

35세 이하의 젊은 여성에서 발생한 조기 유방암의 호르몬 수용체가 예후에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

박우찬 · 성관수 · 김정수 · 오세정 · 최승혜 · 유영경 · 전해명 · 김인철 · 정상설

Prognostic Significance of Hormonal Receptors in Very Young Women with Early Breast Cancer

Woo Chan Park, M.D., Kwan Su Sung, M.D., Jeong Soo Kim, M.D., Se Jung Oh, M.D., Seung Hye Choi, M.D., Young Kyoung You, M.D., Hea Myung Chun, M.D., In Chul Kim, M.D. and Sang Seol Jung, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: The prognosis of breast cancer in very young women is generally considered to be unfavorable. In addition, younger patients (<35 years) with estrogen-receptor (ER) positive tumor had shown a significantly worse disease-free survival than younger patients with ER negative tumors. To confirm the prognostic effects of ER on the survival in very young Korean women with early breast cancer, we performed a retrospective study with survival analyses according to the expression of hormonal receptors.

Methods: Total 74 very young women with early breast cancer (invasive ductal carcinoma, NOS, ≤35 years, and stage <III) were divided into 2 groups according to the expression of hormonal receptors. Survival analyses were performed with a review of the medical records and phone survey.

Results: The distribution of stage in receptor (+) group (n=52) was stage I 19.2%, stage IIA 46.2%, stage IIB 34.6%, and in receptor (-) group (n=22) 31.8%, 36.4%, 31.8% respectively. Median follow-up period was 76.57 months, 72.93 months in receptor (+) and (-) groups, respectively. 10-year disease-free survival rates were 70.4%, 68.2% (Log rank test, P=0.93) and 10-year overall survival rates were

80.59%, 85.71% (Log rank test, P=0.22) in receptor (+) and (-) group, respectively.

Conclusion: Even though the results were not statistically significant, the overall survival of receptor positive group was inferior to that of receptor negative group among the very young premenopausal women with early breast cancer. For the confirmation of the results and better treatment for very young women, a large, prospective case-control study is needed. (Journal of Korean Breast Cancer Society 2002; 5:319-322)

Key Words: Breast cancer, Very young women, Hormonal receptors, Prognosis

중심 단어: 유방암, 젊은 여성, 호르몬 수용체, 예후

서론

일반적으로 35세 이하의 젊은 여성에서 발생한 유방암 환자의 예후는 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 서구의 여러 보고(1-6)에 의하면 폐경 이전 여성에서 발생한 유방암 가운데, 35세 미만의 여성에서 발생한 유방암의 예후가 그보다 나이가 많은 환자보다 불량한 것으로 알려지고 있다. 이러한 이유로 이들 환자에 대한 치료로 내분비 치료 보다는 항암 화학요법에 치중하는 경향을 볼 수 있다.

최근 국제유방암연구단(the International Breast Cancer Study Group, IBCSG)의 보고(7)에서도 폐경 전 환자에 대한 CMF (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) 항암 화학요법 결과, 역시 35세 미만인 환자의 예후는 그보다 나이가 많은 환자의 예후보다 불량한 것으로 나타났다. 특히 호르몬 수용체 음성 환자군에서는 35세 전후 나이에 따른 항암화학요법에 대한 치료 효과의 차이가 없는 반면, 호르몬 수용체 양성 환자군에서는 35세 미만 환자의 예후가 35세 이상인 환자보다 불량하였다.(8) 이들 35세 미만인 환자만을 비교한 결과에서도 호르몬 수용체가 양성인 환자의 예후는 수용체 음성인 환자의 예후보다 좋지 못한 것으로 보고하였고,(7) 이와 유사한 결과는 다른 연

책임저자 : 정상설, 서울시 서초구 반포동 505

☎ 137-701, 가톨릭대학교 강남성모병원 외과

Tel: 02-590-1346, Fax: 02-590-1406

E-mail: ssjung@catholic.ac.kr

접수일 : 2002년 12월 5일, 게재승인일 : 2002년 12월 16일

본 논문은 2002년도 대한외과학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

구들(8)에서도 확인할 수 있었다.

저자들은 35세 이하 젊은 한국인 여성에서 발생한 유방암 환자의 예후도 호르몬 수용체 발현에 따라서 영향을 받는지 확인하기 위해서 본 연구를 시행하였다.

방 법

1980년 5월 가톨릭대학교 강남성모병원 개원 이후 2000년 12월까지 유방암으로 진단 및 수술을 시행 받았던 환자의 자료에서 진단 당시 나이가 35세 이하이고, 병리조직학적 검사 결과 침습성 유관 상피암(invasive ductal carcinoma)으로 진단되었으며, 호르몬 수용체인 estrogen receptor (ER) 및 progesterone receptor (PR) 상태를 확인할 수 있었던 142명의 환자를 대상으로 후향적 의무기록조사 및 전화 추적 조사를 통하여 생존 조사를 시행하였다. 생존 조사에서 분석 가능한 결과를 보인 74명을 최종 대상 환자로 하여 본 연구를 진행하였다. 특히 호르몬 수용체 상태에 따른 보다 정확한 생존 분석을 위하여 병리학적으로는 특수형태의 유방암을 모두 배제하여 비특수형 침습성 유관 상피암(invasive ductal carcinoma, not otherwise specified)만을 포함시켰다. 또한 대상 환자의 병기 선택에 있어서도 여러 가지 다른 인자들에 영향을 많이 받을 수 있으며, 그 빈도가 낮아서 비교가 어려웠던 진행성 유방암을 배제하고, 가능한 범위에서 균질한 두 군을 비교하기 위해서 초기 유방암(stage I, stage IIA, stage IIB)만을 대상 환자로 하였다.

추적 조사 결과에서 분석 가능한 생존 결과를 보인 74명의 대상 환자는 호르몬 수용체 발현에 따라서 호르몬 수용체 양성군(52명)과 호르몬 수용체 음성군(22명)으로 나누어 생존 분석을 시행하였다. 대상 환자의 호르몬 수용체에 대한 검사법으로는 1990년 2월까지의 ^3H -estradiol-17 β 와 ^3H -progesterone을 이용한 ligand binding assay로 측정하였고, 그 결과가 10 fmol/mg 이상인 경우 양성으로 판단하였다. 1990년 3월부터 1999년 12월까지의 호르몬 수용체 ER 및 PR에 대한 단클론항체를 이용한 효소면역법(enzyme immunoassay; EIA)으로 측정하여 그 결과가 15 fmol/mg 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 2000년 이후에는 호르몬 수용체에 대한 단클론항체를 이용한 면역조직화학염색법으로 10% 이상 세포의 염색을 양성으로 판정하였다.

두 군의 임상적 특성을 비교하였고, Kaplan-Meier 생존 곡선을 이용하여 생존 분석을 시행하였으며, 그 통계적 의미는 Log-rank test를 통하여 확인하였다. 통계분석은 SPSS version 10.0 프로그램을 이용하였고, $P < 0.05$ 를 통계적 유의 수준으로 검정하였다.

결 과

1) 환자의 특성(Table 1)

호르몬 수용체 양성군($n=52$)과 음성군($n=22$)의 평균 연령은 각각 31.26 ± 3.21 세 및 30.95 ± 4.41 세였으며, 병기의 분포에서는 stage I 환자의 분포가 호르몬 수용체 음성군에서 31.8% (7명/22명)로 양성군 19.2% (10명/52명)보다 높았으나 stage IIA 환자의 분포는 양성군의 비율이 음성군보다 높게 나타났고(46.2%; 24명/52명 vs 36.4%; 8명/22명), stage IIB에서는 두 군에서 비슷한 분포를 보였다(34.6%; 18명/52명 vs 31.8%; 7명/22명).

두 군의 치료법으로 시행된 수술 방법은 주로 변형 근치적 유방절제술이었고(호르몬 수용체 양성군 86.5%; 45명/52명 vs 음성군 77.3%; 17명/22명), 유방 보존 수술 및 방사선 치료법도 양성군의 13.5%, 음성군의 22.7%에서 시행되었다. 수술 후 항암 화학요법은 두 군에서 거의 같은 비율로 시행되어 양성군의 73.1%, 음성군의 72.7% 환자가 항암제를 투여 받았다. 수술 후 시행된 내분비 치료는 호르몬 수용체 양성군의 78.8% 환자에서 시행되었고, 호르몬 수용체 음성군에서도 54.5%에서 시행되었다.

2) 생존 분석 결과

평균 추적조사 기간은 호르몬 수용체 양성군에서 80.59 ± 6.45 개월, 음성군에서 70.88 ± 9.76 개월이었고, 추적조사 중앙값은 각각 76.57개월 및 72.93개월이었다. 두 군에서의 10년 무병생존율은 호르몬 수용체 양성군에서 70.4%,

Table 1. Characteristics of the patient group according to the expression of hormonal receptors

	Hormonal receptor status	
	(+)	(-)
Number of patients	52	22
Mean age (years)	31.26 ± 3.21	30.95 ± 4.41
Stage		
I	10 (19.2%)	7 (31.8%)
IIA	24 (46.2%)	8 (36.4%)
IIB	18 (34.6%)	7 (31.8%)
Surgical treatment		
MRM	45 (86.5%)	17 (77.3%)
BCS+RT	7 (13.5%)	5 (22.7%)
Adjuvant therapy		
Chemotherapy	38 (73.1%)	16 (72.7%)
Hormonal therapy	41 (78.8%)	12 (54.5%)

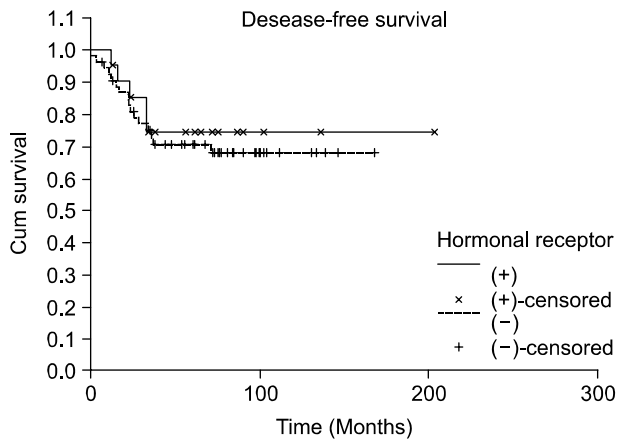


Fig. 1. Disease-free survival of very young premenopausal women with early breast cancer according to hormonal receptor expression; receptor positive group (solid line) and receptor negative group (dotted line). 10-year disease-free survival rates were 70.4%, 68.2% in receptor positive and negative groups, respectively. No significant difference between 2 groups (Log-rank test, $P=0.93$).

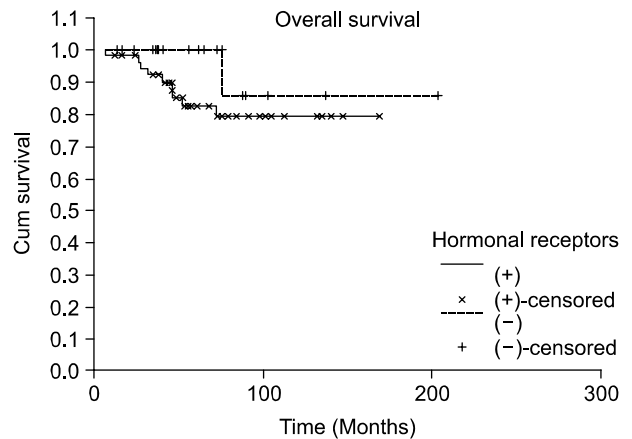


Fig. 2. Overall survival of very young premenopausal women with early breast cancer according to hormonal receptor expression; receptor positive group (solid line) and receptor negative group (dotted line). 10-year overall survival rates were 80.59%, 85.71% in receptor positive and negative groups, respectively. However, the difference was not statistically significant (Log-rank test, $P=0.22$).

음성군에서 68.2%를 보였고, 두 군 간 무병생존곡선의 비교에서도 차이를 보이지 않았다(Fig. 2, Log-rank test $P=0.93$). 그러나 10년 전체생존율은 호르몬 수용체 양성군이 80.59%, 호르몬 수용체 음성군이 85.71%로 차이를 보였으며, 전체생존곡선의 비교에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 두 군 간의 생존곡선 차이를 확인할 수 있었다(Fig. 2, Log-rank test $P=0.22$).

고찰

젊은 여성에서 발생한 유방암은 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 그 이유에 대하여 Walker 등(9)은 35세 이상의 여성에서 발생한 유방암과 비교할 때 35세 이하 여성에서 발생한 유방암은 분화가 덜 이루어지고, 증식하는 세포군의 비율이 높은 특징을 보이는 것으로 설명하고 있으며, 이와 유사하게 Kollias 등(10)은 이들 환자의 종양이 높은 핵 등급 (nuclear grade)을 보이고, 혈관을 침습하는 빈도가 높은 것으로 설명하고 있다. 실제로 조사된 서구의 통계자료(1-6)에 의하면 35세 미만의 유방암은 그보다 나이가 많은 유방암보다 불량한 생존율을 보이고 있다. 이와 같은 이유로 국내외에서 젊은 유방암 환자의 치료에는 주로 항암화학요법을 우선하여 시도하는 경향이 짙다. 서론에서 언급한 IBCSG의 최근 발표(7)나 다른 기관에서 발표한 자료(8)에 의하면 이들 젊은 유방암 환자에 대한 치료로 항암화학요법 단독 치료나 혹은 내분비 치료를 병합한 항암화학요법의 결과는 환자의 호르몬 수용체의 상태에 따라서 그 결과 달라지는 것을 알 수 있다. 일반적으로

로 호르몬 수용체 양성인 환자의 예후는 음성인 환자보다 양호한 것으로 알려져 있지만, 35세 이하의 젊은 유방암 환자에서는 오히려 호르몬 수용체 양성인 환자의 예후가 더욱 불량한 것으로 밝혀졌다. 아직까지 이에 대한 정확한 이유는 알려져 있지 않다.

본 연구는 가톨릭대학교 강남성모병원 유방암 자료만을 대상으로 시행한 후향적 연구로서 대상 환자의 수가 적어 호르몬 수용체 발현에 따른 환자의 예후를 정확하게 확인하기는 통계학적으로 매우 어렵고, 그 결과의 의미는 매우 제한적이지만 몇 가지 결과는 임상적으로 시사하는 바가 크다고 생각한다. 대상 환자의 선정에 있어서 35세 이하의 젊은 유방암 환자 전체를 대상으로 시도하였으나, 병기 및 종양의 조직형에 따른 두 비교군의 수적 불균형으로 생존분석이 어려웠다. 따라서 생존분석이 가능한 군질의 대상 환자군을 선정하기 위해서 병기는 조기 유방암으로 제한하였고, 종양의 조직형도 특수형을 제외한 침습성 유관 상피암으로 국한하여 연구를 진행하였다.

본 연구 결과 10년 무병생존율 및 무병생존곡선에서 호르몬 수용체 양성군과 음성군이 차이를 보여 주지 않고, 10년 전체생존곡선에서 통계적인 유의성은 없지만 양성군의 생존이 음성군보다 나은 모양을 보이는 것은 서구의 보고와 다른 점이다. 이에 대한 원인으로서는 우선 본 연구 대상 환자의 치료법이 항암화학요법과 함께 내분비 치료로 타목시펜을 사용한 점을 들 수 있다. IBCSG, NSABP, ECOG, SWOG의 자료를 정리한 결과(8)는 우선 35세 이하 젊은 유방암 환자에 대한 항암화학요법 단독치료 후 5년 무병생존율 및 무병생존곡선에서 호르몬 수용체 양성군

의 예후가 음성군보다 나쁜 것으로 보고하였고, 35세 이상에서는 반대의 결과를 보여 주었다. 따라서 본 연구의 대상 환자에 시행된 호르몬 치료가 수용체 양성군에서 78.8%, 수용체 음성군에서 54.5% 시행된 것은 본 연구의 결과에 그 정도는 알 수 없으나 무병생존에 영향을 미쳤을 것으로 추측된다. 35세 미만 환자에 대한 내분비 치료의 효과에 대한 구체적 자료를 살펴보면, NSABP 자료의 정리에서 수술 후 보조요법 없이 재발률을 비교한 결과 호르몬 수용체 양성인 환자는 35세 미만인 경우 그 위험도가 그 이상의 나이 환자군에 비해 1.59배 위험도가 증가하며, 술 후 화학요법 단독 치료에서는 젊은 환자군에서 그 위험도가 1.79배로 오히려 증가하였고, 술 후 화학요법과 타목시펜을 병용 치료한 경우는 그 위험도가 1.55배로 화학요법 단독 치료보다는 낮아진 것으로 보고하고 있다.(8) 또한 항암화학요법 단독 치료에서 보여주는 내분비 효과인 무월경의 유무에 따른 10년 무병생존 및 10년 전체생존 결과에서 무월경을 보인 호르몬 수용체 양성군에서는 35세 미만 환자의 재발 및 사망 위험도가 그 이상의 나이군에 비해 1.31배, 1.43배 증가하는 반면에, 무월경을 보이지 않은 경우에는 그 위험도가 1.67배, 1.93배로 더욱 높게 증가하는 것을 확인할 수 있었다.(7) 본 연구에서 호르몬 수용체 음성인 환자군의 반수 이상에서 타목시펜이 투여된 점에 대하여는 본 연구가 후향적으로 이루어져 정확한 투여 경위에 대하여 명확하게 밝혀내기가 쉽지 않다. 대상 환자가 35세 이하의 젊은 여성 유방암 환자로 예후가 불량할 것으로 예상되는 바 항암화학요법 후 비록 내분비 치료에 대한 반응의 기대치가 10% 이하로 낮기는 하지만 치료목적으로 사용되었을 것이라는 점과 아울러 반대측 유방암의 예방 효과를 비롯한 타목시펜의 유방암 예방효과를 기대하여 사용되었다고 생각한다.

본 연구에서 보여준 10년 전체생존율 및 전체생존곡선의 차이는 비록 통계적 유의성은 없었지만 35세 이하 젊은 유방암에 대한 치료에서 새로운 접근의 필요성을 제시한다고 할 수 있다. 만약 35세 이하 유방암 환자의 예후가 호르몬 수용체 발현에 따라서 달라진다면 호르몬 수용체 상태에 따라 위험군을 다시 분류하여 이에 대한 새로운 치료 전략이 필요할 것으로 생각한다. 특히 호르몬 수용체 양성인 환자에서 예후가 나쁜 경우에는 이에 대한 정확한 분자생물학적 기전의 규명과 함께 호르몬 수용체를 목표로 하는 치료(ER targeted therapy)를 좀 더 적극적으로 강구해야만 할 것으로 생각한다. 2001년 2월에 스위스 제인트 갈렌에서 있었던 제7차 원발 유방암의 보조요법에 대한 국제 회의(11)에서는 위에서 언급한 내용을 인정하고 젊은 여성에서 발생한 유방암 가운데 호르몬 수용체 양성인 경우에는 화학요법 단독 치료는 충분하지 못한 것으로 규정하였고, 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제를 통한 난소의 기능 억제 혹은 난소기능억제제와 타목시

펜을 병용하는 내분비 치료를 권장하고 있다.

유방암의 발생 빈도, 호발 연령 등에서 서구와 차이를 보이는 한국인 유방암에서 35세 이하 연령에서 발생한 유방암의 특성을 파악하기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하여 이를 확인하고 이에 대한 적절한 치료 방침을 수립하는 것이 절실하다고 생각한다.

결 론

35세 이하인 조기 유방암 환자에서 호르몬 수용체 발현에 따른 예후는 비록 통계적인 유의성을 확인하지는 못하였지만 호르몬 수용체 양성군의 10년 전체생존율 및 전체생존곡선이 호르몬 수용체 음성군보다 불량하였다. 추후로 이 결과에 대한 확인을 위해서 많은 환자를 대상으로 하는 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996;78:1838-43.
- 2) Swanson GM, Lin CS. Survival patterns among younger women with breast cancer: the effects of age, race, stage, and treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;69-77.
- 3) Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33:425-8.
- 4) Noyes RD, Spanos WJ Jr, Montague ED. Breast cancer in women aged 30 and under. *Cancer* 1982;49:1302-7.
- 5) Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;35-42.
- 6) Ribeiro GG, Swindell R. The prognosis of breast carcinoma in women aged less than 40 years. *Clin Radiol* 1981;32:231-6.
- 7) Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.
- 8) Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, Gray RJ, Green S, Bryant J, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;44-51.
- 9) Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer* 1996;74:1796-800.
- 10) Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer--histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75:1318-23.
- 11) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.