

조기 유방암에서 삼중복 음성군의 임상 병리학적 특징 및 예후: 비삼중복 음성 유방암과 비교

계명대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

안재석 · 조지형 · 권선영¹ · 강선희

Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Early Stage Triple Negative Breast Cancer: Comparison with Non-triple Negative Group

Jae Seok Ahn, M.D., Jihyoung Cho, M.D., Sun Young Kwon, M.D., Ph.D.¹, Sun Hee Kang, M.D.

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

Purpose: Triple negative breast cancer (estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, and HER2/neu negative) is associated with high risk of recurrence and poor prognosis. We investigated the characteristics and prognosis of triple negative early-stage breast cancer.

Methods: We reviewed the records of 821 early-stage breast cancer patients treated at our hospital from 1995 to 2005. We studied the differences between a triple negative group compared with a non-triple negative group.

Results: Of 821 early-stage breast cancer patients, 200 (24.4%) were classified as triple negative. Large tumors (>2 cm) in the triple negative group were significantly more than those in the non-triple negative group ($P=0.042$). Histologic and nuclear grade of the triple negative group were significantly higher than those of the non-triple negative group ($P<0.001$). The median follow-up time is 50 months (1~135). There have been 50 local recurrences, 98 distant metastases, and 65 deaths. There were high rates of local recurrence in the triple negative group but no difference in 5-year disease free survival rates ($P=0.178$). The 5-year overall survival rate showed 85% in the triple negative group but 92.8% in the non-triple negative group ($P=0.008$). The relative risk for overall survival was 1.93 times higher in the triple negative group.

Conclusion: Triple negative breast cancer patients in early stages have poor pathologic findings and prognoses. Careful treatment and follow-up are important and further investigation is necessary for triple negative breast cancer. (J Korean Surg Soc 2009;77:37-42)

Key Words: Triple negative breast cancer, Clinicopathologic factor, Prognosis

중심 단어: 삼중복 음성 유방암, 임상병리학적 특징, 예후

서 론

유방암은 임상적으로나 병리학적으로 매우 복잡하고 다양한 양상을 나타내는 암으로 알려져 있다. 최근에는 유전자 발현 양상(gene expression profiling)에 따라 유전자 차원에서 유방암을 평가하고 있다. Perou 등(1)은 RNA 발현 배열법(RNA expression array)을 이용하여 유방암을 다섯 군으로 분류하였다. 그 중 두 군은 에스트로겐 수용체(estrogen

책임저자: 강선희, 대구시 중구 동산동 194번지
☎ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-8027, Fax: 053-250-7322
E-mail: shkang9002@dsmc.or.kr

접수일 : 2009년 2월 13일, 게재승인일 : 2009년 4월 7일
본 연구는 2007년 서울 국제 유방암 학술회에서 포스터 발표함.

receptor) 양성인 군으로 내강형 A (luminal A) 군과 내강형 B (luminal B) 군이고, 나머지 세 군은 에스트로겐 수용체 음성으로 HER2/neu 과발현 군, 정상형(normal like) 군 및 기저형(basal like) 군으로 나누어 진다. 특히 기저형 군은 HER2/neu 발현이 되지 않고, 호르몬 수용체가 없는 군으로 나머지 군들에 비해 조기 재발이 많고, 예후가 나쁘다.(1,2) 그런데 앞에서 말한 분류법은 방법상으로 임상에 적용하기 어려워서, 현재 유방암을 분류하는데 가장 많이 이용되는 방법은 면역조직화학염색법을 이용하여 호르몬 수용체와 HER2/neu의 발현 유무로 구분하는 것이다. 호르몬 수용체 양성인 유방암과 HER2 양성인 유방암은 각각 75~80%, 15~20% 정도로 알려져 있고, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체(progesterone receptor), HER2/neu의 발현이 모두 나타나지 않는 삼중복 음성 유방암(triple negative breast cancer)은 10~15%를 차지한다.(3,4) 기저형 유방암의 대부분이 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, HER2/neu가 음성이므로 임상적으로 삼중복 음성 유방암을 기저형 유방암으로 평가하기도 하는데 Nielsen 등(5)은 면역조직 화학염색법이 기저형 유방암에 대한 특이도(specificity)는 100% 이나 민감도(sensitivity)는 약 76%로 보고하였다. 삼중복 음성 유방암은 호르몬 치료와 표적 치료를 할 수 없으며 예후도 비 삼중복 음성 유방암보다 나쁘다.

본 연구는 동일 기관에서 수술을 받은 조기 유방암에서, 삼중복 음성 유방암과 비 삼중복 음성 유방암의 비교를 통해 삼중복 음성 유방암의 임상병리학적 특징 및 예후를 조사하였다.

방 법

1) 연구 대상

1995년 1월부터 2005년 12월까지 본원 외과에서 유방암으로 수술을 받고, 1기 또는 2기로 진단된 환자 중, 면역조직화학염색 결과에서 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 HER2/neu의 정보가 기록된 821명을 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

2) 삼중복 음성 유방암의 판정

에스트로겐 수용체 발현은 NCL-ER-6F11 (Novocastra laboratories Ltd. Newcastle Upon Tyne, UK) 항체를 이용하여 핵 염색이 10% 미만인 경우를 음성으로 하였고, 프로게스테론 수용체 발현은 NCL-PGR (Novocastra laboratories Ltd.

Newcastle Upon Tyne, UK) 항체를 이용하여 핵 염색이 10% 미만인 경우를 음성으로 하였다. HER2/neu 발현 상태는 NCL-CB11 (Novocastra laboratories Ltd. Newcastle Upon Tyne, UK) 항체를 이용하여 세포막 염색이 10% 미만인 경우를 음성으로 하였다. 에스트로겐, 프로게스테론 및 HER2/neu가 모두 음성인 경우를 삼중복 음성 유방암으로 판정하였고, 이 세 가지 인자 중에서 한 개라도 양성인 경우 비 삼중복 음성 유방암으로 분류하였다.

3) 분석

삼중복 음성 군과 비 삼중복 음성 군으로 나누어 임상적 특징 및 예후를 비교 분석 하였다. 분석에 포함된 인자는 나이, 수술 방법, 종양의 크기, 림프절 전이 유무, 병기, 조직학적 등급, 핵 등급, 보조적 항암 화학요법 유무이며, 각 군에서 재발의 빈도, 무병기간, 생존율을 비교 분석하였다. 통계처리는 SPSS 12.0 프로그램을 사용하였고, 두 군의 비교는 Chi square test를 이용하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier 방식으로 산출하고 log rank test로 검증하였다. 두 군의 생존율에 대한 다변량 분석은 Cox 회귀모형(Cox regression hazard model)을 사용하였다.

결 과

1) 전체 환자의 특징

전체 821명의 평균나이는 48.7세였고, 35세 이하는 90명(11%)이었다. 종양의 평균 크기는 2.3 cm였고, 림프절 전이가 없는 경우가 513명(62.5%)이었으며, 1기 환자 286명(34.8%), 2기 환자가 535명(65.2%)이었다.

2) 임상 병리학적 특징(Table 1)

삼중복 음성 군은 200명(24.4%)이었고, 비 삼중복 음성 군은 621명(75.6%)이었다. 삼중복 음성 군과 비 삼중복 음성 군 비교에서 35세 이하의 젊은 환자가 삼중복 음성군은 27명(13.5%), 비 삼중복 음성군은 63명(10.1%)이었으나, 통계적 의미는 없었다. 수술 방법 비교에서는 유방 절제술과 보존술이 차지하는 비율은 차이가 없었다. 종양의 크기는 삼중복 음성 군에서는 2 cm 보다 큰 환자가 111명(55.5%)로 많았고, 비 삼중복 음성 군에서는 2 cm 이하의 환자가 328명(52.8%)으로 삼중복 음성 군에서 종양의 크기가 컸다($P=0.042$). 림프절 전이의 유무에서는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 병기는 삼중복 음성 군에서 1기 55명(27.5%),

Table 1. Characteristics of all patients

Characteristics	Triple negative group (%) (n=200)	Non-triple negative group (%) (n=621)	P-value
Age (n=821)			0.194
≤35 years	27 (13.5%)	63 (10.1%)	
>35 years	173 (86.5%)	558 (89.9%)	
Operation (n=821)			0.514
Breast conserving	47 (23.5%)	161 (25.9%)	
Mastectomy	153 (76.5%)	460 (74.1%)	
Tumor size (n=821)			0.042
≤2 cm	89 (44.5%)	328 (52.8%)	
>2 cm	111 (55.5%)	293 (47.2%)	
Node involvement (n=821)			0.933
0	126 (63.0%)	387 (62.3%)	
1~3	74 (37.0%)	234 (37.7%)	
Stage (n=821)			0.012
I	55 (27.5%)	231 (37.2%)	
II	145 (72.5%)	390 (62.8%)	
Histologic grade (n=546)			0.000
I, II	31 (21.8%)	192 (47.5%)	
III	111 (78.2%)	212 (52.5%)	
Nuclear grade (n=551)			0.000
I, II	31 (22.0%)	216 (52.7%)	
III	110 (78.0%)	194 (47.3%)	
Adjuvant chemotherapy (n=821)			0.000
Yes	171 (85.5%)	443 (72.1%)	
No	29 (14.5%)	178 (28.7%)	

2기 145명(72.5%)이었고, 비 삼중복 음성 군에서 1기 231명(37.2%), 2기 390명(62.8%)으로, 삼중복 음성 군에서 2기 환자의 비율이 통계적으로 유의하게 많았다($P=0.012$). 조직 분화도는 3등급이 삼중복 음성 군에서 111명(78.2%), 비 삼중복 음성 군에서 212명(52.5%)으로 삼중복 음성 군에서 3등급이 통계적으로 유의하게 높은 비율을 보였다($P=0.000$). 핵 분화도 역시 3등급이 삼중복 음성 군에서 110명(78%), 비 삼중복 음성 군에서 194명(47.3%)으로 삼중복 음성 군에서 높은 비율을 보였다($P=0.000$). 보조적 항암 화학요법은 삼중복 음성 군에서 171명(85.5%), 비 삼중복 음성 군에서 443명(72.1%)이 받았고, 삼중복 음성 군에서 항암 화학요법의 비율이 통계적으로 유의하게 높았다($P<0.001$).

3) 예후

전체 환자의 추적 기간 중간값은 50개월(1~135개월)이며 821명 중 국소 재발이 50명, 원격 재발이 98명, 사망자는 65명이었다(Table 2). 국소 재발의 경우 삼중복 음성 군에서 21명(10.5%)으로 비 삼중복 음성 군의 29명(4.7%)과 통계적

Table 2. Comparison of recurrence rates between triple negative and non-triple negative group

Recurrence type	Triple negative group (n=200)	Non-triple negative group (n=621)	P-value
Local	21 (10.5%)	29 (4.7%)	0.003
Distant	27 (13.5%)	71 (11.4%)	0.433
Bone	7	27	
Lung	8	21	
Liver	7	10	
Brain	1	5	
Others	4	8	

으로 차이를 보였으나($P=0.003$), 원격 재발은 삼중복 음성 군에서 27명(13.5%), 비 삼중복 음성 군에서 71명(11.4%)으로 두 군간에 차이가 없었다($P=0.433$). 5년 무병 생존율은 삼중복 음성 군이 80.4%, 비 삼중복 음성 군이 84%로 차이를 보였으나, 통계적 유의성은 없었다($P=0.178$). 그러나 5년 전체 생존율은 삼중복 음성 군의 경우 85%로 비 삼중복 음성 군의 92.8%보다 낮았고, 통계적으로 유의하였다($P=0.008$)(Fig. 1A).

병기 별로 나누어서 비교해보면, 1기에서는 두 군간에 전체 생존율의 차이가 없었으나($P=0.897$)(Fig. 1B), 2기에서는 삼중복 음성 군이 비 삼중복 음성 군보다 전체 생존율이 낮은 결과를 보였다($P=0.011$)(Fig. 1C).

전체 생존율과 무병 생존율을 다변량 분석 결과 삼중복 음성 유방암이 전체 생존율에 대한 상대 위험도가 1.93배로 높았으나, 무병 생존율에는 영향을 주지 않았다(Table 3).

고 찰

유방암에서 삼중복 음성이라 함은 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, HER2/neu 음성으로 정의되고, 임상적 특징으로는 국소 및 원격 재발이 흔하여, 나쁜 예후를 나타낸다. 최근 유전자 발현 배열방법으로 유방암을 다섯 가지 군으로 분류를 하는데, 이 중에서 기저형 유방암은 대부분 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, HER2/neu 음성인 특징을 가지고 있으며, 삼중복 음성 유방암과 비슷한 임상 경과를 나타낸다.(5-9) 그런데, 기저형 유방암의 진단에 유전자 발현을 이용하는 방법은 비용이 비싸고, 방법상으로 임상에 적용하기에는 한계가 있어, 현재 가장 많이 사용하는 방법은 면역조직화학염색법이다. 그러나, 아직까지 면역조직화학염색법을 이용한 기

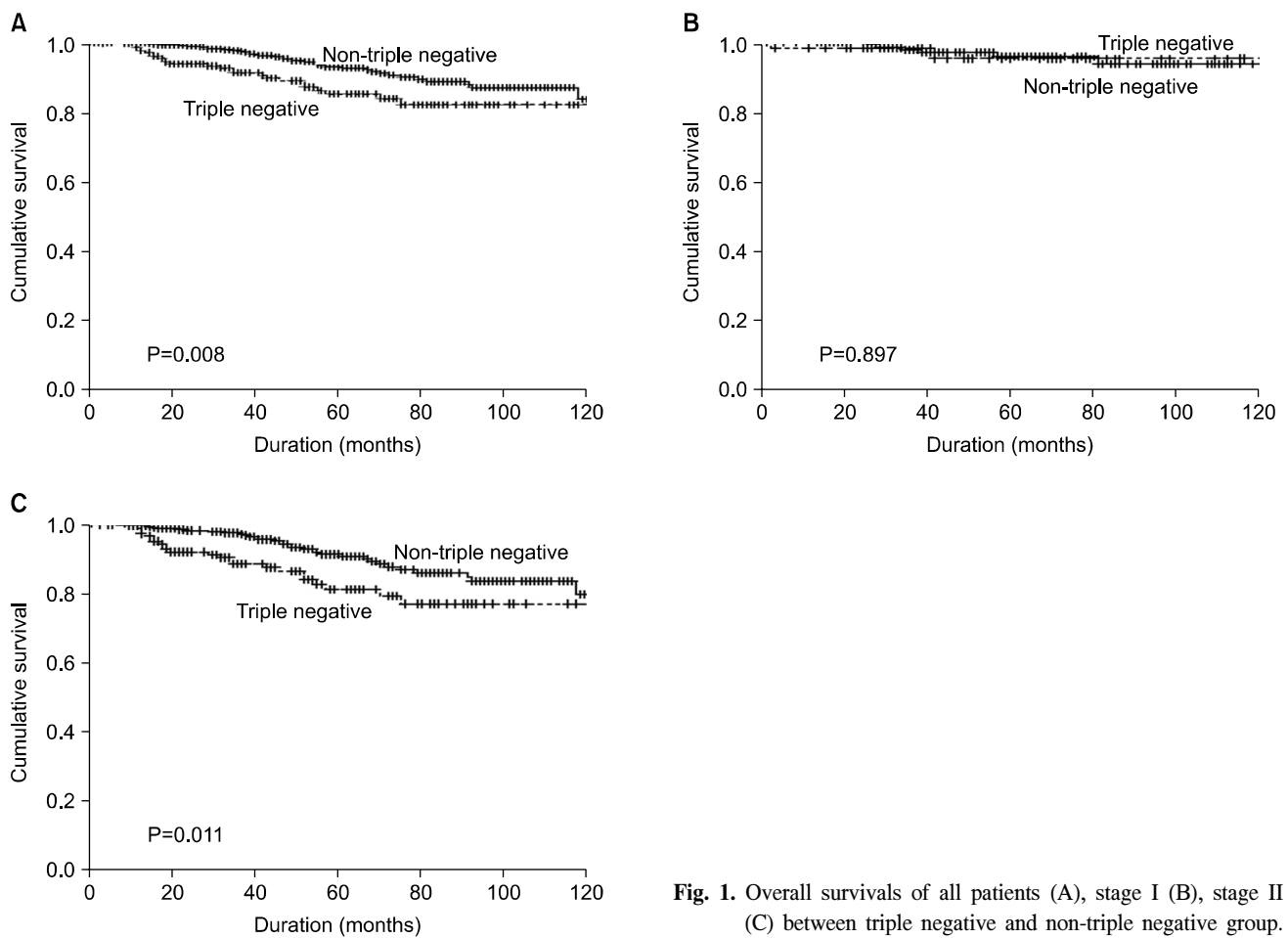


Fig. 1. Overall survivals of all patients (A), stage I (B), stage II (C) between triple negative and non-triple negative group.

Table 3. Multivariate analysis for survival rate between triple negative and non-triple negative group

	Relative risk	95% confidence interval	P-value
5-year overall survival rate			
Non-triple negative group	1		
Triple negative group	1.93	1.175~3.194	0.010
5-year disease free survival rate			
Non-triple negative group	1		
Triple negative group	1.29	0.874~1.911	0.197

저형 유방암의 진단법에 대한 일치된 합의가 없으며, Nielsen 등(5)은 에스트로겐 수용체와 HER2/neu의 발현이 없으면서, CK 5/6 또는 EGFR (epidermal growth factor receptor, HER1)가 양성인 경우 기저형으로 정의하였고, 다른 연구자들은 CK5, CK14, CK17에 대한 염색이 양성인 경우 기저형이라고 제안하였다.(10,11) Dent 등(12)은 유방암에서 면역조직화학염색을 이용하여, 에스트로겐 수용체, 프로게

스테론 수용체, HER2/neu에 대한 발현 유무를 쉽게 얻을 수 있으므로, 임상적으로는 삼중복 음성 유방암으로 판정된 암은 기저형 유방암의 의미로 대신해서 사용한다고 주장하였다.

삼중복 음성 유방암의 발생률은 10~15%로 다양하게 보고되는데, Haffty 등(13)은 조기 유방암으로 국한시킨 환자를 대상으로 24.3%로 보고하였으며 저자의 연구에서도 24.4%로 이와 비슷한 결과를 보였다. 국내 환자를 대상으로 삼중복 음성형 발생률에 대한 정확한 보고는 없으나, Kim 등(14)의 연구에 의하면 776명의 유방암 환자에서 기저형 유방암이 114명(14.7%)에서 발생함을 보고하였다.

삼중복 음성 유방암의 역학적 연구들을 보면, 폐경 전 아프리카계 미국인에서 삼중복 음성 유방암의 발생률이 높고,(15) 평균 발생 연령은 53~54세로, 비 삼중복 음성 유방암의 57~60세보다 젊은 연령층에서 발생한다.(12) 특히 40세 미만에서 삼중복 음성 유방암의 승산비(odds ratio)는 1.53으로 높게 나타났다.(16) 35세를 기준으로 한 본 연구에

서는 35세 이하에서 삼중복 음성 군이 많았으나, 통계적 유의성을 볼 수 없었다.

종양의 크기에 대해서는, Rakha 등(17)의 연구에서는 1.5 cm 보다 큰 종양이 상대적으로 삼중복 음성 유방암 환자 군에서 많았고, Dent 등(12)에서도 삼중복 음성 환자 군의 약 70%가 2 cm 이상의 큰 종양임을 보고하였다. 본 연구도 2 cm 보다 큰 종양이 삼중복 음성군의 55.5%를 차지하여, 삼중복 음성에서 종양의 크기가 컸음을 확인할 수 있었다.

림프절 전이 여부에 대해서는 삼중복 음성 군에서 림프절 전이가 많다는 보고가 있으나(12) 다른 연구들에서는 두 군 사이에 차이가 없으며(13,15) 본 연구 또한 림프절 침범에 대한 차이는 없었다. 삼중복 음성 유방암에서 조직학적 분화도와 핵 분화도는 비 삼중복 음성 유방암 보다 더 나쁜 분화를 보이는 것으로 알려져 있는데,(12,13,18) 본 연구에서도 3 등급의 조직학적 분화도 및 핵 분화도가 삼중복 음성 군에서 더 많았다.

본 연구에서 국소 재발은 삼중복 음성 군에서 더 많았으며, 5년 전체 생존율 또한 삼중복 음성 군에서 비 삼중복 음성 군에 비하여 더 낮았다. 병기에 따른 전체 생존율을 비교한 결과, 1기에서는 두 군 간에 차이가 없었으나, 2기에서는 삼중복 음성 군의 생존율이 비 삼중복 음성 군보다 더 낮았다.

외국의 보고에서는 삼중복 음성 유방암에서 무병 생존율과 전체 생존율이 모두 나쁜 결과를 보인 연구와(17) 양 군 모두 약 80%의 생존율을 보이면서 차이가 없다고 한다.(13) Dent 등(12)은 시간에 따른 재발률을 조사하였는데 삼중복 음성 유방암은 비 삼중복 음성 유방암에 비하여 원격 전이나 사망률이 높으며, 진단 후 1~4년 사이에 높은 재발을 보이지만 이 후 위험도가 급격히 감소하여 8년 이후에는 재발이 발생하지 않았다. 그러나 비 삼중복 음성 유방암의 경우는 진단 후 17년 동안 지속적인 재발과 사망이 발생하였다.

삼중복 음성 유방암은 호르몬 치료의 대상이 될 수 없고, 허셉틴(Herceptin®, trastuzumab)같은 표적 치료제를 사용할 수 없으므로, 보조적 치료에는 항암 화학요법만이 시행된다. 주로 사용되는 항암제는 안스라싸이클린(anthracyclin)계와 탁산(taxane)계 항암제로 술후 보조요법 뿐만 아니라 술전 보조요법으로 사용되는 경우도 많다.

결 론

본 연구에서는 1, 2기 유방암 환자들을 대상으로 삼중복 음성 유방암의 특징 및 예후를 비 삼중복 음성 유방암과 비교하였다. 조기 유방암 중 24.4%가 삼중복 음성 유방이었으며, 비 삼중복 음성 유방암과 비교하여 종양의 크기가 크며, 핵 분화도 및 조직 분화도가 나쁘고 2기 유방암의 빈도가 높았다. 무병생존율은 비삼중복 음성 군과 차이가 없었으나 전체 생존율은 삼중복 음성 군에서 더 불량하였다.

본 연구는 초기 유방암에 국한시켜 후향적으로 연구한 결과로 향후 삼중복 음성 유방암의 치료 및 예후에 대해서 다기관, 전향적 연구가 필요하리라 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) Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, Steele D, Ashworth A, Lakhani SR, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006; 59:729-35.
- 3) Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:142-53.
- 4) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
- 5) 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.
- 6) Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
- 7) 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.
- 8) Yuli C, Shao N, Rao R, Aysola P, Reddy V, Oprea-Illies G, et al. BRCA1a has antitumor activity in TN breast, ovarian and prostate cancers. *Oncogene* 2007;26:6031-7.
- 9) 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.
- 10) van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi

- O, Kononen J, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002;161:1991-6.
- 11) Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004;203:661-71.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 2006;37:1217-26.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.