Journal of Breast Cancer

ISSN 1738-6756 J Breast Cancer 2008; March 11 (1): 18-24

ORIGINAL ARTICLE

전이성 유방암 환자에서 혈청 HER-2/*neu*와 CA15-3의 상관성

박래경 · 우희두 · 손두민 · 김성용 · 임철완 · 최태윤[1] · 김재준 · 이민혁

순천향대학교 의과대학 외과학교실 · [1]진단검사의학과학교실

The Correlation of Serum HER-2/*neu* and CA15-3 in Patients with Metastatic Breast Cancer

Nae-Kyeong Park, Hee-Doo Woo, Doo-Min Sohn, Sung-Yong Kim, Cheol-Wan Lim, Tae-Youn Choi[1], Jae-Jun Kim, Min-Hyuk Lee

Departments of Surgery and [1]Laboratory Medicine, Soonchunhyang University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The extracellular domain (ECD) of the HER-2/*neu* oncoprotein, whose molecular weight is the range from the 95 kD to 105 kD, is shed into the blood from the cell surface via, proteolysis by a metalloprotease. A monoclonal antibody immunoassay has been developed for measuring the circulating concentrations of serum HER-2/*neu* ECD (following serum HER-2/*neu*). Serum HER-2/*neu* has been reported to be correlated with an increased tumor volume in those patients suffering with breast cancer. We measured the serum CA15-3 level, which is a surrogate marker of the tumor burden, we analyzed the correlation of the serum CA15-3 with the serum HER-2/*neu* and we analyzed the association of both markers with the clinical outcomes.

Methods: The sera for the analysis of both HER-2/*neu* and CA15-3 were obtained from 99 healthy Korean women, 66 primary breast cancer patients and 43 metastatic breast caner patients. The serum HER-2/*neu* level was measured quantitatively with using an ADVIA Centaur® automated immunoassay analyzer (Bayer Health Care LLC, Diagnostics Division, Tarrytown, New York, USA) and the CA 15-3 level was measured via radioimmunoassay.

Results: The serum HER-2/*neu* level was increased 23 metastatic cancer patients (53%). On the analysis of the correlation of serum HER-2/*neu* and CA15-3, the correlation coefficient (r) was 0.8072. Thus a positive serum HER-2/*neu* test in breast cancer patients was highly associated with the CA15-3 level for assessing whether metastasis was present or not. For the relationship between primary breast cancer and metastatic breast cancer, the former was classified as the control group and the latter as the patient group. The results of the Receiver Operation Characteristic (ROC) curve for serum HER-2/*neu* and CA15-3 showed no statistically significant differences (p=0.176) but the diagnostic efficacy of the serum HER-2/*neu* test was measured more exactly than that of CA15-3 and CA15-3 a tool for measuring a tumor marker for the diagnosis of whether metastasis was present or not.

Conclusion: Serum HER-2/*neu* is a significant independent predictive prognostic factor for metastatic breast cancer patients. In view of the results we have achieved so far the serum HER-2/*neu* level in metastatic breast cancer patients may play an important roll as an independent tumor marker.

Key Words : *Serum HER-2/neu, Extracellular domain (ECD), CA15-3, Primary breast cancer, Metastatic breast cancer*

중심단어 : 혈청 HER-2/*neu*, 세포 외 영역, CA15-3, 원발성 유방암, 전이성 유방암

책임저자 : 이민혁

140-743 서울시 용산구 한남동 657-58, 순천향대학교 의과대학 외과

Tel: 02-709-9499, Fax: 02-795-1682

E-mail : mhlee@hosp.sch.ac.kr

접수일 : 2007년 6월 15일 **게재승인일 :** 2007년 11월 26일

*본 논문의 요지는 2005년 대한외과학회 추계통합학술대회에서 구연되었으며 한국유방건강재단 학술연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

서 론

2002년 한국중앙암등록사업 연례 보고서를 보면, 1998년도의 여성 암 발생 빈도 중 유방암은 14.1%로 위암에 이어 두 번째로 흔한 암이었으나, 2002년에는 16.8%로 위암을 제치고 1위로 나타나

한국에서도 유방암은 점점 증가추세에 있는 질환이다.*(1)* 이와 같이 유방암은 유병률과 사망률에 있어서 점점 증가하는 추세에 있으므로 치료에 대한 연구가 최근 활발히 진행되고 있다. 또한 치료법의 개발과 함께 재발암과 전이성 유방암에 대한 추적관찰을 위한 물질에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있는 실정이다.

유방암에서 이용하는 혈청 종양 표식자(serum tumor markers)로는 CA15-3, BR27.29 (CA27.29), carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA), tissue polypeptide specific antigen (TPS), HER-2/*neu* ECD (HER-2/*neu*) 등이 있고, 이 중 가장 널리 이용하는 것은 CA15-3과 CEA이다.*(2)* 특히 CA15-3은 유방암 환자에서 종양의 부피를 대표하는 표식자이며, 유방암의 원격전이를 조기에 알 수 있는 표식자이고, 또한 전이성 유방암환자의 치료의 감시에 유용하게 사용되는 표식자로 96%의 높은 특이도 및 70%의 중간 정도 민감도를 나타내는 것으로 알려져 있다.*(3-6)*

유방암 환자를 감시하는데 유용한 혈청 종양 표식자로 CA15-3이 널리 이용되지만, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 지침서에서는 유방암 재발을 초기에 알아내는데 CA15-3 검사의 이용을 권장하지 않는다.*(7)* 그 이유는 초기 유방암에서 CA15-3 값이 상승하는 경우가 적고, 재발된 암 덩어리가 적을 경우 감지할 수 있는 민감도가 낮으며, 또한 암을 감지하는 종양 표식자로서의 낮은 효율성으로 인해 재발된 환자에서는 증가가 없는 경우가 있고, 재발이 없는 환자에서도 비특이적으로 증가된 경우가 있기 때문이다.

HER-2/*neu* (c-erbB-2) 종양유전자(proto-oncogene)는 인체의 17번 염색체 장완(q21)에 위치하는 c-erbB-2 원발암 종양유전자로써 4.5 kD mRNA에 의해서 만들어지는 185 kD 크기의 표피 막 단백(surface membrane protein)으로, 구조적으로는 표피 성장인자 수용체와 유사하며, 인체 표피 성장인자 수용체-2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2, HER-2)로써 tyrosine kinase 작용을 가지고 있으며, 세포의 성장을 유도한다.*(8, 9)* HER-2/*neu* 종양단백질 구조 중 분자량이 95에서 105 kD 사이인 세포 외 영역은 metalloprotease에 의한 단백질 분해 절단에 의해 세포표면으로부터 떨어져 순환 항원이 되어 혈액 내로 들어와서 순환하게 된다. 이 혈청 HER-2/*neu*에 대한 단클론 항체(monoclonal antibody)가 개발되어 면역분석방법으로 혈청에서도 HER-2/*neu*를 정량적으로 측정할 수 있게 되었다.

유방암 환자에서 HER-2/*neu* 종양단백질의 과다 발현은 환자의 예후에 대한 예측뿐만 아니라 항암화학치료와 호르몬치료의 반응예측 및 최근 전이성 유방암 치료제로 개발된 HER-2/*neu* 수용체를 표적으로 하는 단세포군 항체인 trastuzumab (Herceptin®, Genetech/Roche, San Francisco, Califonia, USA)의 치료 환자 선택 기준을 결정하는데 이용하고 있다. 혈청 HER-2/*neu*는 유방암 환자에서 종양의 부하(tumor burden)와 상관관계가 있는 것으로 알려져 있으며, CA15-3도 전이성 유방암 환자를 추적 관찰하고 재발을 발견하는데 있어서 유용한 표식자로 알려져 있지만, 현재 국내에는 추적관찰을 위한 항암 표식자로써의 유용성에 대한 연구가 없는 실정이다.

이에 본 연구는 전이성 유방암 환자에서 혈청 HER-2/*neu*와 CA15-3의 검사 결과치를 비교하여 상관성을 분석하고, 또한 추적 관찰을 위한 항암 표식자로써의 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법

1. 대상

연구 대상자는 총 208명으로, 이 중 건강한 한국 여성 99명을 대조군(control group)으로 선정하였고, 환자군 109명 중 66명은 전이가 없는 원발성 유방암 환자(primary breast cancer), 43명은 전이성 유방암 환자(metastatic breast cancer)로 선정하였다.

2. 방법

1) 혈액 채취 및 혈청 분리

혈액 채취 방법으로 원발성 유방암 환자는 수술 전에, 전이성 유방암 환자는 추적 검사에서 전이가 발견된 경우 치료 전에 혈액을 채취하였다. 혈액 채취 전 대상자 모두에게 고지에 입각한 자발적 동의를 받았다.

혈청 HER-2/*neu*와 CA15-3 측정을 위해 대상자로부터 혈액을 채취한 후 원심분리를 시행하여 혈청을 분리하였고, 이를 영하 70℃ 냉동고에 검사 전까지 보관해 놓았다.

2) 검사 방법

혈청 HER-2/*neu*는 ADVIA Centaur® automated immunoassay analyzer (Bayer Health Care LLC, Diagnostics Division, Tarrytown, New York, USA)와 ADVIA Centaur® HER-2/*neu* assay (Bayer Health Care LLC, Subsidiary of Bayer Corporation, Tarrytown, New York, USA) 시약을 이용하여 정량적으로 측정하였다. 검사 원리는 혈청 HER-2/*neu*에 위치한 항원결정인자들(epitopes)에 대한 두 개의 단세포군 항체(monoclonal antibody)를 이용한 샌드위치 면역측정법(sandwich immunoassay)인 직접 화학발광면역측정법(chemiluminescence immunoassay, CLIA)으로 측정하는 것이다. CA15-3 검사는 방사면역법(Radioimmunoassay)을 이용하여 측정하였다.

3) 판정 기준

혈청 HER-2/*neu* 검사의 판정 참고치(cutoff value)는 한국 여성을 대상으로 본 교실에서 연구한 문헌에 근거하여 12 ng/mL로 정하였고,*(10)* CA15-3 검사의 판정 참고치는 검사 시약 지침서에 의거하여 30 U/mL로 정하였다.

4) 통계처리

통계학적인 분석은 Stata/SE 9.2 for Windows (Stata Corp. USA) 프로그램을 이용하여 유의성, 상관성, 효율성 등을 분석하였다.

결 과

1. 혈청 HER-2/*neu*와 CA15-3의 과발현율

전이성 유방암 환자에서 혈청 HER-2/*neu*의 과발현은 대상 환자 43명 중 23명으로 53%에서 나타났고, CA15-3의 과발현은 43명 중 14명으로 32.5%에서 나타났다. 원발성 유방암 환자에서 혈청 HER-2/*neu*의 과발현은 대상 환자 66명 중 9명으로 13.6%에서 나타났다.

Table 1. Distribution of the serum HER-2/*neu* in the healthy women and breast cancer patients

Group	Number	Median	25%	75%	*p*-value*
Control	99	9.1	7.9	10.3	<0.001
Primary cancer	66	7.9	6.8	9.7	
Metastasis	43	12.1	10.3	16.7	

control=Healthy Korean women.
*Kruskal-Wallis test with Scheffe crrection.

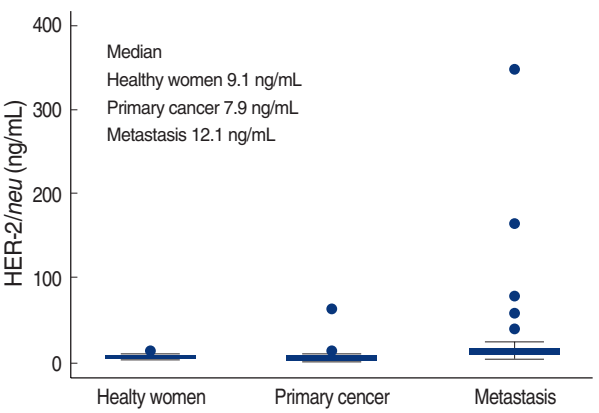

Fig 1. Distribution of the serum HER-2/*neu* in the healthy women and breast cancer patients. The median levels of the serum HER-2/*neu* were 9.1 ng/mL in the health women, 7.9 ng/mL in the primary breast cancer patients and 12.1 ng/mL in the metastatic breast cancer patients.

2. 각 군에서의 혈청 HER-2/*neu*의 비교 분석

건강한 여성군, 원발성 유방암 환자군, 그리고 전이성 유방암 환자군에서 혈청 HER-2/*neu* 값의 중위수(median)는 건강한 여성군에서는 9.1 ng/mL, 원발성 유방암 환자군에서는 7.9 ng/mL, 전이성 유방암 환자군에서는 12.1 ng/mL로 측정되었다(Fig 1). 통계학적으로 세 군 간에 유의한 차이를 보였으며(p<0.001), 특히 전이성 유방암 환자군에서 다른 군보다 높은 수치를 보여주었다(Table 1).

각 군을 서로 비교분석을 하였을 때, 건강한 여성군과 원발성 유방암군 간에 유의한 차이는 없었으나(p=0.998), 건강한 여성군과 전이성 유방암 환자군(p=0.001), 그리고 원발성 유방암 환자군과 전이성 유방암환자군(p=0.002)에서 유의한 차이를 보였다(Table 2).

3. 혈청 HER-2/*neu* 검사와 혈청 CA15-3 검사 사이의 상관성 분석

전이성 유방암 환자군에서 혈청 HER-2/*neu*와 CA15-3의 상관성을 보았을 때 상관계수 R=0.8072로 서로 강한 상관관계가 있는 것으로 나타났다(Fig 2).

4. 혈청 HER-2/*neu* 검사와 CA15-3 검사 사이의 효율성 평가

전이성 유방암 환자에서 혈청 HER-2/*neu*와 CA15-3 검사의

Table 2. Multiple comparison of the serum HER-2/*neu* in the healthy women, primary and metastatic breast cancer patients

Comparison	Difference of ranks	Q*	*p*†
Metastasis vs primary tumor	133.932	7.649	0.002
Metastasis vs control	108.021	7.193	0.001
Control vs primary tumor	25.912	2.043	0.998

control=Healthy Korean women.
*, the minimum false negative rate; †, Kruskal-Wallis test with Scheffe crrection (Stata/SE 9.2 for Windows, Stata Corp. USA).

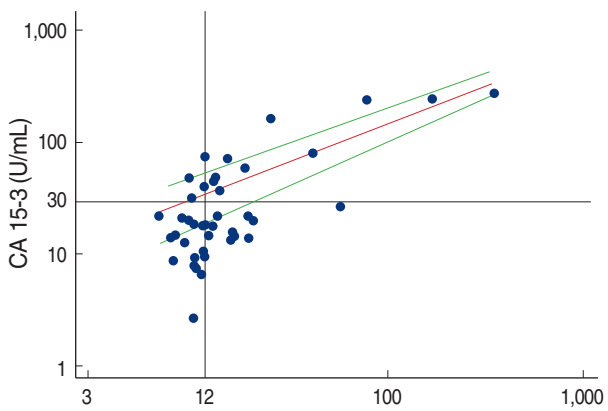

Fig 2. Scatter plot showing correlation of serum HER-2/*neu* and CA15-3 in metastatic breast cancer patients. Serum correlation of the two markers were strongly correlated (r=0.8072).

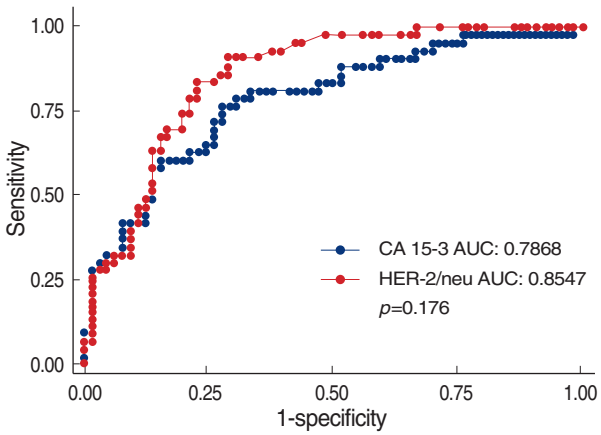

Fig 3. ROC curve of serum HER-2/*neu* and CA 15-3 in breast cancer patients. There were not statistically significant diffrences (p=0.176). But the diagnostic efficacy of serum HER-2/*neu* test was measured more exactly than that of CA15-3.

효율성 평가를 위해 ROC 곡선(Receiver Operation Characteristic Curve)을 이용한 결과 혈청 HER-2/*neu*의 AUC (area under curve)는 0.8547, CA15-3의 AUC는 0.7868로 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나(p=0.716) (Fig 3), 검사 효율성은 혈청 HER-2/*neu*가 더 높았다. 두 가지 검사를 비교할 때 혈청 HER-2/*neu* 검사가 CA15-3 검사보다 더 적합한 검사인 것으로 확인되었다.

고 찰

현재 유전성 유방암 환자의 거의 80%는 BRCA1이나 BRCA2 유전자의 돌연변이가 원인으로 알려져 있고,*(11, 12)* 일반적인 유방암의 위험인자로는 조기 초경(12세 이하), 만기 폐경(55세 이상), 노령 첫 출산(30세 이상)이나 출산경력이 없는 여성, 양성 유방질환의 과거력, 유방암에 대한 가족력 등이 알려져 있다.*(13)* 또한 유방암의 예후에 대한 임상적인 기준으로는 종양의 크기, 전이된 액와부 림프절의 개수, 조직학적 분화도, 여성호르몬 수용체(estrogen receptor, ER)와 황체호르몬 수용체(progesterone receptor, PgR)의 상태, HER-2/*neu* 종양항원의 존재 등이 알려져 있으며, 최근 유방암이 증가하는 추세에 따라 다양한 분자 생물학적 기술을 이용한 유방암의 예후 인자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.*(14)*

일반적으로 종양표식자는 표현이나 혹은 표현정도가 암과 관련되어지는 물질로 물리적, 화학적 발암물질이 암성변이를 일으키고 이러한 변이는 물질의 변형된 표현을 초래한다. 따라서 종양표지자는 단백질, 효소, 탄수화물, DNA, RNA ganglioside, immunoglobulin, glycoprotein 등과 같은 물질이 될 수 있다. 이와 같이 종양표식자의 광범위한 다양성에도 불구하고 몇 개는 많은 혹은 모든 종양에 의해 공유된다. 이러한 것이 암의 다인자성원인의 선천적 결과인지 혹은 종양표식자를 감지하여 이용할 수 있는 수단의 부족에서 오는 것인지는 아직 분명하지 않다. 최근에 분자생물학의 발전으로 종양표식자를 감지할 수 있는 많은 방법이 개발되었고 이에 따라 종양표식자의 수도 훨씬 늘어났다. 동시에 종양표식자를 발생시키는 과정 또한 한층 분명하게 되었다.

일반적으로 유방암 환자의 진단과 추적검사에 가장 흔히 이용하는 혈청 종양표식자는 CA15-3으로 종양의 부피를 대표하는 표식자(surrogate marker of tumor burden)로 알려져 있고, 전이성 유방암환자 치료의 감시(monitor)에 사용되며, 종양의 재발을 미리 예견할 수 있는데 주로 사용된다. CA15-3에 대한 여러 연구결과를 요약하면 다음과 같다. 1) 정상인에서 CA15-3 검사치는 0에서 30 U/mL로 다양하고 30 U/mL 이상일 때는 증가된 것이다. 2) 유방암 이외의 악성종양이나 신부전, 간부전 등의 질환에서도 증가될 수 있다. 3) CA15-3 값은 암 덩어리의 크기에 의존적이다. 4) CA15-3은 일차적 암 및 국소적으로 재발된 암을 감지하는 데는 충분치 못하여 이와 같은 암의 감별검사, 진단 혹은 추적 검사에 일상적으로 사용할 수 없다. 5) 원격 전이와 증가된 CA15-3 값이 밀접한 관계가 있다. 6) 일부 연구에서는 원격 전이가 되기 전 환자의 50%에서 CA15-3 값이 상승하는 것으로 나타났다. 7) 원격 전이 장소에 따라서 CA15-3 값이 변화 하지 않는다. 8) 다른 종양 표지자와 동시에 사용하는 것이 민감도를 향상시킨다. 9) 환자 예후와의 연관성은 불분명하다.*(5, 15, 16)*

HER-2/*neu* 종양유전자는 transmembrane receptor tyrosine kinase 작용을 하며 실험용 쥐에서 발생시킨 신경교아세포종(neuroblastoma)에서 처음 발견된 *neu* 종양유전자와 같은 유전자임이 확인되었다.*(17)* 쥐에서 HER-2/*neu*는 막통과 영역(transmembrane domain)의 single point mutation으로 인해 종양유전자로 활성화 되지만 인체에서 HER-2/*neu*는 종양유전자의 증폭이나 종양단백질의 과발현 형태로 활성화된다. 인체 고형암에서 HER-2/*neu* 종양유전자의 증폭은 20-30%의 빈도로 나타나고 HER-2/*neu* 종양단백질의 과발현은 유방암 환자들의 불량한 예후와 연관되어 있다.*(18)* 유방암 세포주(breast cancer cell line)에서 HER-2/*neu*의 종양단백질의 과발현은 세포성장을 촉진시키고 흉선없는 쥐의 이종이식 모델(xenograft model)에서 암을 유발시킨다.*(19)* 인체 고형암에서 HER-2/*neu*의 과발현과 불량한 예후와의 연관은 세포주실험에서 보이는 HER-2/*neu*의 세포성장 촉진기능으로 설명되고 있다. HER-2/*neu*는 다른 인체 표피 성장인자 수용체들보다 발암과정에서 더 강력한 암 유발 기능을 하며 침윤성 유방암(invasive ductal carcinoma)보다 관상피내암(ductal carcinoma in situ)에서 HER-2/*neu*의 발현이 빈번

히 관찰된다.*(20)* 그러나, 인체의 폐, 방광, 췌장, 유방, 전립선과 같은 많은 기관의 상피세포에서도 정상적으로 발현된다.*(21)* 상피내암(carcinoma in situ)종에서 HER-2/*neu* 유전자의 증폭이나 단백의 과발현은 세포막 내부에서 HER-2/*neu*의 밀도를 강력하게 증가시킨다.*(22)* HER-2/*neu* 종양유전자의 증폭은 Slamon 등*(18)*이 유방암 환자의 불량한 예후와 관련이 있다고 처음 발표 후 예후와의 연관성은 여러 연구에 따라서 차이가 있으나, HER-2/*neu* 종양유전자에 대한 연구 결과는 검색방법에 따라 차이를 보이는 것이 특징적이다.

HER-2/*neu* 종양단백질(oncoprotein)의 구조는 세포 내 tyrosine kinase 영역, 막 통과 영역(transmembrane domain), 세포외 영역(extracellular domain, ECD) 등 3가지 영역으로 이루어져 있다.*(23, 24)* HER-2/*neu* 종양단백질은 세포막 수용체로서의 역할을 가짐으로써 발암의 과정에 관여하는 것으로 알려져 있고, HER-2/*neu* 종양단백질의 생물학적 특성은 세포의 성장을 조절하며, 또한 종양의 증식능력을 향상시키는 것으로 알려져 있다.*(25)* 유방암 환자에서 HER-2/*neu* 종양단백질의 과다 발현은 환자의 예후에 대한 예측뿐만 아니라 항암치료와 호르몬치료의 반응예측 및 최근 전이성 유방암 치료제로 개발된 HER-2/*neu* 수용체를 표적으로 하는 단세포군 항체인 trastuzumab (Herceptin®, Genetech/Roche, San Francisco, Califonia, USA)의 치료 환자 선택 기준을 결정하는데 이용하고 있다. 혈청 HER-2/*neu* 역시 유방암 환자에서 종양의 부하(tumor burden)와 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다.*(26)*

유방암에서 예측인자로써의 HER-2/*neu* 검색은 20세기 말부터 유방암 치료에 이용되고 있는 trastuzumab의 개발로 인한 호르몬 수용체 검색과 함께 필수적인 요소가 되었다. HER-2/*neu*의 ECD에 대한 특이항체인 trastuzumab은 HER-2/*neu* 과발현을 보이는 유방암 환자에서만 치료효과를 기대할 수 있기에 trastuzumab의 개발은 HER-2/*neu* 검색의 표준화를 유발시키는 효과도 유도했다. 이러한 HER-2/*neu* 종양유전자 및 종양단백의 검사방법에는 유전자 증폭을 측정하는 방법, mRNA의 전사를 측정하는 방법, HER-2/*neu* 수용체 단백을 측정하는 방법, HER-2/*neu* ECD를 측정하는 방법이 있다.*(27)*

유전자 증폭을 측정하는 방법은 southern blot이나 연쇄 효소중합반응(polymerase chain reaction, PCR), 제자리 부합법(in situ hybridization)이 사용되며 특히 면역 형광 제자리 부합법(Fluorescence in situ hybridization, FISH)은 일반적으로 미세 침 흡입 세포검사(fine needle aspiration cytology, FNAC) 조직이나 formalin에 고정된 조직표본에서도 잘 나타나고 재생이 가능하며 가장 신뢰할 수 있는 방법으로 알려져 있다. mRNA의 전사를 측정하는 방법은 동결 종양조직을 이용한 northern blot이나 역전사-연쇄 효소중합반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 등으로 측정이 가능하나 종양조직 내의 mRNA의 불안정성으로 방해 받을 수 있다.*(28)* HER-2/*neu* 수용체 단백질 발현을 정량 또는 정성 측정하는 방법은 면역조직화학염색법(immunohistochemistry, IHC)이나 western blot에 의해 측정이 가능하며, 보존조직에서 항 HER-2 항체(anti-HER-2 antibody)에 의한 면역조직화학 염색법은 현재 가장 보편적으로 사용된다. 혈액 내에 순환하는 HER-2/*neu* ECD을 측정하는 방법은 효소면역측정(enzyme immunoassay)에 의해 측정이 가능하다.*(29)*

조직으로 검사하는 IHC와 FISH 및 혈청에서 검출하는 방법인 enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)가 현재 가장 많이 사용 되며, 이 중 미국 식품의약청(Food and drug administration, FDA)에서 승인을 받은 ELISA법인 manual microtiter plate assay (Oncogene® Science/Bayer Corporation, Cambridge, USA)와 automated version on the Bayer Immuno1® platform (Bayer Diagnostics, Tarrytown, New York, USA), ADVIA Centaur® automated immunoassay analyzer (Bayer Health Care LLC, Diagnostics Division, Tarrytown, New York, USA) 등이 있으며 이들 중 본 연구에서는 가장 최근에 개발된 혈청에서 검사하는 방법인 ADVIA Centaur® automated immunoassay analyzer를 이용하였으며, 이는 조직에서 검사하는 IHC나 FISH을 했을 경우 나타나는 파라핀 포맷 조직과 신선 조직의 차이, 조직의 고정 방법, 항체의 선택 및 희석 정도, 판독 기준의 차이에서 나오는 주관적인 관점을 극복하여 결과의 객관성을 유지하려 하였다. 또한 조직을 이용하는 두 검사법은 종양이 제거된 뒤에는 검사할 수 없다는 제한점을 가지고 있다. 반면에 혈청 HER-2/*neu*를 측정하는 검사법은 정량적으로 측정할 수 있고 종양제거 후에도 검사가 가능하며 임상에서의 적용이 용이하다는 장점을 가지고 있다.

HER-2/*neu* 유전자 증폭과 단백질의 과발현은 원발성 유방암의 약 25-30%에서 발견된다.*(30)* 유방암의 분자생물학적 병인은 대개 알려져 있지는 않지만 HER-2/*neu* 유전자 증폭이나 단백의 과발현, 암 억제 유전자 p53의 변화된 표현이 유방암에서 발견되면 불량한 예후와 관련되어 있다고 알려져 있다.*(31)* 유방암 환자의 재발과 연관된 HER-2/*neu*의 발현은 불량한 예후와 연관되어 있지만 대부분의 연구들이 림프절 전이 양성 환자군을 대상으로 한 것이며, 소수의 연구만이 림프절 전이 음성인 조기 유방암 환자를 대상으로 한 것이다.*(32)* 우리나라의 경우는 HER-2/*neu* 단백질의 발현과 기존의 유방암 예후 인자와의 연관성에 대한 연구가 극히 소수의 환자들만을 대상으로 시행되었거나 다른 종양 표식자들과 연관하여 재발 분석을 시도한 것이 유일하다.*(33, 34)* 특히 추

적관찰을 위한 항암 표식자로써의 유용성에 대한 연구도 또한 없는 실정이다.

건강한 한국 여성에서 혈청 HER-2/*neu*의 참고치는 12 ng/mL로 일반적으로 알려진 미국 여성의 참고치인 15 ng/mL 보다 낮은 것으로 알려져 있다.*(10)* 전이성 유방암 환자에서 혈청 HER-2/*neu*의 발현은 Gasparini 등*(35)*이 27%, Osaki 등*(36)*이 42%, 박 등*(37)*이 64.1%를 보고하였고, 본 연구에서는 대상 환자 43명 중 23명으로 53%로 나타났다. 이 같은 차이는 각 논문들의 측정 방법들이 IHC의 방법으로 HER-2/*neu*를 측정함으로써 앞서 언급한 주관적인 차이로 다른 결과가 나타났을 것으로 생각되고, 우리의 연구는 혈청에서 검사하는 방법인 ADVIA Centaur® automated immunoassay analyzer를 이용하여 보다 객관성을 유지하려 하였다.*(38)* 혈청 HER-2/*neu* 측정치는 임상의에게 예후적인 정보를 제공하여 전이성 유방암 환자의 추적관찰에 사용될 수 있으며, 혈청 검사는 조직에서 HER-2/*neu* 상태를 결정시켜 주는 보조적인 정보를 제공함으로써 특히 표적치료를 위한 환자 선정을 적합하게 할 것이다.*(39)*

Ali 등*(40)*은 CA15-3값과 혈청 HER-2/*neu* 값을 측정하여 임상적인 결과와의 연관성을 분석하였고, 분석 결과 CA15-3는 다변량 분석에서 반응률에 대한 예측인자가 되지 못하나, 혈청 HER-2/*neu* 값은 단변량과 다변량 분석 모두에서 예측인자로써 의의가 있음을 보고 하였다. 또한 CA15-3은 단독검사보다는 혈청 HER-2/*neu* 검사를 함께 실시하는 것이 불량한 예후를 예측할 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 전이성 유방암 환자에서 혈청 HER-2/*neu*와 CA15-3의 예측 인자로써의 적합도 검정을 시행한 결과, 혈청 HER-2/*neu*가 CA15-3보다 더 적합한 것으로 확인되었다. 따라서 본 연구에서는 혈청 HER-2/*neu*가 전이성 유방암 환자에 있어서 새롭게 적용 가능한 항암 표식자로써 유용하다고 생각한다.

결 론

건강한 한국 여성 99명, 원발성 유방암 환자 66명 및 전이성 유방암 환자 43명을 대상으로 혈액을 채취하여 혈청 HER-2/*neu*와 CA15-3을 측정하여 분석한 결과, 혈청 HER-2/*neu* 검사는 유방암 진단검사로는 부족하나, 전이성 유방암 환자에서 CA15-3 검사를 대치해서 사용할 수 있는 유용한 종양 표식자로 생각된다.

참고문헌

1. Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer data 2002. J Breast Cancer 2004;7:72-83.
2. Michael JD. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clin Chem 2006;52:345-51.
3. Bates SE. Clinical applications of serum tumour markers. Ann Intern Med 1991;115:623-38.
4. Beastall GH, Cook B, Rustin GJ, Jennings J. A review of the role of established tumour markers. Ann Clin Biochem 1991;28:5-18.
5. Gang Y, Adachi I, Okhura H, Yamomoto H, Mizuguchi Y, Abe K. CA15-3 is present as a novel tumour marker in the sera of patients with breast cancer and other malignancies. Gan To Kagaku Ryoho 1985;12:2379-86(English abstract).
6. Tomlinson IP, Whyman A, Barrett JA, Kremer JK. Tumour marker CA15-3: possible use in the routine management of breast cancer. Eur J Cancer 1995;31A:899-902.
7. 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;14:2843-77.
8. Bargmann CI, Hung MC, Weinberg RA. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. Nature 1986;319:226-30.
9. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. Science 1985;230:1132-9.
10. Kim JW, Kim SY, Lee HS, Woo HD, Son DM, Lim CW, et al. Establishment for reference range of serum HER-2/*neu* in Korean healthy women. J Breast Cancer 2006;9:301-8.
11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994;266:66-71.
12. Collins N, McManus R, Wooster R, Mangion J, Seal S, Lakhani SR, et al. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the BRCA2 gene on chromosome 13q12-13. Oncogene 1995;10:1673-5.
13. Yoo KY, Tajima K, Kuroishi T, Hirose K, Yoshida M, Miura S, et al. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. Am J Epidemiol 1992;135:726-33.
14. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer(1). N Engl J Med 1992;327:319-28.
15. Gunczler P, Ogris E, Maca S, Danmayr E. Tumour markers in breast cancer: on the diagnostic value of serum determinations in clinical freedom from tumour and manifest disease. Onkologie 1989;12:209-14(English abstract).
16. Suzuki S. Early diagnosis for bone metastases of breast cancer based

on bone metabolism. Fukushima J Med Sci 1990;36:11-27.
17. Shih C, Padhy LC, Murray M, Weinberg RA. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts. Nature 1981;290:261-4.
18. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987;235:177-82.
19. Rait AS, Pirollo KF, Xiang L, Ulick D, Chang EH. Tumor-targeting, systemically delivered antisense HER-2 chemosensitizes human breast cancer xenografts irrespective of HER-2 levels. Mol Med 2002;8:475-86.
20. Storm FK, Gilchrist KW, Warner TF, Mahvi DM. Distribution of Hsp-27 and HER-2/neu in in situ and invasive ductal breast carcinomas. Ann Surg Oncol 1995;2:43-8.
21. Padhy LC, Shih C, Cowing D, Finkelstein R, Weinberg RA. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. Cell 1982;28:865-71.
22. Brandt-Rauf PW, Monaco R, Pincus MR. Conformation of the transmembrane domain of the epidermal growth factor receptor. J Protein Chem 1994;13:227-31.
23. Gullick WJ, Bottomley AC, Lofts FJ, Doak DG, Mulvey D, Newman R, et al. Three dimensional structure of the transmembrane region of the proto-oncogenic and oncogenic forms of the neu protein. EMBO J 1992;11:43-8.
24. Guerin M, Gabillot M, Mathieu MC, Travagli JP, Spielmann M, Andrieu N, et al. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance. Int J Cancer 1989;43:201-8.
25. Sahin AA. Biologic and clinical significance of HER-2/neu (cerbB-2) in breast cancer. Adv Anat Pathol 2000;7:158-66.
26. Krainer M, Brodowicz T, Zeillinger R, Wiltschke C, Scholten C, Seifert M, et al. Tissue expression and serum levels of HER-2/neu in patients with breast cancer. Oncology 1997;54:475-81.
27. Bofin AM, Ytterhus B, Martin C, O'Leary JJ, Hagmar BM. Detection and quantitation of HER-2 gene amplification and protein expression in breast carcinoma. Am J Clin Pathol 2004;122:110-9.
28. Tse C, Brault D, Gligorov J, Antoine M, Neumann R, Lotz JP, et al. Evaluation of the quantitative analytical methods real-time PCR for HER-2 gene quantification and ELISA of serum HER-2 protein and comparison with fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for determining HER-2 status in breast cancer patients. Clin Chem 2005;51:1093-101.
29. Kim SY, Kim TY, Kim JJ, Kim CH, Song OP, Lee MH, et al. Clinical correlation of HER-2/neu overexpression in patients with breast cancer. J Korean Breast Cancer Society 2004;7:244-50.
30. Toikanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. J Clin Oncol 1992;10:1044-8.
31. Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, Levison DA, Millis RR. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: an important new independent indicator of prognosis? Hum Pathol 1993;24:469-76.
32. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;16:1340-9.
33. Noh DY, Choe KJ, Kim JP, Park IA, Park SH, Yoo KY. DNA ploidy, S-phase activity and c-erbB-2 oncogene protein expression in breast cancer and its relationship to prognosis. J Korean Cancer Association 1992;24:73-81.
34. Han SH, Yun IJ, Noh DY, Choe KJ, Song SY, Chi JG. Abnormal expression of four novel molecular markers represents a highly aggressive phenotype in breast cancer. Immunohistochemical assay of p53, nm23, erbB-2, and cathepsin D protein. J Surg Oncol 1997;65: 22-7.
35. Gsaparini G, Bevilacqua P, Pozza F, Meli S, Boracchi P, Marubini E, et al. Value of epidermal growth factor receptor status compared with growth fraction and other factors for prognosis in early breast cancer. Br J Cancer 1992;66:970-6.
36. Osaki A, Toi M, Yamada H, Kawami H, Kuroi K, Toge T. Prognostic significance of co-expression of c-erbB-2 oncoprotein and epidermal growth factor receptor in breast cancer patients. Am J Surg 1992;164: 323-6.
37. Park W, Paik NS, Kim YK, Moon NM, Lee JI, Choi DW, et al. The expression of c-erbB-2 oncoprotein and epidermal growth factor receptor (EGFR) in breast cancer patients in Korea. J Korean Cancer Association 1994;26:901-11.
38. Luftner D, Cheli C, Mickelson K, Sampson E, Possinger K. ADVIA Centaur HER-2/neu shows value in monitoring patients with metastatic breast cancer. Int J Biol Markers 2004;19:175-82.
39. Luftner D, Luke C, Possinger K. Serum HER-2/neu in the management of breast cancer patients. Clin Biochem 2003;36:233-40.
40. Ali SM, Leitzel K, Chinchilli VM, Engle L, Demers L, Harvey HA, et al. Relationship of serum HER-2/neu and serum CA15-3 in patients with metastatic breast cancer. Clin Chem 2002;48:1314-20.