

## 유방암 환자에서 HER-2/neu 발현유무에 따른 임상적 의의

순천향대학교 천안병원 외과학교실, <sup>1</sup>병리학교실

김성용 · 김태윤 · 김재준 · 김창호 · 송옥평 · 이민혁 · 김의한<sup>1</sup> · 조무식

### Clinical Correlation of HER-2/neu Overexpression in Patients with Breast Cancer

Sung Yong Kim, Tae Yoon Kim, Jae Jun Kim, Chang Ho Kim, Ok Pyung Song, Min Hyuk Lee, Eui Han Kim<sup>1</sup>, and Moo Sik Cho

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

**Purpose:** Breast cancer is a common malignant tumor for Korean women. Various oncogenes have been demonstrated in malignant tumor cells. There were many reports on the relationship between the prognosis and the tumor markers, and particularly for HER-2/neu; however, this relationship is controversial. The aim of this study was to perform immunohistochemical staining for the HER-2/neu antigenic protein in breast cancer patients to evaluate the expression rate of this antigenic protein, and to compare the correlations with the patients' prognosis.

**Methods:** The medical records of 100 patients who were diagnosed with breast cancer and who were treated with mastectomy between January 1996 and December 1999 at Soonchunhyang University Cheonan Hospital were selected according to the tissue condition of the paraffin block fixations. The prognostic factors were then investigated. The immunohistochemical expression of HER-2/neu was examined and compared with the survival rate using a Kaplan-Meier estimate and a log rank test.

**Results:** One hundred patients were included in this study, had a mean (SD) age of 47.9 (plus or minus 10.5) years and a follow-up duration of 59.9 (plus or minus 13.3) months. The overall mortality was 35% (35/100) and the mean survival time (SD) was 64.4 (plus or minus 12.0) months.

The overall 5-year survival rate was 77.0%. Among the study variables, the tumor stage was a significant predictor of survival, and it as associate with a significantly low survival rate for stage III tumor. Lymph node metastasis, hormonal receptor status, histologic grade and HER-2/neu overexpression were significantly associated with the survival rate for patients with breast cancer.

**Conclusion:** HER-2/neu is a very useful prognostic factor, and statistical significance was achieved for this factor. (Journal of Korean Breast Cancer Society 2004;7:244-250)

**Key Words:** Breast cancer, Prognostic factor, HER-2/neu  
**중심 단어:** 유방암, 예후인자, HER-2/neu

### 서론

유방암은 우리나라의 여성에서 흔히 발생하는 악성 종양 중 하나이며, 임상적 혹은 생물학적으로 매우 다양한 특징을 나타내므로 병인론과 환자의 예후와 관련하여 이런 경과를 설명하는 예후인자를 알아내기 위해 현재까지도 많은 연구가 진행되어 왔다. 일반적으로 알려진 액와 림프절의 전이 상태, 조직학적인 아형, 원발 종양의 크기, 핵 등급 혹은 조직등급, 호르몬 수용체 존재 유무 등이 표준적인 예후인자로 쓰이고 있으나, (1) 이들 표준적으로 쓰이고 있는 예후인자들만으로는 보조치료를 위해 좀 더 세분하지 못하기에 본 저자들은 내부적인 종양의 특성을 밝히기 위하여 종양유전자(oncogene)들 중 일반적으로 많이 알려진 HER-2/neu를 이용하여 이들 종양유전자 발현에 따른 유방암 환자의 병리조직학적 특성과 예후인자로서의 상관관계 등을 알아보려고 연구를 진행하였다.

HER-2/neu 종양유전자는 염색체 17q21에 위치하는 c-erb-B2 유전자의 4.5 kD mRNA에 의해서 만들어지는 185 kD의 표피 막 단백질(surface membrane protein)으로, 구조적으로는 표피 성장 인자 수용체와 유사하며, 인체 표피 증식 인자 수용체(Human Epidermal growth factor Receptor-2)로서 tyrosine kinase 작용을 가지고 있으며, 세포의 성장을

책임저자 : 김성용, 충남 천안시 봉명동 23-20  
☎ 330-721, 순천향대학교 천안병원 외과학교실  
Tel: 041-570-2145, Fax: 041-571-0129  
E-mail: sykim@schch.co.kr

접수일 : 2004년 7월 23일, 게재승인일 : 2004년 10월 12일  
본 논문의 요지는 2002년 외과 추계통합학술대회에서 구연됨.

유도한다.(2) 유방의 상피세포나 근 상피세포에서는 매우 낮게 발현되나 유방암 환자의 유방조직에서는 HER-2/neu의 발현율이 15~30%(3)로 보고자들에 따라 차이를 보이지만 정상유방조직보다는 매우 높은 발현율을 보이며, 최근에는 HER-2/neu 종양유전자의 증폭이나 과 발현이 유방암환자의 예후인자로서, 또 항암화학요법과 항암호르몬요법의 예측인자로 알려져 암 조직에서 HER-2/neu 종양유전자의 증폭이나 과 발현이 예후가 좋지 않으며, 보조 항암요법 사용 시에 anthracyclin계통의 항암제가 더 효과적이며, 보조호르몬요법으로 tamoxifen의 효과가 HER-2/neu 종양유전자의 증폭이나 과 발현이 없는 음성의 유방암환자에 비해 예후가 좋지 않다고 보고되었고, 또한 재발성 유방암 환자에서는 HER-2/neu 종양유전자의 증폭이나 과 발현이 항암호르몬을 치료에 대한 반응율이 떨어지고 반응기간도 짧은 것으로 보고 되었다. 실험적으로 HER-2/neu 종양유전자의 과 발현에 의한 쥐(transgenic mice)에서 유방암이 자연적으로 발생되고 이렇게 발생된 종양을 항 HER-2 단클론항체(anti-HER-2 monoclonal antibody) 투여로 성장이 억제됨을 관찰하여 이를 근거로 HER-2/neu의 과 발현 종양의 암세포만을 목표로 치료하는 인체화된 재조합 항HER-2 단클론항체인 trastuzumab (Herceptin®, Genentech/Roche, San Francisco, USA)이 개발되어 실제로 최근 들어 임상에서 특정 항암제와 병합하여 사용되고 있다.(4,5)

저자들은 유방암에서 환자의 예후와 관련하여 조직학적 소견에 따른 HER-2/neu의 발현율과 이에 따른 예후인자로서의 가치를 알아보고자 본원에서 타 장기로의 전이가 없었고, 일차적으로 유방암 수술을 시행한 유방암 환자 126예 중 추적관찰이 가능했던 100예의 환자를 대상으로 일차항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다.

## 방 법

### 1) 실험대상

1996년 1월부터 1999년 12월까지 4년간 순천향대학교

천안병원에서 유방암으로 진단받고 진단당시 타 장기전이가 없었으며, 수술 후 최종조직검사 상 상피내암으로 진단된 경우를 제외한 환자 중 외래 추적관찰이 가능했고, 파라핀(paraffin) 포매 조직의 보존상태가 양호한 100명의 환자를 대상으로 이들의 의무기록을 참조하여 예후인자를 분석하였다. 추적관찰 종료일은 2002년 12월 31일을 시점으로 하였으며, 환자들의 생존율을 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였고, 비교집단간의 생존율의 차이는 log rank test로 통계적 유의성을 검정하였다.

### 2) 실험방법

(1) 면역조직화학적 염색: 모든 대상 환자 유방암 조직의 Hematoxylin-eosin 염색표본을 다시 검토하여 종양을 가장 대표할 수 있는 파라핀 포매 조직을 선택한 후 이를 4μm 두께로 잘라서 탈파라핀 과정과 slide에서 고정을 위해 60°C의 oven에서 30분간 가열 후 xylene과 알코올을 거쳐 함수시킨 후 항원부활을 위해 95°C epitope retrieval 용액으로 희석한 후 waterbath에서 40분간 가열 처리한 후 용액을 제거 뒤 20분간 실온에서 건조시킨 후에 phosphate buffered saline (PBS)으로 3분씩 3회 세척하였다. peroxidase blocking 용액을 사용해 5분간 incubation 후 다시 PBS로 3분씩 3회 세척하였다. HER-2/neu에 대한 일차항체로 Rabbit Anti-human HER2 protein (DAKO, Carpinteria, CA, USA)을 작용시킨 후 30분간 incubation시켰다. 그 후 PBS로 다시 3분씩 3회 세척하고 Visualization Reagent를 사용하여 30분간 작용시켰다. PBS로 3분씩 3회 세척한 후 Diaminobenzidine (DAB) 용액으로 발색시키고 세척하였으며 hematoxylin으로 핵염색을 하여 탈수 및 투명과정을 거쳐 Balsam 봉입 후 광학현미경으로 관찰하였다. 이 모든 과정은 HercepTest™ (DAKO, Carpinteria, CA, USA)를 사용하여 시행되었다.

(2) 면역조직화학적 염색의 판독: 대상 환자의 임상병리학적 소견에 대한 사전 지식이 없는 병리의사가 DAKO사의 HercepTest™ interpretation manual (Table 1)을 참조하여, 각 조직절편 중 저배율의 현미경 시야로 염색여부를 확인

Table 1. Guidelines for scoring

Score to report	HER-2/neu protein overexpression assessment	Staining pattern
0	Negative	No staining is observed, or membrane staining in less than 10% of the tumor cells.
1+	Negative	A Faint/barely perceptible membrane staining is detected in more than 10% of the tumor cells. The cells are only stained in part of the tumor cells.
2+	Positive	A weak to moderate complete membrane staining is observed in more than 10% of the tumor cells.
3+	Positive	A strong complete membrane staining is observed in more than 10% of the tumor cells.

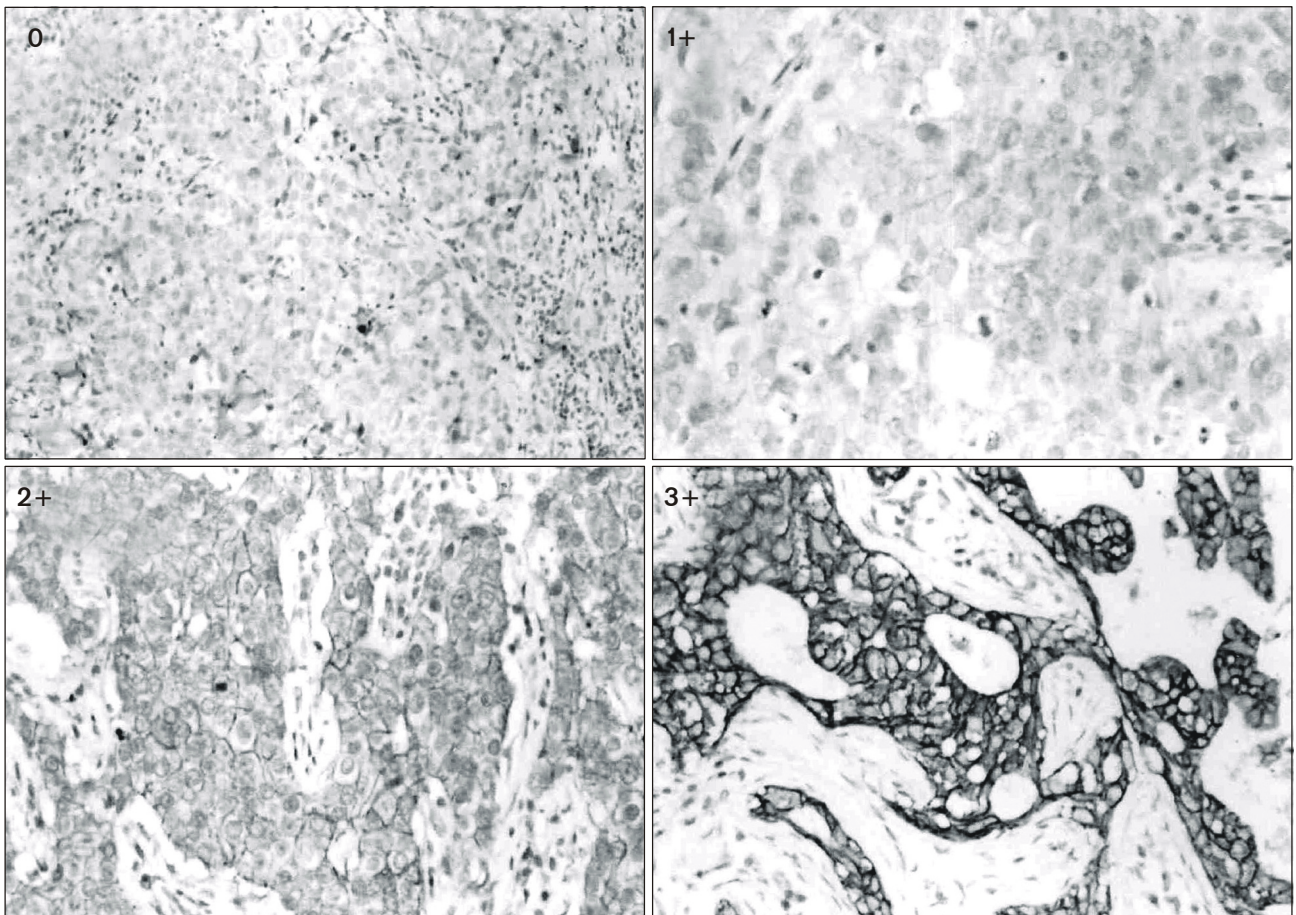


Fig. 1. HER-2/neu Immunohistochemical Staining ( $\times 400$ ).

후 고배율 시야에서 염색된 종양 세포수 및 염색강도를 4개의 등급(- ~ +++)으로 표시하였으며, 염색이 안되거나(-) 염색의 강도가 낮은(+)군을 음성군으로 염색의 강도가 높은(++ , +++)군을 양성군으로 설정하였다 (Fig. 1).

## 결 과

### 1) 대상 환자의 전반적 특성

대상 환자를 유형별로 보면 침윤성 유관암 88예, Paget씨 병이 4예, 유두상암 4예, 수질성암이 4예였다. 이들의 평균연령은 47.9세였고, 40대에서 호발연령이었으며, 암의 발생부위는 우측 예가 52예 그리고 좌측 예가 48예로 이를 세분하면 상외측이 55예로 가장 높은 비율을 차지하였다. 유방암을 Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson grading system(6)에 의한 조직 등급(Histologic grade)에 따라 분류하면 I등급이 34예, II등급이 45예 그리고 III등급이 21예였다. 유방암 중 유방절제술에 의해 림프절 전이여부가 확인된 예는 52예였으며, 2002년 발표된

AJCC 암 병기 분류(7)에 의한 암 병기는 I기가 13예, II기가 47예, 3기가 40예였다(Table 2).

유방암조직에서 HER-2/neu는 면역효소에 의한 염색에서 종양조직의 세포막과 세포질에 염색되었으며 발현이 안되거나 염색의 강도가 낮았던 음성군의 경우가 53예, 발현율이 높았던 양성군의 경우가 47예였고, 호르몬 수용체(Estrogen receptor)양성인 경우가 55예였다(Table 3).

추적기간 중 35예가 사망하였고 평균 추적기간은 58.9 (13.3)개월이었으며, 사망한 이들의 평균(SD) 생존기간은 약 64.4 (13.1)개월이었고, 5년 생존율은 77%였다(Table 4). 생존율과 유의한 관련성을 보인 변수는 암 병기( $P < 0.01$ )와 림프절 전이여부였으며( $P < 0.01$ ), 특히 암 병기 3기가 유의하게 낮은 생존율을 보였고 림프절 전이가 많을수록, 핵 등급이 나쁠수록( $P < 0.01$ ), 호르몬 수용체가 없는 경우 역시 생존율이 유의하게 낮았다( $P < 0.01$ )(Table 2).

### 2) HER-2/neu의 발현

유방암에서 HER-2/neu 종양유전자의 발현율은 47%였고, 조직학적 유형에 따른 발현율은 통계학적 의미는 없

**Table 2.** General characteristics of 100 study subjects

Variable	Number of patients (%)
Age	
< 40	25
40 ~ 49	32
50 ~ 59	27
≥ 60	16
Tumor side	
Left	48
Right	52
Tumor location	
Center	7
LIQ	5
LOQ	5
UIQ	22
UOQ	55
WB	6
Primary tumor*	
1	18
2	54
3	20
4	8
Regional lymph nodes*	
0	48
1	22
2	22
3	8
Stage grouping*	
I	13
IIA	33
IIB	14
IIIA	28
IIIB	4
IIIC	8
Histologic grade <sup>†</sup>	
I	34
II	45
III	21

\*AJCC cancer staging manual sixth edition; <sup>†</sup> Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson grading system.

었고, 발생부위에 따른 발현을 역시 통계학적인 유의성은 없었다. 조직등급에 따른 발현율은 조직등급에 따라 유의한 차이를 보였고( $P < 0.01$ ), 림프절 전이여부에 따른 발현을 역시 전이 예가 비전이 예에 비해 유의하게 높은 발현율을 보였으며( $P < 0.01$ ), 호르몬 수용체 유무에 따른 발현을 역시 유의한 차이를 보였다( $P = 0.02$ )(Table 5). HER-2/*neu* 종양유전자의 발현율에 따른 생존율도 유의한 차이를 보

**Table 3.** Survival by pathologic parameter and tumor marker expression

Variable	Survival time mean (SE)*	Mortality, n/N (%)	P value
Age			1.89
< 40	71 (3)	11/25 (44.0)	
40 ~ 49	71 (3)	9/32 (28.1)	
50 ~ 59	74 (3)	8/27 (29.6)	
≥ 60	70 (4)	7/16 (43.8)	
Side			0.58
Left	72 (2)	19/48 (39.6)	
Right	70 (3)	16/52 (30.8)	
Histologic grade			< 0.01
I	76 (3)	5/34 (14.7)	
II	73 (2)	14/45 (31.1)	
III	66 (3)	16/21 (76.2)	
HER-2/ <i>neu</i>			< 0.01
-/+ (negative)	76 (2)	11/53 (20.8)	
++/+++ (positive)	68 (2)	24/47 (51.1)	
Estrogen receptor			< 0.01
Negative	66 (2)	25/45 (55.6)	
Positive	76 (2)	10/55 (18.2)	
Primary tumor			0.07
1	76 (4)	3/18 (16.7)	
2	73 (2)	13/54 (24.1)	
3	73 (3)	11/20 (55.0)	
4	65 (3)	8/8 (100)	
Regional lymph node			< 0.01
0	NA <sup>†</sup>	0/48 (0)	
1	68 (3)	11/22 (50.0)	
2	68 (3)	17/22 (77.3)	
3	58 (6)	7/8 (87.5)	
Stage grouping			< 0.01
I	NA	0/13 (0)	
II	71 (3)	4/47 (8.5)	
III	39 (4)	31/40 (77.5)	

by Log rank test; \*SE = standard error; <sup>†</sup> NA = non applicable.

이고 있었다( $P < 0.01$ )(Fig. 2).

## 고 찰

항암 치료에 대한 비약적인 발전에도 불구하고 유방암 환자의 생존율은 아직까지 획기적으로 향상되지 않고 있다. 유방암 환자의 예후를 정하는 데에 종양세포의 배수성(ploidy), 세포 증식능 그리고 estrogen 수용체와 proges

Table 4. Treatment and prognosis

Variable	N* (%)
Operation	
Conserving surgery	19
Auchincloss type MRM <sup>†</sup>	35
Scanlon type MRM	23
Patey type MRM	20
Radical mastectomy	3
Survive	
Yes	65
No	35
Mean follow up time (SD)	59.0 (±13.3) month
Mean survival time (SD)	
Alive	56.1 (±13.2) month
Death	64.4 (±12.0) month
Survival rate	
3 year	93 (98.9)
4 year	75 (94.0)
5 year	41 (77.0)

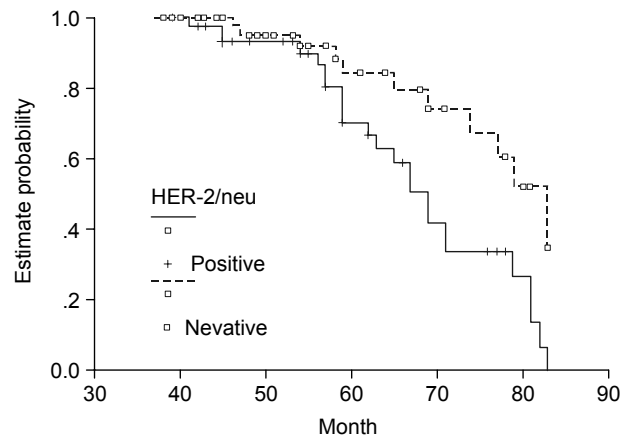
\*N = number of patients; <sup>†</sup>MRM = modified radical mastectomy

Table 5. Expression of HER-2/neu according to histopathologic findings in breast carcinomas

	N	HER-2/neu (%)	P value
Side			
Right	48	26 (54.2)	NS <sup>†</sup>
Left	52	21 (40.4)	
Histologic grade			
I	29	5 (14.7)	<0.01
II	40	26 (57.8)	
III	11	16 (76.2)	
L/N* metastasis			
Absent	48	10 (20.8)	<0.01
Present	52	37 (71.2)	
Estrogen receptor			
Absent	45	27 (60.0)	0.02
Present	55	20 (36.4)	

\*L/N = lymph nodes; <sup>†</sup>NS = not significant.

terone 수용체 같은 생물학적 매개변수가 중요한 것으로 알려져 있으며, 최근에는 종양유전자(oncogene)의 표출이 예후인자로서의 가치가 인정되고 있다. 종양유전자 산물은 정상적인 세포의 분화에 중요한 역할을 하며 종양유전

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve by HER2/neu ( $P < 0.01$ ).

자의 조절과 표출에서의 변화는 악성전환과 관련이 있다고 한다. 이 중 HER-2/neu 종양유전자는 1980년대에 neu 종양유전자가 쥐의 신경모세포종으로부터 DNA 분리를 이용한 DNA 횡절단과 병소 구성 정량측정의 결과로 발견되었다.(8) 이 종양유전자는 쥐의 투과막 부위 내에서 점 돌연변이에 의해 활성화되어서 작용하나 인체 종양에서는 이런 점 돌연변이가 발견되지는 않는다. 또한 c-erb-B2와 HER-2는 retroviral gene인 v-erb-B의 homology로 인간의 유전자에서 발견되었으며 subsequent sequence analysis와 chromosomal mapping study에 의해서 같은 유전자임이 밝혀졌다.(9) HER-2/neu 종양유전자는 tyrosine kinase 작용을 가지고 있으며 세포의 성장을 유도하며, HER-2/neu의 증폭이나 과 발현은 악성종양과 연관성이 있어서 실험실 내의 연구(in vitro)에서는 병소 전환과 고정-비독립적(anchorage-independent) 성장이 유방상피세포를 포함한 정상세포의 HER-2/neu의 과 발현을 매개로 한 전환이 보여진다.(10) 생체실험(in vivo)에서 정상적인 전사 제어 하에서 활성화 된 HER-2/neu의 발현은 유방암종으로 진행되는 데는 부족하지만 HER-2/neu 종양유전자가 증폭되어 있는 경우에는 유방암이 형성되었다.(11) 이런 소견은 실험실 및 생체 내에서 HER-2/neu의 과 발현이 유방암으로 발현하는데 결정적 역할을 제공할 것으로 보인다.

HER-2/neu 종양유전자 검색의 주된 목적은 정확한 위험도 평가를 통한 보다 효과적인 치료약제의 선택으로 유방암 환자에서 HER-2/neu 단백질의 과 발현은 대부분 HER-2/neu 종양유전자의 증폭에 의한 것으로 알려져 있다.(12) 최근의 연구결과는 HER-2/neu 종양유전자의 과 발현이 호르몬 치료의 대표적 약제인 Tamoxifen의 치료에 저항성을 보이며 또한 전통적으로 사용해온 항암 화학치료제에도 저항성을 보인다는 결과를 보이며 이런 현상이 환자의 예후에 나쁜 영향을 미친다고 하여 예후인자(prognostic fac-

tor)로서의 가치뿐만 아니라 호르몬 요법이나 항암화학요법의 반응에 대한 예측인자(predictive factor)로서의 의미도 있으며, 특히 최근 개발된 인체화된 재조합 항HER-2 단클론항체인 Trastuzumab이 전이성 유방암 치료에 도입되어서 다른 항암제와 병합하여 실제 임상에서 사용되면서 HER-2/neu의 검색이 더욱 강조되고 있다.(4,12)

유방암환자에서 HER-2/neu의 과 발현을 측정하는 방법으로는 크게 3가지로 나눌 수 있는데 유전자 증폭을 보는 방법, mRNA를 측정하는 방법 및 단백질 과발현을 측정하는 방법으로 이 중 유전자 증폭을 측정하는 방법으로는 Southern blot이나 slot blot analysis에 의해 측정하거나 polymerase chain reaction (이하 PCR) 방법이나 또는 in situ hybridization 방법이 사용되며 특히 fluorescence in situ hybridization (이하 FISH) 방법은 일반적으로 미세침흡입검사 조직이나 formalin에 고정된 조직표본에서도 잘 나타나고 빠르고 재생이 가능하며 가장 신뢰할 수 있는 방법으로 알려져 있다.(13) HER-2/neu의 mRNA 발현을 측정하는 방법은 동결종양조직을 이용한 Northern blot analysis나 in situ hybridization 또는 PCR 방법으로 측정이 가능하나 종양조직내의 mRNA의 불안정성 때문에 방해받을 수 있다.(3) HER-2/neu 단백질 발현을 정량 및 정성 측정하는 방법은 면역조직화학법이나 용해된 종양의 추출물에 의한 Western blot analysis나 enzyme immunoassay 방법에 의해 측정이 가능하다. 보존조직에서 항HER-2 항체(anti-HER-2 antibody)에 의한 면역조직화학법은 유방암환자에서 HER-2/neu 단백질 발현을 측정하는데 유용하며 정확한 방법으로 알려져 왔고 현재까지 가장 보편적으로 사용되어 왔다.

본 저자들도 비교적 쉽고 많이 알려진 단백질의 발현에 의한 면역조직화학 염색으로 측정을 시도하였다. 그러나 HER-2/neu 발현의 측정은 아직도 여러 가지 문제점을 안고 있다. 측정방법의 표준화, 조직염색에 사용되는 항체의 표준화, grading과 scoring 체계, 보고체계, 다른 측정방법과 실험실간의 결과의 상응도, 조직 내에서 HER-2/neu 종양유전자 자체의 안정성 즉 고정방법이나 종양절제 조직의 파라핀 형태의 저장법 등에 따라서 HER-2/neu 단백질 보존에 영향을 줄 수 있고 단일화된 scoring system이 없으므로 해서 염색 후 판독에도 많은 주관적인 요소가 있을 수 있다.(14) 일반적으로 HER-2/neu의 면역조직염색 결과가 2+, 3+인 경우 FISH에서 HER-2/neu 유전자 증폭을 나타내고 1+인 경우에는 HER-2/neu의 유전자 증폭이 나타나지 않는다고 알려져 왔으나, 최근의 문헌에서 면역조직화학염색 결과가 1+ 또는 2+인 경우 FISH를 이용한 HER-2/neu 유전자 증폭의 결과와 불일치를 자주 나타낸다는 보고들도 많다.(9,12,13) 추후 저자들도 면역조직화학염색 결과를 바탕으로 FISH와의 비교 결과를 분석해볼 예정이며, 다른 실험실간 판정결과의 표준화에도 참여할 예정

이다.

유방암 환자에서 HER-2/neu의 발현율은 본 실험에서 47%로 다른 보고자들의 15~30%보다 매우 높게 나왔다. 이 역시 본 저자들이 처음으로 실험을 하면서 약간의 주관적인 요소가 개입되었을 가능성을 배제할 수 없으며, 본 실험의 경우 2+ 및 3+를 발현율이 높다고 하였으나 3+만 본다면 13%의 발현율을 보이고 있어서 어느 정도 표준화는 되었다고 판단되며, 추후 재 염색 및 타 실험실과의 교류에 의한 표준화를 실시할 예정이고, FISH를 이용한 일치를 또한 비교해볼 예정이다.

본 실험에서 유방암의 유형에 따라 HER-2/neu는 관내암과 유두상암이 다른 예에 비해 비교적 높은 표출을 보여 침윤성 유관암과 침윤성 소엽암 그리고 수질성암에 비해 높은 발현율을 보였으나 침윤성 유관암을 제외하고는 증례수가 적어 정확한 비교는 곤란하였다. 이 성적은 관내암에서의 발현율이 침윤성 암에서 보다 높다고 하는 보고와는 일치하였으나, Pavelic 등(15)과 Berger 등(16)은 HER-2/neu의 발현율이 오히려 관내암보다 침윤성 암에서 높다고 보고하였다.

본 실험에서 HER-2/neu는 유방암의 조직등급 I (34%), 조직등급 II (45%), 조직등급 III (21%)로 환자의 예후 불량과 통계학적인 관련성이 있었다. Moriki 등(17)은 HER-2/neu의 발현이 높은 핵등급과 관련성이 있으나 전이여부와는 관련성이 없다고 하였으며, Heatley 등(18)은 HER-2/neu의 과잉발현이 종양의 크기, 조직학적 핵등급, 림프절 전이여부에 따라 차이를 보였으나 림프절 전이와의 관련성만이 통계학적 의미를 보인다고 하였다. McCann 등(19)과 Slamon 등(20)은 HER-2/neu의 과잉발현이 조직학적 핵등급, 림프절 전이, 질환의 재발 그리고 환자의 생존과 관련이 있다고 하였으며, Tandon 등(21)과 Wright 등(22)은 Western blot과 면역조직학적 연구에서 이 종양 유전자가 유방암 환자에서 가치 있는 예후 인자라고 하였다. 그러나 Ali 등(23)과 van De Vijver 등(24)은 유방암에서 HER-2/neu는 오히려 예후와 관련성이 없다고 하였다. 본 실험에서는 모집단의 수가 작아서 정확한 결론은 도출하기 어려우나 통계적인 의의가 있으므로 HER-2/neu 종양유전자의 과 발현이 좋지 않은 예후를 나타낼 수 있는 예후인자라 생각한다.

## 결 론

환자들의 평균 연령은 48.2세였고, 평균 관찰 및 추적 기간은 59.9개월이었으며, 추적기간 중 사망한 예는 전체 100예 중 35예로 사망률(mortality rate)은 35%였고, 이들의 평균생존기간은 64.5 (±12.0)개월로 전체 5년 생존율은 77%이었다.

여러 가지 변수 중에서 암 병기가 생존율과 관련된 의



미 있는 인자였고, 특히 암 병기 3기의 환자들이 낮은 생존율을 보였으며, 액와 림프절 전이 여부, 호르몬 수용체 존재여부, 조직 등급 등이 유방암 환자들의 생존율과 관련하여 의미 있게 나타났다. 또한 본 연구의 목적인 HER-2/*neu* 종양유전자의 증폭여부에 따른 예후역시 통계적으로 의미 있게 나타나 HER-2/*neu*의 과 발현이 나쁜 예후에 영향을 미친다고 판단되며, HER-2/*neu*의 발현과 조직 등급, 액와 림프절 전이, 호르몬 수용체(특히 estrogen receptor) 존재 여부에 따라 상관관계가 있었다. 이상의 결과를 종합하여 볼 때 HER-2/*neu* 종양유전자의 과발현은 예후인자로서 의의가 있었으며, 특히 독립적이기보다는 종속적인 예후 인자로서 의미가 있었다.

### 참 고 문 헌

- Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:195-208.
- Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol* 2001;12:3-8.
- Funkhouser WK, Kaiser-Rogers K. Review: significance of, and optimal screening for, HER-2 gene amplification and protein overexpression in breast carcinoma. *Ann Clin Lab Sci* 2001;31:349-58.
- Hiroshi T. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 (HER-2/*neu*) gene amplification in human breast cancer. *Breast Cancer* 2001;8:38-44.
- Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-70.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.221-40.
- Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, Miyajima N, et al. Similarity of protein encoded by the human C-erbB-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 1986;319:230-4.
- Downward J, Yarden J, Mayes E, Scrace G, Totty N, Stockwell P, et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erbB oncogene protein sequences. *Nature* 1984;307:521-7.
- Zhai YF, Beittenmiller H, Wang B, Gould MN, Oakley C, Esselman WJ, et al. Increased expression of specific protein tyrosine phosphatases in human breast epithelial cells neoplastically transformed by the *neu* oncogene. *Cancer Res* 1993;53:2272-8.
- Andrechek ER, Hardy WR, Siegel PM, Rudnicki MA, Cardiff RD, Muller WJ. Amplification of the *neu/erbB-2* oncogene in a mouse model of mammary tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3444-9.
- Lohrisch C, Piccart M. An overview of HER2. *Semin Oncol* 2001;28:3-11.
- Hanna W. Testing for HER2 status. *Oncology* 2001;61:22-30.
- Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/*neu* gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *Clin Oncol* 2002;20:3095-105.
- Pavelic ZP, Pavelic L, Lower EE, Gapany M, Gapany S, Barker EA, et al. C-myc, c-erbB-2, and Ki-67 expression in normal breast tissue and in invasive and noninvasive breast carcinoma. *Cancer Res* 1992;52:2597-602.
- Berger MS, Locher GW, Saurer S, Gullick WJ, Waterfield MD, Groner B, et al. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1988;48:1238-43.
- Moriki T, Takahashi T, Tanioka F, Yamane T, Hara H. Proliferative activity in breast carcinoma evaluated by BrdU and PCNA. *Pathol Res Pract* 1995;191:1122-32.
- Heatley M, Maxwell P, Whiteside C, Toner PG. c-erbB-2 oncogene product expression depends on tumor type and is related to oestrogen receptor and lymph node status in human breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 1993;189:261-6.
- McCann A, Dervan PA, Johnston PA, Gullick WJ, Carney DN. C-erbB-2 oncoprotein expression in primary human tumors. *Cancer* 1990;65:88-92.
- 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.
- Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/*neu* oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1120-8.
- Wright C, Angus B, Nicholson S, Sainsbury JR, Cairns J, Gullick WJ, et al. Expression of c-erbB-2 oncoprotein: A prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res* 1989;49:2087-90.
- Ali IU, Campbell G, Lidereau R, Callahan R. Lack of evidence for the prognostic significance of c-erbB-2 amplification in human breast carcinoma. *Oncogene Res* 1988;3:139-46.
- van De Vijver M, Peterse JL, Mooi WJ, Wisman P, Lomans J, Dalesio O, et al. *neu*-protein overexpression in breast cancer. Association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;319:1239-45.