

## ORIGINAL ARTICLE

에스트로겐수용체 음성/프로게스테론수용체 양성  
표현형을 나타내는 침윤성 유방암의 임상병리학적  
특징 및 예후전영산 · 강수환 · 배영경<sup>1</sup> · 이수정영남대학교 의과대학 외과학교실 · <sup>1</sup>병리학교실The Clinicopathologic Characteristics and Clinical Outcomes of Estrogen Receptor  
Negative and Progesterone Receptor Positive Breast CancerYoung San Jeon, Su Hwan Kang, Young Kyung Bae<sup>1</sup>, Soo Jung LeeDepartments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** The aims of this study were to evaluate the clinicopathologic characteristics and the prognosis of patients with estrogen receptor negative/progesterone receptor positive (ER-/PR+) breast cancer. **Methods:** One thousand five hundred seventy patients were stratified according to ER/PR phenotype and our study focused on the ER-/PR+ phenotype. The clinicopathologic characteristics and the prognosis of patients with the ER-/PR+ phenotype were compared with those of patients with ER+ (ER+/PR- or ER+/PR+) breast cancer. **Results:** The mean age at diagnosis was 47.1 years (range, 20-88) and the mean follow-up was 65.2 months. The hormone receptor phenotype was ER-/PR+ in 75 cases (4.8%) and ER+ (ER+/PR+ or ER+/PR-) in 917 cases (58.4%). A patient age <50 ( $p=0.001$ ), a high histologic grade ( $p=0.004$ ) and C-erbB2 overexpression ( $p=0.006$ ) were more frequent for the patients with the ER-/PR+ tumors. There was a significant difference between the two groups for the mean age ( $p<0.001$ ). The 5 year and 10 year disease-free survival (DFS) rates of the ER-/PR+ group were 67.2% and

55.3%, respectively, and those of the ER+ group were 84.9% and 73.1%, respectively ( $p<0.001$ ). The 5 year and 10 year overall survival (OS) of the ER-/PR+ group were 82.4% and 62.6%, respectively, and those of ER+ group were 93.4% and 83.3%, respectively ( $p=0.001$ ). In the under 50 year old patients, the 5 year DFS and OS of the ER-/PR+ group were 67.5% and 85.8%, respectively, and those of ER+ group were 86.3% and 95.8%, respectively. There were significant differences between two groups for the DFS and OS ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** ER-/PR+ tumors have more aggressive clinicopathologic features than ER+ tumors. Furthermore, in the under 50 year old patients, ER-/PR+ tumors showed a worse prognosis than did the ER+ tumors. Consequently, treatment modality and the prognosis of the patients with ER-/PR+ tumors probably need to be altered from those of the patients with ER+ tumors.

Key Words: Breast neoplasms, Progesterone receptors, Prognosis

중심단어: 유방암, 프로게스테론수용체, 예후

## 서론

침윤성 유방암에서 호르몬수용체의 존재 유무는 예후인자로서

책임저자: 이수정

705-717 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 053-620-3587, Fax: 053-624-1213

E-mail: crystallee@medical.yu.ac.kr

접수일: 2009년 4월 24일 게재승인일: 2009년 11월 18일

가치뿐만 아니라 호르몬 억제요법에 대한 가장 강력한 치료 예측 인자로 인정받고 있으며 유방암을 치료하는 거의 모든 기관에서 호르몬수용체에 대한 검사가 시행되고 있다. 그리고 검사 결과에 따라 에스트로겐수용체(estrogen receptor, ER) 또는 프로게스테론수용체(progesterone receptor, PR) 중 어느 하나라도 양성이면 수술 후 보조요법으로 항암화학치료 시행 유무와 관계없이 호르몬치료가 기본적인 치료법으로 선택된다.

침윤성 유방암의 예후인자 측면에서 보면 ER 양성(ER+)인 경우 ER 음성(ER-)인 경우에 비해 진단 당시 환자의 나이가 고령이며, (1,2) 고분화 암이 많고, (3) HER2/neu의 유전적 변이가 적은 것으로 (4) 알려져 있다. 또한, 수술 후 보조치료를 하지 않더라도 ER+ 유방암의 예후가 ER- 유방암에 비해 좋은 것으로 보고되고 있다. (5,6) 예측인자 측면에서도 ER+인 경우가 ER-인 경우보다 호르몬치료 효과가 우수한 것으로 알려져 있다. (7,8) 그러나 PR의 예후인자 또는 치료 예측인자로서의 가치는 ER만큼 명백하지 않다. 하지만 전체 유방암 중 5% 정도를 차지하는 ER-/PR+ 유방암의 경우, 수술 후 보조치료법에 있어 ER+ (ER+/PR+, ER+/PR-) 유방암과 동일한 보조치료법이 선택되며 대부분의 유방암 치료지침서에서도 호르몬치료가 기본적인 보조치료법으로 기술되어 있어 ER의 상태를 기준으로 한 치료법과 차이가 없다. (9,10) 그러나 이러한 표현형을 가진 유방암의 예후 및 호르몬치료에 대한 효과는 현재까지도 논쟁의 대상이 되고 있다. (11-13) 본 연구는 ER-/PR+ 표현형을 보이는 침윤성 유방암의 임상병리학적 특성을 ER+ 유방암과 비교 분석하고, 두 군 간에 예후의 차이를 알아보고자 수행되었다.

## 방 법

### 대상

1995년 1월부터 2005년 12월까지 영남대학교병원에서 침윤성 유방암으로 수술 받은 TNM 병기 I기에서 III기까지의 환자 중 면역조직화학염색법에 의한 호르몬수용체 정보를 알 수 있었고 추적 관찰이 가능했던 1,570명을 대상으로 분석하였다. 양측성 유방암 환자와 호르몬수용체가 양성인면서 호르몬치료를 시행하지 않은 환자는 대상에 포함되지 않았다.

### 방법

대상 환자에 대한 자료는 전향적으로 수집된 데이터베이스를 이용하여 수집되었으며, 환자의 임상적 특징, 수술 후 보조치료 방법, 병리학적 특징에 대해 후향적으로 분석하였다. 대상 환자의 나이는 50세 기준(50세 미만, 50세 이상), 원발종양의 크기는 T1 이하 병변 및 T1 이상 병변, 액와부림프절은 전이 유무에 따라 구분하였다. 조직학적 등급은 Scarff-Bloom-Richardson (SBR) 분류법에 따라 등급 I, II와 등급 III으로 분류하였다. C-erbB2는 면역조직화학염색법을 이용해 침윤성 종양 세포의 30% 이상이 염색된 경우를 과발현 양성으로 정의하였다. 호르몬수용체에 대한 검사는 검사 방법이 다름에 따라 생길 수 있는 오류를 배제하기 위해 면역조직화학염색법으로만 검사된 환자를 대상으로 하였으며, 전체 종양세포의 10% 이상이 염색되었을 때 수용체 양성으로

판독하였다.

호르몬수용체의 표현형에 따라 ER+/PR+군, ER+/PR-군, ER-/PR+군 및 ER-/PR-군으로 환자군을 나누었으며, 유방암의 저위험군과 고위험군의 분류에 있어서 기준이 되는 각 군 간의 진단 당시의 나이, 종양의 크기, 액와부림프절 전이 유무, 조직학적 등급, 종양주위 혈관침윤 및 C-erbB2 과발현 유무 등의 차이를 비교 분석하였다.

생존율 분석은 우선 전체 환자를 대상으로 호르몬수용체의 표현형에 따라 단변량 분석을 시행한 후 현재까지 잘 알려진 예후 인자들(액와부림프절 전이 유무, 종양의 크기, 나이, 종양주위 혈관 침윤 유무, 조직학적 분화도, C-erbB2 과발현 유무)과의 다변량 분석을 통해 유의성을 검증하였다. 다음으로 현재까지 유사한 보조요법을 시행하고 있는 ER+군과 ER-/PR+군을 대상으로 전체 생존율과 무병생존율에 대한 단변량 및 다변량 분석을 시행하여 두 군 사이의 생존율 차이에 대한 유의성을 검증하였다. 또한 현재 폐경 유무의 기준으로 가장 많이 사용되는 환자의 나이 50세를 기준으로 50세 미만과 50세 이상으로 나누어 각 나이 군에서 ER+군과 ER-/PR+군의 무병생존율 및 전체생존율을 비교하였다.

### 통계 분석

통계 처리는 SPSS for Window 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하였으며 ER+군과 ER-/PR+군 사이의 평균 분석은 Independent-samples T test를 사용하였고 예후인자들 사이의 임상병리학적 차이는 chi-square test로 분석하였다. 각 호르몬수용체의 표현형에 따른 무병생존율과 전체생존율 분석은 생명표(life table)를 이용하여 단변량 분석을 시행하였고 다변량 분석은 Cox proportional hazard 모형을 이용하여 분석하였다. 나이에 의해 분류된 대상환자들에 대한 호르몬수용체에 따른 생존율 분석은 대상환자수가 적은 군이 있어 Kaplan-Meier 방법으로 분석하였다. 통계학적 유의성 검정은  $p$ 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 평가하였다.

## 결 과

### 대상환자들의 특징

대상환자들의 특징은 Table 1에 요약하였다. 환자들의 평균 나이는 47.1세(20-88세)였으며 추적관찰 기간(평균±표준편차)은 65.2±31.4개월이었다. 수술 방법은 유방보존수술이 시행된 경우가 533예(33.9%), 유방절제술이 시행된 경우가 1,037예(66.1%)였다. TNM 병기는 I, II, III기가 각각 576예(36.7%), 698예(44.5%), 296예(18.9%)의 분포를 보였다. 호르몬수용체의 표현형은 ER+/PR+군이 726예(46.2%)로 가장 많았으며, ER-/PR-군은

**Table 1.** Baseline characteristics of the patients

	ER-/PR+	ER-/PR-	ER+/PR-	ER+/PR+	Total
No. of cases (%)	75 (4.8%)	578 (36.8%)	191 (12.2%)	726 (46.2%)	1,570
Mean age (yr)	42.0	47.9	50.1	46.3	47.14
Mean FU (mo)	73.8	62.4	64.0	66.9	65.2
Operation method					
BCS	21 (28.0%)	187 (32.4%)	46 (24.1%)	279 (38.4%)	533 (33.9%)
Mastectomy	54 (72.0%)	391 (67.6%)	145 (75.9%)	447 (61.6%)	1,037 (66.1%)
Chemotherapy					
Yes	67 (89.3%)	531 (91.9%)	149 (78.0%)	558 (76.9%)	1,305 (83.1%)
No	8 (10.7%)	47 (8.1%)	42 (22.0%)	168 (23.1%)	265 (16.9%)
Mean tumor size (cm)	2.33	2.56	2.34	2.16	2.34
Nodal status					
Node negative	42 (56.0%)	327 (56.6%)	105 (55.0%)	412 (56.7%)	886 (56.4%)
Node positive	33 (44.0%)	251 (43.4%)	86 (45.0%)	314 (43.3%)	684 (43.6%)
Stage					
I	27 (36.0%)	176 (30.4%)	72 (37.7%)	301 (41.5%)	576 (36.7%)
II	28 (37.3%)	285 (49.3%)	78 (40.8%)	307 (42.3%)	698 (44.5%)
III	20 (26.7%)	117 (20.3%)	41 (21.5%)	118 (16.2%)	296 (18.8%)

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; FU=follow-up; BCS=breast conserving surgery.

**Table 2.** Correlation between hormonal receptor status and clinicopathologic variables

Variables	No. of ER+ (%) (n=917)	No. of ER-/PR+ (%) (n=75)	p-value
Age (yr)			0.001
<50	603 (65.8)	64 (85.3)	
≥50	314 (34.2)	11 (14.7)	
Tumor size (cm)			0.158
≤2	540 (59.0)	38 (50.7)	
>2	375 (41.0)	37 (49.3)	
Unknown	2	0	
ALN invasion			0.949
No	517 (56.4)	42 (56.0)	
Yes	400 (43.6)	33 (44.0)	
Histologic grade			0.004
Grade I, II	422 (63.4)	25 (43.9)	
Grade III	244 (36.6)	32 (56.1)	
Unknown	251	18	
C-erbB2 overexpression			0.006
No	828 (91.6)	53 (81.5)	
Yes	76 (8.4)	12 (18.5)	
Unknown	13	10	
Vascular invasion			0.495
No	434 (50.1)	37 (54.4)	
Yes	432 (49.9)	31 (45.6)	
Unknown	51	7	
Mean age (yr)	47.1	42.0	<0.001
Mean tumor size (cm)	2.20	2.33	0.434
Mean No. of metastatic LNs	2.34	3.83	0.029

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; ALN=axillary lymph node; LN=lymph node.

578예(36.8%), ER+/PR-군이 191예(12.2%)였으며, ER-/PR+의 표현형을 보인 경우는 75예(4.8%)로 가장 낮은 분포를 보였다.

#### ER+군과 ER-/PR+군의 임상병리학적 특징

환자의 평균 나이는 ER+군이 ER-/PR+군에 비해 유의하게 많았다. 그리고 나이가 50세 미만인 경우, 조직학적 분화도가 등급 III인 경우, C-erbB2의 과발현을 동반하는 경우 등도 ER-/PR+군이 ER+군에 비해 통계학적으로 유의하게 많았다. 액와부림프절 전이 유무는 두 군 사이에 차이가 없었으나, 액와부림프절에 전이가 된 경우 전이된 림프절의 평균 개수는 ER-/PR+군이 ER+군에 비해 유의하게 많았다. 종양주위 혈관침윤과 평균 종양의 크기는 유의한 상관관계가 없었다(Table 2).

#### 전체 환자에 대한 단변량 분석

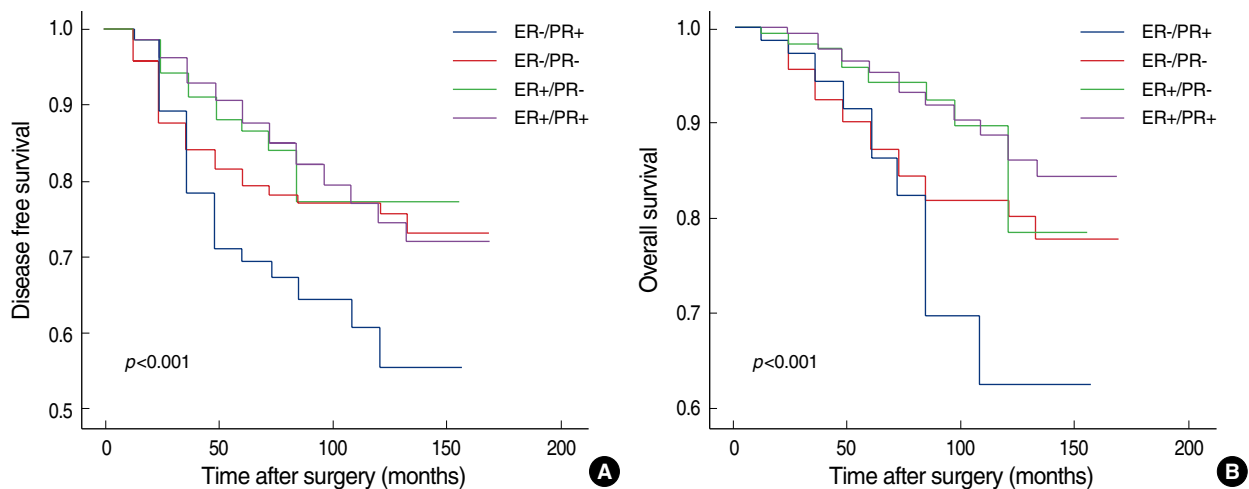
전체 환자들을 대상으로 나이(50세 기준), 종양의 크기(2 cm 기준), 액와부림프절 전이 유무, 종양주위 혈관침윤 유무, 조직학적 등급, C-erbB2 과발현 유무 및 호르몬수용체의 표현형에 대해 무병생존율 및 전체생존율에 대한 단변량 분석을 시행한 결과(Table 3), 종양의 크기가 2 cm보다 큰 경우, 액와부림프절 전이가 있는 경우, 혈관침윤이 있는 경우 및 조직학적 등급이 III인 경우 그렇지 않은 경우에 비해 무병생존율, 전체생존율 모두 더 낮았다. C-erbB2가 과발현 된 경우 무병생존율은 유의하게 낮았으나, 전체 생존율은 차이가 없었다.

호르몬수용체 표현형에 따른 5년 및 10년 무병생존율은 ER+/PR+군, ER+/PR-군, ER-/PR-군의 순으로 높았으며, ER-/PR-

**Table 3.** Univariate analysis of disease free survival and overall survival in all hormonal receptor phenotypes according to established prognostic factors

	5 yr DFS (%)	10 yr DFS (%)	p-value	5 yr OS (%)	10 yr OS (%)	p-value
Age (yr)			0.090			0.890
<50	82.5	71.3		92.2	80.6	
≥50	85.1	78.9		91.3	84.3	
Tumor size (cm)			<0.001			<0.001
>2	73.9	64.8		82.9	73.1	
≤2	88.6	78.4		95.7	85.8	
Nodal status			<0.001			<0.001
Positive	71.7	64.6		81.1	69.3	
Negative	89.3	77.3		96.3	88.8	
Vascular invasion			<0.001			<0.001
Yes	73.2	63.1		83.5	67.7	
No	87.6	78.2		94.0	88.2	
Poor differentiation			<0.001			<0.001
Yes	78.1	70.9		86.4	74.7	
No	86.9	75.4		94.8	83.4	
C-erbB2 (3+)			0.008			0.300
Yes	76.6	61.5		88.0	73.6	
No	83.8	73.3		90.1	81.5	
HR status			<0.001			<0.001
ER-/PR+	67.2	55.3		82.4	62.6	
ER-/PR-	78.3	72.9		84.3	77.8	
ER+/PR-	84.2	77.4		94.3	78.6	
ER+/PR+	85.0	72.1		93.2	84.3	

DFS=disease free survival; OS=overall survival; HR=hormonal receptor; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

**Figure 1.** Disease free survival (A) and Overall survival (B) curve of four different hormonal receptor phenotypes. Both curves show that there were significant differences in the survivals.

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

PR+군이 가장 낮은 무병생존율을 보였고 네 군 사이의 무병생존율의 차이는 통계학적으로 유의하였다(Figure 1). 각 호르몬수용체 표현형에 따른 5년, 10년 전체생존율 또한, ER+/PR+군, ER+/PR-군, ER-/PR-군, ER-/PR+군 순으로 높았으며 각 군 간에 유의한 차이를 보였다(Figure 1). 각 호르몬수용체 표현

형의 대응별로 무병생존율과 전체생존율을 비교하였을 때, ER+/PR+군과 ER+/PR-군 사이( $p>0.05$ ) 및 ER-/PR+군과 ER-/PR-군 사이에는 유의한 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 즉, ER이 동일할 경우 PR의 발현 유무에 따른 생존율의 차이는 없었다. 그러나 ER+/PR+군과 ER-/PR+군의 비교( $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ) 및

ER+/PR-군과 ER-/PR-군의 비교( $p=0.033$ ,  $p=0.004$ )에서는 무병생존율 및 전체생존율 모두 의미 있는 차이가 있어 PR이 동일할 경우에는 ER이 발현될 때 의미 있는 생존율을 향상을 보였다. ER+/PR-군과 ER-/PR+군 사이에도 유의한 무병생존율( $p=0.002$ ) 및 전체생존율( $p=0.008$ )의 차이가 있었다.

#### 전체 환자에 대한 다변량 분석

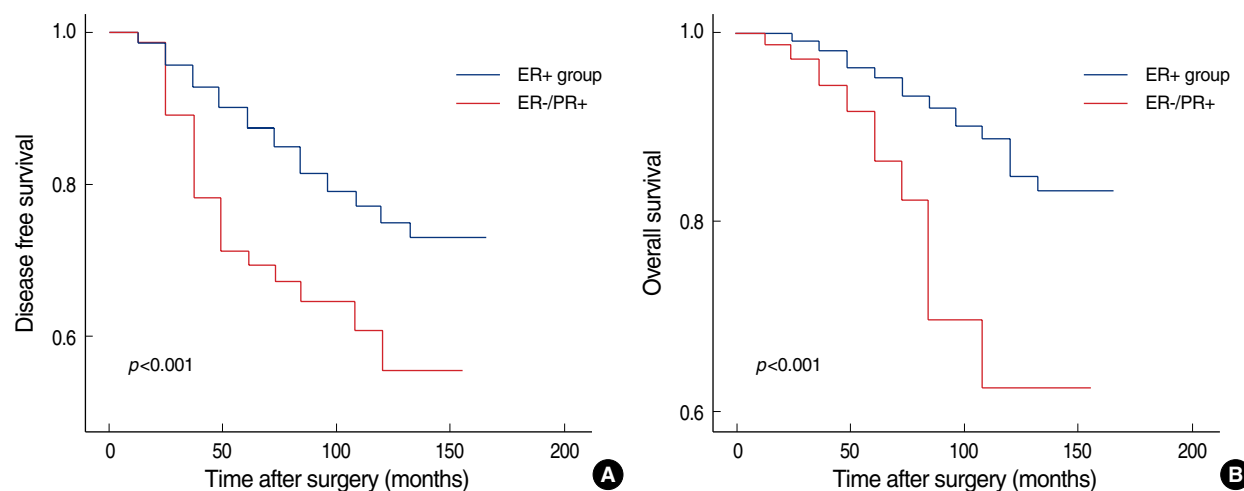
전체 환자에 대해 나이, 종양의 크기, 액와부림프절 전이 유무, 혈관침윤 유무, 조직학적 분화도, C-erbB2 과발현 유무 및 호르몬수용체 표현형에 대해 무병생존율과 전체생존율에 대해서 다변량 분석을 시행한 결과(Table 4), 종양의 크기가 2 cm보다 큰 경우 및 액와부림프절 전이가 있었던 경우 무병생존율과 전체생존

율을 낮추는 독립적인 예후인자로서의 유의성을 보였다. 혈관침윤이 있는 경우 무병생존율은 유의하게 낮았으나, 전체 생존율에는 영향을 주지 않았다. 반대로 조직학적 등급은 무병생존율에는 영향을 주지 않았으나, 전체생존율의 경우 조직학적 등급이 III일 때 더 낮았다. 다변량 분석에서는 C-erbB2가 과발현된 경우 유의한 무병생존율의 차이를 보였으나, 다변량 분석에서는 생존율에 대한 통계학적 유의성을 보이지 않았다. 호르몬수용체 표현형의 경우, ER-/PR+군에 비해 ER+/PR+군 및 ER+/PR-군에서의 무병생존율과 전체생존율 모두 의미 있게 높았다. 그리고, ER-/PR-군이 ER-/PR+군에 비해 무병생존율은 높았으나, 전체생존율에 대해서는 두 군 사이에 차이는 없었다.

**Table 4.** Multivariate analysis of disease free survival and overall survival in the all hormonal receptor phenotypes according to established prognostic factors

	Disease free survival		Overall survival	
	<i>p</i> -value	Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i> -value	Hazard ratio (95% CI)
Age ( $\geq 50$ yr vs. $<50$ yr)	0.346	1.170 (0.844-1.622)	0.586	0.888 (0.580-1.360)
Tumor size ( $\leq 2$ cm vs. $>2$ cm)	0.008	1.578 (1.129-2.207)	0.018	1.793 (1.107-2.904)
Nodal status (negative vs. positive)	0.001	1.833 (1.281-2.622)	$<0.001$	2.973 (1.737-5.089)
VI (negative vs. positive)	0.002	1.769 (1.238-2.528)	0.061	1.573 (0.980-2.526)
HG (I & II vs. III)	0.269	1.217 (0.860-1.722)	0.033	1.694 (1.044-2.749)
C-erbB2 ( $\leq 2+$ vs. $3+$ )	0.824	1.044 (0.717-1.519)	0.144	0.661 (0.380-1.152)
HR status	0.014		0.009	
ER-/PR+		1.00		1.00
ER-/PR-	0.049	.578 (.334-.998)	0.193	0.632 (0.316-1.262)
ER+/PR-	0.035	.488 (.250-.952)	0.032	0.375 (0.153-0.921)
ER+/PR+	0.002	.406 (.232-.711)	0.003	0.334 (0.160-0.695)

CI=confidence interval; VI=vascular invasion; HG=histologic grade; HR=hormonal receptor; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.



**Figure 2.** Disease free survival (A) and Overall survival (B) curve of ER+ group (ER+/PR+, PR+/PR-) and ER-/PR+ phenotype. Both curves show that there were significant differences in the survivals. ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

### ER+군과 ER-/PR+군의 생존율 예후인자

ER-/PR-군을 제외하고 수술 후 유사한 호르몬요법이 시행되는 호르몬수용체 양성군, 즉 ER+군(ER+/PR+, ER+/PR-)과 ER-/PR+군 992명을 대상으로 생존율에 영향을 미치는 임상병리학적 특징을 분석하였다. 두 군 사이의 5년 무병생존율 및 10년 무병생존율 분석에서는 ER+군에서 각각 84.9%, 73.1%로 나타났으며 ER-/PR+군에서는 각각 67.2%, 55.3%로 나타나 ER+군에서 높은 무병생존율을 보였다(Figure 2). 5년 전체생존율 및 10년 전체생존율은 ER+군에서는 각각 93.4%, 83.3%로 나타났으며 ER-/PR+군에서는 각각 82.4%, 62.6%로 나타나 ER+군에서 유의하게 높은 전체생존율을 보였다(Figure 2).

나이, 종양의 크기, 액와부림프절 전이 유무, 혈관침윤 유무, 조직학적 등급, C-erbB2 과발현 유무 및 호르몬수용체 표현형에 대해 무병생존율 및 전체생존율에 대해서 다변량 분석을 시행하였다(Table 5). 다변량 분석 결과 호르몬수용체가 양성인 환자군에서는 액와부림프절 전이 유무, 종양의 크기, 혈관 침윤, 조직학적 등급 및 호르몬수용체 표현형 등이 무병생존율에 대한 독립적인 예후인자로 분석되었다. 전체생존율에 대해서는 종양의 크기, 액와부림프절 전이 유무, 조직학적 등급 및 호르몬수용체 표현형 등

이 호르몬수용체 양성인 환자군에서의 전체생존율 예측에 독립적인 가치가 있는 것으로 분석되었다. 즉, 호르몬 수용체 양성인 유방암환자를 대상으로 한 다변량 분석에서 기존의 독립적인 예후인자 외에 ER-/PR+ 표현형 자체가 무병생존율 및 전체 생존율에 영향을 미치는 인자로 분석되었다.

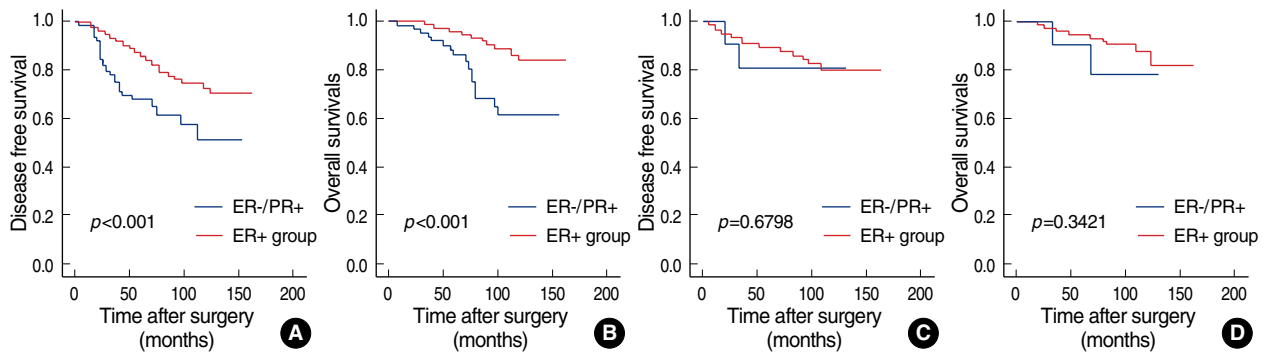
### 나이 군에 따른 ER+군과 ER-/PR+군 사이의 생존율 분석

50세 미만의 환자는 ER+군에서 전체 917명 중 603명(65.8%)이었으며 ER-/PR+군에서는 75명 중 64명(85.3%)으로 통계학적으로 의미 있게 ER-/PR+군의 50세 미만 환자 비율이 높았다( $p=0.001$ ). 50세 미만인 환자만을 대상으로 분석한 5년 무병생존율은 ER+군에서 86.3%, ER-/PR+군 67.5%로 두 군 사이의 무병생존율은 통계학적으로 의미 있게 ER+군에서 높았다(Figure 3). 5년 전체생존율에 있어서도 ER+군 95.8%, ER-/PR+군 85.8%로 무병생존율과 마찬가지로 50세 미만인 환자군에서 유의하게 ER+군의 전체 생존율이 높은 것으로 나타났다(Figure 3). 50세 이상인 환자를 대상으로 한 분석에서는 ER+군과 ER-/PR+군 사이에 통계학적으로 유의한 5년 무병생존율 및 전체생존율의 차이를 관찰할 수 없었다.

**Table 5.** Multivariate prognostic analysis of disease free survival and overall survival in the hormone receptor positive patients

	Disease free survival		Overall survival	
	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)
Age ( $\geq 50$ vs. $<50$ )	0.262	1.289 (0.827-2.011)	0.186	0.672 (0.373-1.211)
Tumor size ( $\leq 2$ cm vs. $>2$ cm)	0.037	1.578 (1.027-2.424)	0.029	2.129 (1.080-4.198)
Nodal status (negative vs. positive)	0.015	1.773 (1.117-2.814)	0.002	3.852 (1.663-8.972)
VI (negative vs. positive)	0.015	1.790 (1.118-2.866)	0.089	1.824 (0.912-3.651)
HG (I & II vs. III)	0.041	1.559 (1.019-2.386)	0.030	2.007 (1.069-3.768)
C-erbB2 ( $\leq 2+$ vs. $3+$ )	0.424	1.260 (0.715-2.220)	0.581	1.270 (0.544-2.962)
HR status (ER+ vs. ER-/PR+)	0.008	2.114 (1.214-3.680)	0.007	2.737 (1.315-5.701)

CI=confidence interval; VI=vascular invasion; HG=histologic grade; HR=hormonal receptor; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.



**Figure 3.** Age matched survival curves between ER+ (ER+/PR+, ER+/PR-) group and ER-/PR+ phenotype. Disease free survival (A) and Overall survival (B) curve of ER+ group and ER-/PR+ phenotype in the age  $<50$  yr. (C) and (D) in the age  $\geq 50$  yr. There were significant differences in the age  $<50$  yr, but no differences in the age  $\geq 50$  yr. ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.



## 고 찰

PR의 발현은 에스트로겐과 ER과의 상호 작용에 의해 조절된다고 알려져 있다.(14,15) 따라서, 침윤성 유방암에서 PR의 발현은 기능적으로 완전한 ER의 발현을 의미하고 이는 이러한 종양의 성장에 있어서 에스트로겐이 중요하게 작용한다는 의미이므로 호르몬 억제 요법에 대한 치료 예측인자로 평가받아 왔다.(16) 그러나 이론적으로는 ER-/PR+의 호르몬수용체 표현형은 존재하지 않는다. 하지만 최근까지도 ER-/PR+의 표현형을 가지는 침윤성 유방암이 여전히 2-11%까지 보고되고 있으며,(17-19) 본 연구에서도 4.8%의 빈도를 나타내었다. 이론적인 결과와 임상적인 결과와의 차이에 대해 부적절한 조직 고정과 수용체 염색 과정에서 생기는 기술적인 문제로 인해 ER에 대한 위음성을 초래하고 그 결과 ER-/PR+의 표현형이 나타날 수 있으므로 ER-/PR+ 표현형은 존재할 수 없다는 보고도 있다.(20) 반면에 Dabbs 등(21)은 기술적으로 완벽하게 조직을 고정하고 ER에 대해 전혀 염색이 되지 않는 침윤성 유방암만을 ER-로 기록하였을 때 5% 미만의 ER-/PR+ 표현형이 존재한다고 하였고 ER+/PR+ 표현형과는 종양의 임상병리학적 성질에 있어서 다르게 취급되어야 한다고 하였다. 그러므로 ER-/PR+ 표현형의 존재가 조직 고정이나 수용체 염색 과정의 기술 문제에 의한 위음성의 결과인지, PR 발현에 있어서 ER의 발현과 무관한 아직 밝혀지지 않은 경로가 존재하는지, 또는 현존하는 염색법에 의해서는 염색이 되지 않지만 PR을 발현시키기에 충분한 아주 소량의 ER 발현이 있기 때문인지는 아직까지 논란의 대상이 되고 있다. 그러나 현재 대부분의 기관에서 호르몬 수용체의 세부 분류를 ER과 PR의 발현에 따라 ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR+ 및 ER-PR-의 표현형으로 분류하고 있고 ER-/PR+ 표현형도 따로 분류하여 기술되고 있다.

ER-/PR+ 침윤성 유방암은 과거 연구들에 의하면 대부분 예후가 나쁜 임상병리학적 특징을 가지고 있다는 공통점이 있다. 즉 ER+ 유방암에 비해 진단 당시의 나이가 어린 경우가 많고, 폐경 전 여성이 많으며, 조직학적 분화도가 나쁘고, 평균 종양의 크기가 크고 p53의 발현이 많은 것으로 보고되고 있다.(18,22,23) 저자들의 연구에서도 ER+군에 비해 ER-/PR+군의 평균 나이가 적고, 조직학적 분화도가 높은 종양이 많았으며 C-erbB2가 과발현된 종양이 많았다. 그리고 액와부림프절의 전이가 있을 때 더 많은 수의 림프절 전이가 관찰되었다. 이러한 여러 임상병리학적 공통점들을 고려해 볼 때 ER-/PR+ 유방암의 존재를 부정하기는 어려울 것으로 생각되며 다른 호르몬 수용체 표현형과 달리 ER-/PR+의 표현형을 나타내는 침윤성 유방암의 고유한 임상병리학적 특징이 있을 것으로 생각된다.

호르몬수용체에 따른 예후 및 생존율에 대한 연구는 많이 진행

되어 왔으며 호르몬수용체가 양성일 때 예후가 좋다는 것은 기정사실로 받아들여 지고 있다. 한국에서도 한국 유방암 환자들을 대상으로 한 호르몬수용체에 따른 생존율 분석을 보면 ER 또는 PR이 양성일 경우 유방암 특이생존율이 호르몬수용체 음성군에 비해 유의하게 높았다.(24) 그러나 ER-/PR+ 표현형에 대한 생존율 분석은 상대적으로 미비하다. 현재까지의 보고에서는 ER+/PR+ 유방암에 비해 ER-/PR+ 유방암의 사망률 및 재발률이 높은 것으로 보고되고 있으며, 그 이유로 ER-/PR+군이 ER+/PR+군에 비해 나쁜 예후를 나타내는 임상병리학적 특징을 가지고 있는 것으로 생각되고 있다.(12,13,18) 유방암의 타목시펜 내성과 관련된 보고에서도 타목시펜 치료를 하지 않은 경우 ER+/PR+군과 ER-/PR+군 사이에 생존율의 차이는 없었지만, 타목시펜 치료를 한 경우에는 두 군 사이에 유의한 생존율의 차이가 있었다고 보고하였으며 그 원인으로 ER-/PR+군이 유의하게 나이가 어리고 폐경 전 여성이 많은 특징을 가지고 있기 때문이라고 하였다.(19) 본 연구에서도 호르몬수용체에 따른 생존율 분석에서 이전의 연구들과 유사한 결과를 보였다. 즉, ER-/PR+군이 ER+/PR+군 및 ER+/PR-군에 비해 유의하게 낮은 생존율을 보였으며 특히 단변량 분석에서는 ER-/PR-군과 무병생존율 및 전체생존율에서 통계학적인 유의성을 얻지 못하였지만 다변량 분석에 의한 무병생존율 분석에서는 ER-PR-군보다도 낮은 무병생존율을 나타내었다. 이 또한 ER-/PR+군이 ER-/PR-군에 비해 나쁜 예후를 나타내는 임상병리학적 특성을 가지고 있기 때문으로 사료되나 본 연구의 초점이 현재 같은 치료 기준이 적용되는 ER+군과 ER-/PR+군을 비교하는 연구이므로 ER-/PR-군과의 임상병리학적 특징 및 생존율에 대한 비교는 따로 연구되어야 할 것이다. 그리고 호르몬 수용체의 표현형에 따른 단변량 분석에 의한 무병생존율 및 전체생존율 분석 결과에서 ER이 동일할 경우 PR의 발현 유무에 따른 생존율의 차이는 없었으나 PR이 동일할 경우에는 ER의 발현 유무에 따라 의미 있는 생존율의 차이를 보였다. 이는 PR의 발현 유무가 예후에 영향을 미치지 못함을 의미한다. 따라서 본 연구의 결과와 유사한 결과를 나타내는 연구가 많이 발표된다면 요즘 활발히 연구되고 있는 삼중음성유방암 보다는 PR을 제외한 ER-, HER2/neu-의 표현형을 나타내는 이중음성유방암이 더 적합한 표현이 아닐까 생각되며 이를 증명하기 위해서는 삼중음성유방암과 이중음성유방암과의 비교 연구 또한 필요할 것으로 사료된다.

저자들의 연구는 호르몬수용체 양성인 환자 중 호르몬 억제요법을 시행한 환자만을 대상으로 하였다는 제한점이 있다. 그럼에도 불구하고 본 연구의 결과에 의하면 ER-/PR+군이 ER+군에 비해 유의하게 낮은 무병생존율 및 전체생존율을 보이는 것으로 나타났다. ER-/PR+ 표현형을 보이는 유방암이 호르몬 억제요법에 대한 내성을 가지는지 알기 위해서는 이러한 환자군에서 호

르몬 억제요법을 시행하였을 때와 시행하지 않았을 때의 생존율 차이를 분석하여야 하므로 본 연구의 결과가 ER-/PR+군에서 호르몬 억제요법에 대한 내성이 있다라고 결론을 내릴 수 없다. 그러나 ER-/PR+군에서 ER+군에 비해 진단 당시 평균 나이가 어리고, 임파선 전이 시 전이된 임파선의 평균 개수가 많고, 조직학적 등급이 높은 암이 많으며, C-erbB2 과발현이 많다는 것은 두 군 사이의 생존율의 차이를 설명하기에 충분할 것으로 생각된다. 특히 나이 측면에서 ER-/PR+군이 진단 당시 평균 나이가 어리고 50세 미만의 여성이 많다는 연구 결과는 진단 당시 평균 나이가 서양인에 비해 우리나라 여성들이 더 어리다는 한국인 유방암의 특성에 비추어 볼 때 ER-/PR+ 표현형을 나타내는 유방암이 한국인에서 서양에 비해 더 많을 것으로 생각된다. 실제로 본 연구에서도 대상 환자들의 진단 당시 평균 나이가 47.1세로 나타났다으며 ER-/PR+군의 50세 미만 환자 비율이 ER+군에 비해 의미 있게 높게 나타났다.

50세 미만이라는 조건이 한국인의 유방암을 대상으로 했을 때는 나쁜 예후를 나타내는 조건은 아니다. 실제로 한국에서 시행되고 있는 유방암등록사업의 자료를 기초로 한국유방암학회에서 나이에 따른 유방암 특이 생존율 및 전체 생존율을 분석한 결과, 환자의 진단 당시 나이가 35-50세인 경우가 50세 이상인 경우보다 생존율이 더 높게 나타났다.(24) 본 연구의 분석에서도 50세를 기준으로 시행한 무병생존율 및 전체생존율은 유의한 차이를 보이지 않았다. 그럼에도 불구하고 본 연구에서 50세를 기준으로 ER-/PR+군과 ER+군에 따라 분석한 생존율 분석 결과, 50세 이상의 환자군에서는 대상환자 수의 부족으로 통계학적 유의성은 얻지 못했지만 50세 미만인 환자만을 대상으로 하였을 때 ER-/PR+군에서 전체생존율 및 무병생존율이 낮게 나타났다. 이는 ER-/PR+군이 유방암의 나쁜 예후를 보이는 임상병리학적 특징을 가진 것 이외에 50세 미만의 유방암 환자에서는 ER-/PR+라는 표현형 자체가 불량한 예후를 보일 것이라는 예후 예측인자로서의 가치가 있을 것으로 생각한다.

## 결론

본 연구의 결과 ER-/PR+의 표현형을 나타내는 침윤성 유방암은 생존율 분석에서 ER+군에 비해 50세 미만의 유방암 유방암 환자를 대상으로 하였을 때 유의하게 낮은 무병생존율 및 전체 생존율을 보였다. 그 이유로 ER-/PR+의 표현형을 나타내는 침윤성 유방암은 진단 당시 평균 나이가 어리며, 액와부림프절에 전이가 된 경우 전이된 림프절의 평균 개수가 많으며, 조직학적 등급이 높은 경우가 많고, C-erbB2의 과발현이 많은 임상병리학적 특징을 가지고 있기 때문이라고 생각한다. 나이가 ER-/PR+

의 표현형이 어린 나이에 많고 50세 미만의 유방암에서도 생존율이 낮다는 것은 ER-/PR+의 표현형 자체가 유방암의 예후에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각하며, 향후 이러한 표현형을 가지는 침윤성 유방암에 대한 수술 후 치료 방향과 예후에 대한 재고가 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-6.
2. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:27-36.
3. Fisher ER, Osborne CK, McGuire WL, Redmond C, Knight WA 3rd, Fisher B, et al. Correlation of primary breast cancer histopathology and estrogen receptor content. *Breast Cancer Res Treat* 1981;1:37-41.
4. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1340-9.
5. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988;6:1076-87.
6. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, Chamness GC, Clark GM. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1006-15.
7. Bezwoda WR, Esser JD, Dansey R, Kessel I, Lange M. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. *Cancer* 1991;68:867-72.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
9. Korean Breast Cancer Society. Korean Breast Cancer Society practice recommendations of breast cancer 2008. Seoul: Korean Breast Cancer Society; 2008. p.23-4.
10. NCCN clinical practice guidelines in oncology-V.I. 2009. National Comprehensive Cancer Network. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF). assessed June 15, 2009.



11. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA 3rd, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980;46:2884-8.
12. Keshgegian AA, Cnaan A. Estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive breast carcinoma: poor clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:970-3.
13. Nikolic-Vukosavljevic D, Kanjer K, Neskovic-Konstantinovic Z, Vukotic D. Natural history of estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive breast cancer. *Int J Biol Markers* 2002;17:196-200.
14. McGuire WL. Steroid receptors in human breast cancer. *Cancer Res* 1978;38:4289-91.
15. McGuire WL, Horwitz KB, Pearson OH, Segaloff A. Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer* 1977;39:2934-47.
16. Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, Horwitz KB. Progesterone-independent effects of human progesterone receptors (PRs) in estrogen receptor-positive breast cancer: PR isoform-specific gene regulation and tumor biology. *Mol Endocrinol* 2005;19:574-87.
17. Bernoux A, de Cremoux P, Lainé-Bidron C, Martin EC, Asselain B, Magdelénat H. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:219-25.
18. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol* 2007;25:4772-8.
19. 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.
20. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005;123:21-7.
21. Dabbs DJ, Carter GJ, Bhargava R. Fixation issues with breast carcinoma hormone receptors: ER negative PR positive carcinomas exist even with optimal fixation methods. 97th The United States and Canadian Academy of Pathology. 2008. abstract #27.
22. Kiani J, Khan A, Khawar H, Shuaib F, Pervez S. Estrogen receptor alpha-negative and progesterone receptor-positive breast cancer: lab error or real entity? *Pathol Oncol Res* 2006;12:223-7.
23. Rhodes A, Jasani B. The oestrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast tumour: a biological entity or a technical artefact? *J Clin Pathol* 2009;62:95-6.
24. Korean Breast Cancer Society. 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.