

## 유방암에서 p53변이와 c-erbB-2단백 발현의 임상 병리학적 의의

충북대학교 의과대학 외과학교실 및 <sup>1</sup>병리과학교실

김진권 · 송영진 · 조성일 · 류동희 · 윤효영 · 성노현<sup>1</sup>

### Clinicopathologic Significance of p53 and c-erbB-2 Protein Expression in Breast Carcinoma

Jin-Kwon Kim, M.D., Young-Jin Song, M.D., Sung-Il Cho, M.D., Dong-Hee Ryu, M.D., Hyo-Young Yun, M.D. and Ro-Hyun Sung, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

**Purpose:** Reliable prognostic factors, including clinicopathologic parameters (Ed-alternatively, "Reliable clinicopathologic prognostic factors") such as tumor size, axillary lymph node involvement, histologic grade, menopausal patient status and steroid receptor status, are necessary in the management of breast cancer for predicting clinical course and as guide lines for adjuvant therapy. Recently, many reports have shown that expression of p53 and c-erbB-2 products is associated with poor prognosis. To elucidate the clinical value of p53 and c-erbB-2 protein expression as prognostic factors, their immunoreactivities were compared with known clinicopathologic prognostic factors.

**Methods:** The expressions of p53 and c-erbB-2 proteins were analyzed by immunohistochemical method with formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples of 71 invasive breast carcinomas accumulated between 1996 and 1999 at Chungbuk National University Hospital. The expressions of p53 and c-erbB-2 proteins were compared with established prognostic factors such as tumor size, axillary lymph node involvement, histologic grade, menopausal patient status and steroid hormone receptor status. Statistical significance was analyzed by chi-square test.

**Results:** The immunoreactivities of p53 and c-erbB-2 proteins were detected in 29.6% and 46.5%, respectively, of the samples. p53 positivity was significantly higher in breast car-

cinoma that showed higher histologic grade or was metastasized to more than 3 axillary lymph nodes ( $P < 0.05$ ). There were no significant correlations between c-erbB-2 positivity and known clinicopathologic prognostic factors.

**Conclusion:** This study suggests that expression of p53 protein could be used as a prognostic indicator in the management of breast cancer. But the impact of p53 and c-erbB-2 protein expression on overall survival and disease free survival rates should be evaluated further before being used as independent prognostic factors. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2002;5:59-64)

**Key Words:** Breast cancer, Prognostic factor, Histologic grade, And axillary lymph node metastasis

**중심 단어:** 유방암, 예후 인자, 조직학적 등급, 액와 림프절 전이

## 서론

암의 치료계획을 수립하고 시행하는 데 있어서 예후의 예측은 매우 중요하다. 유방암에서도 이러한 목적으로 예후 인자를 결정하기 위한 연구가 지속적으로 시행되었다. 유방암의 전통적인 예후 인자로는 액와 림프절의 전이유무 및 개수와 종괴의 크기, 그리고 림프관 및 혈관의 침윤, 조직학적 형태(histologic type), 조직학적 및 핵적 등급(histologic and nuclear grade), 호르몬 수용체(estrogen and progesterone receptor) 발현 여부 등이 알려져 있다.(1) 이 중 수술 후 보조요법 결정에 가장 중요한 역할을 하는 것은 액와 림프절 전이 유무와 호르몬 수용체 발현 여부이다. 그러나 액와 림프절 전이가 없는 환자 군에서도 25% 정도는 결국 재발로 사망하게 되며(2) 반대로 액와 림프절 전이가 있는 군에서 좋은 예후를 가지는 경우도 있다. McGuire 등(3)은 대부분의 화학요법이 시행하지 않아도 될 유방암 환자에서 시행되었다는 점을 들어 예후 예측 인자의 적극적인 활용을 통한 선택적 시행을 주장하기도 하였으나, 유방암에서는 예후 인자의 다양성 때문에 이를 이용한 기준이 아직까지는 확립되어 있지 않다. 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자군의 어떤 아군은 수술 후 보조요법이 필요하므로 정

책임저자 : 송영진, 충북 청주시 개신동 62  
☎ 361-711, 충북대학교병원 외과  
Tel: 043-269-6361, Fax: 043-266-6037  
E-mail: yjsong@med.chungbuk.ac.kr

접수일 : 2002년 3월 13일, 게재승인일 : 2002년 3월 23일  
본 연구는 2001년도 추계외과학회에서 포스터 발표 내용임.

확한 예후 인자를 활용하여 고위험 환자 아군을 분류할 수 있다면, 적응이 되는 환자 아군에게만 보조요법을 시행하여 환자의 예후를 개선시키면서 불필요한 보조요법에 따른 나머지 환자군의 고통을 감소시킬 수 있을 것이다.

최근들어 유방암의 분자생물학적 표식자를 발견하기 위한 노력의 일환으로 암유발유전자(oncogene), 암억제유전자(antioncogene) 등의 연구가 활발히 수행되었다. 그 결과 여러 암유발유전자(oncogene)가 유방암의 발암과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.(1) 염색체 17번(17q21)에 위치한 c-erbB-2 (HER-2, neu)는 185 kDa의 transmembrane protein으로 human epidermal growth factor receptor와 intrinsic tyrosine kinase activity와 관련이 있다. c-erbB-2의 과발현은 정상세포의 성장조절능력을 억제하여 암을 발생시키며 유방암 환자의 생존율과도 관계가 있다.(4-8) 염색체 17번(17p13.1)에 위치한 암억제유전자(antioncogene)인 p53은 세포증식을 조절하는 nuclear phosphoprotein과 관련이 있다. 정상 p53유전자는 암유전자에 의한 형질 전환을 억제하고 형질 전환된 세포의 성장을 억제하는 기능을 가지나 이 유전자의 부분적 소실이나 돌연변이에 의해서 생성된 mutant p53은 이와 같은 정상기능이 억제되어 악성종양을 유발한다.(9) 또한 이 mutant p53은 wild-type p53보다 긴 반감기를 가지므로 세포 내에 축적된다. p53의 이상 발현은 유방암의 발생뿐 아니라 환자의 예후와도 관련이 있다.(6-8,10) 이러한 잠재적 예후인자인 p53변이와 c-erbB-2 단백질 발현은 이미 알려진 예후 인자들인 액와 림프절 전이와 호르몬 수용체 발현 유무, 그리고 조직학적 등급과의 사이에 상관관계가 있을 것으로 예측되어 많은 연구가 시행되었으나 상호 연관성이 있다는 보고와(1,10-13) 연관성이 없다는 보고가 모두 있어(14-16) 명확하게 결론이 나있지 않은 상태이다. 이들의 상호 연관성을 규명할 수 있다면 수술 후 보조요법의 결정에 도움을 줄 수 있을 것이다.

본 연구는 유방암에 있어서 예후 인자로서의 p53변이와 c-erbB-2 단백질 발현의 가치를 알아보기 위해 이들 단백질 발현 여부와 기존에 알려진 유방암의 예후 인자를 비교하여 상호 연관 관계를 밝혀 보고자 하였다.

## 방 법

### 1) 대상

1996년 1월부터 1999년 12월까지 충북대학교 병원 외과에서 유방암 진단하에 수술을 시행받은 여성 환자 중 수술 후 면역화학조직검사법을 이용하여 유방암의 c-erbB-2 및 p53변이 단백질 발현 유무를 조사한 71명을 대상으로 하였다. 평균 연령은 47.5세였다(29세~77세). 수술방법은 변형근치 유방절제술이 59명(83.1%)의 환자에서 시행되었으며 사분절제술(quadrantectomy)이 8명(11.3%)의 환자에서, 광범위 국소절제술(wide local excision)이 4명(5.6%)의 환자에서 시

행되었고 사분절제술과 광범위 국소절제술이 시행된 환자에게는 액와부 광절제술(axillary dissection)이 시행되었다. 환자들은 정기적으로 2001년 1월까지 추적 관찰되었으며 이 중 11명은 추적이 불가능하였다. 추적 관찰 도중에 국소 재발이 2명에서 있었으며 원격전이로 3명이 사망하였다.

### 2) 방법

수술 후 얻은 암 조직을 10% 중성 완충 포르말린에 고정시키고 파라핀 블록을 5 $\mu$ m의 두께로 조직 절편을 만든 후 xylene과 알코올로 탈파라핀 및 함수과정을 시행하였다. 이후에 구연산 완충액을 5분 가량 전자레인지에서 끓인 후 조직을 넣은 후에 다시 5분 정도 끓였다. 증류수로 세척한 후에 TBS (Tris buffer solution)로 세척하였다. 염색의 효과를 증가시키기 위하여 0.1% Pepsin solution으로 실온에서 15분에 걸쳐 반응시켰다. 1차 및 2차 항체의 비특이적 결합을 억제시키기 위해 조직을 정상염소혈청에 작용시켰다. p53일차항체(DO-7, DAKO)는 TBS로 130배 희석하여 사용하였으며, c-erbB-2일차항체(CB-11, NOVOCASTRA)는 TBS로 40배 희석하여 사용하였다. 희석된 p53, c-erbB-2 단일 항체를 humidity chamber내에 슬라이드를 넣고 도포한 후 2차 항체인 biotinylated anti-mouse anti-rabbit Ig를 15분간 반응시키고 streptavidin-AP conjugate와 기질액으로 new fuscine 반응시킨 후 Mayer's hematoxylin으로 핵염색을 시행하였다.

### 3) 통계적 분석

c-erbB-2와 p53발현의 유무에 따른 각각의 예후인자 및 임상양상과의 관계를 PC-SAS 통계 프로그램을 이용하여 chi-square test ( $\chi^2$  test)로 통계적 유의성을 검증하였으며  $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

71명의 환자 중 유방암 조직에서 p53변이 단백질 양성 반응을 보인 환자는 21명(29.6%)이었으며 p53변이 단백질 발현 유무와 유방암의 예후 인자들과의 관계는 Table 1과 같다. p53변이 단백질 발현도와 폐경 유무와는 유의한 차이를 보이지 않았으며 액와 림프절 전이 유무와도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 액와 림프절 전이의 개수에 따라 3개 이하인 군과 4개 이상인 군으로 분류하였을 경우에는 3개 이하인 군에서 p53변이 단백질 양성인 전체 52예 중 12예(23.1%)에서 나타나고 4개 이상인 군에서 p53변이 단백질 양성인 전체 19예 중 9예(47.5%)로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P=0.047$ ). 에스트로젠 수용체 양성 환자 25명 중에서 p53변이 단백질 양성 반응을 보인 환자는 4명(16%)이었으며 음성 반응을 보인 환자는 21명(84%)으로 역비례 관계를 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다( $P=0.065$ ). 프로그스테론 수용체 양성 환자 42명

중에서 p53변이 단백 양성 반응은 12명(28.6%), 음성 반응은 30명(71.4%)이었으나 통계적 유의성은 없었다. 종양크기와의 상관관계는 종양의 크기를 TMN 분류의 T 분류에 따라 분류하여 p53변이 단백 발현과의 연관성을 조사하였다. p53변이 단백 양성 반응은 T<sub>1</sub> 15명 중 7명(46.7%), T<sub>2</sub> 45명 중 11명(24.4%), T<sub>3</sub> 11명 중 3명(27.3%)이었으나 통계적 유의성은 없었다. 조직학적 등급(Histologic grade)은 Bloom과 Richardson의 점수 계산법(17)을 개량한 기준을 이용하여 3등급으로 나누었으며 45명에서 검사가 시행되었다. p53변이 단백 양성 반응은 1등급 17명 중 3명(17.6%), 2등급 18명 중 5명(27.8%), 3등급 10명 중 8명(80%)에서 나타나 조직학적 등급과 p53 단백 발현은 통계적으로 유의한 역비례의 관계를 보였다(P=0.003).

71명의 환자 중 유방암 조직에서 c-erbB-2 단백 양성을 보인 환자는 33명(46.5%)이었으며 c-erbB-2 단백 발현 유무와 유방암의 예후 인자들과의 관계는 Table 2와 같다. 폐경 유무 및 액와 림프절 전이 유무에 따른 c-erbB-2 단백 발현

**Table 1.** Percentage of p53 expression related to clinicopathological factors

|                             | p53        |            | P-value |
|-----------------------------|------------|------------|---------|
|                             | Positive   | Negative   |         |
| Menopause status            |            |            |         |
| Premenopause                | 9 (22.5%)  | 31 (77.5%) | N.S*    |
| Postmenopause               | 12 (38.7%) | 19 (61.3%) |         |
| Estrogen receptor           |            |            |         |
| Positive                    | 4 (16%)    | 21 (84%)   | N.S     |
| Negative                    | 17 (37%)   | 29 (63%)   |         |
| Progesterone receptor       |            |            |         |
| Positive                    | 12 (28.6%) | 30 (71.4%) | N.S     |
| Negative                    | 9 (31%)    | 20 (69%)   |         |
| Metastatic ALN <sup>†</sup> |            |            |         |
| Positive                    | 12 (33.3%) | 24 (66.7%) | N.S     |
| Negative                    | 9 (25.7%)  | 26 (74.3%) |         |
| Metastatic ALN Number       |            |            |         |
| 0~3                         | 12 (23.1%) | 40 (76.9%) | 0.047   |
| ≥4                          | 9 (47.5%)  | 10 (52.5%) |         |
| Tumor size                  |            |            |         |
| T <sub>1</sub>              | 7 (46.7%)  | 8 (53.3%)  | N.S     |
| T <sub>2</sub>              | 11 (24.4%) | 34 (75.6%) |         |
| T <sub>3</sub>              | 3 (27.3%)  | 8 (72.7%)  |         |
| Histologic grade            |            |            |         |
| H <sub>1</sub>              | 3 (17.6%)  | 14 (82.4%) | 0.003   |
| H <sub>2</sub>              | 5 (27.8%)  | 13 (72.2%) |         |
| H <sub>3</sub>              | 8 (80%)    | 2 (20%)    |         |

\*N.S = not significant; <sup>†</sup> ALN = axillary lymph node.

유무는 유의한 차이를 보이지 않았으며 에스트로젠 수용체 양성 환자 25명 중에서 c-erbB-2 단백 양성 반응을 보인 환자는 14명(56%), 음성 반응은 11명(44%)로 통계적 유의성은 없었다. 프로게스테론 수용체 양성 환자 42명 중 c-erbB-2 단백 양성 반응을 보인 환자는 18명(42.9%), 음성 반

**Table 2.** Percentage of c-erbB-2 expression related to clinicopathological factors

|                             | c-erbB-2   |            | P-value |
|-----------------------------|------------|------------|---------|
|                             | Positive   | Negative   |         |
| Menopause status            |            |            |         |
| Premenopause                | 17 (42.5%) | 23 (57.5%) | N.S*    |
| Postmenopause               | 16 (51.6%) | 15 (48.4%) |         |
| Estrogen receptor           |            |            |         |
| Positive                    | 14 (56%)   | 11 (44%)   | N.S     |
| Negative                    | 19 (41.3%) | 27 (58.7%) |         |
| Progesterone receptor       |            |            |         |
| Positive                    | 18 (42.9%) | 24 (57.1%) | N.S     |
| Negative                    | 15 (51.7%) | 14 (48.3%) |         |
| Metastatic ALN <sup>†</sup> |            |            |         |
| Positive                    | 14 (38.9%) | 22 (61.1%) | N.S     |
| Negative                    | 19 (54.3%) | 16 (45.7%) |         |
| Metastatic ALN Number       |            |            |         |
| 0~3                         | 27 (50.9%) | 26 (49.1%) | N.S     |
| ≥4                          | 6 (54.3%)  | 12 (45.7%) |         |
| Tumor size                  |            |            |         |
| T <sub>1</sub>              | 7 (46.7%)  | 8 (53.3%)  | N.S     |
| T <sub>2</sub>              | 21 (46.7%) | 24 (53.3%) |         |
| T <sub>3</sub>              | 5 (45.5%)  | 6 (54.5%)  |         |
| Histologic grade            |            |            |         |
| H <sub>1</sub>              | 7 (41.2%)  | 10 (58.8%) | N.S     |
| H <sub>2</sub>              | 8 (44.4%)  | 10 (55.6%) |         |
| H <sub>3</sub>              | 7 (70%)    | 3 (30%)    |         |

\*N.S = not significant; <sup>†</sup> ALN = axillary lymph node.

**Table 3.** Correlation between expression of c-erbB-2 and p53 protein

|       |          | c-erbB-2*  |            |
|-------|----------|------------|------------|
|       |          | Positive   | Negative   |
| p53   | Positive | 12 (57.1%) | 9 (42.9%)  |
|       | Negative | 21 (42%)   | 29 (58%)   |
| Total |          | 33 (46.5%) | 38 (53.5%) |

\*P=0.243.

응은 24명(57.1%)로 통계적 유의성은 없었다. 그 외 종양의 크기, 조직학적 등급과도 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

마지막으로 c-erbB-2 단백 발현과 p53변이 단백 발현과의 상관관계는 p53변이 단백 양성 반응 21예 중 12예(57%)에서 c-erbB-2 단백 양성 반응을 보였으며, p53변이 단백 음성 반응 50예 중 21(42%)에서 c-erbB-2 단백 양성 반응을 보였으나 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다(Table 3).

## 고 찰

유방암에서 예후를 결정하는 독립적인 단독 인자는 아직까지 없으며 일반적으로 TNM분류에 의해 예후가 결정되는 것으로 알려져 있다. 이 중에서도 액와 림프절 전이의 유무가 가장 중요한 예후 인자이며 수술 후 보조적 치료 결정에 가장 중요한 기준이 되고 있다. 그러나 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 20~30%에서는 10년 이내에 재발하고, (2) 반대로 진행된 병기의 유방암 환자가 예상보다 오랜 생존을 보이는 경우가 있다. 최근 들어 조기진단의 증가로 인해 종양의 크기가 작고 액와 림프절 전이가 없는 조기 유방암 환자의 분포가 증가하고 있어 단순히 TNM 병기만으로 환자의 예후 및 수술 후 보조요법의 방침을 결정한다면 무리가 따를 수 있다. 이에 여러 가지 예후 인자들을 고려하여 조기 유방암 환자를 고위험군 및 저위험군으로 세분하여 수술 후 보조요법의 방침을 결정하는 추세이다. 이 때 고려하는 인자들로는 환자의 폐경 유무와 호르몬 수용체 유무 그리고 세포학적 등급 등이 있다.(1) 최근 들어 분자생물학의 괄목할 만한 발전으로 p53과 호르몬 수용체(ER/PR) 그리고 EGPR (Epidermal Growth Factor Receptor), DNA ploidy, c-erbB-2, ras, Ki-67, cathepsin-D, BRCA, c-myc 등이 유방암에 있어서 예후인자로서의 가치를 알아보기 위해 활발하게 연구되고 있다.

유방암 환자 중 p53변이 단백이 발현된 군은 불량한 예후를 보이는 것으로 보고되는데(6-8,10) 그 기전은 명확하지 않으나, p53유전자의 변이에 의해 종양의 발생이나 증식에 대한 억제기능이 상실되어 종양의 증식과 전이를 통한 임상적 진행 양상이 더 공격적이고 예후 또한 불량하다는 것이다.(18) p53 단백질의 발현은 이미 알려진 임상병리학적 예후 인자들과 연관이 있을 것으로 생각하는데, 에스트로젠 수용체 음성과 액와 림프절 전이 양성 그리고 세포학적 고등급 등과 유의한 상관관계가 있다고 보고된다.(6-8,10) 그러나 일부에서는 상관관계를 규명하지 못하였다.(14,15) 이는 사용된 조직이 연구자들마다 다르고 p53변이 단백 발현의 양성기준과 p53변이 단백 발현을 측정하는 방법의 차이에서 기인하는 것으로 생각하며 통일된 기준에 의한 연구가 필요하다고 생각한다. 일반적으로 유방암에서 p53변이 단백 발현율은 30~60% 정도이며 본 연구에서도 29.6%의

발현을 보여 유사한 결과를 얻었다.

p53변이 단백 발현과 액와 림프절 전이와의 상관관계는 단순히 전이 유무를 고려하였을 경우 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 전이된 액와 림프절이 3개 이하인 경우와 4개 이상인 경우로 나누었을 때는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 본 연구의 이와 같은 결과는 액와 림프절 전이가 있을 경우 3개 이하와 4개 이상은 그 예후가 크게 다른 것과 같이(19) 가장 중요한 예후 인자인 액와 림프절 전이와 p53변이 단백 발현과의 상관관계를 간접적으로 시사한다. 이에 대한 정확한 의미는 p53변이 단백이 유방암의 발병에 작용하는 정확한 기전이 밝혀져야 알 수 있겠지만 p53변이 단백의 발현이 유방암의 발암과정에서 초기에 관여한다기보다는 진행에 관여하며 p53변이 단백 발현이 있는 유방암이 더 공격적인 양상으로 진행할 것이라는 가정이 가능하다고 생각한다. 단순히 액와 림프절 전이 유무만을 판단하였을 때는 유의한 차이가 없다는 보고들이 있으나(6,11,12,14,20) Pratap 등(12)은 림프절 전이의 숫자로 전이의 정도를 세부 비교하였을 때는 유의한 차이가 있다고 보고하였다. 한편 국내에서는 임 등(11)이 림프절 전이의 숫자로 세부 비교하여도 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 종양의 크기와 p53변이 단백 발현이 유의한 관계를 보인다는 보고가 있으나(21) 본 연구에서는 종양의 크기와는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 p53변이 단백의 전이 림프절 개수와 의 상관관계와 더불어 고려하면, p53변이 단백이 전이 등의 공격적 진행에 관여하기에 p53변이 단백이 발현되지 않는 유방암은 진행하여 크기가 커져도 비교적 온건한 양상을 보일 수 있다는 가정이 가능하나 종양의 크기와 완전히 무관하다고 볼 수 없으므로 이에 대한 향후 생존율 등을 포함한 추가의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

에스트로젠 수용체의 발현 유무는 환자의 예후와 수술 보조적인 호르몬 요법의 사용의 유무를 결정하는 데 중요한 인자이다. 호르몬 수용체와 p53변이 단백 발현과의 관계는 여러 연구에서 역비례 관계를 보고하였으나(22,23) 유의성이 없다는 보고도 있다.(6,15,16,21) 본 연구에서는 예후가 좋을 것으로 예상되는 에스트로젠 수용체 양성 환자에서 p53변이 단백 발현율이 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 이러한 경향은 p53변이 단백 발현이 예후에 연관이 있다는 간접적인 증거가 될 것이라고 생각한다.

p53 단백 발현과 조직학적 등급과의 관계에서는 서로 연관이 있다는 보고가 있고(6,12,21) 본 연구에서도 통계적으로 유의한 차이를 보였는데 이는 종양억제 인자의 변이로 인하여 종양이 더 공격적이고 분화가 덜 된 종양으로 발달한 것으로 생각한다.

암유발유전자(Oncoegene)인 c-erbB-2 단백질의 과발현이 유방암의 발생과 관련이 있다는 동물 실험결과의 보고(23) 이후에 c-erbB-2단백에 대한 많은 연구가 수행되었다. c-erbB-2

단백이 어떻게 정상세포 혹은 암세포의 성장에 관여하는지는 아직 명확하게 규명되지 않았으나 EGFR과 구조적 유사성을 보이기 때문에 EGFR이 Epidermal growth factor와 결합하여 세포의 증식과 분화에 작용하는 것과 유사한 기능을 하는 것으로 알려져 있다. c-erbB-2 단백질의 과발현은 유방암 환자의 재발률, 액와 림프절 전이 및 생존율과 관계가 있다고 보고하고 있으나(4-6,8,22) Rosene 등(16)은 이러한 관계를 볼 수 없다고 보고하였다. 젊은 여성의 유방암에서는 c-erbB-2단백의 발현이 중요한 예후인자로 여겨지며(4) 혈청에서 c-erbB-2단백이 발현된 환자의 생존율은 나쁘며 에스트로젠 수용체 양성인 환자에서 호르몬 치료제인 Tamoxifen에 대해 저항성이 있다고 한다.(24) Allan 등(25)은 c-erbB-2 단백질에 대한 항체를 이용하여 Tc-99m-labeled monoclonal Ab로 유방암에서 핵의학 영상을 얻는데 성공하였으며 향후에 이런 항체를 이용하여 잠재된 전이의 발견이나 항체를 이용한 항암요법 및 방사선 요법에 이용될 수 있을 것이라 생각한다. 그러나 아직까지는 여러 예후 인자와 c-erbB-2 단백질 발현과의 상관관계에 대해서는 그 결과가 일치하지 않는다. 이는 p53변이 단백질 발현에 대한 연구에서와 같이 조직의 보관 상태와 검사방법, 그리고 서로 다른 양성 판정 기준 때문일 것이라고 생각하며 이러한 상반된 결과를 해결하기 위해서는 통일된 기준에 의한 보다 많은 자료에 바탕을 둔 연구가 필요할 것이다. 일반적으로 유방암에서 c-erbB-2 단백질의 발현율은 10~48% 정도로 보고하고 있으며 본 연구에서도 이와 비슷한 46.5%의 발현율을 보였다.

본 연구에서는 c-erbB-2 단백질의 발현과 기존의 예후 인자인 종양의 크기와 폐경 여부 그리고 액와 림프절 전이, 조직학적 등급, 호르몬 수용체 발현유무 등과의 상관관계를 규명하지 못하였으나 상호 연관이 없다고 단정적으로 말하기 어렵다. 본 연구의 경우 수술 추적 관찰 기간이 짧아서 생존율 및 재발률에 대한 조사가 충분하지 못하였기에 지속적인 추적을 통하여 앞으로 이에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

p53변이 단백질과 c-erbB-2 단백질의 발현이 서로 연관성이 있다는 보고가 있다.(7) 이는 유방암의 발생에서 여러 인자들의 유기적인 관계를 시사하고 있으며 p53변이 단백질과 c-erbB-2 단백질이 모두 발현되면 더 예후가 불량할 것으로 생각되나 본 연구에서는 p53변이 단백질과 c-erbB-2 단백질 발현과의 상호 연관성을 찾을 수는 없었다.

p53변이 및 c-erbB-2 단백질의 발현은 여러 보고들을 종합해 보면 일반적으로 환자의 예후와 밀접한 연관이 있으며 액와 림프절 전이가 없는 환자의 조기 유방암 환자의 예후를 예측하는 데 도움이 될 것으로 생각한다. 수술 후 보조요법에 적용할 수 있는 기준을 마련하기 위하여 p53변이 및 c-erbB-2 단백질 발현의 의미에 대하여 생존율을 포함한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 결 론

충북대학교병원 외과에서 1996년 1월부터 1999년 12월까지 유방암 진단하에 수술을 받은 환자 중 면역화학조직검사를 이용하여 c-erbB-2 단백질 및 p53변이 단백질 발현유무를 조사한 71명을 대상으로 기존의 예후인자들과 상관관계를 조사하였다. p53 단백질의 발현율은 29.6%였으며 c-erbB-2 단백질의 발현율은 46.5%이었다. p53변이 단백질 발현과 액와 림프절 전이 유무와는 통계적으로 유의성은 없었으나 액와 림프절 전이 개수와는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. p53변이 단백질 발현과 에스트로젠 수용체의 발현의 사이에 역비례관계가 있음을 확인하였으나 통계적 유의성은 없었다. 조직학적 등급과 p53변이 단백질 발현과의 상관관계는 통계적으로 유의한 역비례 관계를 보였으나 c-erbB-2 단백질 발현과는 유의한 상관관계를 발견할 수 없었다. 종양의 크기와 p53변이 단백질 및 c-erbB-2 단백질 발현과는 유의한 상관관계가 없었으며 p53변이 단백질과 c-erbB-2 단백질 발현과의 상관관계에 있어서도 통계적으로 유의성은 없었다.

이와 같은 결과로 미루어 볼 때 p53변이 단백질 발현은 유방암의 공격성에 대한 예측의 지표로서 사용될 수 있을 것으로 생각되며 이를 위해서는 향후 p53변이 단백질 및 c-erbB-2 단백질 발현에 대한 생존율 등을 포함한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Vincent T. Devita Jr, Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Cancer principle and practice of oncology. 5th ed. New York, Lippincott-Raven; 1997.
- 2) Elledge RM, McGuire WL, Osborne CK. Prognostic factor in breast cancer. Seminar in Oncology 1992;19:244-53.
- 3) McGuire WL. Ajuvant therapy of node-negative breast cancer. N Engl J Med 1989;320:525-7.
- 4) Xing WR, Gilchrist KW, Harris CP, Samson W, Meisner LF. FISH detection of HER-2/neu oncogene amplification in early onset breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1996;39:203-12.
- 5) Jeffey S. Ross, Jonathan A, Flercher. The HER/neu oncogene in breast cancer: Prognostic factor, Predictive factor, and Rarget for therapy. Stem Cell 1996;16:413-28.
- 6) Philippe Bertheau, Seth M, Steinberg. c-erbB-2, p53, and nm23 gene product expression in breast cancer in young women. Human Pathology 1998;29:323-9.
- 7) Antonella Barbati, Ermelando V. Cosmi, Angelo Sidoni, Patrizia Collini, Maria G. Porpora, et al. Value of c-erbB-2 and p53 Oncoprotein co-overexpression in human breast cancer. Anticancer Res 1997;17:401-6.
- 8) Bebeneck M, Bar JK, Harlozinska A, Sedlaczek P. Prospective studies of p53 and c-erbB-2 expression in relation to

- clinicopathological parameters of human ductal breast cancer in the second stage of clinical advancement. *Anticancer Res* 1998;18:619-24.
- 9) Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989;57:1083-93.
- 10) Jeon HB, Koo BH, Chae YS. Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 1995;48:648-60.
- 11) Lim DH, Son KC, Park CH, Pai ST. Relationships between p53, c-erbB-2 and other prognostic factors. *J Korean Surg Soc* 1994;46:651-5.
- 12) Pratap R, Shousa S. Breast carcinoma in women under the age of 50: Relationship between p53 immunostaining, tumor grade, and axillary lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49:35-9.
- 13) Park KJ, Cho SH, Kim YH, Jung GJ, Kim SS, Hong SH. Significance of c-erbB-2 oncoprotein as a prognostic predictor for human breast cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;55:44-52.
- 14) Sa YH, Cho SH, Kim SS, Jung GJ, Kim YH, Hong SH, et al. Overexpression of p53 as a prognostic marker in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;55:645-52.
- 15) You YK, Park SM, Jung SS, Kang RS. Expression of p53 protein detected by immunohistochemical stain of breast cancers in Korea. 1995;49:13-8.
- 16) Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Cancer* 1995;75:1320-6.
- 17) Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1,409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-77.
- 18) Crawford LV, Pim DC, Bulbrook RD. Detection of antibodies against the cellular protein p53 in sera from patients with breast cancer. *Int J Cancer* 1982;30(4):403-8.
- 19) Henderson IC, Canellos GP. Cancer of breast: the past decade (first of two parts). *New Engl J Med* 1980;302(1):17-30.
- 20) Bae YT, Kwak HS, Sol MY, Kim ND. Relation between expression of p53 proteins and established prognostic factors in breast carcinoma. *J Korean Surg Soc* 1999;56:491-500.
- 21) JJ Sirvent MT, Salvado M, Santafe S, Martinez J, Brunet T, Alvaro J. Palacios. p53 in breast cancer. Its relation to histological grade, lymph-node status, hormonal receptors, cell-proliferation fraction (ki-67) and c-erbB-2. Immunohistochemical study of 153 cases. *Histol Histopathol* 1995;10:531-9.
- 22) Nakopoulou LL, Alexiadou A, Theodoropoulos GE, Lazaris AC, Tzonou A, Keramopoulos A. Prognostic significance of the co-expression of p53 and c-erbB-2 proteins in breast cancer. *J Pathol* 1996;179(1):31-8.
- 23) Salmon DJ, Clark GM. Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? *Science* 1988;240:1795-8.
- 24) Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, Morabiti A, et al. c-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastasis. *J Clin Oncol* 1996; 14(10):2702-8.
- 25) Allan SM, Dean CJ, Eccles S, Sacks NP. Clinical radioimmunolocalization with a rat monoclonal antibody directed against c-erbB-2. *Cell Biophys* 1994;24:5:93-8.
-