

ORIGINAL ARTICLE

에스트로겐 수용체 알파 음성 및 프로게스테론
수용체 양성인 유방암 환자에서 에스트로겐 수용체
베타의 발현이 호르몬 치료에 미치는 영향박민호 · 유희선 · 노혜원 · 조진성 · 윤정환 · 제갈영종 · 김조현¹ · 이지신¹ · 박창수¹화순전남대학교병원 외과학교실 · ¹병리학교실The Clinical Significance of the Estrogen Receptor β Expression for Endocrine
Therapy in Patients with ER α -negative and Progesterone Receptor-positive
Breast CarcinomaMin Ho Park, Hee Seon Ryu, Hye Won Ro, Jin Seong Cho, Jung Han Yoon, Young Jong Jegal, Jo Heon Kim¹,
Ji Shin Lee¹, Chang Soo Park¹Departments of Surgery and ¹Pathology, Chonnam National University Hwasun Hospital, Gwangju, Korea

Purpose: Estrogen receptor (ER) is the key therapeutic target in breast cancer. ER β has recently been identified to be distinct from ER α . In contrast to ER α , the functions of ER β in breast cancer are still unclear. We sought to determine whether the expression of ER β can be used as a predictive marker for endocrine therapy for patients with ER α -negative breast cancer. **Methods:** Formalin-fixed, paraffin-embedded tumor specimens from 52 patients with ER-/PR+ invasive breast cancer were immunostained for their ER β expression. These patients were treated with adjuvant tamoxifen. The results were correlated with various clinicopathological variables and the follow-up data. The expressions of p53 and HER-2/neu were also analyzed and correlated with the ER β status. **Results:** An ER β expression was observed in 53.8% (28/52) of the breast cancer samples. There was no correlation between the ER β expression and the other clinicopathologic factors (age, tumor size, histologic type, nodal status, histological grade, stage, therapeutic modality,

progesterone receptor (PR) expression, p53 expression and HER-2/neu expression). Recurrence was present in 7.7% (2/26) of the patients whose tumors had an ER β expression, as compared to the presence of recurrence in 36.4% (8/22) of the patients whose tumors had no ER β expression ($p < 0.05$). The patients with ER β negative-tumors revealed lower disease free survival rate than those with ER β positive-tumors ($p < 0.05$). Of the 52 patients, 10 (19.2%) were p53 positive, and 11 (21.2%) were HER-2/neu positive. No significant correlations were observed between ER β and p53 or HER-2/neu. **Conclusion:** These results suggest that ER β might be a predictive marker of a response to endocrine therapy in patients with ER-/PR+ invasive breast cancer, although this needs to be confirmed by additional studies.

Key Words: Breast neoplasms, Endocrine therapy, Estrogen receptor β

중심단어: 유방암, 호르몬 치료, 에스트로겐 수용체 베타

서론

에스트로겐(estrogen)은 유방이 정상적으로 발달하는 과정에서 필수적이며, 또한 유방암의 발생과 진행 과정에서도 매우 중대한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 에스트로겐의 생물학적 효과는 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와 상호작용을 통

책임저자: 박민호

519-809 전라남도 화순군 화순읍 일심리 160, 화순전남대학교병원 외과
Tel: 061-379-7646, Fax: 061-379-7661

E-mail: thokthok@hanmail.net

접수일: 2009년 2월 12일 게재승인일: 2009년 6월 11일

본 논문은 2007년 한국유방건강재단의 학술비 지원을 받았다.

해 이루어지므로, ER의 존재여부는 항호르몬치료의 반응여부를 예측하는 지표와 유방암 예후인자로서도 중요하다. (1,2) ER의 아형 중 최초로 기술된 ER α 가 존재하는 암종은 항에스트로겐 치료에 효과를 보이는 반면, 존재하지 않는 경우는 소수의 환자에서만 치료 반응을 보인다고 한다. (3) 그러나 ER α 에 양성인 일부 환자에서 항에스트로겐 치료에 반응을 보이지 않고, 또한 치료반응을 보였던 환자에서 재발이나 전이가 관찰되는 점으로 이들 환자에서 항에스트로겐 치료반응을 예견할 수 있는 인자가 필요하다. (4)

1996년에 발견된 또 다른 에스트로겐 수용체인 ER β 는 에스트로겐의 생물학적 기능을 중재하는 중요한 매개자로 알려져 있으나, (5) ER β 의 생물학적 작용기전에 대해서는 밝혀진 바가 미미한 실정이다. 또한 ER β 의 발견 이후 ER β 의 유방암 발암과정에서의 역할과 예후인자와의 상관성에 대한 연구가 진행되어 왔으나 서로 상반된 결과를 보고하였다. (6-14)

ER β 발현과 항호르몬치료에 대한 반응 여부와와의 관계는 주로 ER α 양성인 환자에서 이루어져 ER β 발현이 호르몬 치료에 잘 반응함을 예견한다고 하였다. (9,15-17) 최근 ER α 에 음성인면서 ER β 에 양성인 환자에서 항에스트로겐인 타목시펜(tamoxifen)을 사용할 경우 양호한 치료반응을 보인다고 하여, ER β 에 대한 검사가 ER α 에 음성인 환자에서 타목시펜 치료를 할 환자를 선택하는 데 사용할 수 있음을 제시하였다. (18)

ER β 에 대한 국내의 연구는 드문데 ER α 에 음성인 경우에 ER β 양성인 경우는 10-77%로 상이하였고 호르몬 치료 효과와의 관계를 조사한 연구는 없다. (19,20) ER α 에 음성인면서 ER β 에 양성인 환자를 대상으로 항에스트로겐 치료를 도입하기 위해선 ER β 의 발현이 항에스트로겐 치료에 미치는 효과를 규명할 필요가 있다.

이에 저자들은 ER α 음성이며 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR) 양성인 환자에서 ER β 의 발현이 항에스트로겐 치료에 미치는 효과를 알아보고, 종양의 크기, 조직학적 등급, 액와부 림프절 전이 등 임상병리학적 변수와 p53 및 HER-2/neu 발현 등의 예후 인자들과 어떠한 관계가 있는지를 알아보았다.

방 법

연구 재료

2000년 1월부터 2007년 12월까지 화순전남대학교병원에서 외과적으로 수술한 유방암 환자 중 ER α 음성이며 PR에 양성으로 타목시펜 치료가 시행된 환자를 대상으로 파라핀 블록 보존 상태가 양호한 52예를 대상으로 하였다. ER과 PR의 결과는 면역조직화학 염색에서 10%가 넘는 종양세포의 핵에서 발현을 보이는 양성으로 판독하였다. (17)

연구 방법

임상 및 병리학적 분류

환자의 임상 기록과 병리 검사 결과를 검토하여 나이, 종양 크기, 림프절 전이 수, 조직학적 등급, 임상 병기 등을 조사하였다. 조직학적 등급은 Bloom과 Richardson의 분류 방법에 근거한 Elston-Ellis의 변형적 방법을 사용하여 분류하였고, 임상병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 TNM 병기에 따라 분류하였다. (21,22)

면역조직화학 염색

파라핀에 포매한 블록을 4 μ m 두께로 박절하여 슬라이드에 부착하고 80℃ 오븐에 15분간 넣은 후 자일렌으로 실온에서 2분간 4회 반복 처리하여 파라핀을 제거하였다. 100% 알코올로 10초간 3회 처리하여 자일렌을 완전히 제거한 후, 95%, 80%, 70% 알코올에 순서대로 각각 2회씩 처리한 다음 1차 증류수로 함수했다. 항원을 회복시키기 위해 10 mM의 citrate 완충용액(pH 6.0)에 슬라이드를 넣고 마이크로파 전자레인지 90℃에서 20분 동안 처리하여 실온에서 식힌 후 phosphate-buffered saline (PBS)으로 5분씩 3회 세척하였다. 조직 내의 내인성 과산화효소가 활성화되지 않도록 3% 과산화수소수를 이용하여 45℃에서 5분 동안 처리한 후 PBS로 2-3회 세척하였다. 비특이 항체의 결합을 방지하기 위해 1:100으로 희석한 비면역 염소혈청(Dako, Carpinteria, USA)에 5분간 반응시켰다. 일차 항체로 ER β (clone 14C8, titer 1:200; GeneTex, San Antonio, USA), HER-2/neu (clone G153-694, titer 1:100; Dako, Carpinteria, USA), 그리고 p53 (clone DO-7, titer 1:50; Dako)를 사용하였다. ER β 의 경우 4℃의 12시간, p53과 HER-2는 실온에서 1시간 각각 반응시킨 후 PBS로 다시 3회 세척하였다. 이후 이차항체(biotinylated anti-mouse immunoglobulin antibody; Dako, Carpinteria, USA)를 30분간 반응시킨 후 PBS로 3분씩 3회 세척하였다. 그런 다음 과산화효소가 결합된 streptavidin 용액으로 실온에서 30분간 처리하여 biotin-avidin 특이 결합을 유도하였다. 다시 수세 후 발색제인 diaminobenzidine (DAB)에 5-10분간 반응시킨 후 흐르는 물에 씻어내고, Mayer 헤마톡실린으로 대조 염색하여 비수용성 봉입제로 봉입한 다음 광학현미경으로 관찰하였다. 음성 대조군은 일차 항체 대신 PBS를 사용하여 위와 동일한 방법으로 염색하였다.

염색 결과 판독

ER β 와 p53 발현은 10%가 넘는 종양세포의 핵에서 발현을 보이는 양성으로 판독하였다. (13,17) HER-2/neu 발현 정도에 대해서는 DAKO의 평점시스템을 적용하여 0, 1+, 2+는 HER-2/

neu 유전자 과발현이 없는 것으로 정의하였고 3+는 HER-2/neu 유전자 과발현이 있는 것으로 정의하였다.(23)

통계학적 분석

ER β 의 발현과 재발을 포함한 임상병리학적 예후인자와의 상관 관계를 카이제곱검정 방법을 이용하여 분석하였고, ER β 의 발현에 따른 환자들의 무병생존율 혹은 총생존율의 차이는 Kaplan-Meier test를 이용하여 분석했으며 log-rank test로 유의성을 평가하였다. 무병생존에 영향을 미치는 다양한 인자들의 상대적 인 기여도를 평가하기 위해 Cox regression model을 사용하였다. 통계 분석에 사용한 프로그램은 SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)이며, p 값이 0.05 미만일 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

임상 및 병리조직학적 소견

유방암 환자의 나이는 35세에서 80세로 평균 49세였다. 종양의 크기로 구분하면 2 cm 이하가 20예(38.4%), 2<-≤5 cm가 29예(55.8%), >5 cm이 3예(5.8%)였다. 림프절 전이 유무에 따라 구분하면 림프절 전이가 없는 군이 35예(67.3%), 1-3개의 전이를 보이는 군이 8예(15.4%), 4개 이상의 전이를 보이는 군이 9예(17.3%)였다. 침윤관암종, 일반형이 49예(94.2%), 침윤소엽암종이 3예(5.8%)이었다. 조직학적 등급에 따라 구분하면 1등급이 15예(28.9%), 2등급이 23예(44.2%), 3등급이 14예(26.9%)였다. 임상 병기에 따라 구분하면 병기 I이 19예(36.5%), 병기 II가 22예(42.3%), 병기 III이 11예(21.2%)였다. 수술방법은 38예(73.1%)의 환자에서는 유방전절제술을 시행하였으며, 14예(26.9%)의 환

자에서는 유방보존술을 시행하였다. 수술 후 항암화학요법은 47예(90.4%)에서 시행되었으며, 방사선요법은 27예(51.9%)에서 시

Table 1. Characteristics of the patient population

Characteristics	Number of patients (%)
Age	
<50	35 (67.3)
≥ 50	17 (32.7)
Size (cm)	
≤ 2	20 (38.4)
2<-≤ 5	29 (55.8)
>5	3 (5.8)
Histologic type	
Invasive ductal carcinoma	49 (94.2)
Invasive lobular carcinoma	3 (5.8)
Node status	
Negative	35 (67.3)
1-3	8 (15.4)
≥ 4	9 (17.3)
Histologic grade	
1	15 (28.9)
2	23 (44.2)
3	14 (26.9)
Stage	
I	19 (36.5)
II	22 (42.3)
III	11 (21.2)
Operation method	
Mastectomy	38 (73.1)
BCS	14 (26.9)
Chemotherapy	
No	5 (9.6)
Yes	47 (90.4)
Radiotherapy	
No	25 (48.1)
Yes	27 (51.9)

BCS=breast conservation surgery.

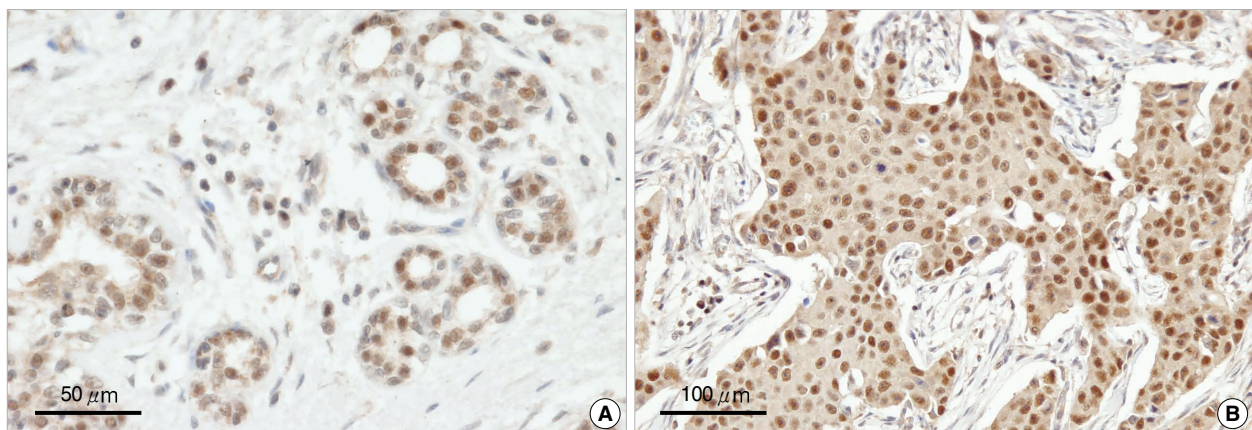


Figure 1. Immunoreactivity for ER β . (A) In normal breast lobules, the protein expressed in the majority of luminal epithelial cells ($\times 400$). (B) Intense immunoreactivity for ER β is noted in the nuclei of an invasive ductal carcinoma ($\times 200$). ER β =estrogen receptor beta.

행되었다(Table 1).

수술 후 1년 이상 추적관찰이 가능하였던 예는 48예로 추적기간은 13-106개월(평균 49.5개월)이었으며, 10예가 관찰기간 동안에 재발이 발생하였고 그 중 3명이 사망하였다.

Table 2. Relationship between ER β expression and clinicopathologic factors

Characteristics	ER β negative (%)	ER β positive (%)	p-value*
Age			0.769
<50	17 (70.8)	18 (64.3)	
≥50	7 (29.2)	10 (35.7)	
Size (cm)			0.640
≤2	10 (41.7)	10 (35.7)	
2<-≤5	12 (50.0)	17 (60.7)	
>5	2 (8.3)	1 (3.6)	
Histologic type			0.646
Invasive ductal carcinoma	23 (95.8)	26 (92.9)	
Invasive lobular carcinoma	1 (4.2)	2 (7.1)	
Node status			0.398
Negative	17 (70.8)	18 (64.3)	
1-3	2 (8.3)	6 (21.4)	
≥4	5 (20.8)	4 (14.3)	
Histologic grade			0.803
1	8 (33.3)	7 (25.0)	
2	10 (41.7)	13 (46.4)	
3	6 (25.0)	8 (28.6)	
Stage			0.477
I	10 (41.7)	9 (32.1)	
II	8 (33.3)	14 (50.0)	
III	6 (25.0)	5 (17.9)	
Operation method			0.489
Mastectomy	17 (70.8)	21 (75.0)	
BCS	7 (29.2)	7 (25.0)	
Chemotherapy			0.131
No	4 (16.7)	1 (3.6)	
Yes	20 (83.3)	27 (96.4)	
Radiotherapy			0.282
No	10 (41.7)	15 (53.6)	
Yes	14 (58.3)	13 (46.4)	
Recurrence			0.015
No	14 (63.6)	24 (92.3)	
Yes	8 (36.4)	2 (7.7)	
PR expression			0.174
≤25%	18 (75.0)	16 (57.2)	
25<-≤50%	5 (20.8)	6 (21.4)	
>50%	1 (4.2)	6 (21.4)	
p53 expression			0.786
Negative	19 (79.2)	23 (82.2)	
Positive	5 (20.8)	5 (17.8)	
HER-2/neu expression			0.463
Negative	20 (83.3)	21 (75.0)	
Positive	4 (16.7)	7 (25.0)	

ER β =estrogen receptor beta; BCS=breast conservation surgery; PR=progesterone receptor.

*p-values obtained using χ^2 test.

ER β 의 발현과 임상병리학적 인자와의 상관관계

암종 주위의 정상조직에서 ER β 의 발현은 주로 상피세포의 핵에서 양성반응을 관찰할 수 있었으며, 암종 세포의 경우 핵에 국한하여 다양한 발현 양상을 보였으며 28예(53.8%)에서 양성으로 판정되었다(Figure 1). ER β 의 발현은 나이, 종양 크기, 조직학적 유형, 림프절 전이 유무, 조직학적 등급, 임상 병기, 수술방법, 보조적 항암화학요법 및 방사선요법의 유무, PR 발현 정도 등과 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 2). 추적관찰이 가능하였던 48예 중 ER β 에 양성인 26예 중 2예(7.7%), ER β 에 음성인 22예 중 8예(36.4%)에서 재발이 발생하여, ER β 양성

Table 3. Univariate analysis of DFS and OS by prognostic factors for patients with breast carcinoma

Risk factors	Survival (p-value)	
	Disease-free	Overall
Age (<50 or ≥50)	0.179	0.901
Tumor size (≤2 or >2 cm)	0.873	0.537
Lymph node status (Negative, 1-3, ≥4)	0.019	0.587
Histologic grade (1, 2 or 3)	0.373	0.124
Stage (I, II or III)	0.107	0.906
Operation method (Mastectomy or BCS)	0.590	0.261
Chemotherapy (No or Yes)	0.424	0.153
Radiotherapy (No or Yes)	0.292	0.386
ER α expression (Negative or Positive)	0.025	0.055
PR expression (≤25% or >25%)	0.849	0.838
p53 expression (Negative or Positive)	0.622	0.316
HER-2/neu expression (Negative or Positive)	0.587	0.514

DFS=disease free survival; OS=overall survival; BCS=breast conservation surgery; ER α =estrogen receptor beta; PR=progesterone receptor.

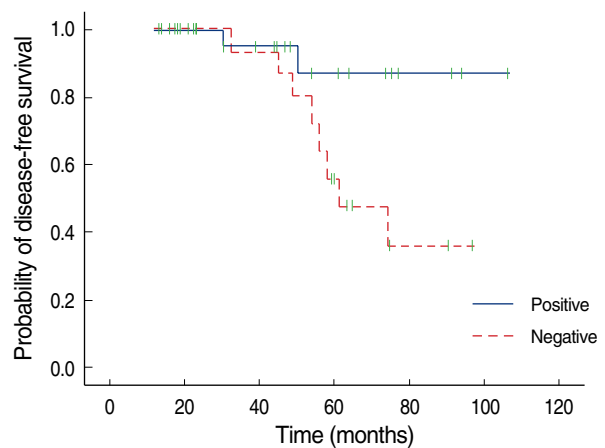


Figure 2. Kaplan-Meier curves for ER β expression in breast carcinoma patients. Patients with ER β negative-tumors suffered a significantly decreased disease free survival (log-rank test, $p < 0.05$).

ER β =estrogen receptor beta.

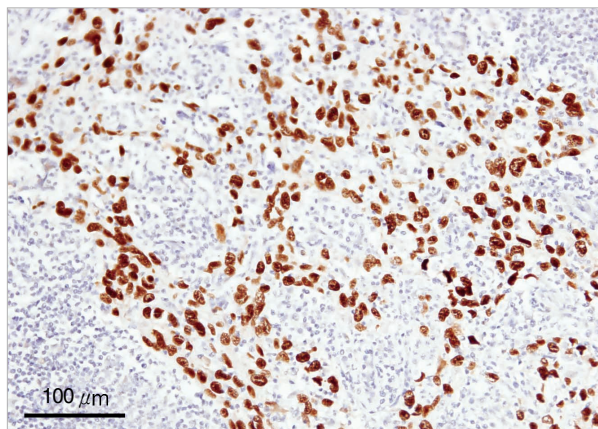


Figure 3. Invasive ductal carcinoma with intense nuclear staining for p53 ($\times 200$).

인 경우에 재발이 통계학적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 수술 후 1년 이상 추적관찰이 가능하였던 예는 48예를 대상으로 여러 임상병리학적 인자들과 무병생존의 연관성을 분석한 결과 림프절 전이가 많을수록 무병 생존율이 감소하였고($p = 0.019$), ER β 에 음성인 환자 군에서 양성인 환자군보다 통계학적으로 유의하게 무병생존율이 낮았다($p = 0.025$) (Table 3, Figure 2). 총 생존율은 ER β 에 음성인 환자 군이 양성인 환자군보다 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p = 0.055$).

ER β 의 발현과 PR, p53 및 HER-2/neu 발현과의 관계

PR의 발현을 25% 이하, 25% \leq 50%, >50%으로 구분하여 ER β 의 발현과 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다(Table 2). p53과 HER-2/neu 발현은 10예(19.2%), 11예(21.2%)에서 각각 관찰되었으며, ER β 의 발현은 p53과 HER-2/neu 발현과 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다(Table 2, Figures 3, 4).

고 찰

ER α 와 ER β 는 다양한 에스트로겐의 생물학적인 기능을 중개하는 중요한 매개자다. ER α 와 달리 최근에 발견된 ER β 기능에 대해서는 아직 완전히 규명되지 않았다. ER β 의 유방암 발암에서의 역할과 예후인자와의 상관성에 대한 연구가 진행되어 왔으나 서로 상반된 결과를 보고하였다. 일부 보고에서 ER β 발현 증가 시 유방암의 발암이 촉진된다는 주장이 있지만, (6) 다른 보고들에서는 ER β 가 정상 유방조직, 증식, 관내암종, 유방암으로 진행함에 따라 점차적으로 소실되고, 유방암 조직에서 주변의 정상 유방조직 및 양성 병변보다 발현이 감소되어 ER β 가 발암과정을 억제

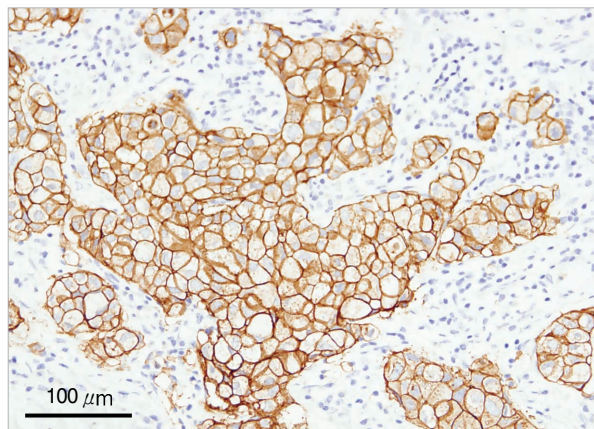


Figure 4. Invasive ductal carcinoma with intense membrane staining for HER-2/neu ($\times 200$).

하는 역할을 하는 것으로 주장하고 있다. (11, 24)

또한 ER β 의 예후인자적 의의에 대해서도 ER β 의 발현이 양호한 임상병리학적 인자와 상관관계가 있고 좋은 임상경과를 보인다는 주장과, 반대로 ER β 의 발현이 불량한 예후의 지표라는 주장이 대립하고 있다. 일부 보고에서는 ER β 발현이 높은 핵등급, 림프절 전이와 상관관계가 있고, 재발한 환자에서 높게 발현된다는 점으로 ER β 발현이 불량한 예후지표라고 하였다. (7, 14, 19) 반대로 Järvinen 등(8)은 ER β 발현이 림프절 전이가 없거나 낮은 조직학적 등급을 보인 경우에서 높다고 하였다. 그러나 많은 연구에서 ER β 발현과 나이, 림프절 전이, 종양의 크기, 조직학적 등급과는 상관관계가 없다고 하였다. (10, 12, 13, 15–18, 20) 이렇게 서로 다른 결과의 원인은 대상환자의 선정방법, 환자수, ER β 의 검색방법의 차이에 따른 것이라고 할 수 있다. 면역조직화학염색을 사용한 경우 염색방법, 사용한 일차항체의 종류, 양성기준 등이 다르기 때문에 상반된 결과를 가져올 수 있다. 본 연구에서 일차항체로 사용된 14C8은 전체 ER β 를 검출할 수 있는 단일클론성 항체로 파라핀 포매조직을 이용한 면역화학염색 반응 시 ER β 에 매우 특이적이며, 민감도가 기타 상용화된 항체들보다 우수한 것으로 보고된 바 있다. (25) 본 연구에서는 ER α 음성이며 PR 양성인 환자에서 ER β 의 발현은 나이, 종양 크기, 조직학적 유형, 림프절 전이 유무, 조직학적 등급, 임상 병기 등과 상관관계가 없었다. 본 연구에서 사용된 동일한 일차항체를 이용한 연구에서도 유사한 결과를 보였다. (16, 18, 20)

ER α 의 발현은 유방암 치료의 중요한 영역인 항에스트로겐 약물에 대한 반응을 가장 정확히 예측할 수 있으며, 항에스트로겐 치료선택의 유일한 지표로서 중요한 임상적 의의가 있다. 그러나 ER α 에 양성인 환자의 일부에서 호르몬 치료에 반응하지 않고, 또 처음에 치료반응을 보였던 환자에서도 재발이나 원격전이가 발생

하여 보다 정확히 호르몬 치료반응을 예측할 수 있는 인자가 필요한 실정이다. (26) 또 다른 ER인 ER β 의 발현 유무가 호르몬 치료 반응을 예견할 수 있는지에 대한 연구가 진행되고 있다. Mann 등(9)과 Myers 등(16)은 타목시펜 치료를 한 환자에서 ER β 발현이 양호한 예후와 관계 있다고 하였고, Hopp 등(15)은 타목시펜 치료를 한 환자에서 ER β 발현이 양호한 무병생존율 및 전체생존율을 가져온 반면 호르몬 치료를 하지 않은 환자에서는 이러한 상관관계가 관찰되지 않는다고 하였다. Borgquist 등(17)도 ER β 발현은 전체 환자의 예후와 상관관계가 없으나, 타목시펜 치료를 한 경우 ER α +ER β +인 경우에 ER α +ER β -인 경우보다 양호한 무병생존율을 보인다고 하여 ER β 발현이 호르몬 치료의 반응을 예견하는 인자가 될 수 있음을 제시하였다.

ER α 가 존재하지 않는 환자의 경우 타목시펜에 5-10% 정도에서 치료반응을 보이는데 치료반응의 기전과 치료효과를 예견하는 인자에 관해서는 아직까지 밝혀져 있지 않다. (27,28) Gruvberger-Saal 등(18)은 2년간 타목시펜으로 치료한 유방암 환자에서 ER β 가 발현된 경우 양호한 생존율을 보였으며, 특히 ER α 음성인 환자에서 통계학적 유의성이 더 높았다고 하였다. 반면 ER α 양성인 환자에서는 ER β 발현에 따른 생존율의 차이는 없었다. 따라서 ER α 음성인 유방암 환자에서 ER β 발현이 타목시펜 치료효과를 예견할 수 있다고 하였다. 본 연구에서 1년 이상 추적 관찰이 가능했던 ER α -PR+ 환자에서 ER β 가 발현된 경우 발현되지 않는 경우에 비해 통계학적으로 유의하게 재발이 낮았다. 또한 ER β 에 음성인 환자군에서 양성인 환자군보다 통계학적으로 유의하게 무병생존율이 낮았으나($p=0.025$), 총 생존율은 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.055$). 본 연구는 대상 증례수가 적고 추적 조사기간이 다양하기 때문에 통계학적 분석에 제한점이 있다. 향후 증례를 더 모으고 충분한 추적 조사 기간을 통해 통계학적 유의성을 검증한다면 ER α -PR+ 유방암 환자에서 ER β 발현을 항에스트로겐 치료효과를 예견하는 데 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

ER α -PR+이며 항에스트로겐 치료를 받은 유방암 환자를 대상으로 한 본 연구에서 림프절 전이 만이 무병생존율과 상관관계가 있었고 종양의 크기, 병기 등은 무병생존율 및 총 생존율과 상관관계가 없었다. 이러한 성적은 환자군 선택에 따른 차이일 수가 있다. Yu 등(29)도 전체 유방암 환자에서는 병기, 림프절 전이, 항에스트로겐 치료 등이 무병생존율의 독립된 예후인자임을 확인하였으나 본 연구의 대상인 ER α -PR+인 환자만을 대상으로 하였을 때 림프절 전이만이 무병생존율 및 총 생존율의 독립된 유의한 예후인자임을 보고하였다.

유방암에서 HER-2/neu와 p53 발현은 불량한 예후와 관계가 있다. 몇몇 연구에서 ER β 발현과의 관계를 조사하였는데 그 결과

는 상이하다. ER β 발현이 HER-2/neu 발현과 상관관계가 있다는 보고가 있는 반면, (13) 역상관관계를 보인다는 보고도 있고, (16) 상관관계가 없다는 보고도 있다. (17,18,20) Nakopoulou 등(12)은 ER β 의 발현과 p53 발현 사이에 상관관계가 없었다고 하였다. 본 연구에서는 ER β 의 발현에 따른 p53과 HER-2/neu 발현의 차이는 없었다.

결론

결론적으로 항에스트로겐 치료를 한 ER α -PR+인 침윤성 유방암에서 면역조직화학 염색을 통해 ER β 의 발현을 분석하고 임상병리학적 예후인자와 치료경과를 비교한 결과, ER β 가 발현된 경우 양호한 임상경과를 보임을 알 수 있어 ER β 의 발현이 ER α -PR+ 환자에서 호르몬 치료에 대한 반응을 예견할 가능성이 있다고 생각한다.

참고문헌

1. Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornert JM, Argos P, et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 1986;320:134-9.
2. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986;231:1150-4.
3. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
4. Clarke R, Liu MC, Bouker KB, Gu Z, Lee RY, Zhu Y, et al. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene* 2003;22:7316-39.
5. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5925-30.
6. Hu YF, Lau KM, Ho SM, Russo J. Increased expression of estrogen receptor beta in chemically transformed human breast epithelial cells. *Int J Oncol* 1998;12:1225-8.
7. Speirs V, Parkes AT, Kerin MJ, Walton DS, Carleton PJ, Fox JN, et al. Coexpression of estrogen receptor alpha and beta: poor prognostic factors in human breast cancer? *Cancer Res* 1999;59:525-8.
8. Järvinen TA, Peltö-Huikko M, Holli K, Isola J. Estrogen receptor beta is coexpressed with ERalpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000;156:29-35.

9. Mann S, Laucirica R, Carlson N, Younes PS, Ali N, Younes A, et al. Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *Hum Pathol* 2001;32:113-8.
10. Omoto Y, Inoue S, Ogawa S, Toyama T, Yamashita H, Muramatsu M, et al. Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer. *Cancer Lett* 2001;163:207-12.
11. Shaaban AM, O'Neill PA, Davies MP, Sibson R, West CR, Smith PH, et al. Declining estrogen receptor-beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1502-12.
12. Nakopoulou L, Lazaris AC, Panayotopoulou EG, Giannopoulou I, Givalos N, Markaki S, et al. The favourable prognostic value of oestrogen receptor beta immunohistochemical expression in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:523-8.
13. Choi Y, Pinto M. Estrogen receptor beta in breast cancer: associations between ERbeta, hormonal receptors, and other prognostic biomarkers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13:19-24.
14. Skliris GP, Leygue E, Curtis-Snell L, Watson PH, Murphy LC. Expression of oestrogen receptor-beta in oestrogen receptor-alpha negative human breast tumours. *Br J Cancer* 2006;95:616-26.
15. Hopp TA, Weiss HL, Parra IS, Cui Y, Osborne CK, Fuqua SA. Low levels of estrogen receptor beta protein predict resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:7490-9.
16. Myers E, Fleming FJ, Crotty TB, Kelly G, McDermott EW, O'higgins NJ, et al. Inverse relationship between ER-beta and SRC-1 predicts outcome in endocrine-resistant breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91: 1687-93.
17. Borgquist S, Holm C, Stendahl M, Anagnostaki L, Landberg G, Jirstrom K. Oestrogen receptors alpha and beta show different associations to clinicopathological parameters and their co-expression might predict a better response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2008;61:197-203.
18. Gruvberger-Saal SK, Bendahl PO, Saal LH, Laakso M, Hegardt C, Edén P, et al. Estrogen receptor beta expression is associated with tamoxifen response in ERalpha-negative breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1987-94.
19. Baek JM, Sung GY, Lee DS, Chun KH, Lee DH, Seo YJ, et al. Expression of estrogen receptor beta, estrogen receptor alpha and cyclooxygenase II in advanced breast cancer. *J Breast Cancer* 2005;8:45-51.
20. Kim SI, Park SO, Jung SY, Yang WI, Park BW. Comparison of estrogen receptor beta expression between breast cancer and normal mammary tissue and relationship with clinicopathological factors. *J Breast Cancer* 2005;8:99-104.
21. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:220-4.
22. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.223.
23. Lee JS, Kim HS, Jung JJ, Lee MC, Park CS. Expression of vascular endothelial growth factor in adenocarcinomas of the uterine cervix and its relation to angiogenesis and p53 and c-erbB-2 protein expression. *Gynecol Oncol* 2002;85:469-75.
24. Roger P, Sahla ME, Mäkelä S, Gustafsson JA, Baldet P, Rochefort H. Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001;61:2537-41.
25. Skliris GP, Parkes AT, Limer JL, Burdall SE, Carder PJ, Speirs V. Evaluation of seven oestrogen receptor beta antibodies for immunohistochemistry, western blotting, and flow cytometry in human breast tissue. *J Pathol* 2002;197:155-62.
26. Clarke R, Liu MC, Bouker KB, Gu Z, Lee RY, Zhu Y, et al. Anti-estrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene* 2003;22:7316-39.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
29. Yu KD, Di GH, Wu J, Lu JS, Shen KW, Liu GY, et al. Breast cancer patients with estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive tumors: being younger and getting less benefit from adjuvant tamoxifen treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1347-54.