대한외과학회지 : 제 65 권 제 3 호
Vol. 65, No. 3, September, 2003

□ 원 저 □

호르몬 수용체와 임상 병리학적 예후인자와의 관계 및 예후

계명대학교 의과대학 외과학교실

강 선 희·정 기 용·김 유 사

Correlation between Hormonal Receptor Status and Clinicopathologic Factors with Prognostic Assesment in Breast Cancer

Sun Hee Kang, M.D., **Ki-Yong Cheung,** M.D. and **You-Sah Kim,** M.D.

Purpose: The stati of estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) have been established as useful prognostic and predictive factors in the clinical management of women with breast cancer. This study was designed to correlate the presence of hormonal receptors with the established clinicopathological parameters, including age, tumor size, nodal status, stage, p53 and c-erbB-2 stati and to assess the prognostic significance of the hormonal receptors stati.
Methods: A retrospective study was conducted of all the breast cancer patients with known ER and PR stati between 1983 and 2002 at the Dongsan Medical center. The clinical features and pathological and immunohistochemistry reports were reviewed, and the ER and PR stati compared with the clinicopathological factors using independent sample T-tests, cross-tabulation, chi-square tests, and a oneway ANNOVA. A survival analysis was performed using Kaplan-Meier method and log rank tests.
Results: Of 893 patients, 443 (49.6%) and 435 (48.5%) were ER-positive and PR-positive, respectively. The ratios of the patients with ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+ and ER-ER- were 37.1, 12.5, 11.6 and 38.7%, respectively. The ER status was not related to the age, tumor size, nodal status, stage and c-erbB-2 status. The ER-negative patients had significantly more frequent overexpression p53 gene than the ER-positive patients (P=0.000). The PR status was not related to the age, nodal status, stage and c-erbB-2 status, but the average tumor size was larger in the PR-negative than the PR-positive patients (P=0.02). The PR-negative patients also had significantly more frequent overexpression p53 gene than the PR-positive patients (P=0.000). The ER-positive or PR-positive patients had a better prognosis than the ER-negative and PR-negative patients (P=0.000).
Conclusion: The hormonal receptors stati were not definitely related to the clinicopathological factors including the age, tumor size, lymph node status, stage, c-erbB-2 status, with the exception of p53 overexpression. A positive hormonal receptor status was a good prognostic factor. **(J Korean Surg Soc 2003;65:198-204)**

Key Words: Estrogen receptor, Progesterone receptor, Clinicopathologic factor, Survival
중심 단어: 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 임상병리학적 예후인자, 생존율

Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

서 론

에스트로겐 수용체(ER)와 프로게스테론 수용체(PR)는 종양 조직에서 직접적으로 측정할 수 있는 세포 내 수용체로서(*1,19,21*) 모든 유방암 환자에 있어서 약 40～50%에서 발현된다.(*6,21*) 이들은 유방암의 예후인자이며 호르몬 치료의 예측인자이다.(*15,18-21*) 그러므로 유방암을 다루는 기관에서는 다른 예후인자들, 즉 종양의 크기, 림프절의 수, 병기 등과 더불어 항상 호르몬 수용체의 발현유무를 조사하여야 한다.(*1-2,20*)

과거에는 종양의 냉동 조직에서 생화학적 방법(ligand binding assay)로 직접 호르몬 수용체를 측정하였지만, 최근에는 면역조직화학법(immunohistochemistry)의 발달로 쉽고 간편하게 호르몬 수용체를 검사할 수 있다.(*1,2,21*) 뿐만 아니라 유방암에 있어서 중요한 유전자인 c-erbB-2와 p53의 유전자 발현도 면역조직화학법으로 검사할 수 있다.(*1,2*) c-erbB-2와 p53은 유방암 환자의 약 30%에서 발현되는데 이들은 조직학적으로 악성도가 높은 경우에 더 많이 나타나고 불량한 예후를 보인다.(*20*)

책임저자 : 강선희, 대구시 중구 동산동 194번지
㊞ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-7322, Fax: 053-250-7322
E-mail: ksh388@dsmc.or.kr
접수일 : 2003년 2월 27일, 게재승인일 : 2003년 6월 23일
이 논문은 2002년 추계외과학회 구연되었음.

호르몬 수용체와 연령, 종양의 크기, 전이된 액와 림프절의 수, 병기 등의 연관성은 보고자마다 차이가 있지만 대부분의 보고에서 연관성이 없는 것으로 나타나고,(*7,19,21*) c-erbB-2와 p53의 연관성도 보고자마다 다양하다.(*11-13,23*)

이에 저자들은 단일 기관에서 비교적 장기간의 환자를 추적 조사하였기에 호르몬 수용체와 다른 예후인자와의 연관성을 알아보고 호르몬 수용체가 직접적으로 생존율에 영향을 주는지 조사하였다.

방 법

1988년부터 2002년 7월까지 본원 외과에서 유방암으로 진단된 환자 중 병리 및 면역조직학적 결과가 명확히 보존된 893명의 환자를 대상으로 하였다. 호르몬 수용체의 검사방법은 1995년 이전에는 냉동조직을 이용한 생화학적 방법으로 하였고, 1995년 이후에는 파라핀 고정 조직을 이용한 면역조직화학검사를 실시하였다. 생화학적 방법에서는 10 fmol/mg 이상을 양성(+), 10 fmol/mg 이하이면 음성(-)으로 분류하였다. 면역조직화학검사에서는 에스트로겐 수용체는 NCL-ER-6F11 (Novocastra laboratories Ltd.) 항체를 사용하였고, 프로게스테론 수용체는 NCL-PGR (Novocastra laboratories Ltd.) 항체를 사용하여 10% 이상 염색이 되면 양성(+), 염색이 되지 않거나 10% 이하 염색이면 음성(-)으로 분류하였다. p53, c-erbB-2의 발현 유무도 파라핀 고정조직을 이용한 면역조직화학법을 사용하였다. p53은 NCL-p53-DO7 (Novocastra laboratories Ltd.)를 이용하였고, c-erbB-2는 NCL-CB11 (Novocastra laboratories Ltd.)을 이용하여 10% 이상 염색 시 양성(+), 염색이 되지 않거나 10% 이하로 염색이 되면 음성(-)으로 분류하였다. 종양의 크기, 액와 림프절의 수는 병리 결과지를 근거로 하였고, p53, c-erbB-2는 면역조직화학 결과지를 이용하였다. 통계적 방법으로는 SPSS 11.0을 이용하여 Independent-Samples T test, cross tabulation, chi square test, oneway ANNOVA를 하였다. 생존율에 있어서는 2002년 12월을 기준으로 마지막 방문일에 생존유무를 확인하였으며 추적이 불분명한 환자는 전화, 우편으로 확인하였다. 0기, 4기 환자는 제외하였고 2002년에 진단받은 환자도 추적기간이 너무 짧아 제외하였다. 생존율의 분석은 Kaplan-Meier method와 log rank test를 하였다.

결 과

전체 환자의 49.6%에서 ER+을 보였으며, 48.5%에서 PR+을 보였다. ER+PR+은 37.1%, ER-PR+는 12.5%, ER+PR-는 11.6%, ER-PR-는 38.7%였다(Table 1).

Table 1. Distribution of hormonal receptor

ER+	ER-	PR+	PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-
443 (49.6%)	450 (50.4%)	435 (48.5%)	458 (51.3%)	331 (37.1%)	112 (12.5%)	104 (11.6%)	346 (38.7%)

Table 2. Relationship between hormonal receptors and other clinicopathologic factors

	ER+	ER-	p	PR+	PR-	p	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	p
Mean age (year)	48.63	48.35	NS	47.98	48.39	NS	48.42	49.06	47.01	48.82	NS
Mean tumor size (cm)	2.88	2.95	NS	2.78	3.05	0.02	2.79	3.16	2.69	3.02	NS
Mean No. of metastatic LN	3.19	3.72	NS	3.20	3.70	NS	3.07	3.17	3.38	3.94	NS
LN metastasis (-)	203 (47.7%)	223 (52.3%)	NS	209 (49.1%)	217 (50.9%)	NS	154 (36.2%)	50 (11.7%)	56 (13.1%)	166 (39.0%)	NS
LN metastasis (+)	241 (51.6%)	223 (48.4%)		225 (48.2%)	242 (51.8%)		177 (37.9%)	62 (13.3%)	48 (10.3%)	180 (38.5%)	
Stage I	106	94	NS	110	90	NS	82	22	28	68	NS
II	255	283		250	288		191	69	62	216	
III	51	51		43	59		34	14	7	47	
IV	11	9		10	10						

*NS = not significant.

Table 3. Crosstabulation between hormonal receptors and cerbB2, p53

	ER+(%)	ER-(%)	p	PR+(%)	PR-(%)	p	ER+PR+(%)	ER+PR-(%)	ER-PR+(%)	ER-PR-(%)	p
Cerb B2 +	195 (52.3)	178 (47.7)	NS	196 (52.5)	177 (47.5)	NS	152 (40.8)	42 (11.3)	44 (11.8)	135 (36.2)	NS
Cerb B2 -	114 (50.4)	112 (49.6)		112 (48.6)	114 (50.4)		86 (38.1)	28 (12.4)	26 (11.5)	86 (38.1)	
P53 +	99 (39.0)	155 (61.0)	0.000	113 (44.5)	141 (55.5)	0.000	80 (31.5)	19 (7.5)	33 (13.0)	122 (48.0)	0.000
P53 -	207 (58.6)	146 (41.4)		199 (56.4)	154 (43.6)		158 (44.8)	48 (13.6)	41 (11.6)	106 (30.0)	

*NS = not significant.

Table 4. Overall survival between ER+ and ER-

	ER+		ER-	
	5YOS* (%)	10YOS† (%)	5YOS (%)	10YOS (%)
Stage I	94.5	94.5	87.6	72.3
II	88.2	66.8	76.8	60.6
III	58.3	49.6	44.0	12.0

P = 0.000; * 5YOS = 5 years overall survival; † 10YOS = 10 years overall survival.

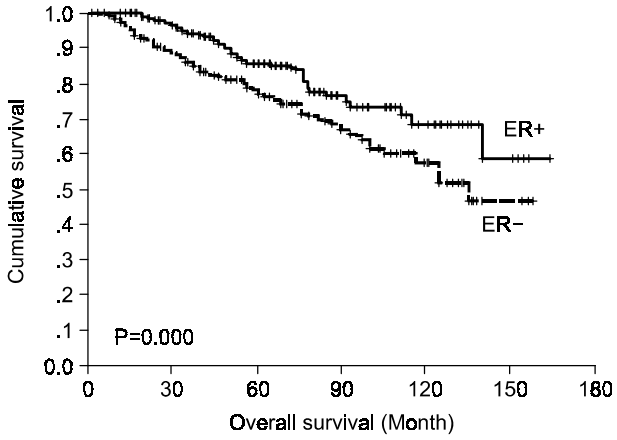

Fig. 1. Overall survival between ER+ and ER-.

1) 연령

전체 환자의 평균연령은 48.49세였다. 최하 연령은 15세이며 최고 연령은 85세였다. ER+의 평균 연령은 48.63세이며, ER-의 평균연령은 48.35세로 두 군의 차이는 없었다. PR의 경우도 양성군과 음성군의 평균 연령이 각각 47.98, 48.39세로 차이는 없었다(Table 2). ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+, ER-PR-의 각각 평균연령은 48.42, 49.06, 47.01, 48.82로 각 군별로 차이는 없었다(Table 2).

2) 종양의 크기

ER 유무와 종양의 크기는 상관성이 없으나, PR의 경우 PR-는 3.05 cm, PR+는 2.78 cm으로 PR-인 경우 종양의 크기가 더 컸다(Table 2). 그러나 ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+, ER-PR- 군들 사이에서 평균 종양의 크기는 2.79 cm, 3.16 cm, 2.69 cm, 3.02 cm으로 통계적 의미는 없었다(Table 2).

3) 액와 림프절의 전이

ER, PR 및 ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+, ER-PR- 사이에서도 전이된 액와 림프절의 수 및 전이 유무는 연관성은 없었다(Table 2).

4) 병기

ER, PR 및 ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+, ER-PR- 모두 병기와는 연관이 없었다(Table 2).

5) c-erbB-2

전체 환자의 62.3%에서 c-erbB-2 양성을 보였으며 호르몬 수용체와의 연관성은 없었다(Table 3).

6) p53

전체 환자의 41.8%에서 p53 양성이 나타났다.

ER-일 때 p53+은 61.0%, ER+일 때 p53+은 39.0%로 ER-일 때 p53의 발현율이 높았다. PR의 경우도 PR+ 경우보다 PR-일 때 양성률이 55.5%로 더 높았다(Table 3). ER+PR+은 31.5%, ER+PR-은 7.5%, ER-PR+은 13.0%, ER-PR-은 48.0% 양성을 보여 양쪽 다 음성이면 p53의 발현율이 높았다(Table 3).

7) 생존율

0기, 4기 환자 및 2002년에 진단 받은 환자를 제외한 782명 중 생존확인이 가능했던 환 726명이었으며 평균 추적기간은 123개월이었다. 5년 생존율은 79.2%이며 10년 생존율은 59.7%였다. ER+의 5년 및 10년 생존율은 84.9%, 68.53%이며 ER-의 5년 및 10년 생존율은 74.0%, 52.3%로 ER+인 경우 평균 생존율이 더 좋았다(Fig. 1). 이들을 생존율에 가

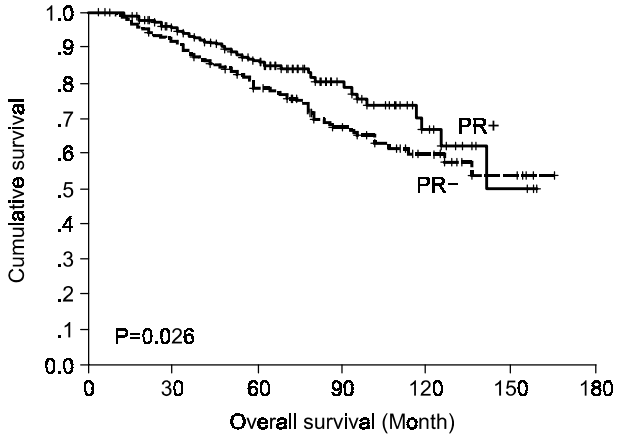

Fig. 2. Overall survival between PR+ and PR-.

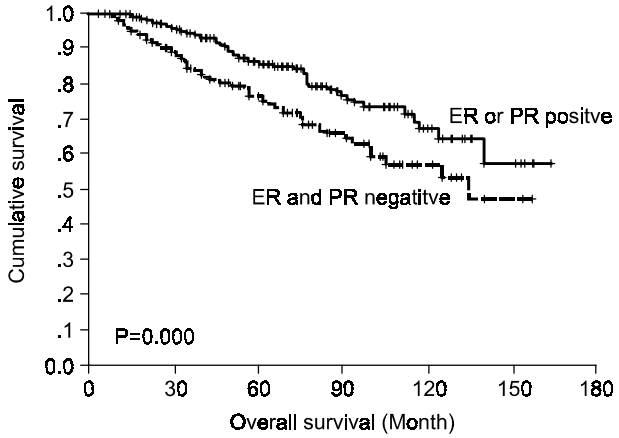

Fig. 3. Overall survival between combined hormonal receptor status.

장 영향을 주는 병기로 제한하였을 때 1기, 2기 3기 모두 ER+ 환자의 생존율이 더 좋았다(Table 4). 또, PR의 경우도 PR+ 환자의 5년 및 10년 생존율이 83.3%, 61.9%, PR- 환자의 5년 및 10년 생존율은 75.4%, 57.0%로 PR+군이 더 좋았고(Fig. 2), 병기별로 나누어 분석하여도 PR+ 환자의 생존율이 더 좋았다(Table 5). 이들을 ER 또는 PR이 양성인 군, 즉 ER+PR+ ER+PR-, ER-PR+ 환자 군과 두 수용체가 모두 음성인 환자군을 비교하였을 때 호르몬 수용체가 있는 군에서 예후가 더 좋았으며(Fig. 3), 병기별로 분석하여도 호르몬 수용체가 있는 군에서 생존율이 더 좋았다(Table 6).

고 찰

유방 조직에는 스테로이드 호르몬에 대한 수용체가 있는데 대표적인 것이 에스트로겐수용체(ER)와 프로게스테론에 대한 수용체(PR)이다. Raji 등(*3*)은 ER, PR이 양성 유방

Table 5. Overall survival between PR+ and PR-

	PR+		PR-	
	5YOS* (%)	10YOS† (%)	5YOS (%)	10YOS (%)
Stage I	93.5	93.5	89.0	73.5
II	85.2	62.0	79.3	61.9
III	60.9	37.2	42.3	25.6

P = 0.026; *5YOS = 5 years overall survival; † 10YOS = 10 years overall survival.

Table 6. Overall survival between combined hormonal receptor status

	ER or PR positive		ER and PR negative	
	5YOS* (%)	10YOS† (%)	5YOS (%)	10YOS (%)
Stage I	93.2	93.2	88.5	68.9
II	86.7	64.6	74.9	60.5
III	60.6	39.7	37.3	17.4

P = 0.000; *5YOS = 5 years overall survival; † 10YOS = 10 years overall survival.

질환에서도 발견되는데 섬유선종의 경우 29%에서 ER+, 41%에서 PR+이 나타난다고 보고하였다.

유방암에 있어서 ER, PR은 보조적 호르몬 치료(adjuvant endocrine therapy)의 예측인자로서 중요하기 때문에 호르몬 수용체의 검사는 유방암치료센터에서는 항상 이루어진다.(*1,2,20*)

호르몬 수용체의 측정 방법은 크게 생화학적 방법과 면역조직화학법이 있다.(*2*) 본원에서는 과거 1995년 이전에는 냉동조직을 이용하여 생화학적 방법을 사용하여 10 fmol/mg을 기준으로 그 이상이 되면 양성으로 정의하였다. 1995년부터는 단일 항체를 이용한 면역조직화법을 이용하였는데 이 때는 10% 이상 염색이 되면 양성으로 정의하고 그 이하로 염색되거나 염색이 되지 않는 경우를 음성으로 정의하였다. 이러한 방법에 있어서 Jorn와 Susan 등(*22*)은 신선한 조직을 이용한 생화학적 방법이 가장 민감도가 높고, 파라핀 고정조직을 이용한 면역조직화학방법이 신선조직을 이용한 면역조직화학법 보다 민감도가 낮기 때문에 ER의 측정은 신선조직을 이용한 방법이 우선이 되어야 한다고 주장하였다. 그러나 최근에는 면역조직화학방법과 생화학적 방법의 일치율이 ER인 경우는 87~93%, PR인 경우는 73~78%로 보고하고,(*19*) Barnes와 Harris 등(*4*)은 두 방법의 일치율을 81%로 보고하여 면역조직화학법에 근거한 호르몬 수용체의 측정이 유방암의 예후인자 및 호르몬 치료의

예측인자로 충분히 작용할 수 있다고 주장하였다. Jennet과 Gary 등(*5*)은 면역조직화학법이 생화학적 방법보다 더 쉽고, 안전하고, 비용이 적고, 호르몬 치료의 반응률을 예측하는 데도 더 좋거나 같다고 보고하였다.

본 연구에서는 893명의 환자에서 ER 양성을 보인 환자는 447명으로 49.7%이며, PR 양성을 보인 환자는 434명으로 48.6%였다. ER+PR+는 331명(37.1%), ER+PR-는 112명(12.5%) ER-PR+는 104명(11.6%) ER-PR-는 346명(38.7%)였다. Gerhard와 Tanja 등(*10*)은 1162명의 환자를 후향적으로 분석하였는데 ER+가 61%, ER-가 36%, PR+가 72%, PR-가 28%로 나타났다. Susan과 Josee 등(*16*)은 13,239명의 유방암 환자를 대상으로 호르몬 수용체를 분석한 결과 ER+PR+는 58.8%, ER+PR-는 14.6%, ER-PR+는 6.0%, ER-PR-는 21.0%로 나타났다. 이들은 또 Hispanic white, non Hispanic white, black의 인종 간 차이를 비교하였는데 Hispanic white과 non Hispanic white 사이에는 호르몬 수용체 분포에 차이가 없었으나 black에 있어서 ER+PR+는 44.0%, ER+PR-는 14.0%, ER-PR+는 7.0%, ER-PR-는 35.0%로 ER-PR-의 비율이 평균보다 높았다. Sue는(*6*) 호르몬 수용체와 인종 간의 차이를 연구하였는데 Caucasian과 African-American을 비교했을 때 Caucasian의 경우 ER+가 77.4%였으며, African-American일 경우 60.6%로 보고하였다. PR의 경우는 Caucasian에서 PR+가 68.0%, African-American에서 PR+가 53.8%로 보고하였다. 즉 Caucasian에서 호르몬 수용체의 발현율이 더 높았다. 한편 ER+PR+인 경우는 Caucasian의 경우 64.2%, AfricanAmerican일 경우 48.0%이며 ER+PR-가 각각 13.2%, 12.5%였고, ER-PR+가 3.8%, 5.8%, ER-PR-가 18.9%, 33.7%로 양쪽 호르몬 수용체가 모두 다 양성일 경우는 Caucasian이 많았고, 모두 음성인 경우는 African-American이 더 많았다.

호르몬 수용체와 연령의 관계는 연령이 많을수록 ER+, PR+이 더 높다고 하였으나(*7,16*) 본 연구에서는 호르몬 수용체의 유무와 연령의 차이는 없었다.

종양의 크기는 많은 연구에서 호르몬 수용체와 관계가 없다고 보고하고 있으나(*4,19,20*) 본 연구에서는 ER은 상관성이 없으나 PR은 PR-가 3.04 cm, PR+는 2.78 cm로 PR-경우에 종양의 크기가 더 컸다.

액와 림프절의 전이, 병기와는 호르몬 수용체는 여러 보고에서 연관이 없음을 증명하였다.(*4,7,19*) 본 연구에서도 액와 림프절의 전이와 병기 모두 호르몬 수용체의 상태와는 연관이 없었다.

c-erbB-2 유전자는 proto-oncogene으로 침윤성 유방암 환자의 1/3에서 양성을 보이며, 상피내암의 경우 약 2/3에서 양성을 보인다.(*20*) McCann과 Dervan 등(*23*)은 314명의 유방암 환자를 면역조직화학법으로 검사한 결과 침윤성 유방암의 경우 17%에서 양성, 상피내암인 경우는 13%에서 양성을 보였다. 연령, 종양의 크기, 림프절 전이, 호르몬 수용체와의 연관성은 없었으나, 종양의 조직학적 등급이 높을수록 c-erbB2의 양성률이 높았다. 이들은 또 c-erbB-2 과발현이 생존율에 영향을 주는 독립적인 인자라고 주장하였지만, p53의 연구들에서와 마찬가지로 아직은 논란이 많다.(*1,2*) Winstanley와 Cooke 등(*12*)은 465명의 1기, 2기 유방암의 파라핀 고정 조직에서 면역조직화학법으로 c-erbB-2 과발현을 검사하여 약 22% 환자에서 양성률을 보고하고 호르몬 수용체와 종양의 크기, 임파절 전이 유무 등의 임상적 인자와는 연관성이 없음을 보여주었다. Horniguchi와 Iino 등(*13*)은 110명의 파라핀 고정 조직으로 면역조직화학법을 이용하여 c-erbB-2 과발현을 검사한 결과 약 20% 양성률을 보였으며 이들은 ER 유무와는 연관이 없음을 보고하였다. Atul과 Gary 등(*11*)은 c-erbB-2 유전자 단백질의 발현을 Western blot을 사용하여 측정한 결과 ER- 또는 PR- 환자에서 c-erbB-2 발현율이 의미있게 높았다. 본원에서는 p53과 같이 면역조직화학법으로 1994년부터 시작하여 총 599명의 환자 중 373명, 즉 62.3%가 c-erbB-2양성을 보였으며 호르몬 수용체와의 연관성은 없었다. 양성률에 있어서 외국의 다른 보고와 차이가 많이 나는데, 본원에서 병리학자들의 주관적인 결과에 의존하여, 초기에는 명확한 양성의 기준이 없었기 때문이라 생각된다. 현재는 세포막 염색이 완전히 되는 세포가 10% 이상이면 양성으로 하고 불완전한 세포막 염색 또는 세포질의 염색은 음성으로 구분한다.

p53 유전자는 17번 염색체의 단완에 존재하며, 유방암 환자의 약 1/3에서 발견된다.(*20*) p53은 종양의 분화도, 임상적 악성도와 관계가 있다.(*20,24*) 그러나 유방암에 있어서 p53 유전자의 발현 유무가 예후인자로서의 역할에 대해서는 논란이 많다.(*1,9,15*) Nicole과 Marie-Pierre 등은 cDNA sequencing으로 p53 유전자의 돌연변이를 발견하여 이것이 생존율의 독립적 요인이라고 주장하였으나,(*17*) 현재 면역조직화학검사법으로 p53 유전자 발현을 검사하였을 때 양성률을 결정하는 데 있어서 보고자마다 0% 이상에서 20% 이상까지 다양하여,(*8*) 아직은 독립적인 예후인자로 보기는 어렵다.(*1,2,8*) p53과 호르몬 수용체의 연구에서는 ER-, PR-의 경우에 p53의 발현율이 높다고 보고하였다.(*8,9,24*) 본원의 연구에서도 ER- 또는 PR-, ER-PR-의 경우 p53의 발현율이 높았다.

예후인자로서의 호르몬 수용체는 이미 1982년 Crowe, 1988년 Fisher 등이 호르몬 수용체가 있는 환자들은 무병생존율(disease free survival)과 전체 생존율(overall survival)이 더 좋으므로, 호르몬 수용체가 환자의 예후를 예측하는 데 도움이 된다고 하였다.(*15*) 생존율에 있어서 Sue은(*6*) Caucasian에서 ER+보다 ER-에서 비교위험도(relative risk)가 1.69, PR+보다 PR-의 비교위험도가 1.36으로 호르몬 수용체가 음성일 경우 생존율이 유의하게 더 나빴다. Gerhard와 Tanja 등(*10*)은 ER- 환자들은 모든 추적기간 동안 생존율이나 재발률은 ER+보다 1.67배로 더 많았으나 수

술 후 5년 이후부터 추적한 기간 동안은 오히려 ER- 환자가 더 생존율과 재발률이 좋았다. 그러나 PR의 경우에는 생존율과 재발률에 아무런 영향을 주지 않았다. 이 연구에서는 ER+의 의미는 세포 분화도(cell differentiation) 측면에서는 좋은 표시자이나 예후인자로서는 의미는 감소함을 보여주었다. ER, PR이 가지는 예후인자의 중요성은 환자의 추적관찰 시간이 오래될수록 퇴색되는데 이는 호르몬 수용체는 종양 세포의 분화도(differentiation)를 나타내는 것이지, 전이의 가능성(metastatic potential)을 예측할 수 있는 것은 아니라는 이유이다.(*19,21*)

본 연구에서는 평균 추적기간은 123개월, 약 10년으로 비교적 긴 추적기간이다.

ER+ 군이 ER- 군에 비해, 또는 PR+ 군이 PR- 군에 비해서 5년 및 10년 생존율이 좋았으며, 두 호르몬 수용체 중 한 개라도 양성인 군이 두 개 다 음성인 환자보다 5년 및 10년 생존율이 모두 좋았다. 이들을 병기별로 나누어 분석하여도 호르몬 수용체가 양성인 경우가 더 생존율이 우수하였다.

이러한 점으로 미루어 호르몬 수용체는 연령, 종양의 크기, 전이된 액와 임파절의 수, 병기 등과는 연관이 없으며, p53음성일 때 더 많이 발현된다. c-erbB-2는 본 연구에서 양성의 경우가 너무 많아서 이들의 재검이 이루어진 후 연구를 하여야 할 것이다.

결 론

유방암에서의 호르몬 수용체는 최근에 와서는 대부분 면역조직화학법으로 검사할 수 있다.

본 연구에서 ER+는 약 49.6%에서 나타나고 PR+는 48.7%에서 나타났다. ER+PR+는 37.1%, ER+PR-는 12.5%, ER-PR+는 11.6%, ER-PR-는 38.7%였다. ER은 종양의 크기, 액와 임파절 전이 유무 및 전이된 액와 림프절의 수, 병기, c-erbB-2 등과는 연관성이 없었으나 p53 양성률은 ER-환자에서 더 높았다. PR은 PR-일 때 종양의 크기가 더 컸으나, 액와 림프절의 전이 유무 및 전이된 액와 림프절의 수, 병기, c-erbB-2와의 연관성은 없었으며 p53 양성률은 PR-일 때 더 높았다. ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+, ER-PR- 군들과의 비교에서도 특별한 연관성은 없었으며 다만, ER-PR- 군에서 p53의 발현율이 높았다. 본 연구에서 생존분석에 포함된 환자의 평균 추적기간은 123개월이었으며 두 호르몬 수용체 중 한 개라도 양성인 군에 비해서 양쪽이 다 음성인 경우에 생존율이 유의하게 나빴다.

REFERENCES

1) American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1996;14:2843-7.
2) Robert CB Jr., Peter R, Daniel FH, Susan B, Herbert F Jr., John MJ, et al. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol 2001;19:1865-78.
3) Raji HM, David JL, Erhard H. ER and PR in humane breast cancer: correlation with histoligic subtype and degree of differentiation. Cancer 1986;58:1076-81.
4) Barens DM, Harris WH, Simith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessement of staining and dorrelation with clinical outcome of breast cancer patients. Br J Cancer 1996;74:1445-51.
5) Jennnet MH, Gary MC, C. Kent O, D. Craig A. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand bindings assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:1474-81.
6) Sue AJ. Hormone receptors in breast cancer: racial difference in distribution and survival. Breast Canc Res Treat 2002;73:45-59.
7) Avima MR, Flora L, Yochanan W, Abraham G, Esther A, Angela C. ER and PR in humane breast cancer patients: epidemiologic characteristics and survival differences. Cancer 1989;64:196-202.
8) Maira C, Mark WT, Roy AJ, Cindy LVJ, Willian DD, Fritz FP. p53 gene mutation and steroid receptor status in breast cancer: clinicopathologic correlations and prognostic assessment. Cancer 1994;73:2147-2156.
9) Jeffery RM, Peter AJ, Katherine W, Donald B, Nicholas B, Billie Jo MK, et al. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. Ann Surg 1994;219:332-41.
10) Gerhard G, Tanja F, Norbert L, Wolfram J. Tumor size, axillary lymphnode status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5years after surgery. Breast Canc Res Treat 2002;75:167-73.
11) Atul KT, Gary MC, Gary CC, Axel U, William LM. HER-2/neu Oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol 1989;l7:1120-1128.
12) Winstanley J, Cooke T, Murray G.D, Platt-Higgins A, George W.D, Holt S, et al. The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. Br J Cancer 1991;63;447-50.
13) Horigucchi J, Iino Y, Takei H, Yokoe T, Ishida T, Morishita Y. Immunohistochemical study on the expression of c-erbB-2 oncoprotein in breast cancer. Oncol 1994;51:47-51.
14) lrene LA, Shelley BB, Martin EB, Donald S, Carmen M, Saul S, et al. neu/erbB-2 Amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. J Clin Oncol 1998;6:1340-49.

15) Attiqa NM, Nadeem QM, Georges V, S. Eva S. Prognostic Factors in Node negative breast cancer. Ann Surg 2002;235: 10-26.
16) Susan MG, Josee D, Peter G, Susan C, David PW. Hormone receptor status of breast tumors in Black, Hispanic, and non-Hispanic white women. An analysis of 13,239 cases. Cancer 1996;77:1465-71.
17) Nicole F, Marie-Pierre P, Isabelle T, Anne-Christelle G, Nadine P, Herve M, et al. Prognostic value of p53 Gene mutations in a large series of node-negative breast cancer patients. Cancer Res 1988;58:1451-55.
18) J. Dirk Iglehart, Carolyn M. Kaelin. Diseases of the breast. In: Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 16th ed. W.B. Saunders; 2001. p.555-90.
19) Jay RH, Marc EL, Monica M. Diseases of the breast. 2nd ed, Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
20) Gianni B, Gabriel NH, A Massimo G. Textbook of Breast cancer, A clinical guide to therapy, 2nd ed. Martin Dunitz; 2001.
21) Robert BD, Marc EL. Cancer of the breast. In: Cancer, Principle and Practice of Oncology, 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins;2001. p.1633-51.
22) Jorn A, Susan MT, Willian JK, Carsten R, Ib C, Birgitte BR, et al. The prognositc value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid binding assays. Eur J Cancer 1990;26: 442-9.
23) McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BM, et al. Prognositc significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. Cancer Res 1991;51:3296-303.
24) Ostrowski JL, Sawan A, Henry L, Wright C, Henry JA, Hennessy C, et al. p53 expression in human breast caner related to survival and prognostic factors: immunohistochemical study. J Pathol 1991;164;75-81.
25) Tervahauta A. Eskelinen M. Syrjanen S, Lipponen P, Pajarinen P, Syrjanen K. Immuohistochemical determination of c-erbB-2 oncoprotein expression in female breast cancer and its prognostic significance. Anticanc Res 1991;11:1677-81.