

유방암 조직의 Nottingham 예후지수와 면역조직화학적 예후지수

인제대학교 의과대학 부산백병원 병리과, ¹예방의학교실

윤 혜 경 · 손 혜 숙¹

The Nottingham and Immunohistochemical Prognostic Index in Breast Carcinomas

Hye-Kyoung Yoon and Hye Sook Sohn¹

Departments of Pathology and ¹Preventive Medicine, Pusan Paik Hospital, Inje University College of Medicine

Purpose: NPI (Nottingham prognostic index) including tumor size, lymph node status and histological grade is widely used for the estimation of prognosis in breast carcinomas, and recently, the immunohistochemical index (IHPI) using ER, PR, *c-erbB-2*, and p53 expressions was suggested as an useful prognosticator. The aim of this study is to evaluate the reliability of NPI and IHPIs in 141 breast carcinomas.

Methods: Statistical analysis among size, lymph node status, histological grade, NPI, ER, PR, *c-erbB-2*, p53 and MIB-1 labelling index(LI) and IHPIs were performed. The IHPI-1 battery consisted of ER, PR, *c-erbB-2* and p53. In the IHPI-2 battery, MIB-1 LI was added to the IHPI-1 battery. In the IHPI-3 battery, MIB-1 LI was also added, but ER and PR were not included.

Results: The prognostic estimation based on NPI showed significant relationships with PR, *c-erbB-2*, MIB-1, and the prognostic estimations according to IHPI-1, IHPI-2 and IHPI-3 battery. In addition, MIB-1 LI revealed a positive relationship to the histological grade. The prognostic estimation based on IHPI-3 showed a positive relationship to the lymph node status.

Conclusion: The prognostic estimation based on NPI and a battery of immunohistochemical stains consisted of *c-erbB-2*, p53 and MIB-1 seem to be reliable in breast carcinomas. (Journal of Korean Breast Cancer Society 2004;7:104-110)

Key Words: NPI, Immunohistochemistry, Carcinoma breast
중심 단어: NPI, 면역조직화학적염색, 유방암

서 론

유방암 환자의 생존율과 재발의 위험성을 예견하는 유용한 인자로 종양의 크기, 액와 림프절 전이 정도, 조직학적 유형, 분화도, ER (estrogen receptor)과 PR (progesterone receptor) 발현 등이 있으며, 이 중 액와 림프절 전이 정도가 유방암 환자의 가장 중요한 예후인자로 이용되고 있다.(1,2) 그러나 전이는 림프관 뿐만 아니라 혈관을 통해서도 이루어질 수 있으며, 종양이 발생한 시점이 오래되었을수록 림프절 전이의 가능성이 많다. 즉 림프절 전이는 시간의존성(time-dependent) 예후인자로서 림프절 전이 상태만으로 예후를 판정하는 것은 한계가 있다. 악성 종양의 예후를 예측할 수 있는 내인성 인자로 종양의 악성도(virulence)가 중요하며, 악성도는 종양의 생물학적 특성에 따라 결정된다. 따라서 유방암 환자에서 예후를 정확히 예측하기 위해서는 종양의 크기나 림프절 전이와 같은 시간의존성 예후인자 뿐만 아니라 내인성 인자에 해당하는 종양의 조직학적 유형, 분화도, 종양유전자 발현 등의 생물학적 특성이 포함되어야 한다.(3)

1982년 유방암의 예후 판정을 위해 Nottingham prognostic index (NPI)가 처음으로 소개되었으며,(4) Galea 등(3)에 의해 1992년 개정되었고, 현재까지 유방암 환자의 예후 판정 및 치료 방향 결정 등에 널리 이용하고 있다. NPI는 유방암의 예후를 판정하는 데 가장 중요한 인자로 알려진 종양의 크기, 림프절 전이 정도와 조직학적 분화도를 포함하고 있으며, 상기 세 인자를 종합하여 예후를 추정하였다. Galea 등(3)은 시간의존성 예후인자인 종양의 크기와 림프절 전이는 상호 연관성이 있으며, 조직학적 분화도는 예후와 연관이 있다고 하였다. 따라서 종양의 크기, 림프절 전이 정도와 조직학적 분화도를 포함하는 NPI는 유방암 환자에서 장기 생존여부를 판정하는 데 우수한 지표로서 민감도가 90%이며, 특이성이 50%라고 하였으며, 보조요법 선택, 치료 방법

책임저자 : 윤혜경, 부산시 부산진구 개금동 633-165

☎ 614-735, 부산백병원 병리과

Tel: 051-890-6628, Fax: 051-893-9322

E-mail: pathyoon@inje.ac.kr

접수일 : 2004년 3월 22일, 게재승인일 : 2004년 5월 28일

본 연구는 2000년도 인제대학교 학술연구조성비 지원에 의한 것임.

의 선택, 추적 검사 원칙의 결정 등에 도움이 된다고 하였다.

종양의 악성도를 예측하는 데 도움이 되는 종양표지자가 유방암에서도 예후인자로 흔히 이용된다. 유방암 환자에서 ER과 PR 발현은 호르몬과 연관된 치료를 결정하는 데 중요할 뿐만 아니라 유방암의 생물학적 특성을 예측하는 데 의의가 있어 ER이나 PR 양성은 예후가 좋음을 나타내는 인자라고 알려져 있다. 증식기에 있는 종양세포를 의미하는 MIB-1 발현은 종양의 악성도와 밀접한 연관성을 가지고 있으며, p53 혹은 *c-erbB-2* 발현은 예후가 나쁜 것을 나타내는 표지자로 받아들여지고 있다.(2) American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel에서는 유방암 환자의 치료를 위하여 p53 발현을 조사하는 것은 아직 증거가 불충분하다고 하였으나 *c-erbB-2* 발현에 대한 검사는 모든 원발성 혹은 재발한 유방암 환자에서 실시하기를 권장하였고, 치료방향 결정 및 예후인자로서 의의를 지닌 것으로 생각되나 조기 유방암 환자에서 재발 위험을 예측하는 인자로 사용하는 것은 권장하지 않았다.(5) 아직도 유방암 환자에서 종양표지자 발현의 임상적 유용성과 예후인자로서의 의의에 대해서 보고자에 따라 이견이 많으나 ER, PR, *c-erbB-2*, p53, MIB-1 등에 대해 각 표지자별 단독으로 의의를 판단하는 대신 두 가지 이상의 표지자를 종합하여 판단하여 예후인자로서 의의를 분석한 결과 p53과 *c-erbB-2* 발현이 동시에 양성을 보이면 예후인자로서 의의가 증가하였다고 하였으며(6,7) p53 발현은 MIB-1 발현과 ER 음성과 연관성을 나타내었다는 보고도 있다.(8) 또한 유방암 환자에서 일련의 종양표지자의 발현양상을 종합적으로 해석하면 예후인자로 유용하다는 의견도 있다.(9) 이에 본 연구는 유방암종의 병리조직학적 인자인 종양의 크기, 림프절 전이 정도, 조직학적 분화도 및 NPI 등급과 ER, PR, *c-erbB-2*, p53, MIB-1 발현 및 상기 종양표지자의 조합에서 얻어진 면역조직화학염색지수와 연관성을 분석하여 NPI 등급과 면역조직화학염색지수에 따른 예후 평가의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법

1) 대상

1999년 1월부터 2002년 12월까지 부산백병원에서 종괴절제술 혹은 유방절제술과 액와 림프절 절제술이 시행된 증례 중 조직학적 유형이 NOS (not otherwise specified)인 침윤성 유방암 141예를 대상으로 하였다.

2) 방법

(1) 병리학적 인자: 병리기록지를 참고로 종양의 크기는 2.0 cm 이하, 2.1~5.0 cm, 5.1 cm 이상으로 구분하였으며, 액와 림프절 전이 정도에 따라 전이 음성, 1~3개의 전이가 있는 군, 4개 이상 전이가 있는 군으로 분류하였다. 조

조직학적 분화도는 변형된 Scarf-Bloom-Richardson 분류 기준에 의하여 고분화군, 중등도 분화군, 저분화군으로 구분하였다.

NPI 점수 계산 및 등급 판정은 Galea 등(3)이 제안한 방법으로 계산하였는데, 종양의 크기에 0.2를 곱한 점수, 림프절 전이 정도에 따라 전이 음성은 1점, 1~3개의 림프절 전이가 있는 것은 2점, 4개 이상 림프절 전이가 있는 것은 3점으로 하였고, 종양의 분화도에 따라 고분화군은 1점, 중등도 분화군 2점, 저분화군 3점으로 하여 세 항목의 점수를 합한 후 3.4점 미만이면 예후가 좋은 군, 3.4점 이상 5.4점 미만이면 예후가 중간인 군, 5.4점 이상이면 예후가 나쁜 군으로 표시하였다.

(2) 면역조직화학검사: 통상적인 방법으로 제작된 파라핀 포매 조직에서 LSAB (Labelled streptavidine biotin) kit (Dako, Carpinteria, USA)를 이용하여 면역조직화학염색을 시행한 후 보관 중인 슬라이드를 재검하였다. 면역조직화학염색에 사용한 일차항체와 각 항체의 희석배수는 ER (Novocastra, UK)과 PR (Novocastra, UK)은 1 : 200, p53 (Dako, Glottrup, Denmark), *c-erbB-2* (Novocastra, UK), MIB-1 (Dako, Glotstrup, Denmark)은 1 : 50이었다.

ER 및 PR 발현은 전체 종양 세포의 핵 중 10% 이상이 중등도 이상의 염색 강도를 보이는 경우 양성으로 하였다(10). p53 면역조직화학염색의 판정은 염색이 제대로 된 부위에서 종양 세포의 10% 이상에서 핵에서 발현을 보이면 양성으로 하였으며, *c-erbB-2* 발현은 10% 이상의 종양세포가 세포막을 따라 현저한 발현을 보이는 경우 양성으로 판정하였다. MIB-1 발현은 종양 세포 중 1/3 이상의 핵에서 발현을 보이면 MIB-1 표지자수가 증가하였다고 하였다.

Guerra 등(9)이 보고한 *c-erbB-2*, p53, ER, PR 면역염색에 의한 면역조직화학적 예후지수(immunohistochemical prognostic index, IHPI) 산출방법에 의하여 *c-erbB-2*와 p53 염색은 양성이면 1점, 음성이면 0점으로, ER과 PR은 음성이면 1점, 양성이면 0점으로 하였다. 저자들은 MIB-1 표지자수에 의한 점수를 추가하였는데, MIB-1 발현이 종양 세포 중 1/3 이상의 핵에서 관찰되면 MIB-1 표지자수 증가가 있는 경우로서 1점, 그렇지 않으면 0점으로 하였다. Guerra 등(9)의 제안에 의하여 ER, PR, *c-erbB-2*, p53의 네 항목을 합한 점수를 IHPI-1로 표시하였고, 0~1점은 예후가 좋은 군, 2점은 예후가 중간인 군, 3~4점은 예후가 나쁜 군으로 구분하였다. ER, PR, *c-erbB-2*, p53 발현에 MIB-1 표지자수에 의한 점수를 합하여 IHPI-2로 표시하였고, 0~1점은 예후가 좋은 군, 2~3점은 예후가 중간인 군, 4~5점은 예후가 나쁜 군으로 구분하였다. 상기 다섯 가지 종양표지자 중 ER과 PR을 제외한 *c-erbB-2*, p53, MIB-1 발현에 의한 점수를 합산하여 IHPI-3으로 표시하였고, 0~1점은 예후가 좋은 군, 2점은 예후가 중간인 군, 3점은 예후가 나쁜 군으로 구분하였다.

(3) 통계학적 처리: 종양의 크기, 림프절 전이 정도, 조

Table 1. Relationship between clinico-pathologic factors and tumor markers in 141 breast carcinomas

		ER			PR		P53		CEB		MIB	
		No	+	P-value	+	P-value	+	P-value	+	P-value	H (%)	P-value
Size	≤2.0 cm	56	24 (42.9)	0.4899	30 (53.6)	0.876	31 (55.4)	0.1671	20 (35.7)	0.2736	25 (44.6)	0.9080
	2.1~5.0 cm	70	23 (32.9)		28 (40.0)		33 (47.1)		22 (31.4)		34 (48.6)	
	≥5.1 cm	15	5 (33.3)		9 (60.0)		11 (73.3)		8 (53.3)		7 (46.7)	
LN	0	59	20 (33.9)	0.6279	30 (50.9)	0.7167	28 (47.5)	0.4572	19 (32.2)	0.3268	25 (42.4)	0.1396
	1~3	42	18 (42.9)		20 (47.6)		23 (54.8)		13 (31.0)		25 (59.5)	
	≥4	40	14 (35.0)		17 (42.5)		24 (60.0)		18 (45.0)		16 (40.0)	
Grade	Low	27	13 (48.2)	0.3347	19 (30.4)	0.0035	11 (40.7)	0.2925	6 (22.2)	0.2234	5 (18.5)	<0.0001
	Medium	51	19 (37.3)		27 (52.9)		27 (52.9)		18 (35.3)		17 (33.3)	
	High	63	20 (31.8)		21 (33.3)		37 (58.7)		26 (41.3)		44 (69.8)	
NPI	Good	26	12 (46.2)	0.5087	19 (73.1)	0.0144	11 (42.3)	0.2320	7 (26.9)	0.0037	3 (11.5)	0.0003
	Moderate	72	24 (33.3)		31 (43.1)		37 (51.4)		19 (26.4)		41 (56.9)	
	Poor	43	16 (37.2)		17 (39.5)		27 (62.8)		24 (55.8)		22 (51.2)	
Total		141	52 (36.9)		67 (47.5)		75 (53.2)		50 (35.5)		66 (46.8)	

ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; CEB = c-erbB-2; MIB = MIB-1 labelling index; H = high; NPI = Nottingham prognostic index.

조직학적 분화도, NPI에 따른 예후등급과 ER, PR, p53, c-erbB-2 발현, MIB-1 표지자수, IHPI-1, -2, -3 기준에 따른 예후등급과의 연관성을 SAS (ver 8.1) 프로그램을 이용하여 chi-square법으로 검정하였고, 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1) 병리학적 특징

총 141예 중 56예(39.7%)는 종양의 크기가 2.0 cm 이하이었으며, 70예(49.6%)는 2.1~5.0 cm 사이에 있었고, 5.1 cm 이상은 15예(10.6%)이었다. 액와림프절 전이 정도에 따르면 141예 중 59예(41.8%)에서는 전이가 관찰되지 않았으며, 42예(29.8%)에서는 1~3개의 림프절 전이가 있었으며, 40예(28.4%)에서는 4개 이상의 림프절 전이가 있었다. 조직학적 분화도의 분포를 보면 141예 중 고분화군은 27예(19.1%), 중등도 분화군은 51예(36.2%), 저분화군은 63예(44.7%)이었다. NPI 기준에 따라 3.4점 미만인 예후가 좋은 군은 26예(18.4%), 3.4~5.3점 사이인 예후가 중간인 군은 72예(51.1%), 5.4점 이상의 예후가 나쁜 군은 43예(30.5%)이었다(Table 1).

2) ER, PR, p53, c-erbB-2, MIB-1 발현과 면역조직화학적 예후지수

총 141예 중 ER과 PR 양성군은 52예(36.9%), 67예(47.5%)이었으며, p53은 75예(53.2%)에서 양성이었다. c-erbB-2 발현은 141예 중 50예(35.5%)에서 관찰되었고, MIB-1 표지자수

가 증가한 경우는 66예(46.8%)이었다(Table 1).

IHPI-1 기준에 따라 예후등급을 추정하면 예후가 좋은 군은 47예(33.3%), 중간인 군은 46예(32.6%), 나쁜 군은 48예(34.0%)이었으며, IHPI-2 기준에 따라 예후등급을 추정하면 예후가 좋은 군은 32예(22.7%), 중간인 군은 73예(51.8%), 나쁜 군은 36예(25.5%)이었고, IHPI-3기준에 따라 예후등급을 추정하면 예후가 좋은 군은 84예(59.6%), 중간인 군은 36예(25.5%), 나쁜 군은 21예(14.9%)이었다(Table 2).

3) 병리학적 특징과 ER, PR, p53, c-erbB-2, MIB-1 발현의 연관성

ER 발현은 종양의 크기, 림프절 전이 정도, 조직학적 분화도, NPI 기준에 따른 예후등급과 유의한 차이를 보여주지 않았다. PR 발현 역시 종양의 크기, 림프절 전이 정도, 조직학적 분화도에 따른 차이를 보여주지 않았으나 NPI 기준에 따라 예후가 좋은 군 26예 중 19예(73.1%)에서 PR 발현이 관찰된 반면 예후가 중간이거나 나쁜 군에서는 각각 72예 중 31예(43.1%), 43예 중 17예(39.5%)에서 관찰되어 NPI 기준에 의한 예후 등급이 중간이거나 나쁜 경우 PR 음성인 빈도가 유의하게 높았다(P=0.0144).

p53 발현율은 종양이 5.1 cm 이상, 림프절 전이가 4개 이상, 분화도가 낮거나 NPI 기준에 의해 예후가 나쁜 군에서 조금 높았으나 그 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. c-erbB-2 발현율도 종양이 5.1 cm 이상, 림프절 전이가 4개 이상, 분화도가 낮은 경우에 조금 높았으나 통계학적으로 차이는 유의하지 않았다. 그러나 NPI 기준에 의해 예후가

Table 2. Relationship between clinico-pathologic factors and immunohistochemical prognostic index in 141 breast carcinomas

		IHPI-1					IHPI-2					IHPI-3				
		No	G	M	P (%)	P-value	G	M	P (%)	P-value	G	M	P (%)	P-value		
Size	≤2.0 cm	56	24	14	18 (32.1)	0.2271	16	25	15 (26.8)	0.5148	32	18	6 (10.7)	0.1690		
	2.1~5.0 cm	70	19	28	23 (32.9)		13	41	16 (22.9)		45	15	10 (14.3)			
	≥5.1 cm	15	4	4	7 (46.7)		3	7	5 (33.3)		7	3	5 (33.3)			
LN	0	59	21	18	20 (33.9)	0.7077	15	30	14 (23.7)	0.9724	38	19	4 (6.8)	0.0290		
	1~3	42	16	14	12 (28.6)		9	22	11 (26.1)		24	12	6 (14.3)			
	≥4	40	10	14	16 (40.8)		8	21	11 (27.5)		24	5	11 (27.5)			
Grade	Low	27	17	6	4 (14.8)	0.0017	14	10	3 (11.1)	<0.0001	23	4	0 (0.0)	0.0017		
	Medium	51	18	17	16 (31.4)		13	28	10 (19.6)		34	9	8 (15.7)			
	High	63	12	23	28 (44.4)		5	35	23 (36.5)		27	23	13 (20.6)			
NPI	Good	26	15	7	4 (15.4)	0.0178	13	10	3 (11.5)	0.0064	21	4	1 (3.9)	0.0004		
	Moderate	72	24	23	25 (34.7)		13	39	20 (27.8)		41	25	6 (8.3)			
	Poor	43	8	16	19 (44.2)		6	24	13 (30.2)		22	7	14 (32.6)			
Total		141	47	46	48		32	73	36		84	36	21			

IHPI = immunohistochemical prognostic index; G = good prognosis; M = moderate prognosis; P = poor prognosis; NPI = Nottingham prognostic index.

나쁜 군에 속한 43예 중 24예(55.8%)에서 *c-erbB-2* 발현이 관찰된 반면 예후가 중간이거나 좋은 72예와 26예 중 19예(26.4%)와 7예(26.9%)에서 *c-erbB-2* 발현이 관찰되어 NPI 기준에 의해 예후가 나쁜 군에 속한 경우 *c-erbB-2* 발현율이 유의하게 높았다($P=0.0037$).

종양의 크기와 림프절 전이 정도에 따른 MIB-1 표지자수 증가의 차이는 유의하지 않았으나 조직학적으로 분화가 좋은 27예 중 5예(18.5%), 분화가 중등도인 51예 중 17예(33.3%), 분화가 나쁜 63예 중 44예(69.8%)에서 MIB-1 표지자수가 증가하여 조직학적으로 분화가 나쁠수록 MIB-1 표지자수가 증가한 경우가 유의하게 많았다($P<0.0001$). 또한 NPI 기준에 의해 예후가 나쁜 군에 속한 43예 중 22예(51.2%)에서, 예후가 중간인 72예 중 41예(56.8%)에서 MIB-1 표지자수가 증가한 반면 예후가 좋은 26예 중 3예(11.5%)만이 MIB-1 표지자수가 증가하여 NPI 기준에 의해 예후가 중간이거나 나쁜 군에 속한 경우에 MIB-1 표지자수 증가가 유의하게 많았다($P=0.0003$)(Table 1).

4) 병리학적 특징과 면역조직화학적 예후지수와 연관성

종양의 크기와 IHPI-1기준에 따른 예후등급과의 연관성을 보면 종양이 2.0 cm 미만인 56예 중 18예(32.1%), 2.1~5.0 cm인 70예 중 23예(32.9%), 크기가 5.1 cm 이상인 15예 중 7예(46.7%)가 IHPI-1 기준에 의하면 예후가 나쁜 군에 속하여 종양이 클수록 IHPI-1 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하는 경우가 많았으나 그 차이는 유의하지 않았다($P=0.2271$). 림프절 전이가 없는 59예 중 20예(33.9%), 전이

가 1~3개인 42예 중 12예(28.6%), 4개 이상인 40예 중 16예(40.8%)가 IHPI-1 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하여 림프절 전이 정도와 IHPI-1 기준에 의한 예후 등급의 차이는 유의하지 않았다($P=0.7077$). 조직학적 분화도가 좋은 27예 중 4예(14.8%), 분화도가 중등도인 51예 중 16예(31.4%), 분화도가 나쁜 63예 중 28예(44.4%)가 예후가 나쁜 군에 속하여 조직학적으로 분화가 나쁠수록 IHPI-1 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하는 경우가 많았으며 차이는 유의하였다($P=0.0017$). NPI 기준에 의해 예후가 좋은 26예 중 4예(15.4%), 예후가 중간인 72예 중 25예(34.7%), 예후가 나쁜 43예 중 19예(44.2%)가 IHPI-1 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하여 NPI 기준에 의한 예후판정과 IHPI-1 기준에 따른 예후판정은 통계학적으로 유의한 연관성을 보였다($P=0.0178$)(Table 2).

종양의 크기와 IHPI-2 기준에 따른 예후등급과의 연관성을 보면 종양이 2.0 cm 미만인 56예 중 15예(26.8%), 2.1~5.0 cm인 70예 중 16예(22.9%), 크기가 5.1 cm 이상인 15예 중 5예(33.3%)가 IHPI-2 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하여 종양의 크기와 IHPI-2 기준에 의한 예후 등급은 유의한 연관성을 보여주지 않았다($P=0.5148$). 림프절 전이가 없는 59예 중 14예(23.7%), 전이가 1~3개인 42예 중 11예(26.1%), 4개 이상인 40예 중 11예(27.5%)가 IHPI-2 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하여 림프절 전이가 많을수록 IHPI-2 기준에 의해 예후가 나쁜 군이 조금 많았으나 차이는 유의하지 않았다($P=0.9724$). 조직학적으로 분화가 좋은 27예 중 3예(11.1%), 분화가 중등도인 51예 중 10예(19.6%),

분화가 나쁜 63예 중 23예(36.5%)가 IHPI-2 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하여 조직학적 분화도가 낮을수록 예후가 나쁜 군이 많았으며 차이는 유의하였다($P < 0.0001$). NPI 기준에 따르면 예후가 좋은 26예 중 3예(11.5%), 예후가 중간인 72예 중 20예(27.8%), 예후가 나쁜 43예 중 13예(30.2%)가 IHPI-2 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하여 NPI에 따른 예후판정과 IHPI-2에 의한 예후판정은 통계학적으로 유의한 연관성을 보였다($P=0.0064$)(Table 2).

종양의 크기와 IHPI-3 기준에 따른 예후등급과의 연관성을 보면 종양이 2.0 cm 미만인 56예 중 6예(10.7%), 2.1~5.0 cm 인 70예 중 10예(14.3%), 크기가 5.1 cm 이상인 15예 중 5예(33.3%)가 IHPI-3 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하여 크기가 클수록 예후가 나쁜 군이 많았으나 차이는 유의하지 않았다($P=0.1690$). 림프절 전이가 없는 59예 중 4예(6.8%), 전이가 1~3개인 42예 중 6예(14.3%), 4개 이상인 40예 중 11예(27.5%)가 예후가 나쁜 군에 속하여 림프절 전이가 많을수록 IHPI-3 기준에 따르면 예후가 나쁜 군이 많았으며 차이는 유의하였다($P=0.0290$). 조직학적으로 분화가 좋은 27예 중 IHPI-3 기준에 의해 예후가 나쁜 군에 속하는 예는 없었으며, 분화가 중등도인 51예 중 8예(15.7%), 분화가 나쁜 63예 중 13예(20.6%)가 예후가 나쁜 군에 속하여 조직학적 분화도가 낮을수록 IHPI-3 기준에 따르면 예후가 나쁜 군이 많았으며 차이는 유의하였다($P=0.0017$). NPI 기준에 따르면 예후가 좋은 26예 중 1예(3.9%), 예후가 중간인 72예 중 6예(8.3%), 예후가 나쁜 43예 중 14예(32.6%)가 IHPI-3 기준에 따르면 예후가 나쁜 군에 속하여 NPI에 따른 예후판정과 IHPI-3에 의한 예후판정은 통계학적으로 유의한 연관성을 보였다($P=0.0004$)(Table 2).

고 찰

유방암 환자에서 ER 발현과 환자의 예후와 생존율 간의 연관성에 대해서는 아직 논란이 있으나 ER과 PR 발현은 유방암 환자의 치료 방향을 결정하는 데 중요하며, 예후인자로도 이용하고 있다.(2,5) ER 양성인 유방암 환자의 전체생존율이 좋다고 보고되어 있으며,(11,12) PR 음성인 경우 예후가 나쁘고(13) ER과 PR 발현이 음성인 유방암의 조직학적 분화도가 낮은 것으로 알려져 있다.(14) 유방암에서 p53 발현은 핵의 이형성과 밀접한 연관성이 있으며, 조직학적 분화도가 낮을수록 p53 발현율이 높다고 하였다.(2) 림프절 전이가 없는 유방암에서 p53 발현은 젊은 연령, 낮은 분화도, ER 및 PR 음성과 연관성을 보이므로 예후가 나쁜 것을 나타내는 독립적인 예후 인자로서 의의가 있다고 하였으며,(15,16) p53 과발현이 있는 경우 생존기간이 감소하는 것으로 알려져 있다.(17-19) Looi 등(20)의 보고를 보면 조직학적 분화가 좋은 유방암에서는 *c-erbB-2*가 발현되지 않으나 중등도 분화를 보이는 암종에서는 20.6%, 분화가 나쁜 암종

에서는 51.4%의 발현율을 보이므로 *c-erbB-2* 발현은 유방암의 생물학적 악성도가 높은 것을 나타내는 표지자라고 하였다. *c-erbB-2* 발현이 종양의 크기, 조직학적 분화도, ER과 PR 발현, Ki-67 표지지수 증가와 연관이 있다고 하며,(21) Jeziorskim 등(22)은 *c-erbB-2*와 EGFR 양성인 유방암종이 종양의 크기와 림프절 전이 유무와는 연관성이 없으나 Ki-67 표지지수가 높으므로 *c-erbB-2*, EGFR 발현과 Ki-67 발현을 함께 조사하면 유방암의 예후인자로서 가치가 있다고 보고하였다. Korkolis 등(23)의 연구에서는 *c-erbB-2* 발현이 환자의 나이, 종양의 크기, 조직학적 유형, 림프절 전이 유무, 병기, ER과 PR 발현, cathepsin D 발현 등과 연관성을 보여주지 않지만 림프절 전이가 있는 유방암 환자에서 *c-erbB-2* 발현과 p53 발현이 연관성이 있다고 보고하였다. 종양에서 증식기에 있는 세포를 의미하는 MIB-1 발현은 종양의 악성도와 밀접한 연관성을 가지고 있으며 종양의 분화가 나쁘거나 림프절 전이가 있는 경우 MIB-1 발현이 흔히 증가되어 있으며, MIB-1 발현은 ER 및 PR 발현과는 반비례하는 표지자로 알려져 있다.(2) 또한 Ki-67 발현은 세침흡인 검체나 침샘검 조직에서 유방암의 조직학적 분화도를 판단하는 기준 중의 하나인 유사분열 수를 대신할 수 있는 객관적인 인자라고 보고되었다.(24) Gonzalez-Vela 등(25)의 연구에서는 유방암종의 MIB-1 표지지수가 종양의 분화도, 크기, 림프절 전이 유무 및 p53 발현과 연관성을 보이지만 *c-erbB-2* 발현과는 유의한 연관성을 보이지 않는다고 하였다.

본 연구에서 ER 발현은 종양의 크기, 림프절 전이 정도, 조직학적 분화도나 NPI 기준에 따른 예후등급과 통계학적으로 유의한 연관성은 없었고, PR 발현 역시 종양의 크기, 림프절 전이 정도와 연관성이 없었고, 조직학적 분화도가 중등도인 경우 PR 발현율이 유의하게 높았으나 임상적 의의는 없었고, NPI 기준에 의한 예후등급과는 통계학적으로 유의한 연관성이 있었다. p53과 *c-erbB-2* 발현율은 종양이 클수록, 림프절 전이가 많을수록, 조직학적 분화도가 낮을수록 조금 높았으나 통계학적으로 차이는 유의하지 않았다. NPI 기준에 따른 예후등급과 p53 발현의 유의한 연관성은 없었으나 *c-erbB-2* 발현율이 NPI 기준에 의하여 예후가 나쁜 군에서 예후가 좋거나 중간인 군에 비해 높았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 종양의 크기와 림프절 전이 정도에 따른 MIB-1 표지지수 증가의 차이는 유의하지 않았으나 조직학적 분화도가 낮을수록 MIB-1 표지지수가 증가한 경우가 많았으며, NPI 기준에 의해 예후가 나쁜 군에 속한 경우에 MIB-1 표지지수 증가가 유의하게 많았다. 요약하여 NPI 기준에 따른 예후등급 추정이 PR과 *c-erbB-2* 발현 및 MIB-1 표지지수의 증가와 통계학적으로 유의한 연관성을 보였으며, 종양의 분화도와 MIB-1 표지지수 증가가 연관성을 나타내었다. 따라서 유방암 환자의 예후를 예측할 때 종양의 크기, 분화도, 림프절 전이 정도를 개별적으로 이용하기보다 상기 세 가지 인자를 종합적으로 평가하는

NPI를 이용하는 것이 유용할 것으로 생각되었다. 또한 종양의 크기, 분화도, 림프절 전이 정도에 따른 ER, PR, p53, *c-erbB-2* 발현과 MIB-1 표지자수 증가의 유의한 차이는 보여주지 않으므로 유방암 환자에서 상기 종양표지자를 독립적으로 예후를 판단하는 것은 유용성이 없을 것으로 생각하며 종양표지자를 종합하여 해석하는 것이 예후 판정에 도움이 될 것으로 추정되었다.

최근 Guerra 등(9)은 ER, PR, *c-erbB-2*, p53 면역조직화학적 염색 소견에 대해 ER과 PR은 양성이면 0점으로, 음성이면 1점으로 하였고, *c-erbB-2*와 p53 발현은 음성이면 0점, 양성이면 1점으로 하여 네 항목의 점수를 합하여 면역조직화학적 예후지수(IHPI)를 구하였다. IHPI가 0점 혹은 1점이면 예후가 좋은 군으로, 2점이면 예후가 중간인 군으로, 3점과 4점은 예후가 나쁜 군으로 구분하였다. IHPI에 의한 예후 판정의 유용성을 조사한 결과(9) 종양의 크기가 2 cm 미만인 환자에서 IHPI에 의한 예후판정이 가장 유용하였고, 2.1~5.0 cm 사이인 경우 중등도의 유용성이 있었으며, 5.1 cm 보다 크면 IHPI가 예후 판정에 도움이 되지 못한다고 하였다. 또한 병리조직학적 인자인 종양의 크기, 조직학적 분화도, 림프절 전이 정도와 NPI는 유방암 환자의 전체생존율 및 무질병생존기간과 통계학적으로 유의한 연관성을 보이므로 중요한 예후인자로 생각된다고 보고하였다. 생물학적 표지자인 ER, PR, *c-erbB-2*, p53 발현과 IHPI가 유방암 환자의 전체생존율과 연관성을 보이고, ER과 PR 발현과 IHPI는 무질병생존기간과 연관성을 보이므로 NPI와 IHPI를 함께 이용한다면 유방암 환자의 전체생존율 및 무질병생존기간을 예측하는 데 도움이 될 것이라고 하였다.(9)

본 연구에서 IHPI-1 기준에 따른 예후 등급과 종양의 크기, 림프절 전이 정도, 조직학적 분화도, NPI 기준에 따른 예후 등급과의 연관성을 분석한 결과 IHPI-1에 의한 예후등급은 조직학적 분화도와 NPI 기준에 따른 예후등급과 연관성이 있었으나 종양의 크기와 림프절 전이 정도와의 연관성은 없었다. 유방암의 종양표지자 중 MIB-1 표지자수는 조직학적 분화도와 NPI 기준에 의한 예후 등급과 통계학적으로 유의한 연관성을 보였으며, IHPI-1 조합에 MIB-1 표지자수를 추가하여 구한 IHPI-2 기준에 의한 예후 등급과 종양의 크기, 림프절 전이 정도, 조직학적 분화도, NPI 기준에 따른 예후 등급과의 연관성을 분석한 결과 IHPI-1과 마찬가지로 IHPI-2 기준에 의한 예후 등급은 조직학적 분화도와 NPI 기준에 의한 예후등급과 통계학적으로 유의한 연관성이 있었으며, IHPI-1 기준에 비해 통계학적 의의가 더욱 높아졌으나 종양의 크기와 림프절 전이 정도와의 연관성은 없었다.

유방암에서 ER과 PR에 대한 면역조직화학적 염색의 방법과 판단기준이 아직 표준화되어 있지 않으며, 실험실 조건에 따라 ER과 PR 발현이 차이를 보이므로 본 연구에서는 유방암의 면역조직화학적 예후지수 산정 항목에서 ER과 PR 발

현을 제외하였다. 유방암에서 *c-erbB-2*, p53 및 MIB-1 발현이 연관성을 가지고 있으며, 세 가지 중 두 가지 이상이 동시에 발현을 보이면 생물학적 악성도가 높으며 예후인자로서 의의가 증가한다는 보고들이 있다.(6-8) 따라서 본 연구에서는 ER과 PR을 제외하고 *c-erbB-2*, p53 및 MIB-1 발현으로 구성하여 IHPI-3로 정하였다. IHPI-3은 *c-erbB-2*, p53 및 MIB-1 발현이 모두 음성이거나 이 중 하나의 표지자가 양성이면(1점 이하) 예후가 좋은 군으로, 두 가지 표지자가 양성이면(2점) 예후가 중간인 군으로, 세 가지 표지자 모두 양성이면(3점 이상) 예후가 나쁜 군으로 구분하였다. IHPI-3 기준에 의한 예후 등급은 IHPI-1과 IHPI-2와 마찬가지로 조직학적 분화도와 NPI 기준에 따른 예후 등급과 통계학적으로 유의한 연관성을 보일 뿐만 아니라 림프절 전이 정도에 따라 유의한 차이를 보였다. 그러나 IHPI-3 기준에 따른 예후 등급과 종양의 크기와는 연관성이 없었다. 따라서 *c-erbB-2*와 p53 발현이 양성이고, MIB-1 표지자수가 증가한 유방암 환자는 그렇지 않은 경우에 비해 조직학적 분화도가 낮으며, 림프절 전이가 많고, 예후가 나쁜 것임을 시사하므로 *c-erbB-2*, p53, MIB-1 발현에 따라 산정한 IHPI-3 기준에 따른 예후 등급 추정이 IHPI-1이나 IHPI-2 기준에 의한 것보다 임상적으로 유용할 것으로 생각한다.

결 론

유방암 141예를 대상으로 종양의 크기, 조직학적 분화도, 액와 림프절 전이정도, NPI 기준에 따른 예후 등급과 ER, PR, *c-erbB-2*, p53 발현과 MIB-1 표지자수 및 상기 다섯 가지 지자의 조합으로 얻어진 IHPIs 기준에 의한 예후 등급과의 연관성을 조사하여 유방암 환자의 예후 추정에 가장 유용한 인자를 알아보았다. 유방암 환자의 예후를 추정할 때 종양의 크기, 림프절 전이, 조직학적 분화도를 개별적으로 해석하기보다 상기 세 가지 인자를 모두 포함하는 NPI 기준에 따른 예후 등급 추정이 유용할 것으로 생각한다. 환자의 생존율에 대한 분석이 포함되지 않았으므로 단정적으로 말하긴 어려우나 *c-erbB-2*, p53 발현과 MIB-1 표지자수로 구성된 면역조직화학적 검사 조합을 이용하여 예후를 추정하는 것이 각 표지자 단독으로 예후를 추정하는 것보다 유용할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Lester SC, Cotran RS. The breast. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia; Saunders; 1999. p.1093-120.
- 2) Tavassoli FA. General considerations. In: Tavassoli FA. Pathology of the breast, 2nd ed. Hong Kong; Appleton & Lange; 1999;p52-55.
- 3) Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham

- prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22:207-19.
- 4) Haybittle JL, Blamey RW, Elston CE, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, et al. A Prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982;45:361-6.
 - 5) Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.
 - 6) Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S, et al. Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004;6:R24-30.
 - 7) Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Kataoka A, Kinoshita J, Hachitanda Y. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:165-7.
 - 8) Sangrajrang S, Arpornwirat W, Cheirsilpa A, Thisuphakorn P, Kalalak A, Sornprom A, et al. Serum p53 antibodies in correlation to other biological parameters of breast cancer. *Cancer Detect Prev* 2003;27:182-6.
 - 9) Guerra I, Algorta J, Diaz de Otazu R, Pelayo A, Farina J. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *Mol Pathol* 2003;56:323-7.
 - 10) Kurosumi M. Significance of immunohistochemical assessment of steroid hormone receptor status for breast cancer patients. *Breast Cancer* 2003;10:97-104.
 - 11) Chevallier B, Heintzmann F, Mosseri V, Dauce JP, Bastit P, Graic Y, et al. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in operable breast cancers; results of a univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1988;62:2517-24.
 - 12) Collett K, Hartveit E, Skjaerven R. Prognostic role of estrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: Relation to age and lymph node status. *J Clin Pathol* 1996; 49:920-5.
 - 13) McGuire WL, Clark GM. The role of progesterone receptors in breast cancers. *Semin Oncol* 1985;12(suppl):12-6.
 - 14) Hilf R, Feldstein ML, Savlov ER, Gibson SL, Seneca B. The lack of relationship between estrogen receptor status and response to chemotherapy. *Cancer* 1980;46:2797-800.
 - 15) Pietilainen T, Lipponen P, Aaltomaa S, Eskelinen M, Kosma VM, Syrjänen K. Expression of p53 protein has no independent prognostic value in breast cancer. *J Pathol* 1995;177: 225-32.
 - 16) MacGrogan G, Bonichon F, de-Mascarel I, Trojani M, Durand M, Avril A, et al. Prognostic value of p53 in breast invasive ductal carcinoma: an immunohistochemical study on 942 cases. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:71-81.
 - 17) Fung CY, Fisher DE. P53: from molecular mechanism to prognosis in cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:808-11.
 - 18) Harris CC, Hollstein M. Clinical implication of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 1993;39:1319-27.
 - 19) Silvestrini R, Benini E, Daidone MG, Veneroni S, Boracchi P, Cappelletti V, et al. p53 as an independent prognostic marker in lymph node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:965-70.
 - 20) Looi LM, Cheah PL, Yap SF. Correlation between histologic grade and c-erbB2 oncoprotein overexpression in infiltrating ductal carcinoma of breast. *Malays J Pathol* 1997;19:35-9.
 - 21) Ceccarelli C, Santini D, Chieco P, Taffurelli M, Marrano D, Mancini AM. Multiple expression patterns of biopathological markers in primary invasive breast carcinoma: a useful tool for elucidating its biological behavior. *Ann Oncol* 1995;6:275-82.
 - 22) Jeziorski A, Blonski JZ, Niewiadomska H. The expression of products of oncogene c-erbB2 and EGFR and proliferating antigens Ki67 and PCNA in primary invasive ductal cancer of female breast. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:61-7.
 - 23) Korkolis D, Ardavanis A, Yotis J, Kyrouti A, Gorgoulis V, Kittas C. HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin D. *Anticancer Res* 2001;21:2207-12.
 - 24) Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. International Breast Cancer Study Group. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors-a surrogate marker? *Cancer* 2003;97:1321-31.
 - 25) Gonzalez-Vela MC, Garijo MF, Fernandez F, Val-Bernal JF. MIB1 proliferation index in breast infiltrating carcinoma: comparison with other proliferative markers and association with new biological prognostic factors. *Histol Histopathol* 2001;16:399-406.