics according to lymphatic invasion

Characteristic	LI+	LI-	p-value
	(n = 125) No. (%)	(n = 481) No. (%)	
Age (yr)*	51.15 ± 11.64	52.28 ± 11.13	0.261
Location of tumor			0.711
Right	66 (52.80)	257 (53.43)	
Left	59 (47.20)	219 (45.53)	
Both	0	5 (1.04)	
Duration of follow up (mon) [†]			0.65
	50.2 (3-114)	59.2 (3-125)	
Surgery type			0.005
BCS	66 (52.80)	322 (66.94)	
Total	59 (47.20)	159 (33.06)	
Chemotherapy			< 0.001
Neo-adjuvant	7 (5.60)	43 (8.90)	
Adjuvant	90 (72.00)	274 (57.00)	
No	28 (22.40)	164 (34.10)	
Radiotherapy			0.725
Yes	97 (77.60)	364 (75.68)	
No	28 (22.40)	117 (24.32)	
Recurrence			< 0.001
No	105 (84.00)	454 (94.39)	
Locoregional	4 (3.20)	3 (0.62)	
Distant metastasis	(n = 17)	(n = 24)	0.049
Bone	2 (11.76)	12 (50.00)	
Lung	3 (17.65)	4 (16.70)	
Liver	3 (17.65)	2 (8.30)	
Multiple metastasis	9 (52.94)	6 (25.00)	

LI = lymphatic invasion; BCS = breast conserving surgery.

*Mean ± SD; [†]Mean (range).

침범 여부에 따라 원격전이($p = 0.049$) 및 국소구역재발($p < 0.001$) 이 유의하게 차이를 보이고 있었다. 사망과의 연관성에서도 림프계 침범여부에 따른 호르몬 수용체 발현여부는 ER과는 유의미한 관계는 없었고 PR발현과는 유의미한 관계를 보였다($p = 0.073, p = 0.044$) (Table 1). 전체생존과 관련하여 호르몬 수용체 발현은 단변량분석에서는 유의미한 관계를 보였으나 다변량분석에서는 유의미한 관계를 보이지는 못하였다. 수술방법의 차이에서는 단변량, 다변량 분석 모두 유방전절제술을 시행한 군에서 전체생존률과 연관성을 보였다($p = 0.001, 0.023$). 선행항암치료를 시행했던 군에서는 단변량, 다변량분석 모두 전체생존율이 좋지 못함을 보여주었고 있었다($p < 0.001$) (Table 3). 생존율은 Kaplan-Meier분석을 통해 전체 생존율 및 무병 생존율을 확인하였고, 림프계 침범이 있는 경우에 전체 생존율과 무병 생존율 모두에서 유의미하게 예후가 좋지 않았다($p < 0.01, p = 0.011$) (Figure 1).

Table 3. Univariate and multivariate analysis for overall survival

Characteristic	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age	1.004 (0.966–1.044)	0.841		
LI				
LI (+)	5.979 (2.380–15.016)	< 0.001	3.083 (1.078–8.814)	0.036
LI (-)	ref.			
ER				
Positive	ref.			
Negative	3.966 (1.516–10.375)	0.005	1.753 (0.623–4.933)	0.288
PR				
Positive	ref.			
Negative	4.775 (1.559–14.624)	0.006	2.333 (0.671–8.108)	0.182
HER2				
Positive	ref.			
Negative	1.014 (0.370–2.777)	0.979		
Ki_67				
< 20	ref.			
≥ 20	1.397 (0.557–3.502)	0.476		
Op				
BCS	ref.			
Total	6.527 (2.164–19.691)	0.001	3.737 (1.203–11.604)	0.023
Grade				
1	ref.			
2	1.124 (0.298–4.240)	0.863		
3	2.752 (0.745–10.170)	0.129		
T stage				
1	ref.			
2	4.283 (1.527–12.016)	0.006		
3	9.410 (1.821–48.624)	0.007		
4	–			
N stage				
1	ref.			
2	2.444 (0.799–7.477)	0.117		
3	4.392 (1.319–14.630)	0.016		
4	4.746 (1.255–17.946)	0.022		
NACT				
NO	ref.			
YES	14.836 (6.063–36.303)	< 0.001	10.160 (3.899–26.471)	< 0.001
RT				
NO	ref.			
YES	0.528 (0.213–1.306)	0.167		

LI = lymphatic invasion; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; BCS = breast conserving surgery; NACT = neoadjuvant chemotherapy; RT = radiotherapy.

고찰

유방암은 전세계적으로 여성에게 있어 치명적이며, 이로 인한 사망률도 증가하고 있지만 국내에서 유방암으로 인한 사망률은 여성 암에서 6번째에 위치하고 있으며, 이러한 치료 결과는 선진국과 비교하여도 전혀 떨어지지 않는다[2]. 유방암의 치료는 국소질환의 개

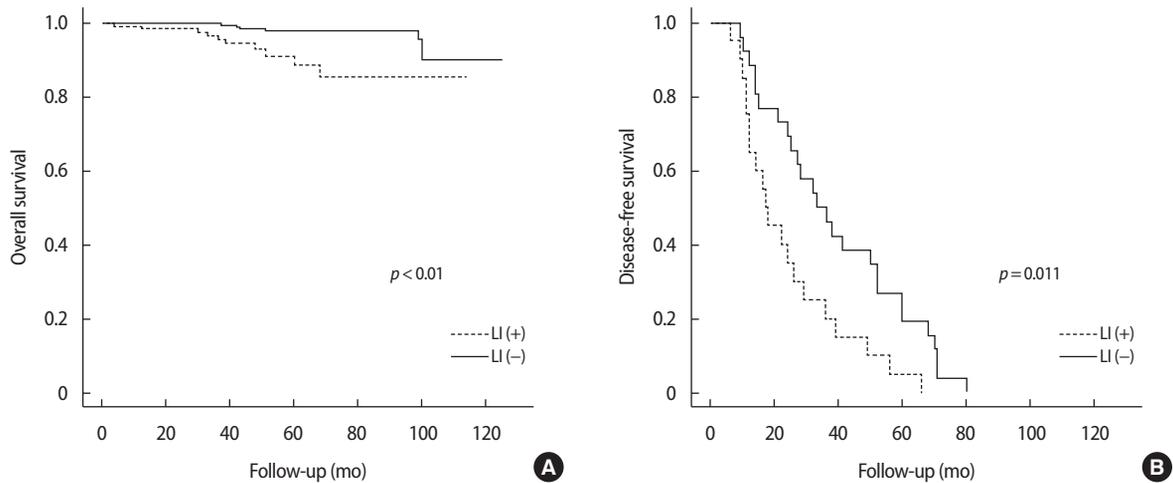


Figure 1. Overall survival (A) and Disease-free survival (B) curve according to lymphatic invasion (LI).

념으로 판단하여 수술로서 완치의 의미를 찾았던 시대를 시작으로 하여 이후 전신적 질환이라는 개념이 정립되고 다양한 검사 기법의 발전으로 인하여 치료의 패러다임도 조금씩 변화하고 있다[9]. 현재 유방암의 치료는 수술 전, 후 면역조직 화학분석을 시행하고 호르몬 수용체, 인간표피성장인자수용체-2의 발현 여부에 따라 유방암의 아형을 구분하여 선행항암 치료 혹은 수술 후 보조 치료의 시행이라는 기본적인 구조로 진행하게 된다. 관내강형 유방암은 호르몬 치료를 기본으로 하며, 필요시 온코타입Dx®, Mammaprint® 등의 유전자검사를 시행하여 환자의 재발 위험도를 예측하여 항암치료의 추가여부를 결정하게 되고, 인간표피성장인자수용체-2형 유방암은 호르몬 수용체 발현 여부에 관계없이 Anti-HER2 치료를, 삼중음성유방암(TNBC)은 항암치료를 우선적으로 적용한다. 결국, 암세포의 에스트로겐, 프로게스테론 수용체 및 인간표피성장인자-2 수용체의 발현 여부에 따라 치료의 방향을 정하고, 환자의 예후 및 결과를 예측한다[10-12]. 이러한 개념은 2017년 미국공동암위협회 병기체계(AJCC) 8th version으로 변경이 되면서 기존의 해부학적 병기(Anatomical stage) 이외에도 앞에 언급한 호르몬 수용체 및 인간표피성장인자-2 수용체, 조직학적 등급, 재발 점수(Recurrence score)가 포함된 예후적 병기(Prognostic stage)가 추가되어 치료에 적용되고 있다[13]. 이러한 과정은 과거에 해부학적 병기만으로 판단했던 환자의 예후를 더 다양한 인자들을 포함시켜 평가하고 환자 개개인의 특징에 맞추어 치료할 수 있는 방향으로 변화가 일어나고 있는 것이다[14]. 이를 토대로, 우리는 병리조직검사에서 확인할 수 있는 여러 항목 중에 림프혈관계 침범이 환자의 예후와 관련이 있음을 알 수가 있었고[15], 이에 림프계 단독 침범 여부가 환자의 예후에 미치는 영향을 알아보기 위하여 연구를 진행하였다. 본 연구 결

과에서 T, N병기와 유의한 연관성을 보였으며, 단변량분석에서 수술방법에 따른 결과가 유의미하게 나타났고, 선행항암치료를 시행한 결과는 단변량, 다변량분석 공히 유의미한 결과를 보여주었다. 다만, 후향적 연구의 한계로 인하여 선행항암 치료항목에서는 2010년 이전에 수술을 시행한 환자들이 다수 포함되어 있어, 양 군간 자료의 이질성이 있을 수 있을 것으로 판단된다. 그 외, 호르몬 수용체, 인간표피성장인자수용체-2 발현과는 연관성을 보이지 않았고, Ki-67 및 조직학적 등급과도 연관성을 보이지 않았다. Jaegal 등[16]의 연구에서처럼 국소 진행된 유방암환자에서 림프혈관계 침범이 무병생존률과 유의미한 연관성이 있음을 보고하였는데, 본 연구 역시, 림프계 침범은 T, N병기, 전체생존률 및 무병생존률과 의미가 있기 때문에 환자의 예후 예측에 있어 고려해 보아야 할 항목이라고 생각한다. 이미, 림프혈관계 침범에 대한 연구가 보고되어 있지만, 연구 자체가 많지는 않으며, 림프계 혹은 혈관계 침범 단일 항목에 대한 보고도 많지 않다. 이에 본 연구를 진행하였으나, 문헌고찰을 통한 후향적 연구인 점, 림프계 침범 이외에도 혈관계 침범에 대한 연구를 하려고 하였으나 대상 환자 수가 너무 적어 서로 다른 의미가 있는지에 대한 비교를 할 수 없었던 점은 한계점이다. 다양한 한계점들로 인하여 이미 보고된 연구들과의 결과[17,18]에 있어 다른 점이 있을 것으로 생각이 된다. 이에 추후 연구에서는 분석의 불균질성에 대해 보정하고 혈관계 침범에 대한 연구를 추가하여 림프계 침범이 있는 유방암과의 차이점에 대해 결과를 보고할 예정이다.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Cancer information service. National Cancer Information Center. <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T639C641/contents.do>. Accessed May 10th 2019.
2. Korean breast cancer facts and figures 2019. Korean Breast Cancer Society. <http://www.kbcs.or.kr/journal/file/181030.pdf>. Accessed May 10th 2019.
3. Ambs S. Prognostic significance of subtype classification for short- and long-term survival in breast cancer: survival time holds the key. *PLoS Med* 2010;7:e1000281.
4. Abubakar M, Figueroa J, Ali HR, Blows F, Lissowska J, Caldas C, et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Mod Pathol* 2019;32:1244-56.
5. Kim KH, Chae BJ, Song BJ, Jung SS. Ki-67 and p53 as prognostic factors for luminal type breast cancer. *J Breast Dis* 2013;1:21-7.
6. Teel P. Vascular invasion as a prognostic factor in breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1964;118:1006-8.
7. Shen SD, Zhong SZ, Wang CZ, Huang WH. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factors in invasive breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:17789-95.
8. Mohammed RA, Martin SG, Gill MS, Green AR, Paish EC, Ellis IO. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1825-33.
9. Fisher B. From halsted to prevention and beyond: advances in the management of breast cancer during the twentieth century. *Eur J Cancer* 1999;35:1963-73.
10. Pestalozzi BC, Tausch C, Dedes KJ, Rochlitz C, Zimmermann S, von Moos R, et al. Adjuvant treatment recommendations for patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer by Swiss tumor boards using the 21-gene recurrence score (SAKK 26/10). *BMC Cancer* 2017;17:265.
11. Basho RK, McArthur HL. Optimizing (neo)adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918775697.
12. Zhang Y, Wang S, Yang B, Lu S, Du Y, Liu H. Adjuvant treatment for triple-negative breast cancer: a retrospective study of immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells in 294 patients. *Cancer Biol Med* 2019;16:350-60.
13. Zhang J, Zhao B, Jin F. The assessment of 8th edition AJCC prognostic staging system and a simplified staging system for breast cancer: the analytic results from the SEER database. *Breast J* 2019;25:838-47.
14. Sachdev JC, Sandoval AC, Jahanzeb M. Update on precision medicine in breast cancer. *Cancer Treat Res* 2019;178:45-80.
15. Hwang KT, Kim YA, Kim J, Chu AJ, Chang JH, Oh SW, et al. The influences of peritumoral lymphatic invasion and vascular invasion on the survival and recurrence according to the molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:71-82.
16. Jaegal M, Kang SJ, Ryu YJ, Cho JS, Park MH, Yoon JH. Prognostic factors in patients with locally advanced breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy. *J Breast Dis* 2019;7:23-9.
17. Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1900-8.
18. Friedell GH, Betts A, Sommers SC. The prognostic value of blood vessel invasion and lymphocytic infiltrates in breast carcinoma. *Cancer* 1965;18:164-6.