대한외과학회지 : 제 64 권 제 6 호
Vol. 64, No. 6, June, 2003

□ 원 저 □

조직병리학적 분류에 따른 침윤성 유관상피암의 임상양상

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 외과, [1]해부병리과

조백현 · 허민희 · 이해경 · 강성수 · 이성공 · 전이경[1] · 김의정[1] · 김혜선[1] · 홍성란[1] · 김희숙[1] · 이지현

Clinical Features of Invasive Ductal Carcinoma According to Histopathologic Classification

Baik-Hyeon Jo, M.D., **Min Hee Hur,** M.D., **Hae Kyung Lee,** M.D., **Sung Soo Kang,** M.D., **Sung Kong Lee,** M.D., **Yi Kyeong Chun,** M.D.[1], **Yee Jung Kim,** M.D.[1], **Hye Sun Kim,** M.D.[1], **Sung Ran Hong,** M.D.[1], **Hy Sook Kim,** M.D.[1] and **Jee Hyun Lee,** M.D.

Purpose: Of the hypothetical models of the carcinogenesis of breast cancer, the horizontal progression is most acceptable at the present time. According to the hypothesis, there are genetically different pathways among pure invasive ductal carcinoma (IDC), non-high grade IDC with ductal carcinoma in situ (DCIS), and high grade IDC with DCIS. The purpose of this study is to determine if there is any heterogeneity in biological behavior among these three categories.

Methods: With reversed Black nuclear grade (RBNG) in IDC component and the association of DCIS, we divided 184 breast cancer patients, who had underwent curative operations, into three groups. The patients with pure IDC were included in Group 1, non-high grade (RBNG 1 and 2) IDC with DCIS in Group 2, and high grade (RBNG 3) IDC with DCIS in Group 3. And we retrospectively analyzed and compared three groups with mean age, menopausal status, T stage, N stage, the expression rate of ER, PR, p53, and c-erbB-2, and cumulative metastasis-free survival.

Results: The percentage of the postmenopausal patients was significantly smaller in Group 3 (14.0%, P=0.025) than Group 1 and 2 (36.1% and 30.6%). There were significantly higher expression rates of ER and PR in Group 2 with 78.3% and 68.3%, respectively (P=0.000 and P=0.030). The 5-year metastasis- free survival rate were 70.4% in Group 1, 85.2% in Group 3, and 87.5% in Group 2. The Log Rank test in Kaplan-Meier cumulative survival curve showed the statistically significant differences among three groups (P=0.041).

Conclusion: We can say that there would be clinical heterogeneity among three groups classified by histopathologic findings. To apply this classification to the multi-disciplinary therapeutic modality of breast cancer, further study using a new biologic marker, which is associated with invasiveness and metastagenicity and can discrminate the three categories of breast cancers in any kind of specimen biopised preoperatively, is needed. **(J Korean Surg Soc 2003; 64:451-458)**

Key Words: Invasive ductal carcinoma, Horizontal progression, Heterogeneity, RBNG

중심 단어: 침윤성 유관상피암, 횡적 진행설, 이질성, RBNG

Departments of General Surgery and [1]Anatomic Pathology, Samsung Cheil Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

서 론

1957년 Black과 Speer(*1*)는 서로 다른 42종의 암 1,829건에 대한 임상 분석에서 유방암이 다른 암과는 달리 같은 유방암 내에서도 특성을 달리하는 이질적인 여러 부류의 존재 가능성을 시사하였다. 1962년 Bloom 등(*2*)의 치료하지 않은 유방암 환자들의 자연 경과에 대한 보고와 2000년 Heiman과 Hellman(*3*)이 전신요법 없이 근치적 유방절제술만 시행한 예에서의 치유성적 보고는 유방암의 이질성을 보여준 임상적인 근거가 되었다. 또한 최근의 보고에서 15~25%의 1기 유방암 환자는 궁극적으로 원격전이를 경험하게 된다고 하였는데,(*3*) 이것은 비록 발견 당시의 상태는 비슷하지만 궁극적인 치유결과가 크게 다른 이질적인 부류의 유방암들이 같은 병기 내에 함께 존재함을 의미한다.

현재까지 치유경과를 결정하는 예후인자는 종양의 크기, 림프계 전이 여부와 정도, 그리고 암의 조직학적 등급 등이 가장 널리 인정되고 있다.(*4*) 그러나 앞의 두 가지 요소는

책임저자 : 조백현, 서울시 강서구 내발산동 701-4
㉾ 157-280, 강서 미즈메디병원 외과
Tel: 02-2007-1440, Fax: 02-2007-1249
E-mail: drjo514@yahoo.co.kr
접수일 : 2002년 12월 11일, 게재승인일 : 2003년 3월 15일
본 논문은 제54차 외과 추계학술대회 포스터 구연 논문임.

시간적으로 연속적인 임상양상이므로 동일 병기에 포함된 서로 다른 생물학적 특성을 가진 암종들 사이에서 치료결과를 예측하는 데 오히려 혼란을 초래할 뿐 좋은 지표가 되지는 못한다. 그 이유는 첫째, 유방암의 이질성은 각 유방암의 발생초기에 이미 결정된다는 연구결과가 있으며,(5) 둘째, screen mammography의 확대와 진단기법의 발달로 발견 시 1, 2기 암의 비율이 80% 내외를 차지한다는 국내외 보고가 있고, 앞으로 더욱 그 비율이 늘어날 것이라는 데 있다.(6-8) 이에 따라 종양의 크기와 림프계 양상은 예후인자로서 그 가치가 점차 상실될 것이다. 그러므로 발생과정에서 결정되는 유방암의 이질성이 각 환자의 전체적인 예후에 가장 영향을 미칠 것이라고 인식하고, 이를 근거로 유방암을 분류하는 것이 유방암의 이질성을 연구하는 데 중요한 기점이 될 수 있다.

일반적인 상피암의 발생기전은 정상세포로부터 암까지의 진행이 연속적인 단계를 거쳐 진행된다는 종적 진행설(vertical progression)이 유력하다.(9) 유방암의 경우에도 비정형성 유관 증식증(atypical ductal hyperplasia, ADH)에서 유관 상피내암(ductal carcinoma in situ, DCIS)으로, 다시 침윤성 유관상피암(invasive ductal carcinoma, IDC)으로 진행되는 일련의 과정을 거친다는 주장이 받아들여지고 있다.(10) 그러나 유방암이 침윤성을 획득하는 과정은 다른 암들과는 다른 양상을 보인다는 의견이 있다.(11-14) 정상세포나 ADH에서 DCIS로 진행되는 과정에서의 유전적 변화가 암세포의 분화도가 좋은 비고등급(non-high grade)의 DCIS와 분화도가 나쁜 고등급(high grade)의 DCIS에서 다르며, 침윤성을 획득하는 과정을 거치면서 그와 각기 동일한 분화도의 IDC로 진행된다는 횡적 진행설(horizontal progression)이 유전학적 검사를 토대로 한 연구로 인해 인정되고 있다(Fig. 1).(15)

한편, 보고에 따라서 다르지만 전체 IDC 중 약 20~40%는 DCIS가 없는 순수한 IDC로 보고되고 있다.(16,17) 이러한 경우는 어떤 특정한 계열(clone)의 세포에서는 유전학적 변화가 짧은 시간에 집약되어 DCIS 단계를 거치치 않고 바로 IDC로 진행된 것이라는 주장이 있다.(18)

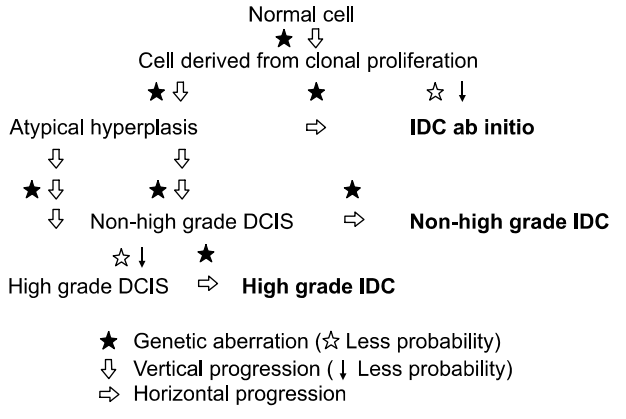

Fig. 1. Hypothetical model of the carcinogenesis of IDC.

저자들은 IDC의 횡적 발생기전을 근거로 IDC를 조직학적 등급과 DCIS 병존여부에 따른 3가지 분류로 나누고 그 임상양상을 비교하여, 이 세 군 사이에 예후에 영향을 미치는 생물학적 이질성의 존재여부를 조사하기로 하였다.

방 법

1) 대상

1996년 1월부터 1997년 7월까지 외과에서 침윤성 유방암으로 근치적 수술(BCT 받은 환자 포함)을 시행받은 211예 중, special type 11예, 항암요법을 거부한 환자 3예, 반대편 유방암으로 수술 받은 과거력이 있는 2예, 부분절제 후 절제연이 양성이었으나 추가로 절제하지 않고 방사선 치료만 한 1예 등 예후에 영향을 미칠 가능성이 있는 17예를 제외한 184예를 대상으로 하였다.

환자는 DCIS의 병존여부와 IDC의 종양조직의 분화도에 따라서 세 군으로 분류하였으며, 종양조직의 분화도는 RBNG를 채택하였다.(19) 핵의 모양과 크기, 염색체의 불규칙성과 핵소체의 유무, 핵분열에 따라 핵의 다형성을 3등급으로 분류하여, 가장 다형성이 심한 것을 핵등급 3, 중간을 핵등급 2, 약한 것을 핵등급 1로 분류하였다. 1군은 DCIS가 없는 순수한 IDC환자 72명, 2군은 DCIS와 병존하며 비고등급(핵등급 1, 2)의 소견을 보인 IDC환자 62명 , 3군은 DCIS와 병존하며 고등급(핵등급 3) 소견을 보인 IDC 환자 50명으로 정의하였다.

2) 조사방법

환자의 임상정보는 의무기록을 토대로 하였으며, 추적기간의 시점은 수술이 시행된 날로 하였다. 의무기록에 의한 추적에서 누락된 환자에 대해서는 동일한 설문지를 사용하여 전화 설문을 시행하였다.

환자의 평균연령, 폐경 상태, 종양의 크기, 림프계의 침범양상, 에스트로젠 수용체(ER)와 프로제스테론 수용체(PR)의 발현율, p53와 c-erbB-2의 과발현율, Kaplan-Meier cumulative survival curve에 의한 5년 무원격전이 생존율 등을 비교하였다.

종양의 크기는 IDC의 가장 큰 단면에서 가장 큰 지름을 선택하였으며, 다발성인 경우에는 가장 큰 IDC의 크기를 채택하였다. 2002년 개정된 AJCC 병기 기준에 따라서 T병기를 적용하여 T1, T2, T3, T4로 분류하였다.(20)

림프계의 침범 양상은 AJCC 병기 분류 기준에 의하여, 침범된 림프절의 수에 따라서 N1 (1개에서 3개), N2 (4개에서 9개), N3 (10개 이상)로 분류하였다.

(1) ER, PR, p53, c-erbB-2에 대한 면역조직화학염색: 10% 중성완충 포르말린에 고정한 후 제작한 파라핀 포매

조직을 4㎛의 두께로 박절하여 xylene으로 2회 탈파라핀하고 100%, 93%, 80% 에탄올로 처리한 후 증류수로 함수시켰다. 함수 시킨 절편을 전자레인지를 사용하여 구연산 버퍼 pH 6.0에 15분간 처리한 후 3% 과산화수소수로 내인성 과산화효소의 작용을 억제시켰다. 트리스 완충용액으로 수세한 다음 1차 항체로 ER (monclonal antibody 1D5, DAKO, Denmark), PR (monoclonal antibody 1A6, DAKO, CA USA), p53 (monoclonal antibody DO-7, DAKO Denmark), c-erbB-2 (polyclonal antibody DAKO, Denmark)를 이용하여 실온에서 1시간 동안 반응한 후 트리스 완충용액으로 수세하였다. Biotin과 결합된 2차 항체에 3분간 3회 반응시키고 다시 트리스 완충용액으로 수세하고 streptavidin과 peroxidase가 결합된 용액에 15분간 처리하였다. 3-amino-ethyl carbamazol (AEC)로 발색한 다음 헤마톡실린으로 대조염색하고 봉입하였다.

한 명의 병리 의사가 판정하였으며, ER, PR, p53단백은 전체 종양세포의 핵 중 5% 이상 염색된 경우를 양성으로 정의하였다. c-erbB-2는 종양세포의 세포막에 염색되는 정도를 양, 중간, 강으로 분류된 대조염색과 비교하여, 종양세포막 전체에 강 정도로 염색되는 경우 양성으로 판정하였다.

(2) 통계처리: 환자의 평균연령은 Anova test를 이용하여 각 군을 비교하였으며, 폐경 상태, T 병기, N 병기, 그리고 생물학적 표지자에 대한 비교는 Pearson-Chi square를 이용하여 각 군 간에 차이를 분석을 하였다. 무원격전이 생존율에 관한 통계적 검정은 Kaplan-Meier 누적 생존율 곡선에서 Log-Rank test를 이용하여 각 군, 폐경상태, T병기, N병기, ER, PR, p53, c-erbB-2 발현율 등이 생존에 미치는 영향을 검정하였다. 이 중 의미 있게 생존율에 영향을 미친 요인을 계층화하여 각 군이 무원격전이 생존에 미치는 영향을 검증하였다. 모든 검증에서 P-value가 0.05 미만일 때 통계적인 유의성을 판정하였다.

Table 1-1. Age

Group (N)	Mean age (years, range)	P-value*
1 (72)	48.1 (24～72)	
2 (62)	47.0 (29～70)	0.657
3 (50)	46.5 (24～76)	
Total (184)	47.3 (24～76)	

*By Anova test, statistical significance, P＜0.05.

Table 1-2. Menopausal status

Group (N)	Menopausal status		P-value*
	Menopause (%)	Premenopause (%)	
1 (72)	26 (36.1)	46 (63.9)	
2 (62)	19 (30.6)	43 (69.4)	0.025
3 (50)	7 (14.0)	43 (86.0)	
Total (184)	52 (28.3)	132 (71.7)	

*By Pearson Chi-Square = statistical significance, P＜0.05.

결 과

1) 환자의 평균연령 및 폐경 상태

환자의 평균연령은 전체 환자에서 47.3세였으며, 1군이 48.1세, 2군이 47.0세, 3군이 46.5세로 세 군 사이에 차이는 없었다(Table 1-1). 전체 환자에서 폐경 환자의 비율은 28.3%였으며(Table 1-2), 1, 2, 3군에서 각각 36.5%, 30.6%, 14.0%로 1군에서 의미 있게 높았다(P=0.025).

2) 종양의 크기

세 군 간에 T 병기의 분포를 비교한 결과 의미있는 차이는 없었다(Table 2).

3) 국소 림프계 침범양상

세 군 사이에 N 병기의 분포를 비교한 결과 의미 있는 차이는 없었다(Table 3).

4) 생물학적 표지자

전체 환자에서 ER, PR, p53, c-erbB-2의 양성율은 각각 56.5%, 54.8%, 40.2%, 59.2%였다. ER은 1, 2, 3군에서 각각 44.3%, 78.3%, 46.8%의 양성율로 2군에서 가장 높게 발현되었으며(P=0.000), PR은 1, 2, 3군에서 각각 50.0%, 68.3%, 44.7%의 환자에서 양성을 보였으며 2군에서 가장 높은 발현율을 보였다(P=0.030). p53은 1, 2, 3군에서 각각 40.6%,

Table 2. T stage (AJCC)

Group (N)	T stage				P-value*
	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	
1 (72)	38 (52.8)	2 (38.8)	3 (4.2)	3 (4.2)	
2 (62)	38 (61.4)	22 (35.4)	1 (1.6)	1 (1.6)	0.711
3 (50)	31 (62.0)	15 (30.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	
Total (184)	107 (58.2)	65 (35.3)	5 (2.7)	7 (3.8)	

*By Pearson Chi-Square = statistical significance, P＜0.05.
Six cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.36.

32.8%, 48.9%였으며, c-erbB-2는 1, 2, 3군에서 각각 52.2%, 58.6%, 70.2%로 두 표지자 모두 3군에서 가장 높은 발현율을 보였으나 통계학적 의미는 없었다(Table 4).

Table 3. N stage (AJCC)

Group (N)	N stage				P-value*
	N0 (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	
1 (72)	37 (51.4)	15 (20.8)	12 (16.7)	8 (11.1)	
2 (62)	30 (48.4)	18 (29.0)	10 (16.1)	4 (6.5)	0.626
3 (50)	30 (60.0)	12 (24.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	
Total (184)	97 (52.7)	45 (24.5)	26 (14.1)	16 (8.7)	

*By Pearson Chi-Square = statistical significance, P＜0.05.
One cell (8.3%) have expected count less than 5. the minimum expected count is 4.35.

Table 4. Positive expression rate of biomarkers

Group	Biologic markers, % (n/N)			
	ER	PR	p53	c-erbB-2
1	44.3 (31/70)	50.0 (35/70)	40.6 (28/69)	52.2 (36/69)
2	78.3 (47/60)	68.3 (41/60)	32.8 (19/58)	58.6 (34/58)
3	46.8 (22/47)	44.7 (21/47)	48.9 (23/47)	70.2 (33/47)
Total	56.5 (100/177)	54.8 (96/177)	40.2 (70/174)	59.2 (103/174)
P-value*	.000	.030	.243	.151

By Pearson Chi-Square = statistical significance, P＜0.05.

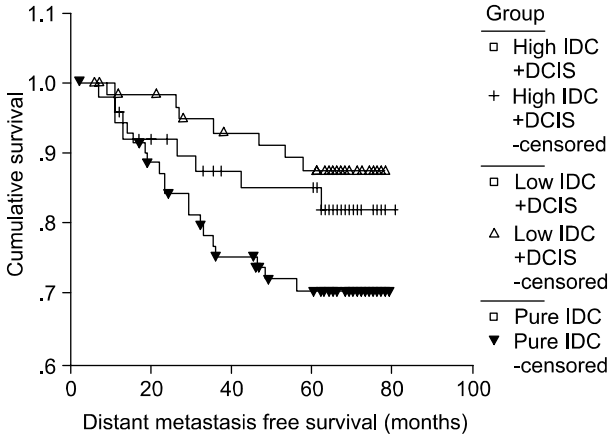

Fig. 2. Cumlative metastasis free surial. By Log-Rank in Kaplan-Meier cumulative survival, P-value=0.041 (statistical significance, P＜0.05).

5) 5년 무원격전이 생존율

평균추적기간은 1, 2, 3군에서 각각 63.5, 72.9, 70.7개월이었다. 5년 무원격전이 생존율은 각각 1군이 70.4%, 2군이 87.5%, 3군이 85.2%로, 1군이 예후가 가장 불량하였으며, 2군이 가장 좋은 예후를 보였다(Fig. 2). 각 군은 Kaplan-Meier cumulative survival curve에서 Log Rank test를 시행한 결과 의미 있는 차이를 보였다(P=0.041). 전체 환자에서 폐경 상태, T stage, N stage, ER, PR, p53, c-erbB-2 등 각각의 요소가 무원격전이 생존율에 미치는 영향에 대한 분석에서 T 병기

Table 5-1. Test statistics for equality of survival distributions for prognostic and predictive factors

Factors		Number			P-value*
		Total	Events	Censored	
Menopausal status	Premenopause	132	26	106	0.55
	Postmenopause	52	9	43	
T stage	T1	107	13	94	0.00
	T2	65	7	48	
	T3	5	1	4	
	T4	7	4	3	
N stage	N1	45	4	41	0.00
	N2	26	12	14	
	N3	16	10	6	
ER	Positive	100	14	86	0.06
	Negative	77	19	58	
PR	Positive	97	16	81	0.53
	Negative	80	17	63	
c-erbB-2	Positive	103	25	78	0.055
	Negative	71	8	63	
p53	Positive	70	12	58	0.54
	Negative	104	21	83	

*By Log-Rank test in Kaplan-Meier cumulative survival = statistical significance, ＜0.05.

Table 5-2. Test statistics for equality of survival distributions for group adjusted

	Statistic	df	P-value*
N stage	5.81	2	0.054
T stage	5.81	2	0.054
ER	4.40	2	0.110
c-erbB-2	7.29	2	0.026

*By Log-Rank test in Kaplan-Meier cumulative survival = statistical significance, ＜0.05.

(P=0.000)와 N 병기(P=0.000)는 의미 있는 차이를 보였으며 (Table 5-1), ER (P=0.06)과 c-erbB-2 (P=0.055)는 경계 역에 인접한 결과를 보였다. 이에 따라 T 병기, N 병기, ER 및 c-erbB-2를 계층화하여 각 군이 생존율에 미치는 영향을 단변 분석하였다. 그 결과 ER상태에 따라 각 군의 생존율 차이가 영향을 받았으며(P=0.110), T 병기와 N 병기는 각각 0.054, 0.054로 통계학적 경계 역에 인접한 결과를 보였고, c-erB-2 (P=0.026)에 대하여서는 독립적으로 의미 있는 차이를 보였다(Table 5-2).

고 찰

유방암의 자연경과에 대한 연구는 John Howard의 계획에 따라 Middlesex Hospital에서 1805년부터 1933년까지 작성된 치료하지 않은 유방암 환자 250명의 의무기록을 분석한 Bloom과 Richardson(*2*)의 연구가 그 초석이 되었다. 이 연구의 결과는 유방암 환자의 연간 사망위험도(annual hazard)가 25%로 일정하게 지속됨을 보여 주었다. 또한, 이들은 86명의 환자 부검 검체로 만든 슬라이드로 종양조직의 핵 등급에 따라 분류하여 5년 생존율을 조사한 결과 1등급과 2등급의 환자에서는 22%였으나, 3등급의 경우는 단 한 명도 5년을 살지 못하였다는 결과를 발표하였다. 한편, 1979년 Fox(*21*)에 의해 발표된 1977년 NCI의 통계는 전체 유방암 환자의 60%에서는 연간 사망위험도가 2.5%이었고 나머지 40%는 연간 사망위험도가 25%로 연간 사망률의 차이를 보이는 두 가지 아군이 있음을 시사하였다.

이 두 가지 대표적인 연구의 토대 위에 같은 병기에 해당하는 유방암 집단에 서로 다른 생물학적 특성을 가진 부류가 존재한다는 의견이 지배하게 되었으며, 이러한 이질성의 정체를 찾기 위한 연구가 여러 각도에서 진행되어 오고 있다. 그중에서도 유방암 발생의 model에 관한 이론은 이질성을 찾는 데 중요한 단서가 될 것으로 생각되어 이에 대한 많은 연구가 진행 중이다.

현재 여러 가지 model이 제시되고 있지만 종적인 진행을 옹호하는 전통적인 모델과 각각의 암은 전구암 단계에서 그 특성에 따라 분화정도가 결정된 후 침윤성을 획득하게 된다는 횡적 진행 model로 대별될 수 있다.(*5*,*9*) 그리고 횡적 진행에 근거한 분류는 연구자에 따라서 차이는 있지만 암세포에서 조직학적 분화도의 등급을 기준으로 하고 있다. 즉 저등급의 전구암에서 유래한 저등급의 암, 고등급의 전구암에서 유래한 고등급의 암으로 분류하며, ADH 또는 DCIS의 단계를 거치지 않고 바로 IDC로 진행되는 이른바 ab initio 또는 de novo형을 다른 하나의 군으로 분류한다.

종양의 분화도는 지금까지 강력한 예후인자로서 자리 매김을 해왔으며, 그 기준으로 핵의 모양과 조직의 양상 또는 이 두 가지를 혼합한 방법이 현재 사용되는데, RBNG와 modified Bloom & Richardson 분류법이 널리 사용되고 있다. 많은 연구에서 핵 분화도와 조직학적 분화도는 거의 일치한다고 보고하였으며, 핵의 분화도는 DCIS뿐만 아니라 IDC에서도 유용하며 세침흡인 세포검사물에서도 사용할 수 있는 장점이 있다. 또한, 핵 분화도에 따른 등급은 가장 재현성이 높고 관찰자 간에 오차도 적다는 보고가 있고,(*22*) Leong 등(*12*)은 핵 분화도에 따라서 분류할 때, DCIS와 동반된 IDC사이에 생물학적 표지자들의 표현양상이 가장 잘 일치되는 것으로 보고한 바 있다. 더우기 동반 암을 분석한 여러 연구에서 DCIS의 분화도와 IDC의 분화도가 거의 일치할 뿐만 아니라 생물학적 표지자와 유전적 변이까지도 공유한다는 보고와 IDC의 조직학적 분화도가 예후를 결정한다는 연구 결과가 있다.(*1*,*5*,*15*,*16*,*23*) 따라서, 본 연구에서는 IDC의 종양 조직에서의 RBNG를 분류의 기준으로 채택하였다. 분화도의 측정 시 관찰자 간의 의견차이는 저등급과 중간등급 간에 심하다.(*22*) 그리고 고등급의 DCIS가 저 등급과 중간등급의 DCIS와 유전적으로 상이할 뿐만 아니라, 이러한 차이가 고등급의 DCIS와 동반된 IDC와 저등급과 중간등급의 DCIS와 동반된 IDC에서도 동일한 양상으로 나타난다고 Buerger 등(*15*)이 보고하였다. 저자들은 이와 같은 연구 결과를 근거로 저등급과 중간등급을 같은 한 군으로 분류하고 고등급을 다른 한 군으로 분류하였다.

본 연구에서 각 군 간에 생물학적 양상을 비교하기 위하여 환자의 나이, 폐경상태, T 병기, N 병기, 그리고 대표적인 예측인자인 ER, PR와 잠재적 예후인자로 인정되고 있는 p53, e-erbB-2 등 수술로 적출된 종양의 조직표본에서 객관적으로 측정 가능한 요소를 택하였다.

본 연구에서 폐경상태에 관한 각 군 사이의 분석에서 3군 즉, 고등급의 DCIS를 동반한 암을 가진 환자군에서 폐경환자의 비율이 현저히 낮았다. 그러나 전체 환자에 대한 폐경상태가 무 원격전이 생존율에 미치는 영향에 대한 검정에서 폐경상태는 영향을 미치지 못하였으며 다른 많은 연구에서도 예후에 대한 가치가 확립되지 않은 것으로 보고되었으므로,(*24*) 이러한 차이에 대한 분석은 많은 환자 군에서의 분석 결과가 나온 후에 의미를 부여하는 것이 바람직하겠다.

ER과 PR은 전체 유방암 환자의 약 50%에서 양성을 보이며,(*25*) 이것은 림프절 양성 환자에게 5년 무병 생존율에 약 10%의 이득을 주는 것으로 보고되기도 하지만, 단지 호르몬 치료효과를 예측하는 지표로서만 의의를 가진다는 주장도 있다.(*26*) 본 연구에서 ER과 PR 두 저등급의 핵분화도를 가진 2군에서 가장 높은 발현율을 보였으며 각 군 간에 유의한 차이를 보였다.

c-erbB-2는 17번 염색체 장완 21 위치에 있는 HER-2/neu 유전자의 발현으로 생성되는 단백질로서 정상유방의 상피세포와 근상피 세포에서 저농도로 발현된다. 유방암 환자의 약 30 내지 40%에서 HER-2/neu 유전자의 증폭과 c-erbB-2의 과발현되는 것으로 보고되었고,(*27*) c-erbB-2의 과발현은

종양 형성과 종양침윤도, 전이, 호르몬 치료 및 항암제의 감수성 등에 영향을 미치는 것으로 보고되었다.(*28*) 본 연구에서는 전체 59%로 다른 보고에 비하여 높은 편이었다. 이것은 선택된 대조염색의 영향과 본 연구에서는 모든 침윤성 암 환자를 대상으로 하지 않고, 특수형 암을 제외시킨 NOS형 침윤성 유관 상피암 환자들만을 대상으로 하였기 때문이라고 추측된다. 그러나 각 군 간에 통계적 차이는 발견하지 못하였다.

P53은 17번 염색체 단완 13 위치에 존재하는 암 억제 유전자로서 1979년 Lane 등(*29*)이 발견하였으며, wild type의 정상 p53단백질은 세포주기에 관여하여 유전적 변이가 초래된 세포의 자살(apoptosis)과 세포증식, 염색체 안정(chromosomal stablity)에 관여하여 궁극적으로는 종양의 생성을 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. p53 유전자에 변형이 초래되면 mutant p53이 생성되어 면역조직화학검사로 측정된다. 보고에 따라서 다르지만 IDC의 20~50%에서 양성을 보이며, 항암치료와 방사선 치료에 대한 예후 인자로서의 가치가 논의되기도 하지만 그렇지 않다는 주장도 많아 아직은 확립이 되지 않은 상태다. 본 연구에서는 전체 약 40%로 양성률을 보였으며, 3군에서 약 49%로 가장 높게 발현되었으나 각 군 간의 통계적 의미는 없었다.

유방암에서 임상적인 의미를 가지는 이질성은 궁극적으로 원격 전이가 일어날 가능성을 의미하는 metastagenicity와 원격전이 또는 사망이 일어난 속도를 의미하는 virulence로 표현된다. virulence를 나타내는 대표적인 통계수치는 5년 생존율 또는 5년 무원격전이 생존율이며, metastagenicity를 나타내는 것은 10년 생존율이다.(*3*)

본 연구에서는 5년 무원격전이 생존율로 각 군 간을 단순 비교한 결과 세 군 사이에 의미 있는 차이를 보였다. 비고등급의 2군이 가장 좋은 예후를 보였으며, 1군에서 가장 나쁜 예후를 보였다. 이러한 결과를 초래한 여러 가지 이유가 있을 것으로 생각되고, 생물학적 표지자의 발현과도 연관이 있을 것으로 생각되지만, 본 연구에서는 이러한 요소들에 대한 다면적 통계 처리는 하지 않았다. 그 이유는 첫째, 이론적으로 종양의 이질성을 파악하기 위한 연구는 치료를 받지 않은 환자군 간에 비교하거나 최소한 전신치료를 하지 않은 상태에서 비교하는 것이 바람직하다. 이러한 연구는 현재의 시점에서 이론적으로 실현하기 어렵다. 두 번째 이유는 본 연구를 통해서 알고자 하는 바가 치료당시 종양 그 자체가 보여 준 객관적인 요소와 치료 후 예후를 비교함으로서 단지 각 군 간에 어떠한 생물학적 이질성이 존재하는지 알아보는 것이었기 때문이다. 따라서 저자들은 무원격전이 생존율에 의미 있게 영향을 미친 T 병기와 N 병기, 경계영역의 결과를 보여준 ER, c-erbB-2을 계층화하여 각 군을 비교였다. 이 중 c-erbB-2에 대하여서는 세 군의 생존율이 독립적으로 차이를 보이고, T 병기와 N 병기의 경우 통계학적인 의미가 차이는 없었으나, 경계 역에 가까운 결과를 보여주었다. ER 상태에 따라 비교한 각 군 간의 생존율은 흥미 있는 결과를 보였는데, 1군(P=0.981)과 3군(P=0.290)의 경우에는 ER의 상태에 따라 생존율의 차이가 없었으나 2군(P=0.017)의 경우에서만은 의미있는 차이를 보여 주었다(Fig. 3). 또한 무엇보다도 폐경 상태의 차이와 현재 가장 확실히 인정받고 있는 예측 인자인 ER과 PR의 발현율 차이를 보였다.

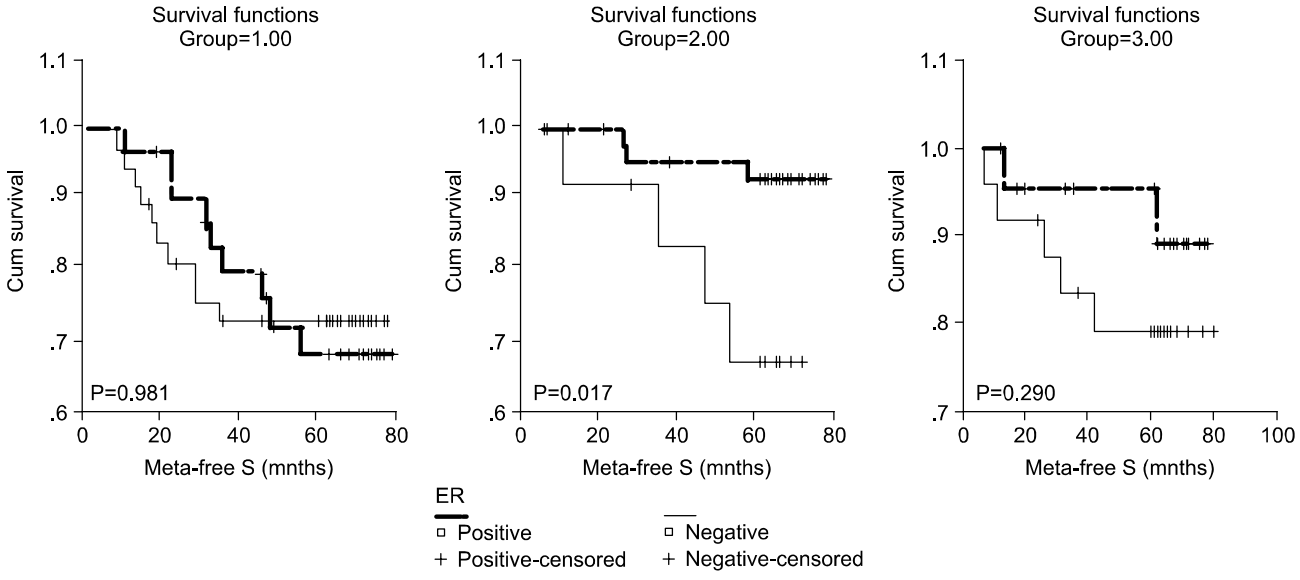

Fig. 3. Survival analyses for ER status within each group. By Log-Rank test in Kaplan-Meier cumulative survival curve, statistical significance; $P < 0.05$.

2003년 1월에 새로 채택될 유방암 병기의 개정본은 두 가지 의미에서 지금까지의 개정과는 크게 다른 변화가 있다.(*20*) 첫째, 감시림프절 생검이 유방암의 표준술기로 인정되었다는 것과 둘째, 지금까지는 조직 병리학적 소견에만 의존하던 병기의 분류에 면역화학검사법과 유전학적 개념이 도입되었다는 것이다. 이것은 향후 대부분의 유방암이 조기에 발견될 것을 예측하여 이에 대한 치료의 접근법의 변화와 그 방법론에 있어서 면역화학검사법과 유전적 검사에 의해 얻어진 정보가 절대적인 역할을 하게 될 것이라는 좌표의 설정이라 하겠다. 또한, 개정을 위한 합의과정에서 종양의 분화등급이 향후 병기 분류에 반영될 것이라는 점을 시사하였다.

결 론

이와 같은 결과에 따라서 저자들은 본 연구에서 채택한 조직병리학적 부류에 따른 세 군은 암의 발생기전뿐만 아니라, 생물학적 행태와 예후에 있어서도 이질성이 존재할 것이라는 결론을 내렸다.

이 세 군 간에 유전적인 변이의 차이는 불완전하지만 이미 밝혀지고 있으므로, 본 연구에서 채택한 분류법을 임상적으로 적용하기 위해서 보완적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 우선 통계적으로 의미를 가지기에 충분한 수의 환자를 대상으로 본 연구를 재현하는 것이다. 이어서 이 결과를 토대로 암의 침윤성과 전이성을 반영하며, 수술 전에 채취한 소량의 조직검사 표본에서도 대표성을 보이고, 양적으로 정량이 가능한 새로운 생물학적 표지자로 세 군을 비교하는 연구가 있어야 하겠다. 특히 1군의 경우에는 P=value가 1에 가까운 0.981로서 ER 양성 환자와 음성 환자가 유사한 예후를 보여 주었다. 만약 충분한 수의 모집단을 가지고 분석하였을 때도 같은 결과를 보여 준다면, 1군에서 호르몬 요법의 효과에 관한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1) Black MM, Speer FD. Nuclear structures in cancer tissues. Surg Gynecol Obstet 1957;105:97-102.
2) Bloom HJG, Richardson WW, Harries EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805～1933). BMJ 1962;2:213-21.
3) Heimnan R, Hellman S. Clinical progression of breast cancer malignant behavior: What to expect and when to expect it. J Clin Oncol 2000;18:591-9.
4) Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of prognostic index in primary breast cancer. Br J Cancer 1987;56:489-92.
5) Gupta SK, Douglas-Jones AG, Fenn N, Morgan JM, Mansel RE. The clinical behavior of breast carcinoma is probably determined at the preinvasive stage (ductal carcinoma in situ). Cancer 1997;80:1740-5.
6) Yoo KY, Kang DH, Park SK, Kim AS, Yoon HC, Ahn SH, et al. Epidemiology of breast cancer in Korea. J Korean Med Sci 2002;17:1-6.
7) Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15-36.
8) Yoo DW, Lee CH. Breast cancer: A 50-year review of 2,677 cases. J Korean Surg Soc 2002;62:288-92.
9) Crum CP, Liskow A, Petras P. Vulvar intraepithelial neoplasia (severe atypia and carcinoma in situ). Cancer 1984;36:1429-36.
10) Singletary SE. A working model for the time sequence of genetic changes in breast tumorigenesis. J Am Coll Surg 2002; 194:202-16.
11) Polyak K. On the birth of breast cancer. Biochim Biophys Acta 2002;1552:1-13.
12) Leong AS, Sormunen RT, Vinyuvat S, Harmdani RW, Suthipintawong C. Biologic markers in ductal carcinoma in situ and concurrent infiltrating carcinoma. Am J Clin Pathol 2001; 115:709-18.
13) Goldstein NS, Murphy T. Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classiication systems. Am J Clin Pathol 1996;106:312-8.
14) Farabegoli F, Champeme MH, Bieche I, Santini D, Ceccarelli C, Derenzini M, et al. Genetic pathways in the evolution breast ductal carcinoma in situ. J Pathol 2002;196:280-6.
15) Buerger H, Otterbach F, Simon R, Poremba C, Diallo R, Decker T, et al. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ of the breast-evidence of multiple genetic pathways. J Pathol 1999;187:396-402.
16) Lampejo OT, Barnes DM, Smith P, Millis RR. Evaluation of infiltrating ductal carcinoma with a DCIS component: Correlation of the histologic type of the in situ component with grade of the infiltrating component. Semin Diag Pathol 1994; 11:215-22.
17) Silverberg SG, Chitale AR. Assessment of significance of proportions of intraductal and infiltrating tumor growth in ductal carcinoma of the breast. Cancer 1973;32:830-7.
18) O'Connell P, Pekkel V, Fuqua S, Osborne CK, Allred DC. Molecular genetic studies of early breast cancer evolution. Breast Cancer Res Treat 1994;32:5-12.
19) Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmong C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No.4). Cancer 1975;36:1-85.
20) Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et el. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20:3628-36.
21) Fox M. On the diagnosis and treatment of breast cancer. JAMA 1979;241:489-94.
22) Douglas-Jones AG, Gupta SK, Attanoos RL, Morgan JM,

Mansel RE. A critical appraisal of six modern classification of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): Correlation with grade of invasive carcinoma. Histopathology 1996;29: 397-409.

23) Moriya T, Silverberg SG. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. A comparison pure noninvasive tumors with those including different proportions of infiltrating carcinoma. Cancer 1994;74:2972-8.

24) Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds) Diseases of the breast. Philadelphia, Lippincott 2000;489-514.

25) Bezwada WR, Essar JD, Dansey R. The value of estrogen and progesterone receptor determination in advanced breast cancer: estrogen receptor level but not progesterone level correlates with response to tamoxifen. Cancer 1991;68:847-72.

26) Osborne CK, Receptors. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW (eds) Breast disease. Philadelphia, Lippincott 1991;301-25.

27) Tsuda H, Hirohashi S. Mutiple developmental pathways of highly aggressive breast cancer disclosed by comparison of histological grades and erbB-2 expression patterns in both the non-invasive and invasive portions. Pathol International 1998; 48:518-25.

28) Ravidin PM, Green S, Albain KS. Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erbB-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAF T with tamoxifen (T) alone. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:97a (abst).

29) Lane DP, Crawford LV. T-antigen is bound to a host protein SV-40 transformed cells. Nature 1979;278:261-3.