

ORIGINAL ARTICLE

원발성 및 재발성 유방암조직에서 호르몬 수용체, HER2 발현의 변화양상

최정필 · 손병호 · 안세현 · 김희정 · 이종원 · 임우성 · 서진영 · 고범석 · 이유미 · 권수범 · 공경엽¹울산의대 서울아산병원 외과학교실 · ¹병리학교실

Changes in the Hormone Receptors and the HER2 Expression in Primary and Recurrent Breast Cancer

Jung Pil Choi, Byung Ho Son, Sei Hyun Ahn, Hee Jung Kim, Jong Won Lee, Woosung Lim, Jin Young Soe, Beom Seok Ko, Yoo Mi Lee, Soo Beom Kwon, Gyung Yub Gong¹Departments of Surgery and ¹Pathology, Ulsan University College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: This study aimed at evaluating the pattern of changes in estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and the HER2 expression in primary and recurrent breast cancer. **Methods:** In the study, we analyzed the changes of the ER and PR and the HER2 immunohistochemical expression to identify the patterns of changes and the predictive factors for the changes in 153 patients with primary and recurrent breast cancer between 1991 and 2005. **Results:** There was a significant decrease in the positive rate of ER (50.3% to 38.6%, $p<0.001$), PR (43.8% to 26.8%, $p=0.0095$) and the HER2 (40.3% to 36.3%, $p<0.001$) expression in the primary breast cancers and recurrent breast cancers. The rate of triple negativity (ER/PR/HER2: all negative) was increased from 25.8% to 43.5% ($p<0.001$). Among 44 (28.6%) patients with changes in ER and ER status changed from positive to negative in 31 patients (20.3%) and negative to positive in 13 patients (8.3%) ($p=0.007$). For 58 patients (37.9%) who showed a change of the PR, the PR status changed from positive to negative in 42 patients (27.5%) and

vice versa in 16 patients (10.4%) ($p=0.0006$). Twenty one patients (16.9%) changed from HER2 positive to HER2 negative and vice versa in 9 patients (7.3%) ($p=0.029$) among the 30 patients (24.2%) with changes in the HER2 expression. A multivariate analysis indicated that hormonal therapy was a significant factor that had an influence on the ER (odds ratio, 4.4) and PR (odds ratio, 2.6) changes. There were no significant differences in the survival rates according to the changes of the ER and PR, and the HER2 expression. **Conclusion:** The more common changes from positive to negative among the ER, PR, and HER2 indicated poor tumor biology of recurrent tumor. Therefore, the assessment of the ER, PR, and HER2 statuses is important for effectively treating recurrent breast cancer and especially those who have a previous history of hormonal therapy although survival benefit was not observed in this study.

Key Words: Breast neoplasms, HER2, Hormone receptors, Recurrence

중심단어: 유방암, HER2, 호르몬 수용체, 재발

서론

책임저자: 손병호

138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 울산대학교 서울아산병원 외과
Tel: 02-3010-3927, Fax: 02-474-9027

E-mail: brdrson@korea.com

접수일: 2009년 9월 5일 게재승인일: 2009년 11월 6일

본 논문은 2009 Global Breast Cancer Conference (GBCC)에서 포스터 발표되었음.

본 연구는 아산생명과학연구소의 연구비 지원(2006-364)을 받아 시행되었음.

유방암은 한국을 포함하여 세계적으로 발생률이 점차 증가하고 있는데, 유방암의 예후 예측인자로 알려진 암의 크기 및 림프절 전이 유무, 암의 조직학적 분화도 외에도 호르몬 수용체 양성 유무가 예후 및 치료의 결정에 매우 중요한 역할을 담당하고 있다.(1)

호르몬 수용체 양성환자에게서 수술 후 타목시펜 등의 항호

르몬 치료는 생존율을 높이는 중요한 보조요법이지만, (2) 치료받은 환자의 상당수는 재발하는데 이는 항호르몬치료에 대한 내성을 의미하며 호르몬 수용체 양성의 소실이 중요한 내성 발현 기전 중의 하나로 알려져 있고 이는 항호르몬치료에 따른 호르몬 수용체 변화를 시사한다. (3)

Shimizu 등(4)은 20명의 원발암과 재발암에서 estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR)의 양성률이 각각 50%에서 25%, 60%에서 30%로 감소하고, HER2 과발현은 38%에서 39%로 변화 없음을 보고한 바 있으나, 구체적인 변화 양상은 보고되지 않았고, 국내외적으로 이에 대한 연구결과가 거의 없다. 본 연구에서는 비교적 많은 수를 대상으로 원발암과 재발암에 대한 ER, PR 및 HER2 발현의 변화 양상 및 변화시키는 인자들을 분석하고 ER, PR 및 HER2 변화가 생존율에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방 법

1991년 11월부터 2005년 11월까지 서울아산병원에서 수술 후 재발된 환자들 중 원발암 및 재발암 조직을 얻을 수 있었던 153명의 환자를 대상으로 하였다. 153명 환자들의 재발 부위는 흉벽, 액와림프절, 쇄골위림프절 순으로 많았다(Table 1). 원발암 및 재발암 조직들의 ER, PR, HER2의 면역조직화학검사상 발현 양상 및 변화에 따른 생존율 차이 분석, ER, PR 변화에 영향을 미치는 인자들 등에 관하여 후향적으로 연구를 시행하였고, 수술 후 ER 또는 PR이 양성인 환자가 항호르몬치료를 받았으며, 항암치료에서는 CMF요법, CAF요법, AC요법 등의 각기 다른 약제가 사용되었다.

ER, PR, HER2의 면역조직화학검사는 원발암 혹은 재발암의 수술 후 조직 병리 검사 결과를 이용하였으며, 본원의 면역조직화학 검사방법은 다음과 같다. 면역조직화학염색을 위해 원발암 및 재발암의 파라핀 포매된 조직을 5 μ m 두께로 절단하고 생리식염수 또는 poly-L-lysine이 처리된 슬라이드에 얹어 통상의 방법대로 탈파라핀하고 증류수로 세척한 후, 3% 과산화수소로 10분간

처리한 후 증류수로 수세하였다. 이후의 과정은 Labelled streptavidin biotin (LSAB) kit (Dako, Glostrup, Denmark)을 이용하여 시행하였다. 20분간 정상 면양 혈청을 처리한 후 일차항체 ER (Immunotech, Fergus, Canada 1:100), PR (Immunotech, 1:1,000), HER2 (Novocastra, Newcastle, UK)를 처리하여 실온에서 1시간 동안 반응시켰고, Tris-buffered saline로 수세하였다. 이차항체인 bionylated 항가토, 항백색 면역글로불린 처리하여 실온에서 10분간 둔 후 TBS로 수세하고 peroxidase-labelled streptavidin을 실온에서 30분간 반응시킨 후 10분간 실온에서 발색시킨 뒤 Mayer's hematoxylin으로 대조염색하고 봉입하였다. ER, PR 면역조직화학염색의 판정은 염색의 강한 정도(0: 음성, 1: 약양성, 2: 중등도의 양성, 3: 강양성)와 양성으로 염색된 부위의 퍼센트에 따른 점수(1: 10% 이하, 2: 10-33.3%, 3: 33.4-66.6%, 4: 66.7 이상)를 합하여 음성(0-1), 약양성(2-3), 중등도의 양성(4-5), 강양성(6-7)으로 구분하였고 본 연구에서는 중등도 및 강양성을 양성으로 판정하였다. HER2의 면역조직화학염색의 판정은 종양세포막 염색이 종양의 10% 이하에서 염색된 경우를 음성, 종양의 10% 이상에서 약하게 염색된 경우를 약양성, 종양의 10% 이상에서 중등도로 염색이 된 경우를 중등도의 양성, 종양의 10% 이상에서 강하게 염색된 경우를 강양성으로 판독하였고, 본 연구에서는 강양성만을 양성으로 하였다.

통계학적 분석을 위해 SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, USA)을 사용하였고, 다변량분석을 제외한 모든 분석에서 chi-square test를 이용하였고, 다변량분석에서 인자들의 상관관계는 로지스틱 회귀분석법으로 비교하였다. Kaplan-Meier법으로 생존율을 구하고 통계적 유의성은 log-rank법을 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

원발성 및 재발성 유방암에서 ER, PR, HER2의 양성률 및 삼중복 음성

ER, PR의 경우 대상환자 153명 모두에서 결과를 얻었고, HER2의 경우 124명에서 종양수용체의 발현 여부를 확인할 수 있었다. 원발성 유방암과 재발성 유방암에서의 종양수용체의 양성률은 ER이 각각 77예(50.3%), 59예(38.6%) ($p<0.001$), PR이 각각 67예(43.8%), 41예(26.8%) ($p=0.0095$), HER2가 각각 50예(40.3%), 45예(36.3%) ($p<0.001$)로 원발성 유방암에 비해 재발성 유방암에서 양성률이 더 낮게 조사되었다. 또한 종양수용체의 삼중복 음성(ER-음성, PR-음성, HER2 음성)은 각각 124예 중 32예(25.8%), 54예(43.5%)로 재발성 유방암에서 더 높게 조사되었다($p<0.001$) (Table 2).

Table 1. Recurrence site of 153 primary breast cancers

| Recurrence site | Number of patient* |
|-----------------|--------------------|
| Chest wall | 59 |
| Axillary LN | 45 |
| SCLN | 37 |
| IBTR | 20 |
| etc | 11 |

SCLN=supraclavicular lymph node; IBTR=ipsilateral breast true recurrence; etc=internal mammary node, liver, lung.

*Number was counted with duplication.

원발성 및 재발성 유방암에서 ER, PR, HER2 발현의 변화 양상

총 153예 중 원발성 유방암과 재발성 유방암에서의 중앙수용체 발현 양상의 변화는 ER인 경우 44예에서 변화가 나타났고, 그 중 양성에서 음성으로의 변화가 31예(20.3%), 음성에서 양성으로의 변화가 13예였고, 통계학적 유의성을 보였다($p=0.007$). PR은 58예(37.9%)에서 변화가 나타났고, 그 중 양성에서 음성으로의 변화가 42예(27.5%), 음성에서 양성으로의 변화가 16예로 나타났다($p=0.0006$). HER2의 경우는 조사 가능한 124예 중 30예(24.2%)에서 변화가 나타났고, 그 중 양성에서 음성으로의 변화가 21예(16.9%), 음성에서 양성으로의 변화가 9예(7.3%)로 조사되었다($p=0.029$). ER, PR, HER2 발현 양상의 변화는 모두 양성에서 음성으로의 변화가 더 많이 관찰되었고, 통계학적 유의성을 보였다(Table 3).

Table 2. Positivity of ER, PR, HER2 overexpression and triple negativity in primary and recurrent breast cancers

| Biologic marker | Primary tumor (%) | Recurrent tumor (%) | p-value |
|-------------------------|-------------------|---------------------|---------|
| ER (n=153) | 77 (50.3) | 59 (38.6) | <0.001 |
| PR (n=153) | 67 (43.8) | 41 (26.8) | 0.0095 |
| HER2 (n=124) | 50 (40.3) | 45 (36.3) | <0.001 |
| Triple negative (n=124) | 32 (25.8) | 54 (43.5) | <0.001 |

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; Triple negative=ER negative, PR negative, lack of HER2 overexpression.

호르몬 수용체 변화에 영향을 미치는 인자들

호르몬 수용체 변화에 영향을 미치는 인자들에 대한 단변량 분석에서 PR 변화에 있어서 재발까지의 무병기간이 2년 이내인 경우 27.4%, 2년 초과된 경우 46.9%로 2년 초과된 경우에서 더 많은 변화가 나타났다($p=0.013$) (Table 4). 보조적 치료에 따른 호르몬 수용체 변화는 항호르몬치료를 받은 환자에서 ER, PR의 변화가 각각 38.1%, 45.4%로 항호르몬 치료를 받지 않은 환자들에

Table 3. Changes of ER, PR, and HER2 expression on IHC in primary and recurrent breast cancers

| Biologic marker | Number (%) | p-value |
|-----------------------------|------------|---------|
| ER (n=153) | | 0.007 |
| Change | 44 (28.6) | |
| (+) → (-) | 31 (20.3) | |
| (-) → (+) | 13 (8.3) | |
| No change | 109 (71.4) | |
| PR (n=153) | | 0.0006 |
| Change | 58 (37.9) | |
| (+) → (-) | 42 (27.5) | |
| (-) → (+) | 16 (10.4) | |
| No change | 95 (62.1) | |
| HER2 overexpression (n=124) | | 0.029 |
| Change | 30 (24.2) | |
| (+) → (-) | 21 (16.9) | |
| (-) → (+) | 9 (7.3) | |
| No change | 94 (75.8) | |

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; IHC=immunohistochemistry.

Table 4. Predictive factors on ER or PR change (Clinicopathologic factors)

| Factors | ER | | | PR | | |
|---------------|------------|------------|---------|------------|------------|---------|
| | No change | Change | p-value | No change | Change | p-value |
| Age (yr) | | | | | | |
| <35 | 19 (63.3%) | 11 (36.7%) | 0.544 | 17 (56.7) | 13 (43.3%) | 0.759 |
| 35-49 | 62 (73.8%) | 22 (26.3%) | | 53 (63.1%) | 31 (36.9%) | |
| ≥50 | 29 (72.5%) | 11 (27.5%) | | 26 (65.0%) | 14 (35.0%) | |
| DFI (yr) | | | | | | |
| ≤2 | 56 (76.7%) | 17 (23.3%) | 0.168 | 53 (72.6%) | 20 (27.4%) | 0.013 |
| >2 | 54 (66.7%) | 27 (33.3%) | | 43 (53.1%) | 38 (46.9%) | |
| Tumor size | | | | | | |
| ≤2 cm | 37 (72.6%) | 14 (28.4%) | 0.829 | 31 (60.8%) | 20 (39.2%) | 0.780 |
| >2 cm | 73 (70.9%) | 30 (29.2%) | | 65 (63.1%) | 38 (36.9%) | |
| Recurrence | | | | | | |
| Chest wall | 41 (69.5%) | 18 (30.5%) | 0.717 | 33 (55.9%) | 26 (44.1%) | 0.234 |
| Axillary LN | 32 (76.2%) | 10 (23.8%) | 0.433 | 31 (73.8%) | 11 (26.2%) | 0.092 |
| SCLN | 26 (78.8%) | 7 (22.2%) | 0.385 | 24 (72.7%) | 9 (27.3%) | 0.224 |
| IBTR | 12 (60.0%) | 8 (40.0%) | 0.176 | 12 (60.0%) | 8 (40.0%) | 0.836 |
| LN metastasis | | | | | | |
| No | 43 (79.6%) | 11 (20.4) | 0.112 | 33 (61.1%) | 21 (38.9%) | 0.977 |
| Yes | 62 (67.4%) | 30 (32.6%) | | 56 (60.9%) | 36 (39.1%) | |

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; IBTR=ipsilateral breast true recurrence; DFI=disease free interval; LN=lymph node.

서의 변화값인 12.5%, 23.2%에 비해 유의하게 더 높았고($p=0.0007$, $p=0.006$), 항호르몬 치료의 종류에 따른 호르몬 수용체 변화의 유의한 차이는 없었다. 항암치료여부는 호르몬 수용체 변화와 통계학적 유의성이 없었고, 방사선 치료여부는 ER 변화에 있어서만 통계학적 유의성이 있었다($p=0.018$) (Table 5). 그리고 환자의 나이, 종양의 크기, 재발부위 및 림프절 전이 여부는 호르몬 수용체 변화와 통계학적 유의성이 없었다(Table 4). 다변량 분석에서 호르몬 수용체 변화의 odds ratio는 항호르몬 치료를 받은 환자들에서 ER의 변화가 4.4배, PR의 변화는 2.55배로 다른 인자들에 비해 높았고, 방사선 치료를 받은 환자들에서 ER의 변화가 2.38배, 재발까지의 무병기간이 2년 초과된 경우에서 PR의 변화가 2.34배 높게 나타났다(Table 6).

호르몬 수용체 및 HER2 변화에 따른 생존율

원발성 및 재발성 유방암 환자를 각각 ER, PR 및 HER2 변화가 있었던 군과 변화가 없었던 군으로 나누어 재발 후 5년 생존율을 분석하였고, ER, PR 및 HER2 발현이 양성에서 음성으로 변

화하였던 군과 음성에서 양성으로 변화하였던 군으로 나누어 재발 후 5년 생존율을 분석하였다. 재발 후 평균 추적기간은 52.3개월이었으며, ER, PR, HER2 발현의 변화가 없었던 군과 변화가 있었던 군과의 비교에서 의미있는 5년 생존율의 차이가 없었고(51.8% vs 50.3%, $p=0.48$, 46.1% vs 58.8%, $p=0.23$, 50.1% vs 55.0%, $p=0.75$) (Figure 1), ER, PR, HER2 발현이 음성에서 양성으로 변화하였던 군과 양성에서 음성으로 변화하였던 군과의 비교에서도 통계학적으로 유의한 생존율 차이는 관찰되지 않았다(36.9% vs 56.1%, $p=0.32$, 60% vs 58.8%, $p=0.83$, 44.4% vs 59.4%, $p=0.33$) (Figure 2).

고 찰

유방암 환자에서 호르몬 수용체의 발현은 1977년 Knight 등(5)이 ER의 ligand-binding assay가 환자의 예후를 예측할 수 있다고 보고한 이후 현재까지 환자의 치료방침을 결정하는 데 중요한 인자로 이용되고 있으며, 근래에는 유방암 치료 과정에서 수술

Table 5. Predictive factors on ER or PR change (adjuvant therapy)

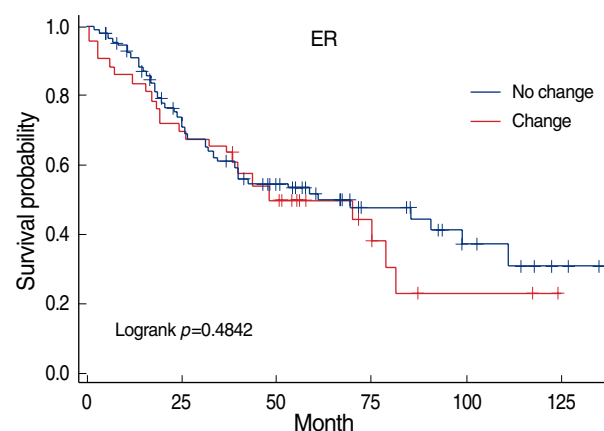
| Factors | ER | | | PR | | |
|-----------|------------|------------|-----------------|------------|------------|-----------------|
| | No change | Change | <i>p</i> -value | No change | Change | <i>p</i> -value |
| RTx | | | | | | |
| No | 87 (77.0%) | 26 (23.0%) | 0.018 | 72 (63.7%) | 41 (36.3%) | 0.486 |
| Yes | 23 (57.5%) | 17 (42.5%) | | 23 (57.5%) | 17 (42.5%) | |
| CTx | | | | | | |
| No | 37 (68.5%) | 17 (31.5%) | 0.557 | 32 (59.3%) | 22 (40.7%) | 0.562 |
| Yes | 73 (73.0%) | 27 (27.0%) | | 64 (64.0%) | 36 (36.0%) | |
| HTx | | | | | | |
| No | 49 (87.5%) | 7 (12.5%) | 0.0007 | 43 (76.8%) | 13 (23.2%) | 0.006 |
| Yes | 60 (61.9%) | 37 (38.1%) | | 53 (54.6%) | 44 (45.4%) | |
| Tamoxifen | 56 (61.5%) | 35 (38.5%) | 0.802 | 49 (53.9%) | 42 (46.1%) | 0.541 |
| Other HTx | 4 (66.7%) | 2 (33.3%) | | 4 (66.7%) | 2 (33.3%) | |

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; RTx=radiotherapy; CTx=chemotherapy; HTx=hormonal therapy; Other HTx=aromatase inhibitor, Zoladex.

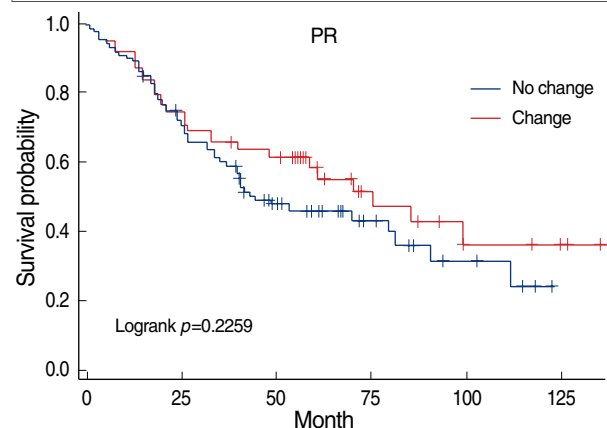
Table 6. Multivariate analysis of predictive factors on ER or PR change

| Factors | ER | | | PR | | |
|--------------------|------|--------|-------|------|--------|------|
| | OR | 95% CI | | OR | 95% CI | |
| DFI (>2 yr) | 1.65 | 0.81 | 3.36 | 2.34 | 1.19 | 4.60 |
| Tumor size (>2 cm) | 1.09 | 0.51 | 2.29 | 0.91 | 0.45 | 1.81 |
| RTx | 2.38 | 1.11 | 5.10 | 1.32 | 0.63 | 2.74 |
| CTx | 0.81 | 0.39 | 1.66 | 0.82 | 0.42 | 1.61 |
| HTx | 4.40 | 1.81 | 10.73 | 2.55 | 1.24 | 5.26 |
| Age (35-49) | 0.61 | 0.25 | 1.49 | 0.77 | 0.33 | 1.79 |
| Age (≥50) | 0.66 | 0.24 | 1.81 | 0.70 | 0.27 | 1.86 |

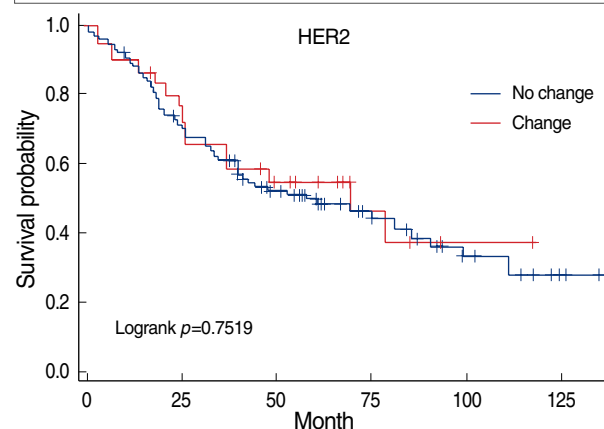
ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; OR=odds ratio; DFI=disease free interval; RTx=radiotherapy; CTx=chemotherapy; HTx=hormonal therapy; CI=confidence interval.



| | No. of subjects | Event | Censored | Median survival (95% CI) | |
|-----------|-----------------|----------|----------|--------------------------|----------------|
| No change | 109 | 50% (54) | 50% (55) | 69.63 | (39.57 111.43) |
| Change | 44 | 57% (25) | 43% (19) | 69.97 | (36.67 81.27) |

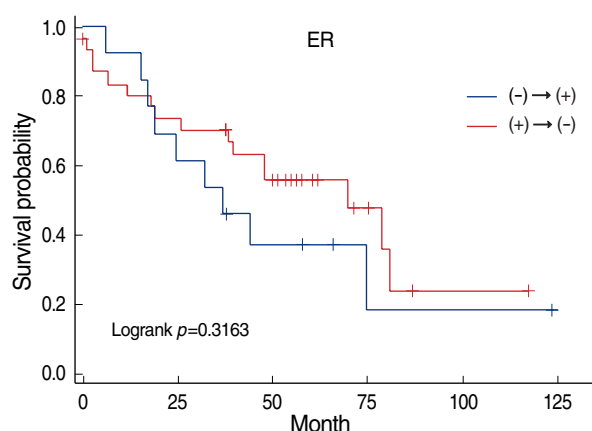


| | No. of subjects | Event | Censored | Median survival (95% CI) | |
|-----------|-----------------|----------|----------|--------------------------|-------------|
| No change | 95 | 55% (52) | 45% (43) | 44.3 | (36.7 81.3) |
| Change | 58 | 47% (27) | 53% (31) | 75.0 | (48.0 NA) |

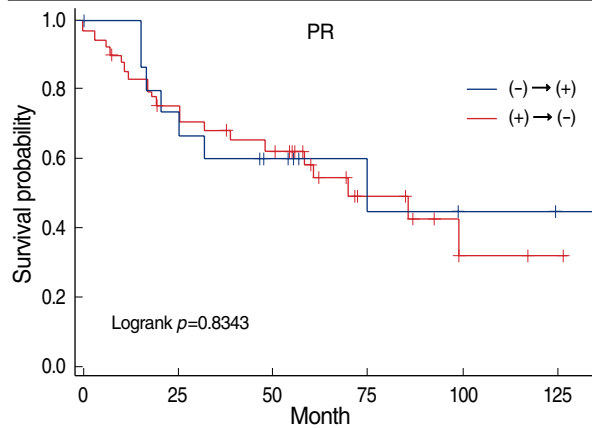


| | No. of subjects | Event | Censored | Median survival (95% CI) | |
|-----------|-----------------|----------|----------|--------------------------|---------------|
| No change | 123 | 52% (64) | 48% (59) | 60.60 | (39.67 90.57) |
| Change | 30 | 50% (15) | 50% (15) | 69.97 | (25.53 NA) |

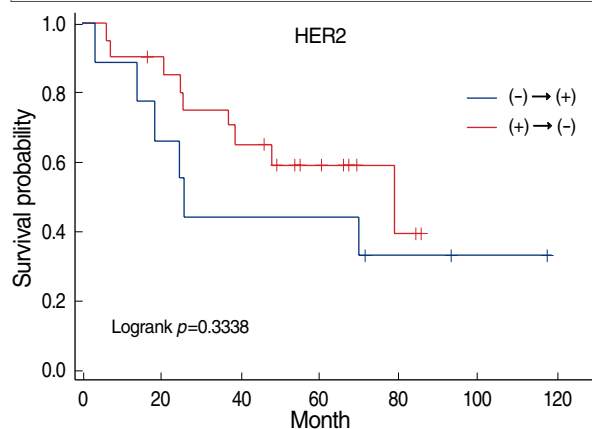
Figure 1. Survival curve of patient according to change of hormone receptor and HER2 expression in primary and recurrent breast cancer.



| | No. of subjects | Event | Censored | Median survival (95% CI) | |
|-----------|-----------------|----------|----------|--------------------------|---------------|
| (-) → (+) | 13 | 69% (9) | 31% (4) | 36.67 | (18.97 75.03) |
| (+) → (-) | 31 | 52% (16) | 48% (15) | 69.97 | (38.93 81.27) |



| | No. of subjects | Event | Censored | Median survival (95% CI) | |
|-----------|-----------------|----------|----------|--------------------------|------------|
| (-) → (+) | 16 | 44% (7) | 56% (9) | 75.03 | (25.53 NA) |
| (+) → (-) | 42 | 48% (20) | 52% (22) | 69.97 | (48.03 NA) |



| | No. of subjects | Event | Censored | Median survival (95% CI) | |
|-----------|-----------------|---------|----------|--------------------------|------------|
| (-) → (+) | 9 | 67% (6) | 33% (3) | 25.53 | (18.07 NA) |
| (+) → (-) | 21 | 43% (9) | 57% (12) | 78.97 | (38.93 NA) |

Figure 2. Survival curve of patient according to change pattern of hormone receptor and HER2 expression in primary and recurrent breast cancer.

후 원발성 유방암은 물론 재발성 유방암에 대해서도 호르몬 수용체 발현에 대한 면역조직화학염색 검사는 기본적으로 시행되고 있는 실정이다. 최근 들어 수술 전 항암화학요법이 유방암 호르몬 수용체의 발현 변화에 미치는 영향에 대한 연구는 보고되고 있지만, (6) 국내외적으로 원발성 및 재발성 유방암의 호르몬 수용체 발현 및 변화 양상에 대한 보고가 거의 없는 상태에서 본 연구 결과는 유방암 호르몬 수용체의 발현 및 변화 양상을 이해하는 데 도움이 될 것으로 사료된다. 본 연구에서는 비교적 많은 수를 대상으로 원발성 및 재발성 유방암에서의 ER, PR, HER2 발현 및 변화 양상에 대해 분석하였고 ER 및 PR의 양성률이 원발성 유방암에 비해 재발성 유방암에서 더 낮게 나타나는데, 이는 재발성 유방암에서 호르몬 수용체 음성이 더 많아졌다는 의미이다. 또한 HER2 과발현이 재발성 유방암에서 더 낮게 나타나는데, 이는 재발성 유방암에서 삼중복 음성의 증가와 관련이 있다. 또한 호르몬 수용체 발현양상의 변화는 ER, PR, HER2 모두에서 양성에서 음성으로의 변화가 음성에서 양성으로의 변화보다 더 많이 관찰되었고 모두 통계학적 유의성을 보였다. 현재까지 알려진 바로는 호르몬 수용체의 존재는 양호한 예후 인자로 알려져 있으며, (7) 삼중복 음성 유방암은 불량한 예후를 가진다고 알려져 있다. (8) 따라서 본 연구 결과에 의하면 원발암에 비해 재발암에서 호르몬 수용체의 양성에서 음성으로의 변화 및 삼중복 음성이 높게 나왔고, 이러한 변화는 원발암에 비해 재발암에서 적절한 항호르몬 치료와 Herceptin과 같은 표적치료를 받을 기회가 없어지게 되며, 불량한 예후와 관련이 있을 수 있음을 시사한다.

호르몬 수용체를 변화시키는 인자분석에서는 항암치료 여부는 호르몬 수용체 변화와 통계학적 유의성이 없었으며, 방사선치료 여부는 ER 변화에 있어서만 통계학적 유의성이 있었으며, 항호르몬치료 여부는 호르몬 수용체 변화와 밀접한 관계를 나타냈다. 항호르몬치료를 받은 환자에서 ER, PR의 변화가 각각 38.1%, 45.4%로 항호르몬 치료를 받지 않은 환자들의 ER, PR의 변화인 12.5%, 23.2%에 비해 훨씬 더 높았고, odds ratio는 항호르몬 치료를 받은 환자들에서 ER의 변화가 4.4배, PR의 변화는 2.6배로 높게 나타났다. 유방암의 항호르몬 치료제로서 타목시펜은 지난 수십 년동안 사용되어 왔다. 그러나 타목시펜 사용 후에도 유방암이 재발하거나 전이가 발생하는 경우가 많기 때문에 타목시펜 내성에 대한 이해는 유방암의 치료에서 매우 중요한 의미를 갖는다. (3) Park (9)은 유방암에서 타목시펜 내성 발현기전에 대해서 수용체 자체의 변화보다는 수용체의 신호 전달 체계의 변화, 즉 신호 혼선이 가장 설득력있다고 주장한 바 있는데, Dowsett과 Ring (3)은 ER 수용체 발현정도가 타목시펜 반응의 강한 예측인자이기 때문에 ER 수용체 양성의 소실이 타목시펜 내성의 중요한 기전으로 설명한 바 있다. 본 연구결과에서 보듯이 타목시펜 사용 후

재발한 유방암 조직에서 수용체 양성에서 음성으로의 변화가 상당수에서 관찰된 점을 고려할 때, 타목시펜 내성 기전 설명에 있어서 신호 혼선뿐만 아니라 수용체 자체의 변화도 중요한 부분을 차지할 것으로 생각되며 이에 대한 추가 연구가 필요할 것이다. 이는 향후 타목시펜 내성 발현 기전에 정확한 이해를 통해 재발 및 전이를 억제 및 치료할 수 있다는 점에서 시사하는 바가 크다.

본 연구에서 원발성 및 재발성 유방암의 호르몬 수용체 변화유무 및 변화양상이 생존율에 미치는 영향에 대한 분석결과, 호르몬 수용체 및 HER2 변화가 있었던 군과 없었던 군에서 생존율의 차이는 없었고, 호르몬 수용체의 변화가 있었던 군의 비교에서도 차이는 관찰되지 않았다. 이는 본 연구가 동시에 원발성 및 재발성 유방암 조직을 얻을 수 있었던 대상 환자의 수가 적어 예후에 밀접한 관계를 가지는 암의 크기, 림프절 전이 여부 및 조직학적 분화도 등이 양 군에서 균형적이지 못했고 추적기간 동안 시행받은 치료 등이 달랐기 때문에 본 연구결과만 가지고 호르몬 수용체 변화유무 및 변화양상이 생존율에 미치는 영향을 확인하기가 어려울 것이라 생각된다. 그러나 균질의 환자를 대상으로 한 대규모 전향적 연구가 진행된다면 원발암에 비해 재발암에서 호르몬 수용체의 양성에서 음성으로 변화 및 삼중복 음성이 더 많았던 점을 고려해볼 때, 특히 호르몬 수용체 양성에서 음성으로의 변화가 있는 군이 음성에서 양성으로의 변화가 있는 군에 비해 생존율이 나쁠 것으로 예상되며, 원발성 및 재발성 유방암의 호르몬 수용체 변화 양상과 예후와 관계를 알아보기 위해 대규모의 전향적 연구가 필요하다고 사료된다.

결론

본 연구에서 원발성 및 재발성 유방암 조직에서 ER, PR 및 HER2 발현의 변화가 각각 28.6%, 37.9%, 24.2%에서 관찰되었으며, ER, PR의 변화는 양성에서 음성으로의 변화가 유의하게 많았고 삼중복 음성 비율은 재발성 유방암 조직에서 더 많았다. 본 연구를 통해 원발성 및 재발성 유방암에서 호르몬 수용체 변화가 상당수 있음을 알 수 있으며, 특히 항호르몬치료를 받은 경우에 변화가 더 많았다. 따라서 재발성 유방암 환자의 효과적 치료를 위해서는 재발한 조직에서 ER, PR 및 HER2 검사를 통해 변화 양상을 잘 파악하여 치료방법을 결정하는 것이 필요하다고 생각한다.

참고문헌

1. Kim SY, Noh DY, RO JY, Park KM, Park BW, Bae JW, et al. Prognostic and predictive factors. In: The Korean Breast Cancer Society. The Breast. 2th ed. Seoul: Ilchokak; 2005. p.357-66.

2. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, et al. Treatment of lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *Lancet* 2004;364:858-68.
3. Dowsett M, Ring A. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:643-58.
4. Shimizu C, Fukutomi T, Tsuda H, Akashi-Tanaka S, Watanabe T, Nanasawa T, et al. C-erbB-2 protein overexpression and p53 immunoreaction in primary and recurrent breast cancer tissues. *J Surg Oncol* 2000;73:17-20.
5. Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977;37:4669-71.
6. Lee JW, Han W, Ko E, Cho J, Jung SY, Kim EK, et al. Alteration of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Breast Cancer* 2007;10:206-10.
7. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-68.
8. Irvin WJ Jr, Carey LA. What is triple-negative breast cancer? *Eur J Cancer* 2008;44:2799-805.
9. Park WC. Tamoxifen resistance and crosstalk of signal transduction in breast cancer. *J Breast Cancer* 2005;8:4-9.