

삼중음성유방암과 비삼중음성유방암의 임상병리학적 특성의 비교

경북대학교 의학전문대학원 외과학교실, ¹병리학교실

이경근 · 김진영 · 정진향 · 박지영¹ · 박호용

Clinicopathological Feature and Recurrence Pattern of Triple Negative Breast Cancer

Kyung Keun Lee, M.D., Jin Young Kim, M.D., Jin Hyang Jung, M.D.,
Ji Young Park, M.D.¹, Ho Yong Park, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Triple-negative breast cancers (TNBC; estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, and human epidermal growth factor receptor-2-negative) are very aggressive tumors with high risk of recurrence and poor prognosis. We have compared the clinical characteristics, recurrence rate and pattern between TNBC and nonTNBC.

Methods: A study was done among 879 patients who were diagnosed with breast cancer and received surgery from January 1999 to December, 2005 at Kyungpook National University Hospital. Medical records and pathological reports were reviewed. TNBC was defined as ER(-), PR(-), HER2(-). NonTNBC was defined as having any one of them positive.

Results: Of the 879 patients, 81 (9.2%) cases were TNBC. As compared with nonTNBC, TNBC had no significant difference in age of diagnosis ($P=0.478$), tumor size ($P=0.961$), axillary lymph node metastasis ($P=0.398$), stage ($P=0.341$), histological type ($P=0.550$), operation method ($P=0.053$) and chemotherapy ($P=0.971$). In histological classification TNBC had significantly a high histologic grade, compared to nonTNBC ($P<0.001$). The median follow-up period was 53 months. There have been 56 local recurrences, 70 distant metastases, 10 distant metastasis with local recurrence and 66 deaths. There was no significant difference in recurrence rate and mortality rate between the two groups. But, average time to recurrence was significantly shorter in TNBC than nonTNBC.

Conclusion: TNBC had shorter time interval to recurrence compared to nonTNBC and had higher histological grade (mostly grade 3). Therefore, in TNBC, careful treatment and follow-up are important. Further long-term investigations with larger groups of patients will be necessary. (J Korean Surg Soc 2010;79:14-19)

Key Words: Triple negative breast cancer, Clinicopathologic feature, Recurrence

중심 단어: 삼중음성유방암, 임상병리학적 특성, 재발 양상

서 론

책임저자: 박호용, 대구시 중구 동덕로 200
☎ 700-422, 경북대학교 의학전문대학원 외과학교실
Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510
E-mail: phy123@knu.ac.kr

접수일: 2010년 1월 15일, 게재승인일: 2010년 3월 10일
이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학
재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2009-0091573).

유방암은 임상적으로나 병리학적으로 매우 복잡하고 다양한 양상을 나타내는 암으로 알려져 있다. 이러한 유방암의 예후를 예측하고 치료 방법을 결정하기 위해서 원발 종양의 병기, 조직형과 조직학적 등급에 따라 여러 아형으로 분류되어 왔다. 최근 유방암 치료에 효과를 나타내는 다양

한 표적 치료제가 개발되면서, 유방암도 점차 치료 표적의 발현 유무에 따라 분류하게 되었다. 현재까지 잘 알려진 유방암 치료의 표적은 호르몬 수용체와 HER2의 과발현이며, 이들 표적에 대한 치료를 통해 유방암의 예후를 향상시키는 효과를 가져왔다.

최근에는 유전자 발현 양상에 따라 유전자 차원에서 유방암을 평가하고 있다. DNA 미세 배열(microarray) 방법에 의해 유방암을 내강형 A군(에스트로겐 수용체 양성, HER2 음성), 내강형 B군(에스트로겐 수용체 양성, HER2 양성), HER2 과발현 군(에스트로겐 수용체 음성, HER2 양성), 에스트로겐 수용체와 HER2 음성인 기저형 군과 정상형 군으로 분류하였다.(1,2) 특히 기저형 유방암은 주로 호르몬 수용체가 없고 HER2/neu 발현이 되지 않는 군으로 나머지 군들에 비해 조기 재발이 많고, 예후가 불량하다고 알려져 있다.(3) 그런데 이러한 유전자 발현 양상에 따른 분류 방법은 임상적으로 적용하기 어려워서, 현재는 면역조직화학염색을 통한 호르몬 수용체와 HER2의 발현 유무로 유방암을 구분하는 방법을 이용하고 있다.

삼중음성유방암은 면역조직화학염색에서 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체와 HER2의 발현이 모두 음성인 유방암으로 전체 유방암의 10~15%를 차지한다.(4) 삼중음성유방암은 기저형 유방암과 정확하게 일치하지는 않으나 비슷한 임상 경과를 나타내어 혼용되어 사용되기도 한다.(5) 삼중음성유방암은 비삼중음성유방암 환자에 비해 상대적으로 불량한 예후를 보인다고 알려져 있으며, 이는 비특이적 항암치료 이외에 호르몬 치료나 표적 치료 등의 특별한 치료 방법이 없는 것에서 기인한다. 또한 삼중음성유방암의 불량한 예후는 비삼중음성유방암과는 다른 병리조직학적 특성과 재발 및 전이 형태의 차이가 연관이 있을 것으로 생각된다. 이에 본 연구에서는 삼중음성유방암 환자군과 비삼중음성유방암 환자군의 임상적, 병리학적 특성을 파악하고, 두 군의 재발 기간과 전이의 형태를 비교 분석하여 차이를 알아보고자 한다. 이러한 연구는 삼중음성유방암 환자의 특성을 파악하고 그 치료와 예후에 영향을 미치는 기전을 이해하는데 도움을 줄 것이다.

방 법

1999년 1월부터 2005년 12월까지 본원 외과에서 유방암으로 진단되어 수술을 받고, 면역조직화학염색 결과에서 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 HER2 발현 유

무에 대한 정보가 기록된 879명의 환자를 대상으로 하였으며 의무 기록을 후향적으로 조사하였다.

면역조직화학염색은 유방암 조직을 4 μ m 두께로 박절하여 자동화 면역염색기(BenchMark[®], Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA)를 이용하여 시행하였다. 일차 항체는 HER2 (DakoCytomation, 1 : 300), 에스트로겐 수용체 (Neomarker, 1 : 200), 프로게스테론 수용체(Neomarker, 1 : 400)를 적용하였으며, 이차 항체는 iView DAB Detection kit (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA)를 사용하였다. 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체의 발현은 핵 염색이 완전한 음성인 경우를 0으로, 핵 염색이 1~25%인 경우를 1+, 26~50%는 2+, 51~75%는 3+, 76~100%는 4+로 평가하였다. HER2 단백질 발현 상태에 대한 평가는 ASCO/CAP지침에 따라 종양세포의 세포막 염색이 완전한 음성인 경우를 0, 종양세포가 어떠한 부분이라도 불완전하게 염색이 되거나 세포의 10% 미만인 완전히 염색이 되는 경우를 1+, 불규칙하거나 강도가 약하게 세포 전체가 염색이 되거나 적어도 10% 이상에서 완전하게 같은 모양으로 염색이 되는 경우를 2+, 그리고 종양세포의 30% 이상에서 강한 양성 반응을 보인 경우를 3+로 평가하였다. 삼중음성유방암은 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 HER2 발현이 모두 완전한 음성인 경우로 판정하였고, 이 세 가지 인자 중에서 한 가지라도 양성인 경우를 비삼중음성유방암으로 분류하였다.

면역화학염색 결과에 따라 분류한 삼중음성유방암 환자군과 비삼중음성유방암 환자군의 임상적, 병리학적 특징 및 예후를 비교 분석하였다. 분석에 포함된 인자는 진단 당시의 나이, 종양의 크기, 림프절 전이 유무, 병기, 조직학적 등급, 조직학적 형태, 수술 방법과 보조적 전신 항암 치료의 유무이며, 두 군의 재발의 빈도, 재발 부위, 무병 기간과 재발 후의 전체 생존율을 비교 분석하였다. 통계학적인 분석은 SPSS 12.0 프로그램을 이용하였다. 두 군의 특징의 비교는 t-test와 chi-square를 이용하였으며, Kaplan-Meier 생존 분석을 통해 생존 그래프를 구하고 log rank 검사로 생존율을 비교하였다. 통계학적 의미는 P-value가 0.05 미만일 때로 정의하였다.

결 과

전체 대상 환자의 평균 나이는 49.09세였고, 중앙 추적기간은 52.92개월(1.2~114)이었다. 대상 환자 879명 중 에스

트로겐 수용체 음성 환자는 361명(41.0%)이었고, 프로게스테론 수용체 음성 환자는 436명(49.5%)이었으며, HER2 발현 음성 환자는 172명(19.5%)이었다. 이 중 삼중음성유방암으로 분류된 환자는 81명(9.2%)이었고 비삼중음성유방암 환자는 798명(90.8%)이었다. 비삼중음성유방암 환자 중 에스트로겐 수용체 음성인 환자가 280명, 양성인 환자가 518명이었으며, 프로게스테론 수용체 음성인 환자가 355명, 양성인 환자가 443명이었으며, HER2 발현 음성인 환자는 91명, 양성인 환자는 707명이었다.

1) 삼중음성유방암 환자와 비삼중음성유방암 환자의 임상적, 병리학적 특성의 비교

두 군의 진단 당시 환자의 평균 나이는 49.2세와 49.1세로 차이를 보이지 않았으며, 35세 이하의 젊은 환자는 삼중음성 군은 7명(9.9%), 비삼중음성 군은 64명(9.2%)이었으나 통계학적 의미는 없었다($P=0.487$). 종양의 평균 크기는 삼

중음성 군이 2.5 cm였고, 비삼중음성 군은 2.7 cm였다. 종양의 크기가 2 cm 보다 큰 환자는 삼중음성 군이 45명(57.0%)이었고, 비삼중음성 군은 432명(54.3%)로 이 또한 통계학적 의미는 없었다($P=0.961$). 림프절 전이의 유무와 진단 당시 원격 전이 유무에서도 두 군 간에 차이를 보이지 않았다($P=0.398$). 종양의 병기도 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다($P=0.341$). 조직학적 등급은 삼중음성 군에서는 3등급이 51.7%로 비삼중음성 군 25.3%에 비해 통계학적으로 유의하게 높은 비율을 보였다($P<0.001$). 조직학적 형태는 두 군 간에 차이가 없었으며($P=0.550$) 침윤성 유관암이 82.7%와 85.7%로 대부분을 차지하였다(Table 1).

2) 삼중음성유방암 환자와 비삼중음성유방암 환자의 치료 방법의 비교

두 군 간의 수술 방법과 항암 치료의 유무에 대해 비교하였다. 수술 방법은 유방 절제술과 유방 보존술이 차지하는

Table 1. Comparison of clinicopathologic characteristics between triple-negative group and nontriple-negative group

| Characteristics | Triple-negative group (n=81) (%) | Nontriple-negative group (n=798) (%) | P-value |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Age, mean (n=879) | | | 0.487 |
| ≤ 35 years | 7 (9.9) | 64 (9.2) | |
| > 35 years | 74 (90.1) | 734 (90.8) | |
| Tumor size (n=874) | | | 0.961 |
| ≤ 2 cm | 34 (43.0) | 363 (45.7) | |
| > 2 cm | 45 (57.0) | 432 (54.3) | |
| No. of metastatic LN* (n=876) | | | 0.398 |
| 0 | 53 (67.1) | 509 (63.9) | |
| 1~3 | 17 (21.5) | 184 (23.1) | |
| 4~9 | 7 (8.9) | 50 (6.3) | |
| ≥ 10 | 2 (2.5) | 54 (6.7) | |
| Distant metastasis (n=878) | | | 0.654 |
| No | 80 (100) | 796 (99.7) | |
| Yes | 0 (0) | 2 (0.3) | |
| Stage (n=870) | | | 0.341 |
| 0 | 4 (5) | 57 (7.2) | |
| I | 19 (23.8) | 222 (28.1) | |
| II | 47 (58.7) | 381 (48.2) | |
| III | 10 (12.5) | 130 (16.5) | |
| Histologic grade (n=705) | | | <0.001 |
| 1 | 6 (10.0) | 109 (16.9) | |
| 2 | 23 (38.3) | 373 (57.8) | |
| 3 | 31 (51.7) | 163 (25.3) | |
| Histologic type (n=879) | | | 0.550 |
| IDC [†] | 67 (82.7) | 685 (85.7) | |
| ILC [‡] | 1 (1.2) | 18 (2.3) | |
| Other | 13 (16.1) | 95 (12.0) | |

*LN = lymph node; [†]IDC = invasive ductal carcinoma; [‡]ILC = invasive lobular carcinoma.

비율의 차이는 없었으며 두 군 모두 대부분의 환자에서 유방 절제술을 시행하였다(84.0% vs. 91.7%) ($P=0.053$). 항암 치료를 시행한 환자는 삼중음성 군이 79명(98.8%)이었고, 비삼중음성 군은 760명(98.7%)의 환자에서 항암 치료를 시행하여 차이를 보이지 않았다($P=0.971$) (Table 2).

3) 삼중음성유방암 환자와 비삼중음성유방암 환자의 예후의 비교

전체 대상 환자 879명 중 추적 기간 내에 136명이 재발하였고 66명의 환자가 사망하였다. 재발 부위는 국소구역 재발이 56명, 원격 재발이 70명이었고, 국소구역 재발과 원격

Table 2. Comparison of treatment modality between triple-negative group and nontriple-negative group

| Treatment modality | Triple-negative group (n=81) (%) | Nontriple-negative group (n=798) (%) | P-value |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Surgery | | | 0.053 |
| Mastectomy | 68 (84.0) | 732 (91.7) | |
| Breast conserving surgery | 13 (16.0) | 66 (8.3) | |
| Chemotherapy | | | 0.971 |
| Yes | 79 (98.7) | 760 (98.7) | |
| No | 1 (1.3) | 10 (1.3) | |

Table 3. Comparison of recurrence between triple-negative group and nontriple-negative group

| | Triple-negative group (n=81) | Nontriple-negative group (n=798) | P-value |
|------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------|
| Recurrence (n=879) | | | 0.305 |
| Yes | 5 | 131 | |
| No | 76 | 667 | |
| Years to recurrence, mean \pm SD | 1.3 \pm 0.8 | 2.8 \pm 1.6 | 0.028 |
| Site of recurrence (n=136) | | | 0.532 |
| Distant | 2 | 68 | |
| Distant and locoregional | 1 | 9 | |
| Locoregional | 2 | 54 | |
| Death (n=823) | | | 0.911 |
| Yes | 6 | 60 | |
| No | 72 | 685 | |
| Years to death, mean \pm SD | 2.3 \pm 1.0 | 3.3 \pm 1.6 | |

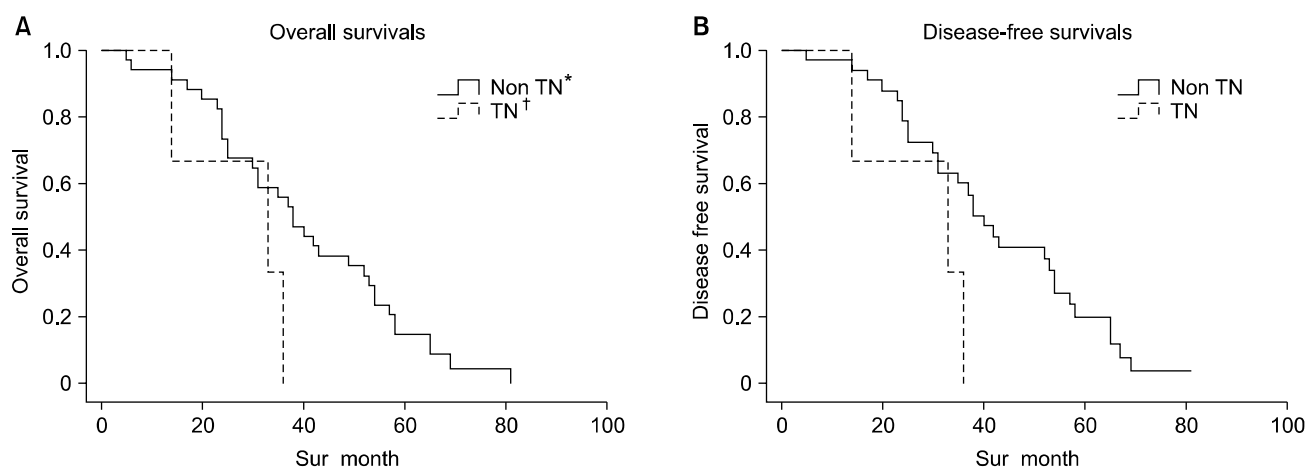


Fig. 1. Overall survivals and disease free survivals of the patients. *Non TN = non-triple-negative group; †TN = triple-negative group.

재발이 동반된 환자가 10명이었다. 삼중음성 군은 5명(6.2%)에서 재발하였고, 비삼중음성 군은 131명(16.4%)에서 재발하였으나 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다($P=0.532$). 재발 부위에 있어서도 비슷한 양상을 보였다. 그러나, 삼중음성 군은 수술 후 재발까지의 시간인 무병 기간이 1.3년으로 비삼중음성 군의 2.8년에 비해 짧게 나타났으며 삼중음성유방암 환자가 통계학적으로 유의하게 빠른 재발을 보였다($P=0.028$) (Table 3). 전체 생존율과 무병생존율은 삼중음성 군과 비삼중음성 군 간의 차이를 보이지 않았다($P=0.911$) (Fig. 1).

고 찰

삼중음성유방암은 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체와 HER2의 발현이 모두 음성인 유방암으로 정의되며, 임상적으로는 국소 재발 및 원격전이가 흔하고 불량한 예후를 가진다고 알려져 있다. 최근의 유전자 발현 배열 방법에 따라 분류되는 기저형 유방암이 삼중음성유방암과 비슷한 경과를 나타낸다.(3,4,6-8) 여러 보고들에 따르면, 전체 유방암 환자 중 삼중음성유방암 환자의 비율은 아프리카-미국계 여성에서는 24.6~31.6%, 코카시안 여성에서는 10.8~23%, 일본 여성에서는 15%로 보고하였으며 인종에 따라 서로 조금씩 다른 양상을 보였다.(5,7,9-12) 본 연구에서는 9.2%가 삼중음성유방암으로 판정되었으며 국내의 타 연구에 비해서도 그 비율이 낮은 이유는 이전의 면역조직화학염색의 기준이 동일하지 않아 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 HER2가 완전한 음성인 경우만을 삼중음성유방암으로 판정하였기 때문일 것으로 생각되어진다.

종양의 크기에 대해서, Dent 등(5)은 삼중음성유방암 환자 군의 약 70%가 2 cm 이상의 큰 종양임을 보고하였으나 본 연구에서는 2 cm보다 큰 종양이 55%를 차지하여 비삼중음성 군의 종양 크기와 큰 차이가 없었다. 림프절 전이 여부에 대해서는 보고마다 조금씩 차이가 있다. 몇몇 보고에서는 삼중음성 군에서 림프절 전이가 많다는 보고가 있으나,(13) 다른 연구들에서는 두 군 사이에 차이가 없는 것으로 나타났으며,(9,14) 본 연구에서도 림프절 전이 유무에는 차이가 없는 것으로 나타났다. 조직학적 분화도는 삼중음성유방암에서 더 나쁜 분화도를 보이는 것으로 알려져 있는데(5,14,15) 본 연구에서도 3등급의 조직 분화도가 삼중음성유방암 환자 군에서 더 많은 비율로 나타났다.

본 연구에서는 두 군 간의 재발률과 재발 부위의 차이 및

전체 생존율의 차이는 없었으나 비삼중음성 군에 비해 삼중음성 군의 수술 후 재발까지의 기간이 짧은 것으로 나타났다. 대상 환자 중 삼중음성 군의 재발 환자수가 적고 중앙 추적 기간이 5년 미만으로 짧아 생존율의 차이에 대한 정확한 결과를 얻기 어려웠으나 이후 지속적인 추적 관찰과 추가 연구가 반드시 필요할 것으로 생각된다. 삼중음성유방암의 예후에 대한 연구는 비삼중음성유방암에 비하여 무병 생존율과 전체 생존율이 모두 불량한 결과를 보인 연구와 두 군 모두 80% 이상의 생존율을 보이며 차이가 없다는 결과를 보고한 연구도 있다. 재발 시기에 대한 보고를 살펴보면, 삼중음성유방암은 비삼중음성유방암에 비하여 원격 전이나 사망률이 높으며 진단 후 1~4년 내에 높은 재발률을 보인다고 하였다.(5) 삼중음성유방암 환자 군이 비삼중음성유방암 환자 군에 비해 상대적으로 불량한 예후를 가지는 것은 현재까지 알려진 호르몬 수용체나 HER2발현과 같은 치료 표적의 부재로 비특이적 항암 화학요법 이외에 특별한 치료 방법이 없는 것에서 기인하는 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서는 삼중음성유방암이 비삼중음성유방암에 비해 조직학적 분화도의 3등급의 비율이 높고 재발 시기가 빠른 것으로 나타났다. 이러한 결과로 볼 때, 삼중음성유방암은 수술 후 항암화학요법 이외에 특별한 치료 방법이 없으므로 짧은 간격의 추적 관찰을 통해 재발을 조기에 발견하는 것이 환자의 치료와 예후에 도움을 가져 올 것으로 보인다.

그러나 본 연구는 대상 환자수가 적고 추적 기간이 짧아 이후 더 많은 환자를 대상으로 한 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- 2) Sorlie 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.
- 3) 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.
- 4) Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
 - 5) 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.
 - 6) Siziopikou KP, Cobleigh M. The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies. *Breast* 2007;16:104-7.
 - 7) Yuli C, Shao N, Rao R, Aysola P, Reddy V, Oprea-Ilie G, et al. BRCA1a has antitumor activity in TN breast, ovarian and prostate cancers. *Oncogene* 2007;26:6031-7.
 - 8) 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 Pathol* 2006;19:264-71.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Sasa M, Bando Y, Takahashi M, Hirose T, Nagao T. Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:30-4.
 - 13) Yin WJ, Lu JS, Di GH, Lin YP, Zhou LH, Liu GY, et al. Clinicopathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:325-33.
 - 14) Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652-7.
 - 15) Kang SP, Martel M, Harris LN. Triple negative breast cancer: current understanding of biology and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:40-6.