삼중복 음성 침윤성관암의
임상병리적 특성 및 예후

연세대학교 대학원

의 학 과

허 호

삼중복 음성 침윤성관암의 임상병리적 특성 및 예후

지도교수 박 병 우

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2009 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

허 호

허 호의 석사학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2009 년 12 월

감사의 글

조금은 늦은 시작이었습니다. 후배들과 같이 한다는 약간의 부끄러움과 연구에 대한 무지로 막막했던 시작이었습니다. 언제나 그렇듯 시간은 순식간에 지나 2년이 흘렀고 아직 많이 모자라지만 연구라는 것이 무엇인지 조금은 알 것 같습니다. 또 앞으로 더 잘 할 수 있을 것 같다는 자신감도 생겼습니다.

제가 여기까지 올 수 있도록 많은 도움을 주셨던 박병우 선생님께 감사드리며 이번 학위논문을 쓰는데 지도편달을 주셨던 양우익 선생님과 김은경 선생님께도 감사드립니다.

제가 대학원 생활을 하는 데 불편함이 없도록 배려를 해 주신 일산병원 선생님들께도 감사드립니다.

마지막으로 본인의 박사학위를 미루고 제가 공부할 수 있도록 지원을 아끼지 않았던 제 아내 미경이에게 고맙다는 말을 전하고 싶습니다.

허 호 씀

차 례

국문요약 ……1

Ⅰ. 서론 ……2
II. 대상 및 방법 ……5
1. 연구 대상 …… 5
2. 방법 ……5
가. 임상병리적 특성 및 예후 확인……5
나. 면역조직화학염색……6
3. 통계 분석……7
III. 결과 ……8
1. 대상 환자 및 발생율…… 8
2. 임상병리적 특성 비교……9
3. 생존율 비교……11
IV. 고찰 ……15
V. 결론 ……19

참고문헌……20
영문요약……24

그림 차례

그림 1. Comparison of relapse free survival, local and distant recurrence free survival rate between triple negative invasive ductal carcinoma and non triple negative invasive ductal carcinoma……12

그림 2. Comparison of overall survival and breast cancer specific overall survival rate between triple negative invasive ductal carcinoma and non triple negative invasive ductal carcinoma ……13

그림 3. Comparison of overall survival rate among hormone receptor positive and HER2 negative, triple negative breast Cancer and HER2 positive group ……13

표 차례

표 1. Histologic subtypes of triple negative and non triple negative breast cancer……8

표 2. Clinicopathologic features of triple negative and non triple negative invasive ductal carcinoma……10

표 3. Correlation between tumor size and axillary lymph node metastasis ……11

표 4. Site of first distant recurrence……11

국문 요약

삼중복 음성 침윤성관암의 임상병리적 특성 및 예후

목적: 최근 삼중복 음성 유방암에 대한 관심이 높아지고 있고 인종에 따른 발병 양상의 차이가 보고되고 있다. 본 연구에서는 침윤성관암에 국한하여 삼중복 음성 여부에 따른 임상병리적 특성과 예후를 비교하고자 한다. 방법: 1999년 1월부터 2005년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 유방암으로 수술 받은 환자 중 삼중복 음성 침윤성관암 258명과 비삼중복 음성 침윤성관암 1228명의 임상병리적 특성과 예후를 비교하였다. 결과: 삼중복 음성 침윤성관암의 발생률은 17.4%였고 35세 미만 환자군에서 발생률이 더 높았다.(p=0.006) 삼중복 음성 침윤성관암에서 액와부 림프절 전이의 빈도가 낮았고(p=0.006) 조직등급이 높았다.(p<0.001) 삼중복 음성 침윤성관암에서도 종양의 크기가 커질수록 액와부 림프절 전이의 빈도가 높아졌다.(p<0.001) 또한 삼중복 음성 침윤성관암의 경우 뼈로의 전이는 적은 반면(p=0.023) 내장전이가 많았다.(p=0.031) 무재발 생존율에 대한 두 집단간의 통계적인 차이는 없었다.(p=0.370) 5년까지는 삼중복 음성 침윤성관암에서 전체생존율이 더 낮게 유지되었으나(p=0.035) 전 추적관찰 기간동안에 두 집단간의 전체생존율에는 통계적인 차이가 없었다.(p=0.124) HER2양성군을 따로 분리한 후 삼중복 음성군과 호르몬 수용체 양성 및 HER2음성군의 전체생존율을 비교해 본 결과 삼중복 음성군에서 확연히 전체생존율이 더 낮게 나타났다.(p=0.002) 결론: 삼중복 음성 침윤성관암은 젊은 연령에서 보다 유병률이 높고 비삼중복 음성 침윤성관암과 비교시 비교적 공격적인 성향을 보이고 다른 전이양상을 보인다. 따라서 진단시 병기가 낮더라도 적극적인 치료가 필요하다.

핵심되는 말 : 삼중복 음성, 침윤성관암, 예후

삼중복 음성 침윤성관암의 임상병리적 특성 및 예후

<지도교수 박병우>

연세대학교 대학원 의학과

허 호

Ⅰ. 서론

유방암은 서구에서뿐 만이 아니라 국내에서도 흔한 암이며 1993년 국내 유방암 환자가 3076명으로 집계된 이후 2002년에는 7845명으로 늘어나 빠른 속도로 증가되고 있음을 알 수 있다.[1] 이러한 유방암의 증가와는 반대로 5년 생존율은 호전되는 양상을 보이고 있는데 이는 유방검진을 통해 조기 유방암의 빈도가 높아진 것이 하나의 원인이며 수술 및 보조요법의 발전이 또 다른 원인이다. 특히 보조요법은 이질적인 유방암의 특성에 따라 표적치료 형태로 발전되고 있으며 더불어 각각의 유방암의 특성과 예후를 보다 정확히 예측할 수 있도록 좀 더 세밀하게 분류하고자 하는 노력들이 진행되어져 왔다.

Perou등은 2000년에 발표한 논문에서 cDNA 미세배열법을 이용하여 비슷한 유전자 발현 양상을 보이는 조직표본들끼리 묶는 방법을 통해 유방암을 크게 네 개의 아형으로 분류하였다.[2] (1) 내강형(ER+/luminal-like) ; 에스트로겐 수용체가 발현되고 정상 내강 세포와 유사한 유전자 발현 양상을 보이는 유방암 (2)

기저형(basal-like) ; 보통 기저세포에 의해 발현되는 유전자를 발현하는 호르몬 수용체 음성인 유방암 (3) HER-2형 ; HER2를 일관되게 과발현 하는 유방암 (4) 정상형(normal breast like) ; 일관되게 정상 유방조직 표본과 섬유선종과 같이 묶이는 유방암.

이중 내강형은 내강형 A, B로 나뉘어지며 내강형 A는 다른 아형에 비해 예후가 좋고 기저형은 예후가 안 좋은 것으로 확인되었다.[3]

그러나 cDNA 미세배열법을 이용한 방법은 신선 또는 동결 조직을 이용해야 하고 비용이 비싸다는 단점이 있어 현재 실질적으로 사용하기에는 어려움이 있다. 이에 Nielsen등은 면역조직화학적 방법을 통해 에스트로겐 수용체(estrogen receptor) 음성, HER2 음성, cytokeratin 5/6 양성 또는 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor) 양성인 경우 76%의 민감도와 100% 특이도를 갖고 기저형을 구분해 낼 수 있다는 것을 확인하였고 이후 이를 이용한 기저형에 대한 연구가 활발히 이루어져 왔다.[4] 서구에서 진행되었던 기존의 연구에서 기저형은 높은 조직 등급을 보이고 높은 핵분열을 보이는 것으로 보고된다. 기질의 양이 거의 없고 종괴가 중심부 괴사 및 미는 양상의 변연부를 가지며 세포자멸사의 빈도가 높고 조직학적으로 대부분 유관암이나 화생성암, 비전형 또는 전형적 수질암 또는 샘낭암종을 보이는 경우도 종종 있었다. 또한 젊은 나이에 발병하고 예후는 좋지 않아서 재발률이 높고 뼈전이 보다는 내장전이가 많은 특징을 보였다.[5, 6] 한 연구에서는 종양의 크기와 림프절 전이의 관계가 크지 않다고 보고되어 내장전이가 많은 전이 양상과 더불어 추정할 때 기저형이 독특한 전이 기전을 취할 가능성에 대해서도 제시되고 있다.[6]

기저형은 삼중복 음성 유방암으로 불리기도 하는데 이는 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체(progesterone receptor) 음성, HER2 음성의 특성을 보이기 때문이다. 그러나

삼중복 음성 유방암과 기저형은 완전히 일치하지는 않으며 삼중복 음성 유방암의 약 85%만이 유전자 발현 양상이나 면역조직화학적 표지자를 이용한 검사에서 기저형으로 확인된다.[7] 이러한 삼중복 음성 유방암이 임상적으로 중요한 의미를 가지는 것은 현재 표적치료의 방법으로 활발히 사용되고 있는 항호르몬 치료와 trastuzumab의 사용이 불가능해져 의사나 환자에게 공포의 대상이 되기 때문이다. 삼중복 음성 유방암을 치료하기 위해서는 새로운 표적을 찾아내는 것이 필요하며 이를 위해 이들 종양의 여러 특성을 이해하고 알아내는 것은 중요하다고 할 수 있다. 삼중복 음성 유방암에 대한 연구 결과는 기저형의 연구 결과들과 비슷하여 높은 증식성을 보이고 예후가 좋지 않은 것으로 보고되고 있다.[7-10] 그러나 이러한 연구들은 대부분 서구에서의 연구이며 국내 및 아시아에서의 연구는 부족한 상태이다. 더구나 삼중복 음성 유방암이 백인보다 흑인에서 더 많은 빈도로 발견되는 등 인종의 차이를 보인다고 보고되고 있어 한국인을 대상으로 한 연구가 반드시 필요할 것이다.[9, 11, 12] 본 연구에서는 그 동안의 많은 연구에서와는 달리 침윤성관암에 국한하여 삼중복 음성군과 비삼중복 음성군을 비교하고자 하며 이로써 다른 조직학적 아형이 예후에 미치는 영향을 배제시킬 수 있을 것으로 기대한다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 1월부터 2005년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 유방암으로 수술받은 환자는 2304명이었고 그 중 침윤성 유방암 환자는 2042명이었다. 침윤성 유방암 환자 중 수술전 항암화학요법을 시행받은 환자들은 제외하였고 남은 환자들을 대상으로 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, HER2 발현상태를 병리보고서의 후향적 조사를 통해 확인하였다. 기록상 수용체에 대한 정보가 불충분한 환자들도 제외하였고 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성이면서 HER2가 2+인 환자의 경우에도 FISH (fluorescence in situ hybridization) 검사에 대한 결과가 없어 제외하였다. 양측성 유방암 환자들을 다시 제외하고 남아있는 환자를 대상으로 삼중복 음성 유방암의 빈도 및 조직학적 아형을 조사하였다. 위의 방법을 통해 얻어진 환자들 중 1기에서 3기까지의 침윤성관암 환자 1486명을 대상으로 삼중복 음성 환자군과 비삼중복 음성 환자군의 임상병리적 특성 및 생존율에 대한 비교를 시행하였다.

2. 방법

가. 임상병리적 특성 및 예후 확인

환자의 진단시 나이, 조직학적 아형, 종양의 크기, 액와 림프절 전이상태, 병기, 조직학적 등급, 수술 방법, 항호르몬 치료여부, 항암화학요법 여부, 재발 여부, 사망 여부, 첫번째 원격전이 부위를 의무기록과 병리보고서를 후향적으로 조사하여 확인하였다. 병기는

6th AJCC (American Joint Committee on Cancer) cancer stage manual을 기준으로 정하였고 수술 후 3개월 이내에 전신전이가 확인된 환자는 재발로 처리하지 않고 4기의 환자로 처리하여 제외하였다. 조직학적 등급은 Elston-Ellis modification of the Scarff-Bloom-Richardson grading system을 따랐다. 종양의 크기와 액와부 림프절전이와의 관련성에 대해 조사하기 위해 T1 병기의 세부병기를 확인하였고 기록을 확인할 수 있었던 1397명을 대상으로 연구를 진행하였다. 최초의 전이부위가 확인된 후 1개월 이내에 새로운 전이 부위가 확인된 경우는 동시에 전이된 것으로 처리하였다. 내장전이에는 폐전이, 간전이, 뇌전이등, 뼈전이를 제외한 모든 부위의 원격전이를 포함시켰다. 무재발생존율은 수술한 날로부터 위치에 관계없이 최초로 재발이 일어난 시점까지의 기간으로 계산하였다. 전체 생존율은 수술한 날로부터 원인에 관계없이 사망이 일어난 시점까지의 기간으로 계산하였다. 국소구역재발은 수술부위 유방의 피부나 근육 및 구역림프절에 국한하여 재발된 경우로 정의했고 원격전이는 국소구역재발에 관계없이 원격부위에 재발이 발견된 경우로 정의하였다. 유방암 특이 생존율은 사망원인 중 유방암이 직접적인 원인인 경우로 한정하여 계산하였다. 최종 경과관찰 시점은 2008년 12월 31일로 하였다.

나. 면역조직화학염색

에스트로겐 수용체 발현은 시기에 따라 사용했던 항체가 달라 2003년까지는 단클론 ESTROGEN REC항체(Thermo Shandon, Pittsburgh, Pennsylvania, USA)를 사용하다 2004년과 2005년에는 Clone SP1(RM-9101-S1) (Thermo Scientific, Fremont, California, USA)을 사용하여 확인하였고 프로게스테론 수용체 발현은

2003년까지는 단클론 PROGESTERONE REC항체(Thermo Shandon, Pittsburgh, Pennsylvania, USA)을 사용하다 2004년과 2005년에는 DAKO사 M3659(DAKO Glostrup, Denmark)을 사용하였다. HER2 발현은 polyclonal antibody A0485 (DAKO Glostrup, Denmark)를 사용하여 확인하였다.

에스트로겐 수용체 양성과 프로게스테론 수용체 양성은 10배 고배율하에 10%이상 양성으로 염색된 핵이 보이는 경우로 정했다. HER2의 과발현은 세포막에 염색된 정도를 0, 1+, 2+, 3+로 나누고 0, 1+인 경우는 음성으로 정의하고 3+인 경우는 양성으로 정의했다. 2+인 경우는 양성 음성 여부를 정할 수 없어 FISH 검사가 필요하나 본 연구에서는 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, HER2 2+인 환자들에 대해 FISH 검사를 시행하지 않고 연구대상에서 제외하였다.

3. 통계 분석

평균 연령의 비교는 independent t-test를 이용하였고 그 외의 임상병리적 특성은 Chi-square test를 이용하여 비교하였다. 조직학적 아형의 빈도는 빈도분석 및 chi-square test를 통해 확인하였고 종양의 크기와 액와부 림프절전이 유무와의 관련성은 chi square for trend를 이용하여 확인하였다. 첫번째 원격전이부위에 대한 비교는 chi square test를 이용해 비교하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출한 후 log rank test를 이용하여 그 차이를 비교하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 13.0판을 사용하였고 양측 검정을 통해 p값이 0.05이하인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결과

1. 대상 환자 및 발생률

1999년 1월부터 2005년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 수술받은 침윤성 유방암 환자는 2042명이었고 이중 수술전 항암화학요법치료를 받은 환자 160명과 수용체에 대한 정보가 충분치 못한 67명, 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성이면서 HER2 2+인 환자 46명이 제외되었다. 또한 양측성 유방암으로 확인된 81명의 환자가 제외된 1688명을 대상으로 삼중복 음성 유방암의 발생률과 조직학적 아형을 분석하였다.(표 1)

표 1. Histologic subtypes of triple negative and non triple negative breast cancer

Histologic subtype	TNBC(n=308)	non TNBC(n=1380)	
IDC	260(84.4%)	1241(89.9%)	P=0.005
Medullary carcinoma	25(8.1%)	12(0.9%)	P<0.001
ILC	6(1.9%)	40(2.9%)	P=0.354
Metaplastic carcinoma	6(1.9%)	1(0.1%)	P<0.001
Mucinous carcinoma	4(1.3%)	51(3.7%)	P=0.032
Tubular carcinoma	2(0.6%)	11(0.8%)	P=0.789
Papillary carcinoma	0(0.0%)	16(1.2%)	P=0.058
Other	5(1.6%)	8(0.6%)	

TNBC=triple negative breast cancer; IDC=invasive ductal carcinoma; ILC=invasive lobular carcinoma

삼중복 음성 유방암의 발생률은 1688명 중 308명으로 18.2%였다. 가장 많은 조직학적 아형은 역시 침윤성관암(84.4%)이었고

수질암(8.1%, p<0.001)나 화생암(1.9%, p<0.001)이 상대적으로 높은 빈도를 보여주었다. 본 연구에서는 1688명중 1기에서 3기까지의 침윤성관암 환자들만을 대상으로 하여 삼중복 음성 침윤성관암과 비삼중복 음성 침윤성관암의 임상병리적 특성 및 예후들을 비교해 보았다. 최종 연구대상 환자는 1486명이었고 이중 삼중복 음성 침윤성관암은 258명(17.4%)였고 비삼중복 음성 침윤성관암은 1228명이었다. 진단시 나이에 대해 두 환자군간의 차이는 없었으나 35세 미만 환자군에서 삼중복 음성 침윤성관암의 발생률은 27.2%(92명 중 25명)로 35세 이상 환자군의 16.1%(1306명 중 210명)보다 더 높은 것으로 나타났다.(p=0.006)

2. 임상병리적 특성 비교

두 환자군의 임상병리적 특성에 대한 비교는 표 2에 요약되었다. T 병기에 있어 두 집단간의 차이가 없었음에도 액와부 림프절 전이의 빈도는 삼중복 음성 침윤성관암에서 낮은 것으로 확인되었고 (p=0.006) 조직등급은 확연하게 삼중복 음성 침윤성관암에서 높은 것으로 나타났다.(p<0.001) 종양의 크기와 액와부 림프절 전이의 관련성에 대해 확인해 본 결과 두 환자군 모두에서 종양의 크기가 커질수록 액와부 림프절 전이의 빈도가 높아지는 것으로 나타났다. (둘 모두 p<0.001)(표 3) 수술 후 경과관찰 중 발생하는 첫 번째 전신전이의 부위에 대한 비교에서는 삼중복 음성 침윤성관암의 경우 상대적으로 뼈로의 전이는 적은 반면(p=0.023) 내장전이가 많은 것으로 확인되었다.(p=0.031)(표 4)

표 2. Clinicopathologic features of triple negative and non triple negative invasive ductal carcinoma

	TNIDC (n=258)	non TNIDC (n=1228)	
Age at diagnosis (mean)	48.63 ± 11.096	48.77 ± 10.091	P=0.852
Median follow up (month)	53.5(0-114)	56.0(0-115)	
T stage			P=0.259
T1	128(49.6%)	666(54.2%)	
T2	125(48.4%)	535(43.6%)	
T3	3(1.2%)	23(1.9%)	
T4	2(0.8%)	4(0.3%)	
N stage			P=0.006
N0	172(66.7%)	696(56.7%)	
N1	59(22.9%)	329(26.8%)	
N2	21(8.1%)	119(9.7%)	
N3	6(2.3%)	84(6.8%)	
TNM stage			P=0.043
I	100(38.8%)	464(37.8%)	
II	129(50.0%)	550(44.8%)	
III	29(11.2%)	214(17.4%)	
Histologic grade			P<0.001
1	14(6.0%)	273(23.7%)	
2	92(39.3%)	659(57.2%)	
3	128(54.7%)	220(19.1%)	
unknown	24	76	
Operation			P=0.040
Mastectomy	87(33.7%)	336(27.4%)	
Partial mastectomy	171(66.3%)	892(72.6%)	
Chemotherapy			P=0.509
Done	206(80.5%)	956(78.6%)	
Not done	50(19.5%)	260(21.4%)	
unknown	2	12	
Endocrine therapy			P<0.001
Done	32(12.5%)	1011(82.9%)	
Not done	224(87.5%)	209(17.1%)	
unknown	2	8	

TNIDC=triple negative invasive ductal carcinoma

표 3. Correlation between tumor size and axillary lymph node metastasis

T stage	Lymph node status	
	TNIDC(n=242)	non TNIDC(n=1155)
	LN(+), n(%)	LN(+), n(%)
≤1cm	3(9.7%)	27(14.9%)
1cm< ≤2cm	20(24.1%)	157(37.7%)
2cm< ≤5cm	55(44.0%)	308(57.5%)
>5cm	2(66.7%)	21(91.3%)
	P<0.001	P<0.001

TNIDC=triple negative invasive ductal carcinoma; LN=lymph node

표 4. Site of first distant recurrence

	TNIDC (n=28)	non TNIDC (n=131)	
Bone*	9(32.1%)	73(55.7%)	P=0.023
Viscera†	26(92.9%)	97(74.0%)	P=0.031
Bone and viscera	7(25.0%)	39(29.8%)	P=0.613

TNIDC=·triple negative invasive ductal carcinoma,

* and † include cases of bone and viscera,

3. 생존율 비교

삼중복 음성 침윤성관암의 5년 무재발 생존율은 84.9%였고 9년 무재발 생존율은 80.1%였으며 비삼중복 음성 침윤성관암의 5년 및 9년 무재발 생존율은 각각 85.8%와 76.2%였다. 무재발 생존율에 대한 두 집단간의 통계적인 차이는 없었다.(p=0.370)

무국소구역재발 생존율은 삼중복 음성 침윤성관암에서 5년 92.7%, 9년 89.9%, 비삼중복 음성 침윤성관암에서 5년 94.4%, 9년 92.6%로 삼중복 음성 침윤성관암에서 국소재발의 빈도가 높았다.(p=0.048) 삼중복 음성 침윤성관암의 무원격전이 생존율은 5년에 88.0%, 9년에 85.7%였고 비삼중복 음성 침윤성관암의 무원격전이 생존율은 5년에 89.1%, 9년에 85.7%였으며 두 집단간의 통계학적인 차이는 없었다.(p=0.634)(그림 1)

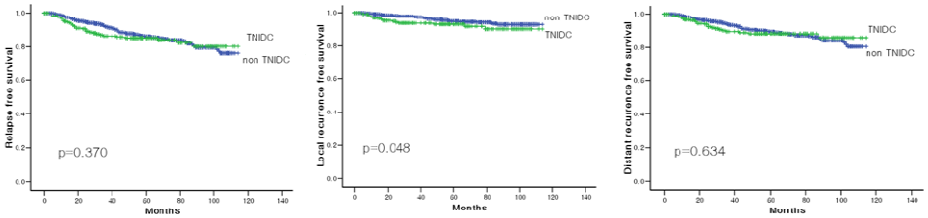

그림 1. Comparison of relapse free survival, local and distant recurrence free survival rate between triple negative invasive ductal carcinoma (TNIDC) and non triple negative invasive ductal carcinoma

전체 생존율에 있어서는 삼중복 음성 침윤성관암에서 5년에 89.2%, 9년에 87.6%였고 비삼중복 음성 침윤성관암에서 5년에 93.2%, 88.5%였다. 두 집단간의 전체생존율에 통계학적인 차이는 없었다.(p=0.124) 유방암 특이 생존율을 확인한 결과 삼중복 음성 침윤성관암에서는 5년에 89.8%, 9년에 88.2%였고 비삼중복 음성 침윤성관암에서는 5년에 94.3%, 9년에 89.8%로 나타나 삼중복 음성 침윤성관암에서 유방암 특이 생존율이 더 낮은 것으로 확인되었다.(p=0.042)(그림 2) 생존 곡선들을 보면 초반에는 삼중복 음성 침윤성관암의 생존율이 나쁘지만 점차 시간이 지날수록 그 차이가 없어지거나 역전되는 소견을 볼 수 있다. 따라서 전체생존율에 대해 두 집단간의 차이가 언제까지 유지되는지를 확인하였다. 그 결과 5년까지는 삼중복 음성 침윤성관암에서

전체생존율이 더 나쁘게 유지되는 것으로 나타났다.(p=0.035) 추가적으로 HER2양성(호르몬 수용체는 양성 또는 음성 모두 포함) 환자 536명(전체의 36.1%, 비삼중복 음성 침윤성관암의 43.6%)을 따로 분리한 후 호르몬 수용체 양성 및 HER2음성, 삼중복 음성 그리고 HER2양성 이렇게 세 환자 군의 전체생존율을 비교해 본 결과 호르몬 수용체 양성 및 HER2음성군이 삼중복 음성군에서 보다 전체생존율이 더 높았고(p=0.002) 삼중복 음성군과 HER2 양성군에서는 전체생존율의 차이가 없었다.(p=0.919)(그림 3)

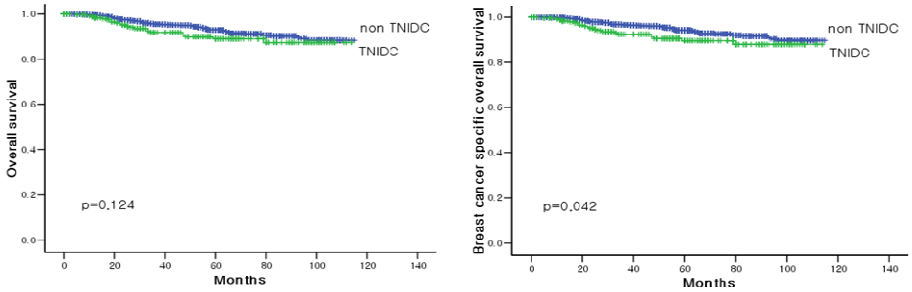

그림 2. Comparison of overall survival and breast cancer specific overall survival rate between triple negative invasive ductal carcinoma (TNIDC) and non triple negative invasive ductal carcinoma

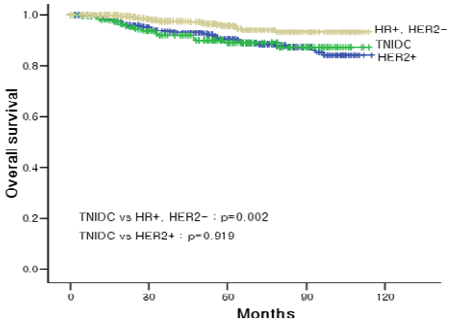

그림 3. Comparison of overall survival rate among hormone receptor(HR) positive and HER2 negative, triple negative breast cancer(TNIDC) and HER2 positive group

Ⅳ. 고찰

최근 유방암에 대한 치료는 유방암의 분자생물학적인 이해와 다양한 치료방법들이 발전하면서 맞춤치료의 방향으로 진행되고 있으며 이런 경향은 다시 여러 다양한 기준에 따라 유방암을 분류하고 특정 유방암군의 특성과 예후 및 치료방법을 알아내고자 하는 노력으로 이어지고 있다. 기저형 유방암과 삼중복 음성 유방암에 대한 연구는 최근 활발하게 진행되고 있는 연구분야이나 아직 확인되어야 할 부분들이 많은 분야이기도 하다. 특히 아시아인들을 대상으로 한 연구는 아직도 많이 필요하다고 하겠다.

삼중복 음성 유방암의 발생률은 대상 환자나 검사 방법에 따라 달라질 수 있어 서구의 경우 11.2%에서 29.5%까지 다양하게 보고되고 있으며 백인보다는 흑인에서 삼중복 음성 유방암의 발생률이 더 높은 것으로 보고되어 흑인에서는 46.6%까지도 보고되었다.[9, 13] 국내의 연구를 살펴보면 19.9%로 보고된 것이 가장 낮게 보고된 것이었고 25%내외 또는 30%조금 넘게 보고하는 경우도 있었다.[14-18] 본 연구의 경우는 18.2%로 이전의 연구에서 보다 조금 낮게 나타났다. 이런 결과들을 놓고 보면 아시아인의 경우 흑인보다 발생률이 낮을 것이라는 추정이 가능하지만 백인과의 비교는 일본에서 14%로 보고하기도 해 현재 백인보다 높은 것으로 결론 내리기는 어려울 것 같다.[8] Bauer등은 한 연구 내에서 여러 인종에 따른 발생률을 조사하였고 흑인 24.6%, 히스패닉 17.2%, 아시아인 11.7%, 백인 10.8%로 보고하였다.[7] 삼중복 음성 유방암의 발생률은 인종간의 차이뿐만이 아니라 나이에 따른 차이도 있어 많은 기존의 연구에서 젊은 연령에서 그 발생률이 더 높은 것으로 보고해 왔으며 본 연구에서 삼중복 음성 침윤성관암도 같은 결과를 얻었다.[7, 9]

조직학적 아형에 있어서도 기존의 연구 결과와 유사하게 수질암, 화생암의 빈도가 상대적으로 높게 나타났다.[19] 이러한 아형들은 침윤성 관암과는 다른 임상적 특성과 예후를 보여주는 것으로 되어있어 본 연구에서는 이들 아형을 제외한 후 침윤성 관암에 국한하여 임상적 특성 및 예후를 확인하게 되었다.[20] 이전의 연구에서는 대부분 진단시 종양의 크기가 삼중복 음성 유방암에서 더 크고, 높은 조직등급을 갖는다고 보고하였다.[8, 13, 14, 16, 21, 22] 그러나 본 연구에서는 진단시 종양의 크기에 있어 두 군간에 차이가 없는 것으로 나타났는데 이는 침윤성 관암이라는 특성보다는 수술전 항암화학요법을 시행한 환자들을 제외한 것에 기인한 것으로 추정된다. 즉, 보다 진행된 환자들을 대상으로 수술전 항암화학요법이 진행되는 경우가 많아 이런 환자들이 연구에서 제외되어 얻어진 결과로 생각된다. 액와 림프절 전이 빈도에 있어서 본 연구에서는 삼중복 음성 침윤성관암에서 전이 빈도가 낮은 것으로 나타났다. 기존의 연구중에 삼중복 음성 유방암에서 액와 림프절 전이의 빈도가 높게 나타난 두 개의 연구가 있었지만 이는 같은 기관에서 시행된 연구였고,[13, 23] 그 외에 다른 연구에서는 차이가 없는 경우가 대부분이었고 빈도가 낮게 나타난 경우도 있었다.[8, 14, 16, 21, 22, 24] 또한 액와 림프절 전이 빈도의 차이가 없거나 낮았던 연구들에서 종양의 크기는 항상 삼중복 음성 유방암에서 더 크게 나타났던 것을 고려하면 종양의 크기가 같은 본 연구에서 액와 림프절 전이의 빈도가 삼중복 음성 침윤성관암에서 더 낮았다는 결과는 새로울 것이 없으며, 종양의 크기에 비해 액와 림프절 전이의 빈도가 낮은 현상은 삼중복 음성 유방암의 임상적 특성의 하나로 추정될 수 있을 것이다. 일반적으로 유방암에서는 종양의 크기가 증가할수록 액와림프절 전이의 가능성이 높아지는 것으로 알려져 있다.[20] 그러나 삼중복 음성 유방암에서는 그런 관련성이 관찰되지 않거나 약하다는 보고들이

있다.[13, 24] 본 연구에서 종양의 크기 증가에 따른 액와 림프절 전이 빈도의 변화에 대한 조사 결과는 종양의 크기가 커질수록 액와 림프절전이의 가능성이 높아지는 것으로 나타나 일반적인 유방암에서 보이는 소견과 다르지 않았다. 다만 같은 종양 크기에서는 액와 림프절 전이의 빈도가 삼중복 음성 침윤성관암에서 다소 낮은 경향을 보여 주었다.

전신 전이의 양상도 기저형 유방암이나 삼중복 음성 유방암에서는 다른 유방암과 다른 것으로 보고되고 있는데 골전이 보다는 내장전이가 더 흔한 것으로 보고되고 있고 본 연구에서도 같은 결과를 얻었다.[23] 이렇게 액와 림프절 전이 빈도가 상대적으로 낮고 골전이의 빈도가 낮다는 연구결과들을 통해 삼중복 음성 유방암이 림프관을 통한 확산 보다는 혈행성 확산을 할 것이라는 주장도 제기되고 있고 앞으로 추가적인 연구를 진행할 가치가 있는 부분이라고 생각된다.

높은 조직등급과 높은 내장전이 양상은 삼중복 음성 유방암의 예후가 좋지 않을 것이라는 예측을 가능하게 하며 실제 많은 연구에서 예후가 나쁜 것으로 확인되었다.[7, 8, 14, 15] 그러나 장기간 추적관찰시 예후의 차이는 없어져 삼중복 음성이 예후에 주는 영향은 일시적인 것으로 보고되기도 했다.[13, 23, 24] 추적관찰 기간이 충분히 길지 않아 장기간 추적관찰 후의 예후를 추정하는 데는 한계가 있지만 본 연구에서도 삼중복 음성군과 비삼중복 음성군간의 초기에 보여지는 전체생존율의 차이는 시간이 지나면서 점차 없어지는 양상을 보여주었다. 본 연구의 결과에서는 초기에 보이는 예후의 차이도 그렇게 크지 않은 것처럼 보여진다. 이는 기존의 연구에서와 달리 삼중복 음성 침윤성관암의 병기가 낮았던 것이 하나의 원인으로 생각되며 HER2양성인 환자가 비삼중복 음성 침윤성관암의 43.6%(전체의 36.1%)로 비교적 높았던 것이 또 하나의 원인으로 생각된다. 비삼중복 음성 침윤성관암에서

HER2양성인 환자들을 분리한 후 전체 생존율을 비교한 결과는 이러한 추정을 뒷받침해주고 있다.

삼중복 음성 침윤성관암이 공격적인 성향을 보이고 항암화학요법외에 현재 삼중복 음성 침윤성관암에 대한 특별한 전신치료방법이 없다는 사실이 공포스러울 수 있다. 그러나 수술전 항암화학요법에 대한 연구에서 보고된 바와 같이 삼중복 음성 유방암의 경우 조직학적 완전 관해가 얻어질 가능성이 높고 조직학적 완전 관해가 얻어진 경우에는 조직학적 완전 관해를 얻은 다른 유방암과 같이 좋은 예후를 보인다는 사실은 삼중복 음성 유방암을 접했을 때 보다 적극적으로 치료할 필요가 있음을 말해 준다.[18, 25] 또한 추후에 보다 긴 추적관찰을 통한 연구로 장기적인 예후에 대한 확인이 필요하고 전이기전에 대한 연구와 치료방법에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

Ⅴ. 결론

국내에서 삼중복 음성 유방암의 발생률은 흑인보다는 낮고 백인과는 비슷하거나 조금 높을 것으로 생각되고 삼중복 음성 침윤성관암의 발생률은 젊은 연령에서 더 높게 나타난다. 삼중복 음성 침윤성관암은 다른 침윤성관암에 비하여 공격적인 성향을 가지고 추적관찰 초기의 예후가 나쁘다. 종양의 크기에 비해 액와 림프절 전이의 빈도가 낮은 경향을 보이지만 재발되는 경우 골전이 보다 내장전이가 많아 진단 당시 병기가 낮더라도 적극적인 치료가 필요하다.

참고 문헌

1. Shon, B.H. and Ahn, S.H., Survival Analysis of Korean Breast Cancer Patients Diagnosed between 1993 and 2002 in Korea - A Nationwide Study of the Cancer Registry. J Breast Cancer, 2006;9:214-29.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.
3. Srlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:10869-74.
4. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10:5367-74.
5. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. Histopathology 2008;52:108-18.
6. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. Lancet Oncol 2007;8:235-44.
7. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer 2007;109:1721-8.
8. Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in

breast cancer? Breast cancer 2008;15:303-8.
9. Lund MJ, Trivers KF, Porter PL, Coates RJ, Leyland-Jones B, Brawley OW, et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. Breast Cancer Res Treat 2009;113:357-70.
10. Mersin H, Yildirim E, Berberoglu U, Gulben K. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. Breast 2008;17:341-6.
11. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 2006;295:2492-502.
12. Lund MJ, Butler EN, Bumpers HL, Okoli J, Rizzo M, Hatchett N, et al. High prevalence of triple-negative tumors in an urban cancer center. Cancer 2008;113:608-15.
13. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007;13:4429-34.
14. Ahn JS, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Early Stage Triple Negative Breast Cancer: Comparision with Non-triple Negative Group. J Korean Surg Soc 2009;77:37-42.
15. Rhee J, Han SW, Oh DY, Kim JH, Im SA, Han W, et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer. BMC Cancer 2008;8:307.
16. Kim JM, Hwang TY, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Prognostic Significance of Basal Markers in Triple-negative Breast Cancers. J Breast Cancer 2009;12:4-13.

17. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. Hum Pathol 2006;37:1217-26.
18. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. BMC Cancer 2007;7:203.
19. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathology 2006;19:264-71.
20. Harris JR. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
21. 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.
22. Ihemelandu CU, Leffall LD, Jr., Dewitty RL, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. J Surg Res 2007;143:109-18.
23. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008.
24. Tischkowitz M, Brunet JS, Begin LR, Huntsman DG, Cheang

MC, Akslen LA, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. BMC Cancer 2007;7:134.

25. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13:2329-34.

Abstract

Clinicopathologic charcteristics and prognosis of triple negative invasive ductal carcinoma

Ho Hur

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Byeong Woo Park)

Introduction: Recently, the concern for triple negative breast cancer has been increasing; the difference of incidence among races has been reported. In this study, I aimed to compare clinicopathologic characteristics and prognosis between triple negative invasive ductal carcinoma and non triple negative invasive ductal carcinoma. Method:, Among patients who underwent operation for breast cancer from Jan. 1999 to Dec. 2005, I compared 258 patients of triple negative invasive ductal carcinoma with 1228 patients of non triple negative invasive ductal carcinoma. Results: The incidence of triple negative invasive ductal carcinoma was 17.4% and higher in women younger than 35 years.($p=0.006$) The incidence of metastasis to axillary lymph node was lower in triple negative invasive ductal carcinoma.($p=0.006$) Also triple negative invasive ductal carcinoma had higher histologic grade.($p<0.001$) In cases of triple negative invasive ductal carcinoma as well as in other types of breast cancers, the frequency of axillary lymph node metastasis was getting higher as tumor size increased.($p<0.001$) Although triple negative invasive ductal carcinoma was less likely to metastasize to bone($p=0.023$), it was more likely to metastasize to viscera.($p=0.031$) Any statistically significant

difference of relapse-free survival between the two groups was not observed.(p=0.370) Overall survival of patients was lower in triple negative invasive ductal carcinoma by up to 5 years, but there was no statistically significant difference of overall survival between the two groups for the whole follow-up duration.(p=0.124) Conclusion: Triple negative invasive ductal carcinoma has a higher incidence rate in younger patients. When compared with non triple negative invasive ductal carcinoma, it seems to have relatively aggressive characteristics and a different mode of metastasis. Even though its stage at diagnosis is low, aggressive management of triple negative invasive ductal carcinoma would be necessary.

Key Words : triple negative, invasive ductal carcinoma, prognosis