

# 건강한 한국여성에서의 혈청 HER-2/neu 참고치 설정

김재우<sup>1</sup>, 김성용, 이흥수, 우희두, 손두민, 임철완, 최태윤<sup>2</sup>, 장용석, 김재준, 이민혁  
순천향대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>응급의학과, <sup>2</sup>진단검사의학과

## Establishment for Reference Range of Serum HER-2/neu in Korean Healthy Women

Jae-Woo Kim<sup>1</sup>, Sung-Yong Kim, Hong-Soo Lee, Hee-Doo Woo, Doo-Min Son, Cheol-Wan Lim, Tae-Youn Choi<sup>2</sup>, Yong-Seog Jang, Jae-Jun Kim and Min-Hyuk Lee.

Department of Surgery, <sup>1</sup>Emergency Medicine, and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, Soonchunhyang University, College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** HER-2/neu oncogene is known to play a part in the process of carcinogenesis, while the biological characteristics of HER-2/neu oncoprotein include regulating cell growth and increasing the reproductionability of a tumor. The extracellular domain (ECD), whose molecular weight is between

95 and 105 kD among the HER-2/neu oncoprotein structures, is proteolyzed and separated from the cell surface by metalloproteases and goes into the blood stream where it starts circulation. Since monoclonal antibody was developed for the serum HER-2/neu ECD, it's now possible to measure HER-2/neu ECD in the serum with the immunoassay method. The measurement of serum HER-2/neu ECD is used for prognosis of metastatic breast cancer and for testing the treating effect of trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), a target agent for the patients positive to the HER-2/neu receptor. In Korea there is no report on the accurate reference range of serum HER-2/neu for healthy women. The purposes of this study were to measure the serum HER-2/neu ECD in healthy Korean women, analyze the reference range.

**Methods:** The subjects of the study include 200 healthy Korean women with 50 from each in their twenties, thirties, forties, and fifties. As for methodology, the HER-2/neu in the serum separated from their blood was measured. The serum HER-2/neu level was measured quantitatively with the recently developed ADVIA Centaur<sup>®</sup> automated immunoassay analyzer and ADVIA Centaur<sup>®</sup> HER-2/neu assay reagent. With the measurement, you can use the sandwich immunoassay and direct chemilumines-

책임저자: 이민혁

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

Tel : 02-709-9499, FAX : 02-795-1682, E-mail : mhlee@hosp.sch.ac.kr

접수일: 2006년 8월 28일 게재승인일: 2006년 11월 10일

이 논문은 한국유방건강재단 학술연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

cence technique for two monoclonal antibodies for the epitopes located in the serum HER-2/neu ECD. The reference ranges were calculated based on the mean  $\pm$  2 SD.

**Results:** One of the 200 healthy subjects was excluded from analysis for having the highest value of serum HER-2/neu (23.1 ng/mL), and the data of total 199 were used for analysis. The analysis results indicated that the minimum value was 3.5 ng/mL, the maximum value 14.5 ng/mL, the mean 8.6 ng/mL, average 8.77 ng/mL, and SD 1.61 ng/mL. The reference range of the 199 subjects' serum HER-2/neu measurements was calculated by the mean  $\pm$  2 SD. Since the mean  $\pm$  SD of their HER-2/neu measurements was  $8.8 \pm 1.6$  ng/mL, the reference range was 5.6~12.0 ng/mL. The reference ranges for the age groups were 6.1~10.9 ng/mL, 5.3~11.4 ng/mL, 5.0~12.6 ng/mL and 6.3~12.6 ng/mL for the twenties, thirties, forties and fifties, respectively. The reference ranges for the age groups were analyzed statistically and there was statistical difference ( $p=0.002$ ) between fifties and twenties or thirties. The upper limit level of the reference range of serum HER-2/neu in healthy Korean women was 12.0 ng/mL.

**Conclusion:** The results suggest that the reference range of serum HER-2/neu in healthy Korean women is 6.1~10.9 ng/mL, 5.3~11.4 ng/mL, 5.0~12.6 ng/mL and 6.3~12.6 ng/mL for the twenties, thirties, forties, and fifties, respectively. There is no significant difference between the twenties, thirties, forties, each other. According to analyzed statistically, there is difference between fifties and twenties or thirties ( $p=0.002$ ), but there is no statistically significant difference between forties and fifties.

(J Breast Cancer 2006;9: 301-308)

**Key Words** Serum HER-2/neu, Breast, Cancer, Reference range  
**중심단어** 혈청 HER-2/neu, 유방, 암, 참고치

## 서 론

인체 상피 성장 수용체-2 (Human Epidermal Growth Receptor-2, 이하 HER-2/neu) 원발성종양유전자 (proto-oncogene)는 17번 염색체의 장완 (q21)에 위치하며, HER-2/neu 종양단백 (oncoprotein)은 폐, 방광, 췌장, 전립선 및

유방의 상피세포 등에서 정상적으로 표현되고 있는 분자량이 185 kD인 당단백 (glycoprotein)이다. (1,2) HER-2/neu 종양 단백질의 구조는 세포내 tyrosine kinase 영역, 막 통과 영역, 세포외 영역 (extracellular domain, 이하 ECD) 등 3가지 영역으로 이루어져 있다. (3,4) HER-2/neu 종양단백은 세포막 수용체로서의 역할을 가짐으로써 발암 과정에 관여하는 것으로 알려져 있고, HER-2/neu 단백질의 생물학적 특성은 세포 성장을 조절하며 또한 종양의 증식 능력을 향상시키는 것으로 알려져 있다. (5,6) 암 조직에서 HER-2/neu 종양유전자의 증폭과 HER-2/neu 종양단백의 과다발현은 유방암, 난소암, 위암, 폐암 등에 대한 예후 및 예측 인자로서의 유용성에 대해 많이 연구되었다. (7-10) 특히 유방암 환자에서 HER-2/neu 종양단백의 과다발현은 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, USA)의 치료 환자 선택 기준을 결정하는데 이용하고 있다. (11-14)

HER-2/neu 유전자 및 단백질에 대한 검사법으로 지금까지 널리 이용되고 있는 것은 형광 제자리 부합법 (fluorescence in situ hybridization, 이하 FISH)과 면역조직화학염색법 (immunohistochemical staining, 이하 IHC)이 있다. (15) 그러나 혈청에서 HER-2/neu 단백질을 측정하는 검사 방법이 개발되면서 FISH 나 IHC를 대체할 수 있는가에 대한 연구가 관심의 대상이 되고 있다.

HER-2/neu 단백질 구조 중 분자량이 95~105 kD 정도인 ECD는 metalloprotease의 단백질 분해 절단에 의해 HER-2/neu 단백질로부터 떨어져 순환 항원이 되어 혈액 내로 들어가 순환하게 된다. 최근 HER-2/neu ECD에 대한 단세포군 항체가 개발되어 혈청에서도 HER-2/neu를 정량적으로 측정할 수 있게 되었다. (16-18) 혈청 HER-2/neu 측정의 임상적 유용성에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 현재 유방암 환자에서 혈청 HER-2/neu 측정의 연구 관심은 환자의 예후 인자, 호르몬치료, 항암치료 및 trastuzumab 치료 효과 판정에 대한 예측인자, 조기 전이 진단법, 그리고 유방암 종양표지자로서의 역할에 대한 것이다. (19-24) 우리나라에서도 HER-2/neu에 대한 관심이 높아지면서 다양한 연구결과들이 발표되었지만 혈청 HER-2/neu에 대한 연구는 아직 미비한 상태이며, 특히 대규모의 건강한 한국여성에 대한 혈청 HER-2/neu의 참고치 (reference value)의 연구는 거의 없는 상태이다. 따라서 혈청 HER-2/neu의 측정치를 분석하는데 있어서도 외국의 연구 결과를 참고할 수밖에 없었다. 유방암의 발병에 있어 환경 및 유전인자의 상관성을 고려하지 않을 수 없으므로

한국 여성에서의 혈청 HER-2/neu의 참고치에 대한 연구가 필요하다고 하겠다. 따라서 본 연구에서는 200명의 건강한 한국 여성을 대상으로 하여 연령대별 혈청 HER-2/neu를 측정하여 참고치를 설정하고자 한다.

## 방 법

### 1. 대상

연구대상은 20대부터 50대 까지 건강한 한국여성 200명을 대상으로 자발적인 동의를 받아 혈액을 채취하였다. 이 중 20대, 30대, 40대, 50대가 각각 50명씩이었다.

### 2. 방법

#### 1) 혈청 분리

건강한 한국 여성 200명의 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후 영하 70℃ 냉동고에 검사 전까지 보관하여 두었다.

#### 2) 혈청 HER-2/neu 측정 방법

대상 환자의 혈액에서 분리한 혈청에서 HER-2/neu를 측정하였다. 혈청 HER-2/neu 검사는 ADVIA Centaur® automated immunoassay analyzer 장비 (Bayer Health Care LLC, Diagnostics Division, Tarrytown, USA)와 ADVIA Centaur® HER-2/neu assay (Bayer Health Care LLC, Subsidiary of Bayer Corporation, Tarrytown, USA) 시약을 사용하여 정량적으로 측정하였다. 검사 원리는 HER-2/neu ECD에 위치한 항원결정인자들 (epitopes)에 대한 두 개의 단세포군 항체를 이용한 샌드위치 면역측정법 (sandwich immunoassay) 중 직접 화학발광 면역측정법 (chemiluminescence immunoassay, 이하 CLIA)으로 측정하는 것이다.

#### 3) 혈청 HER-2/neu의 참고치 범위 계산

건강한 한국 여성의 혈청 HER-2/neu 참고치는 평균  $\pm$  2 SD (standard deviation, 표준편차) 방법을 이용하여 95% 참고치 범위 (reference range)를 산출하였다.

#### 4) 통계처리

통계학적 분석은 SPSS for window 12.0 version을 이용하였고 연령대별 차이는 Analysis of variance (ANOVA) with Multiple comparison test, correlation coefficient - kolmogorov-sminov 방법으로 분석하였다.

## 결 과

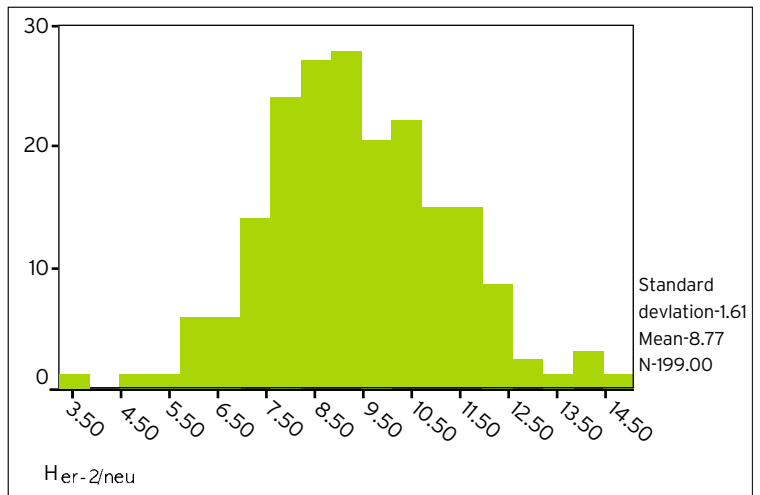
### 1. 건강한 한국 여성의 혈청 HER-2/neu 분포도

건강한 여성 200명에서 측정한 혈청 HER-2/neu 분포는 3.5~26.6 ng/mL로 정규 분포를 보였으며, 평균 8.9 ng/mL, 표준편차 2.0 ng/mL이었다. 검사치가 26.6 ng/mL로 높게 나

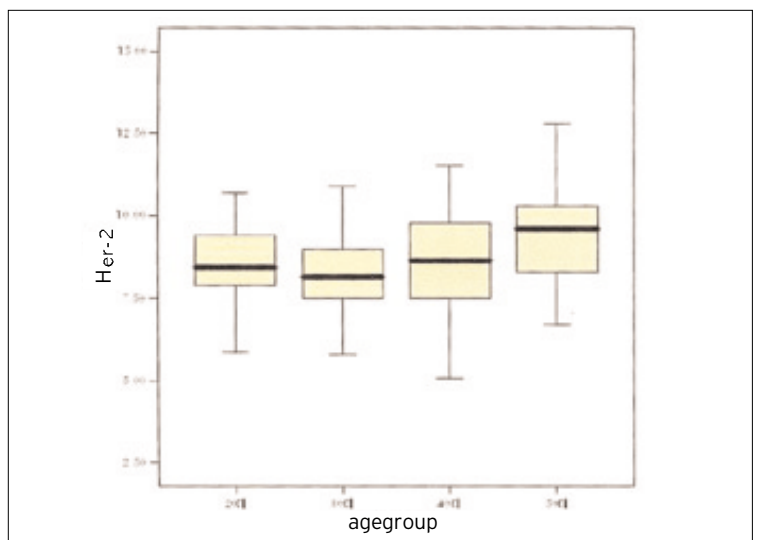
**Table 1.** Reference range of serum HER-2/neu in healthy Korean women.

Age group (year)	Mean	Standard Deviation (SD)	Reference range (Mean $\pm$ 2 SD ng/mL)
20~29	8.50 <sup>a</sup>	1.22	6.06~10.94
30~39	8.35 <sup>a</sup>	1.54	5.31~11.39
40~49	8.80	1.88	5.04~12.56
50~59	9.47 <sup>b</sup>	1.57	6.33~12.61
Total	8.77	1.61	5.55~11.99

ANOVA ( $p=0.002$ ) with Tukey's multiple comparison test (a,b)



**Fig 1.** Histogram of serum HER-2/neu in healthy Korean women



**Fig 2.** Distribution, mean and standard deviation according to age group of serum HER-2/neu in healthy Korean women

은 50대 여성 한 명은 평균 + 3 표준편차를 벗어나 생물학적으로 의미가 있는 수치로 간주하여 참고치 계산의 오차를 줄이기 위해 본 연구 분석에서 제외시켰다. 따라서 199명에 대한 혈청 HER-2/neu 분포는 최소값이 3.5 ng/mL, 최대값이 14.5 ng/mL, 중앙값이 8.6 ng/mL로 평균은 8.77 ng/mL, 표준편차는 1.61 ng/mL이었다(Fig 1).

## 2. 혈청 HER-2/neu 검사치의 연령대별 평균 및 표준편차 (Table 1)

### 1) 20대 여성

20대 여성 50명에서 측정한 혈청 HER-2/neu 분포는 최소값 3.5 ng/mL에서 최대값 10.7 ng/mL로 평균 8.5 ng/mL, 표준편차 1.2 ng/mL이었다.

### 2) 30대 여성

30대 여성 50명에서 측정한 혈청 HER-2/neu 분포는 최소값 5.8 ng/mL에서 최대값 13.5 ng/mL로 평균 8.4 ng/mL, 표준편차 1.5 ng/mL이었다.

### 3) 40대 여성

40대 여성 50명에서 측정한 혈청 HER-2/neu 분포는 최소값 5.1 ng/mL에서 최대값 14.5 ng/mL로 평균 8.8 ng/mL, 표준편차 1.9 ng/mL이었다.

### 4) 50대 여성

50대 여성 49명에서 측정한 혈청 HER-2/neu 분포는 최소값 6.7 ng/mL에서 최대값 13.6 ng/mL로 평균 9.5 ng/mL, 표준편차 1.6 ng/mL이었다.

## 3. 혈청 HER-2/neu 검사에 대한 참고치

혈청 HER-2/neu의 참고치를 설정하기 위해 평균  $\pm$  2 표준편차 계산법으로 산출한 결과 건강한 한국 여성 199명 전체에 대한 혈청 HER-2/neu 참고치 범위는 5.6~12.0 ng/mL이었다.

연령대별 참고치 범위는 20대가 6.1~10.9 ng/mL, 30대가 5.3~11.4 ng/mL, 40대가 5.0~12.5 ng/mL, 그리고 50대가 6.3~12.6 ng/mL이었다(Fig 2).

## 4. 혈청 HER-2/neu 검사치와 연령과의 관련성

연령대별 참고치를 통계학적 (ANOVA with Tukey's multiple comparison test)으로 분석한 결과 20대, 30대, 40대 사이에는 다른 연령대와 유의한 차이를 보이지 않았으나 50대는 20대 및 30대와 유의한 차이를 보였고 40대와는 차이를 보이지 않

았다 ( $p$ -value=0.002) (Table 1).

## 고 찰

종양유전자의 활성화와 과발현은 암 발생에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 중요한 종양 유전자 중의 하나인 HER-2/neu는 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)인 HER-1, HER-3, HER-4와 함께 HER 유전자군을 이루고 있고, 이 유전자군의 단백 발현 결과로 전사 인자들을 전달하는 생화학적 혹은 생리적 반응의 연속단계가 활성화되어 비정상적인 세포증식이 일어난다고 알려져 있다. HER-2/neu 종양유전자는 17번 염색체의 장완 (q21)에 위치하면서 세포막내 tyrosine kinase 성장 수용체 단백질로 암호화되어 정상 상피세포 내에서 표현되며 유방암 세포내에서 과다 발현된다. HER-2/neu 종양유전자의 증폭에 따른 HER-2/neu 종양단백의 과발현은 유방암 환자의 25~30%에서 나타나며, (22) HER-2/neu 과발현 전이성 유방암 환자에서는 HER-2/neu 종양단백의 과발현과 혈청 HER-2/neu의 증가를 환자의 70%에서 관찰할 수 있다. (25) 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. 유전자 증폭을 측정하는 방법은 southern blot이나 연쇄효소증합반응 (polymerase chain reaction, 이하 PCR), 제자리 부합법 (in situ hybridization)이 사용되며 특히 FISH법은 일반적으로 미세 침 흡입 세포검사 (fine needle aspiration cytology, 이하 FNAC) 조직이나 formalin에 고정된 조직표본에서도 잘 나타나고 재생이 가능하며 종양 세포의 핵에서 유전자 복제수를 정량화할 수 있으면서 95.5%의 민감도와 100%의 특이도를 보이는 가장 신뢰할 수 있는 방법으로 알려져 있다. mRNA의 전사를 측정하는 방법은 동결 종양조직을 이용한 northern blot이나 역전사-연쇄효소증합반응 (reverse transcription-polymerase chain reaction, 이하 RT-PCR) 등으로 측정이 가능하나 종양조직 내의 mRNA의 불안정성으로 방해 받을 수 있다. HER-2/neu 수용체 단백질 발현을 정량 또는 정성 측정하는 방법은 IHC법이나 western blot에 의해 측정이 가능하며, 보존 조직에서 항-HER-2 항체 (anti-HER-2 antibody)에 의한 IHC법은 현재 가장 보편적으로 사용된다. 혈액 내에 순환하는 HER-2/neu ECD를 측정하는 방법은 효소면역측정법 (enzyme immunoassay, 이하 EIA)과 CLIA법이 개발되어 자동분석기로 측정이 가능하다.

미국 연방 식품 의약국 (Food and drug administration, 이하 FDA)에서는 최근 HER-2/neu 과발현 유방암 환자에서

각광받고 있는 치료제인 trastuzumab의 치료 대상을 선택하기 위해 이용되고 있는 HER-2/neu 검사법들 중 일부 검사법의 상용화를 승인한 바 있다. IHC법에서는 HercepTest® (DAKO Cytomation, Copenhagen, Denmark)와 Pathway (Ventana, Medical System, Tucson, USA), FISH법에서는 PathVysion® (Vysis, Downers Grove, USA)과 Inform test (Ventana Medical System, Tucson, USA)이며, 최근에는 검사의 신뢰도와 trastuzumab 치료 대상 선택의 적격성을 높이기 위해 IHC법과 FISH법을 함께 사용하고 있다. 이 두 가지 방법으로만 trastuzumab의 치료 대상을 선택하도록 FDA에서 승인하였고 여러 연구 기관에서 그 타당성을 뒷받침할 수 있는 연구 결과를 발표한 바 있고 본 저자들도 IHC법으로 연구결과를 발표하였다.(26) 그러나 IHC법은 객관적인 판독의 어려움과 함께 예후인자들과의 연관성에 대해 논란이 있으며 FISH법은 비용적인 문제와 임상적인 적용에서의 문제점이 지적되어 왔다. 또한 두 검사법 모두 종양이 제거된 뒤에는 검사할 수 없다는 제한점을 가지고 있다. 반면에 혈청 HER-2/neu ECD를 측정하는 EIA법은 혈청에서 HER-2/neu를 정량적으로 측정할 수 있고 종양 제거 후에도 검사가 가능하며 임상에서의 적용이 용이하다는 장점을 갖고 있다. 하지만 EIA법들 사이의 기준이 정립되어 있지 않기 때문에 서로 비교가 어렵다는 문제점이 남아 있었다. 이런 문제점을 해결하는 한편 전이성 유방암 환자의 치료와 추적 관찰의 목적으로 미국 FDA로부터 승인을 받은 검사법은 Automated Immuno-1 HER-2/neu test (Bayer Health Care, Tarrytown, USA), Oncogene Science manual microtiter plate HER-2/neu test (Oncogene Science, Cambridge, USA), ADVIA Centaur® HER-2/neu assay (Bayer Health Care, Tarrytown, USA)로 세 검사법 모두 HER-2/neu에 위치한 NB-3과 TA-1에 대한 단세포 항체를 이용하여 혈청에서 97~115 kD의 HER-2/neu ECD를 정량적으로 측정한다. 본 연구에서 사용된 검사방법은 CLIA법을 이용한 ADVIA Centaur® HER-2/neu assay 방법으로 위 방법들 중 가장 최근에 개발되어 국내에 도입되어 사용되고 있다.

HER-2/neu ECD 생성에 관여하는 matrix metalloproteinase (이하 MMP)는 암의 침습 및 전이 등의 여러 단계에서 깊게 관여하는 것으로 알려져 있다. HER-2/neu 단백질의 단백질 분해 절단을 억제하는 MMP 억제인자로 EDTA, TAPI-2, Batimastat 등이 있으며 MMP 활성인자로 잘 알려진 4-amino-phenylmercuric acetate는 trastuzumab 치료에 의해 억제될 수 있다. 이처럼 trastuzumab은 MMP의 활성화를 차단할 수 있을 뿐만 아니라 HER-2/neu의 단백질 분해절

단 과정에 직접적인 억제작용을 할 수 있다. Trastuzumab은 HER-2/neu ECD에 대한 단일 항체로서, 단독으로 사용 시 객관적인 치료 효과를 보일 뿐만 아니라 화학요법과 병행 시에는 병의 진행을 억제시키면서 생존율을 높이는 것으로 보고되었다.(27) Kostler 등(22)의 연구에 의하면 trastuzumab 치료 시, 혈청 내 HER-2/neu는 trastuzumab의 생물학적 작용에는 직접적인 영향을 미치지 않으면서 혈청 HER-2/neu가 높을 경우에 trastuzumab의 치료 효과가 큰 것으로 나타났다. 또한 trastuzumab 치료 과정 중 혈청 HER-2/neu 검사의 변화를 측정한 결과 유방암의 임상 진행과정과 일치함으로써 치료 효과를 판단하고 예측하는데 이용할 수 있게 되었고 치료 환자를 선택하는 데에도 중요한 지표로 사용할 수 있다.

Lipton 등(20)의 연구에 따르면 혈청 HER-2/neu가 15 ng/mL 이상 증가한 전이성 유방암 환자에서는 호르몬 요법의 반응률이 23%로 정상 혈청 값을 가진 환자들의 반응률인 45%에 비해 치료 효과가 크게 차이가 남으로써 치료 반응의 평균 기간, 병의 재진행까지 걸리는 시간, 치료 실패까지 걸리는 시간 및 평균 생존율이 모두 감소하였다. 이처럼 HER-2/neu 단백질이 과발현되는 유방암 환자에서 호르몬 요법에 저항을 보이는 기전에 대해서는 많은 연구들이 진행되어 왔다. HER-2/neu와 estrogen 수용체 유전자 형질도입 간의 교차대화로 설명하기도 하는데 estrogen 수용체 양성 세포를 HER-2/neu 배위자를 이용하여 치료할 경우 estrogen 수용체의 발현이 감소된다.(28,29) 또한 HER-2/neu 단백질의 과발현 시 estrogen 수용체 내의 serine과 tyrosine residue의 인산화가 증가함으로써 estrogen 수용체와 관련된 전사 과정에서 tamoxifen의 억제작용을 약화시킨다.(28) 따라서 estrogen 수용체와 HER-2/neu 단백질 과발현을 모두 갖고 있는 유방암 환자에서는 두 가지 단백질의 생물학적 반응을 모두 차단할 수 있는 치료적 접근이 필요함을 예견할 수 있으며 혈청 HER-2/neu가 낮아야 호르몬 요법에 좋은 반응을 보임을 알 수 있다.

위에서 살펴본 바와 같이 혈청 HER-2/neu는 유방암 환자에서 trastuzumab 치료, 호르몬 요법 및 항암화학요법의 치료 반응을 예견하고 앞으로의 치료방침을 세우는데 중요한 예측인자로 사용할 수 있다. 유방암의 예후를 결정하는 인자들 중에서 종양의 크기와 림프절 전이 유무가 가장 중요한 독립적 예후인자로 밝혀져 있으며 그 외 보조적 예후 인자로 혈청 HER-2/neu가 중요성을 인정받고 있다. Molina 등(23)의 연구에 의하면 유방암 환자에서 수술 전 혈청 HER-2/neu가 높은 환자에서는 림프절 전이 유무와 상관없이 수치가 낮은 환자보다 예후가 나았으며, 진행성 유방암 환자의 경우에는 국소

부위 재발을 보인 환자에서보다 원격전이를 보인 환자에서 더 높은 혈청 HER-2/neu 값을 나타냈다. 최근에는 유방암 예후 인자로써의 HER-2/neu와 다른 예후인자들과의 상관성에 관한 연구가 더욱 활발히 진행되고 있다. Ariga 등(11)의 연구에 따르면 HER-2/neu 종양유전자의 증폭은 침윤성 유관암(infiltrating ductal carcinoma)과 조직학적 분화도가 높은 암에서 더 많이 관찰되었다. 즉, 침윤성 엽상암(infiltrating lobular carcinoma)이나 조직학적 분화도가 낮은 암일 경우 HER-2/neu 종양유전자의 증폭이 높게 나타난 경우는 병리학적인 진단에 오류가 있는지 확인할 필요가 있다. 또한 세포 증식의 주요 표식자인 MIB-1 (Ki-67 항원에 대한 단세포포항체)도 유방암 환자에서 훌륭한 예후인자로 사용되고 있는데 MIB-1이 높을수록 HER-2/neu 단백질 발현이 양성인 경우가 많았다. 유방암 환자의 치료방침 결정에 필수적인 estrogen 수용체와 progesterone 수용체가 양성인 경우보다 음성인 경우에 HER-2/neu 종양유전자의 증폭이 더 많이 관찰되었으며, estrogen 수용체 양성, HER-2/neu 양성인 암의 생존율이 estrogen 수용체 양성, HER-2/neu 음성인 암의 생존율보다 낮았다. (11) 따라서 호르몬 요법의 반응을 예측하는데 있어 estrogen 수용체 하나만 측정하는 것보다 HER-2/neu 단백을 함께 측정하는 것이 더 정확하다고 할 수 있다. 유방암의 크기를 추적 관찰하는 표식자로 사용하고 있는 혈청 CA15-3와의 상관성에 있어서는 Ali 등(24)의 생존율에 관한 두 표식자의 상관성 연구에서 혈청 HER-2/neu와 혈청 CA15-3이 모두 높은 경우, 혈청 HER-2/neu만 높은 경우, 혈청 CA15-3만 높은 경우의 순으로 생존율이 낮게 나타남으로써 혈청 HER-2/neu는 종양의 총량 측면에서 고려해 볼 때에도 독립적인 예후 인자로서의 의미가 있었다.

유방암의 조기전이를 진단하는 검사에 있어 혈청 HER-2/neu, CEA (carcinoembryonic antigen), CA 15-3의 유용성에 관한 Molina 등(23)의 연구에서, 완치되었던 원발성 유방암 환자 200명을 1~4년(평균 2.2년)간 추적 관찰한 결과 89명의 환자에서 전이가 나타났는데 그 중 결정치(cutoff value) 이상으로 측정값의 상승을 보인 경우는 HER-2/neu는 28%, CEA는 30%, CA 15-3은 47%였다. 전이가 나타난 경우에서 국소부위 재발의 경우를 제외하고 원격전이만을 고려했을 경우에는 HER-2/neu의 민감도는 31%까지 높게 나타났다 이 때 세 검사법의 전체 민감도는 76%였다. 즉 조기 전이를 진단하는데 혈청 HER-2/neu 값이 종양 표지자로서의 중요한 의미를 갖는다고 할 수 있다.

본 연구에서는 건강한 한국 여성을 대상으로 혈청 HER-2/neu를 측정하여 참고치를 산출하였다. 이를 참고로 하여 결정치를 설정하고 유방암 환자를 대상으로 혈청 HER-2/neu

를 측정하여 예민도, 특이도, 예측치 및 효율을 분석하면 한국 여성에서의 HER-2/neu 결정치를 정하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서 건강한 한국 여성을 대상으로 산출한 HER-2/neu 참고치 범위의 상한치는 12.0 ng/mL로 본 연구에서 사용한 검사 장비인 ADVIA Centaur® automated immunoassay analyzer의 제조회사인 Bayer Health Care에서 외국 여성 200명을 대상으로 동일한 방법으로 계산한 참고치의 상한선인 15.0 ng/mL과 차이가 있었다. (30) FDA에서 승인된 동일한 검사법으로 진행된 두 연구에서 참고치가 다르게 나타난 것에 대하여 인종간의 차이를 고려해야 할지에 대한 판단은 연구 대상을 더 확대하여 지역, 사회적 계층 및 환경적 인자들을 포함시킨 광범위한 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

## 결론

1. 건강한 한국 여성을 대상으로 혈청 HER-2/neu의 참고치 범위를 평균  $\pm$  2SD 계산법으로 산출한 결과 5.6~12.0 ng/mL이었다. 한국 여성에 대한 혈청 HER-2/neu 참고치의 상한치인 12.0 ng/mL은 외국 여성에서의 참고치 상한치인 15.0 ng/mL과 비교하여 낮게 나타났다.
2. 혈청 HER-2/neu의 연령대별 참고치 범위는 20대가 6.1~10.9 ng/mL, 30대가 5.3~11.4 ng/mL, 40대가 5.0~12.5 ng/mL, 그리고 50대가 6.3~12.6 ng/mL이었다.
3. 혈청 HER-2/neu의 연령대별 참고치는 20대, 30대 및 40대 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았으나 50대의 경우 20대와 30대와 유의한 차이를 보였지만 40대와는 유의한 차이를 없었다( $p=0.002$ ).
4. 동일한 검사법으로 건강한 여성을 대상으로 산출한 HER-2/neu 참고치에 있어 외국여성에서의 참고치와 상한치의 차이를 보이는 것에 대해서는 연구 대상을 확대하고 사회계층 및 지역적 요인 등을 고려한 광범위한 연구가 뒤따라야 할 것이다.

## REFERENCES

- 1 Bargmann CI, Hung MC, Weinberg RA. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature* 1986;319:226-30.
- 2 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.
- 3 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-inflamma-



tory breast cancer: prognostic significance. *Int J Cancer* 1989;43:201-8.

- 4** Gullick WJ, Bottomley AC, Lofts FJ, Doak DG, Mulvey D, Newman R, et al. Three dimensional structure of the trans-membrane region of the proto-oncogenic and oncogenic forms of the neu protein. *EMBO J* 1992;11:43-8.
- 5** Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The role of over expressed HER2 in transformation. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 1):S9-S13.
- 6** Hynes NE. Amplification and overexpression of the erbB-2 gene in human tumors: its involvement in tumor development, significance as a prognostic factor, and potential as a target for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 1993;4:19-26.
- 7** Nunes RA, Harris LN. The HER2 extracellular domain as a prognostic and predictive factor in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3:125-37.
- 8** Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;82:532-7.
- 9** Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitao D, Preto JR, Seixas M, et al. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2002;10:247-56.
- 10** Potti A, Willardson J, Forseen C, Kishor Ganti A, Koch M, Hebert B, et al. Predictive role of HER-2/neu overexpression and clinical features at initial presentation in patients with extensive stage small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2002;36:257-61.
- 11** Ariga R, Zarif A, Korasick J, Reddy V, Siziopikou K, Gattuso P. Correlation of HER-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *Breast J* 2005;11:278-80.
- 12** Stal O, Sullivan S, Wingren S, Skoog L, Rutqvist LE, Carstensen JM, et al. c-erbB-2 expression and benefit from adjuvant chemotherapy and radiotherapy of breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31:2185-90.
- 13** Benz CC, Scott GK, Sarup JC, Johnson RM, Tripathy D, Coronado E, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1993;24:85-95.
- 14** Sawaki M, Ito Y, Tada K, Mizunuma N, Takahashi S, Horikoshi N, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a

single agent in heavily pretreated patients with HER-2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Tumori* 2004;90:40-3.

- 15** Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000;18:3651-64.
- 16** Codony-Servat J, Albanell J, Lopez-Talavera JC, Arribas J, Baselga J. Cleavage of the HER2 ectodomain is a per-vanadate-activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells. *Cancer Res* 1999;59:1196-1201.
- 17** Cook GB, Neaman IE, Goldblatt JL, Cambetas DR, Hussain M, Luftner D, et al. Clinical utility of serum HER-2/neu testing on the Bayer Immuno 1 automated system in breast cancer. *Anticancer Res* 2001;21:1465-70.
- 18** Meenakshi A, Kumar RS, Kumar NS. ELISA for quantitation of serum C-erbB-2 oncoprotein in breast cancer patients. *J Immunoassay Immunochem* 2002;23:293-305.
- 19** Hayes DF, Yamauchi H, Broadwater G, Cirrincione CT, Rodrigue SP, Berry DA, et al. Cancer and Leukemia Group B. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 8662. *Clin Cancer Res* 2001;7:2703-11.
- 20** Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Chinchilli V, Engle L, et al. Elevated serum HER-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1467-72.
- 21** Muller V, Witzel I, Luck HJ, Kohler G, von Minckwitz G, Mobus V, et al. Prognostic and predictive impact of the HER-2/ neu extracellular domain (ECD) in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;86:9-18.
- 22** Kostler WJ, Schwab B, Singer CF, Neumann R, Rucklinger E, Brodowicz T, et al. Monitoring of serum HER-2/neu predicts response and progression-free survival to trastuzumab-based treatment in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:1618-24.
- 23** Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Farrus B, Munoz M, et al. C-erbB-2, CEA and CA 15.3 serum levels in the early diag-

nosis of recurrence of breast cancer patients. *Anticancer Res* 1999;19:2551-5.

**24** Ali SM, Leitzel K, Chinchilli VM, Engle L, Demers L, Harvey HA, et al. Relationship of serum HER-2/neu and serum CA 15-3 in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem* 2002;48:1314-20.

**25** Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Ferenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17: 2639-48.

**26** 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.

**27** Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorel-

bine in women with HER-2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2722-30.

**28** Saceda M, Grunt TW, Colomer R, Lippman ME, Lupu R, Martin MB. Regulation of estrogen receptor concentration and activity by an erbB/HER ligand in breast carcinoma cell lines. *Endocrinology* 1996;137:4322-30.

**29** Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, Wongvipat N, Pegram MD, Ramos L, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in humane breast cancer cell. *Oncogene* 1995;10:2435-46.

**30** 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.