

## 대장 및 직장암종의 c-erbB-2 암유전자 발현과 예후에 관한 연구

전남대학교 의과대학 병리학교실 · 치과대학 구강병리학교실\*

김 완 · 최 흥 란\* · 이 지 신  
박 종 태 · 박 창 수 · 조 규 혁

### Correlation between Expression of c-erbB-2 Oncogene and Various Prognostic Factors in the Colorectal Carcinoma

Wan Kim, M.D., Hong Ran Choi\*, D.D.S., Ji Shin Lee, M.D., Jong Tae Park, M.D.,  
Chang Soo Park, M.D. and Kyu Hyuk Cho, M.D.

Department of Pathology, Chonnam University Medical School

\*Department of Oral Pathology, Chonnam University Dental School

The c-erbB-2 oncogene, which is a new human proto-oncogene similar to EGFR structurally, generates a glycoprotein of tyrosine kinase family with a molecular weight of 185,000.

To evaluate the prognostic significance of c-erbB-2 oncogene expression in colorectal carcinoma, we analysed 73 colorectal carcinomas in paraffin sections immunohistochemically, using the monoclonal antibody specific for the c-erbB-2 oncogene product and correlated with clinicopathological data.

The results were as follows

1) The immunoreactivity for c-erbB-2 oncogene was localized to cell membrane of the tumor cells and occasionally observed within the cytoplasm.

2) The positivity of c-erbB-2 oncogene expression was 71.2%(52/73) of the colorectal carcinomas overall. According to the histological types, the positivity of c-erbB-2 oncogene in adenocarcinoma(77.4%) was higher than that in mucinous carcinoma(36.4%)( $p < 0.05$ ).

3) Expression of c-erbB-2 oncogene was significantly correlated with lymph node metastasis or distant metastasis( $p = 0.0117$ ), Dukes stage( $p = 0.0432$ ), and TNM classification( $p = 0.0102$ ).

These results suggest that c-erbB-2 oncogene expression may be used as a prognostic factor of colorectal carcinoma because of its correlation with other clinicopathological prognostic factors.

(Korean J Pathol 1993; 27: 217~225)

**Key Words:** c-erbB-2, Colorectal carcinoma, Prognostic factor

### 서 론

대장 및 직장암종은 서양사람에서는 위장계통중에서

가장 흔히 발생하는 종양이나 한국인의 경우 전체암종 6%로 위암, 자궁경부암, 간암, 폐암 다음으로 많으며 최근들어 식생활의 서구화로 그 발생빈도가 증가하는 추세이다<sup>1)</sup>.

대장 및 직장암종 환자의 예후를 추정하는 인자로는 Dukes stage, 돌출성 종양, 종양의 크기, 조직학적 분화도<sup>2)</sup>, TNM분류<sup>3)</sup>, 혈청 CEA<sup>4)</sup> 등이 있다.

암유전자의 비정상적인 증폭이나 발현은 자연적인

접 수: 1992년 12월 26일, 게재승인: 1993년 1월 30일

주 소: 광주시 동구 학동 5번지, 우편번호 501-190

전남대학교 의과대학 병리학교실, 김 완

상태나 실험적인 상태에서 종양으로의 전환을 일으키며 이러한 암유전자의 증폭과 종양의 예후인자들과의 상관관계를 구명하려는 노력들이 이루어지고 있다<sup>5,6)</sup>.

대장 및 직장암종에서는 주로 *c-myc*<sup>7,8)</sup>, *c-ras*<sup>9)</sup>, *c-myc*<sup>10)</sup> 등의 암유전자들이 증폭된다는 보고가 있다. Protein kinase를 활성화시키는 암유전자의 일종인 *c-erbB-2* 암유전자는 염색체 17번에 위치하며 분자량 185,000 dalton의 당단백을 생성하고<sup>11)</sup>, 여러장기의 선암종에서 발현<sup>12,13)</sup>되고 있는데 특히 유방암종<sup>14,15)</sup>, 위암종<sup>16)</sup> 및 난소암종<sup>17)</sup>에서 유전자의 증폭 정도와 예후 사이에 관련성이 있다고 보고되고 있다. 그러나 대장 및 직장암종에서는 *c-erbB-2* 암유전자의 발현에 관한 연구에 한정되어 있고 예후인자들과 관련성에 관한 보고는 드물다.

이에 저자들은 대장 및 직장암종 73예를 대상으로 *c-erbB-2* 암유전자 발현양상을 면역조직화학적으로 관찰하고 이들과 기존의 직장 및 대장암종의 예후인자들과의 상관관계를 구명하고자 본 연구를 시도하였다.

### 재료 및 방법

전남대학교 병원에서 1990년 초부터 1992년 초까지 외과적으로 절제된 대장 및 직장암종중 파라핀 포매체의 보관상태가 양호한 73예를 대상으로 하여 환자의 연령, 종양의 위치, 종양의 크기, 조직학적 분류, 조직학적 분화도, 림프절 전이 및 다른 장기로의 원격전이, Dukes stage, TNM 분류, 혈청 CEA치를 조사한 후 *c-erbB-2* 암유전자 산물에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하고 양성반응을 산정하여 통계학적으로 각 인자들과의 상관성을 검정하였다.

#### 1. Dukes stage와 TNM 분류

Astler와 Collier에 의해 수정된 Dukes stage<sup>18)</sup>와 암시기결정과 최종결과 보고를 위한 미국합동위원회(AJC)가 제정한 방법<sup>19)</sup>으로 TNM 분류를 각각 사용하였다.

#### 2. 조직학적 검색

Hematoxylin-eosin 염색절편을 이용하여 대장암 취급지침서와 WHO 분류에 의거 고분화, 중등도분화, 저분화 선암종과 점액암종으로 분류하였다<sup>20)</sup>.

#### 3. 면역조직화학적 염색

10% 중성완충 포르말린에 고정된 후 제작한 파라핀 포매체를 3 $\mu$ m 두께로 박절하여 Probe-on 슬라이드에 부착시켜 건조시킨 다음 검색에 사용하였고 염색의 전과정은 Probe-on 슬라이드를 맞대어 생기는 capillary gap action의 원리를 응용하여 개발된 Microprobe Immuno/DNA stainer(microprobe sys-

tem, Biomeda)를 이용하여 시행하였다. Slide holder에 파라핀 절편이 부착된 20장의 슬라이드를 채운 후 탈 파라핀과 합수과정을 거쳐 조직 항원이 잘 노출될 수 있도록 immunoassay buffer(Biomeda)에 20분간 부치시켰다. 염색과정에 있어서 부치 온도는 40°C로 하였다. 완충액(immunoassay buffer)을 제거한 후 *c-erbB-2* 암유전자에 대한 항체인 anti-*c-erbB-2*(mAb, Triton)를 항체 희석액(Biomeda)으로 1:20으로 희석하여 40분간 부치시키고 완충액으로 수세하였다. 일차항체의 검출을 위한 이차항체는 biotin이 부착된 universal antibody(Biomeda)를 이용하여 30분간 부치시킨 후 완충액으로 수세하였고 avidin-alkaline phosphatase를 30분간 작용시켰다.

검출계의 부치가 끝난 후 완충액으로 수세하고 Fast Red TR salt를 이용하여 발색시켰으며 양성반응은 적색으로 염색되었다. 발색반응이 끝난 후 헤마톡실린으로 대조염색을 시행하고 Crystal mount(Biomeda)로 봉입하여 양성반응을 관찰하였다. 음성 대조군은 일차항체 대신 항체 희석액을 이용하여 관찰하였다.

#### 4. 통계학적 분석

*c-erbB-2* 암유전자 산물의 발현과 여러 예후인자들간의 유의성은 SPSS program중 Crosstab를 사용하였으며 통계학적인 유의성은 X<sup>2</sup>-test로 검정하였다.

### 성 적

#### 1. 환자의 연령 및 성별 비율

73예중 남녀환자 수는 각각 32 및 41명으로 그 성

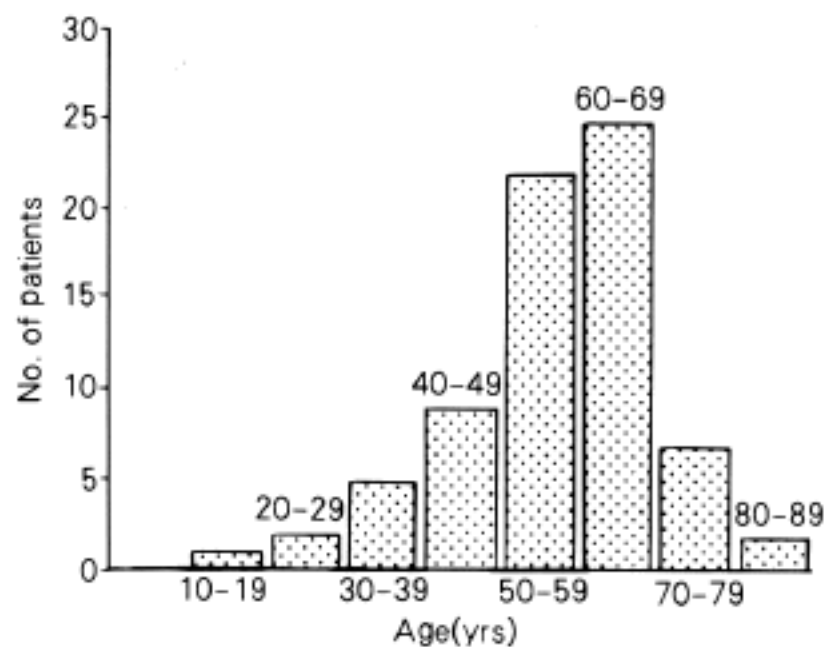


Fig. 1. Age distribution of 73 colorectal carcinoma patients.

**Table 1.** Sites of the colorectal carcinoma

Site	No. of cases	Percent(%)
Ascending colon	9	12.3
Transverse colon	2	2.7
Descending colon	4	5.4
Sigmoid colon	9	12.3
Rectum	49	67.3
Total	73	100.0

비가 1:1.28이었다. 50대와 60대 환자수가 가장 많았는데 각각 22명(30.1%)과 25명(34.2%)이었다(Fig. 1).

### 2. 종양의 부위

73예중 직장에 49예(67.3%)로 가장 호발하였으며 상행결장이 9예(12.3%), S-결장이 9예(12.3%)이었다(Table 1).

### 3. 종양의 크기

73예중 65예에서 종양의 크기를 알 수 있었는데 종양의 크기는 5 cm 미만 군이 35예(53.8%), 5 cm 이상에서 10 cm까지 군이 26예(40.0%), 10 cm 이상 군이 4예(6.2%)이었다.

### 4. 조직학적 검색

73예에서 선암종이 62예(84.9%)이었고 점액암종은 11예(15.1%)이었다. 선암종중 고분화 선암종이 47예(64.4%), 중등도분화 선암종이 11예(15.1%), 그리고 저분화 선암종이 4예(5.5%)이었다.

### 5. 림프절 전이 및 다른 장기로의 원격 전이

전이군은 44예(60.3%)이었고 전이된 림프절의 수에 따라 각각 1개가 6예, 2개가 7예, 3개가 3예, 4개가 2예이었다. 다른 장기로의 원격 전이가 관찰된 경우는 11예(15.5%)로 대부분이 간장으로의 전이이었다.

### 6. Aster와 Coller에 의해 수정된 Dukes 분류와 TNM 분류

수정된 Dukes stage는 B<sub>2</sub>와 TNM 분류상 stage II가 각각 32예(43.8%)로서 가장 높게 관찰되었다(Table 4, 5).

### 7. 혈청 CEA치

73예중 55명의 환자에서 혈청 CEA치를 측정된 결과 36예(65.5%)에서 2.5 ng/ml 이상이였다.

### 8. 면역조직화학적 검색

양성반응은 주로 세포막을 따라 강한 적색의 과립상을 나타냈으며(Fig. 2, 3) 일부에서는 세포질내에서도 양성반응을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

양성반응은 주로 종양세포에서 관찰되었으며 일부 암소 주위의 정상 점막세포에서도 부분적으로 출현하였다(Fig. 4).

c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성반응은 73예중 52예(71.2%)에서 관찰되었고, 양성반응이 암소중 국소적인 경우는 30예(41.1%), 미만성인 경우는 22예(30.1%)이었다.

조직학적 유형에 따른 c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성반응은 선암종이 62예중 48예(77.4%), 점액암종(Fig. 6)은 11예중 4예(36.4%)에서 양성반응을 보여 선암종에서 높은 빈도로 관찰되었다( $p < 0.05$ ). 분화도에 따라 고분화 선암종(Fig. 7)이 39예(82.9%), 중등도분화 선암종(Fig. 8)이 7예(63.6%), 저분화 선암종(Fig. 9)이 2예(50.0%)로 분화도가 좋은 선암종에서 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

### 9. 통계학적 분석

c-erbB-2 암유전자 발현은 림프절 전이 및 다른 장기로의 원격 전이와 상관관계가 있었는데( $p = 0.0117$ )(Table 3), 전이가 없는 예의 양성율(63.6%)에 비해 전이가 있는 경우의 양성율(82.7%)이 높게 나타났고 전이된 림프절 수가 많을수록 양성율이 증가하였으며 양성반응은 대부분 암소 전반에 걸쳐 미만성으로 관찰되었다.

c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성반응은 Dukes stage( $p = 0.0432$ )(Table 4) 및 TNM 분류( $p = 0.0102$ )(Table 5)와 상관관계가 있었다.

c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성반응은 종양의 부위( $p = 0.3297$ ), 종양의 크기( $p = 0.5427$ ) 및 혈청 CEA치( $p = 0.1964$ )와는 무관하였다.

## 고 찰

대장 및 직장암종은 서양사람에서는 위장계통중에서 가장 흔히 발생하는 종양이나 한국인의 경우 전체암종 6%로 위암, 자궁경부암, 간암, 폐암 다음으로 많으며 최근들어 식생활의 서구화로 그 발생빈도가 증가하는 추세이다<sup>1)</sup>.

대장암종의 발생 연령은 50대가 가장 많다고 알려져 있으나<sup>21)</sup> 본 연구대상은 50대가 30%, 60대가 34.2%로 60대가 가장 호발하였으며 이는 60대가 가장 호발한다는 최등<sup>22)</sup>의 보고와 일치하였다.

대장 및 직장암종이 가장 호발하는 부위는 직장 및 S상 결장인데 최등<sup>22)</sup>, 임등<sup>23)</sup>의 보고에는 직장이 전체



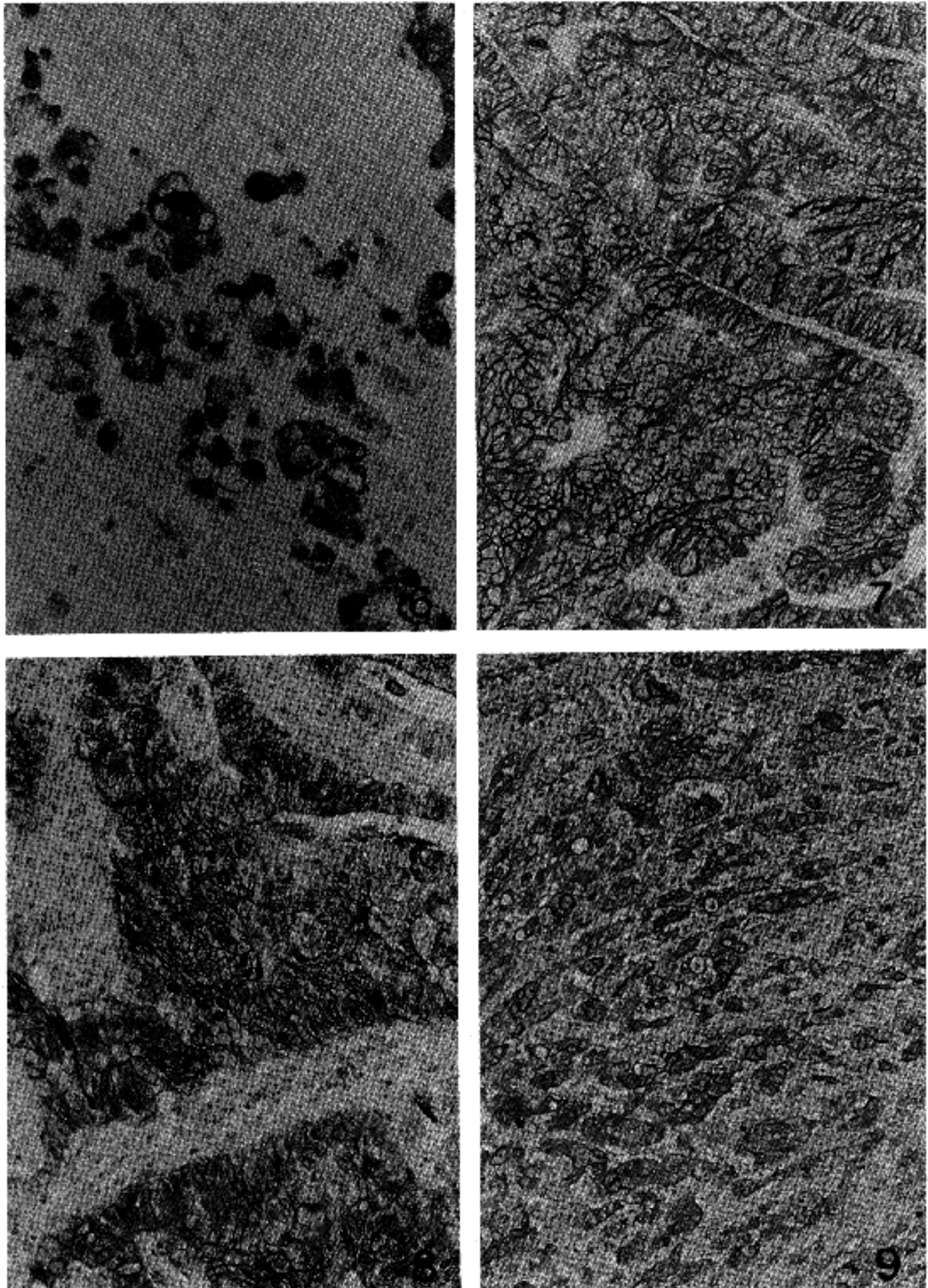


**Fig. 2.** Positive reaction of *c-erbB-2* oncogene is noted along the cytoplasmic membrane.

**Fig. 3.** Strong granular staining for *c-erbB-2* oncogene is noted confined to almost cytoplasmic membrane.

**Fig. 4.** Positive reaction of *c-erbB-2* oncogene is noted along the cytoplasmic membrane and also noted in the cytoplasm.

**Fig. 5.** Normal tissue adjacent to tumors reveals weakly positive reaction of *c-erbB-2* oncogene.



**Fig. 6.** Immunostaining of c-erbB-2 oncogene in mucinous carcinoma.

**Fig. 7.** Immunostaining of c-erbB-2 oncogene in well-differentiated adenocarcinoma.

**Fig. 8.** Immunostaining of c-erbB-2 oncogene in moderately differentiated adenocarcinoma.

**Fig. 9.** Immunostaining of c-erbB-2 oncogene in poorly differentiated adenocarcinoma.



**Table 2.** Expression of *c-erbB-2* oncogene in colorectal adenocarcinoma according to the histological differentiation

Differentiation	NOC	NOPC(%)	Focal(%)	Diffuse(%)
Well diff.	47	39(82.9)	21(44.6)	18(38.3)
Mod. diff.	11	7(63.6)	5(45.5)	2(18.1)
Poorly diff.	4	2(50.0)	2(50.0)	0( 0.0)
Total	62	48(77.4)	28(45.2)	22(32.2)

p=0.2467

NOC: Number of cases, NOPC: Number of positive cases  
diff.: Differentiated, Mod.: Moderately

**Table 3.** Relationship of *c-erbB-2* positivity with the number of metastatic lymph node or distant metastasis

Metastasis	NOC	NOPC(%)	Focal(%)	Diffuse(%)
No metastasis	44	28( 63.6)	21(47.7)	7( 15.9)
Metastasis	29	24( 82.7)	9(31.0)	15( 51.7)
Lymph node meta.	18	13( 72.2)	6(33.3)	7( 38.9)
NMLN: 1	6	4( 66.6)	3(50.0)	1( 16.6)
NMLN: 2	7	4( 57.1)	2(28.6)	2( 28.5)
NMLN: 3	3	3(100.0)	1(33.3)	2( 66.7)
NMLN: 4	2	2(100.0)	0( 0.0)	2(100.0)
Distant meta.	11	11(100.0)	3(27.3)	8( 72.7)

p=0.0117

NOC: Number of cases, NOPC: Number of positive cases  
Meta.: Metastasis  
NMLN: Number of metastatic lymph node

**Table 4.** Relationship of *c-erbB-2* reactivity with modified Dukes stage

Stage	NOC(%)	NOPC(%)	Focal(%)	Diffuse(%)
A	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
B <sub>1</sub>	10(13.7)	6( 60.0)	4(40.0)	2(20.0)
B <sub>2</sub>	32(43.8)	20( 62.5)	15(46.9)	5(15.6)
C <sub>1</sub>	5( 6.8)	4( 80.0)	2(40.0)	2(40.0)
C <sub>2</sub>	15(20.5)	11( 73.3)	6(40.0)	5(33.3)
D	11(15.2)	11(100.0)	3(27.3)	8(73.3)

p=0.0432

NOC: Number of cases, NOPC: Number of positive cases

**Table 5.** Relationship of *c-erbB-2* reactivity with TNM classification

TNM Class	NOC(%)	NOPC(%)	Focal(%)	Diffuse(%)
I	10(13.7)	6( 60.0)	4(40.0)	2(20.0)
II	32(43.8)	20( 62.5)	16(50.0)	4(12.5)
III	20(27.3)	15( 75.0)	7(35.0)	8(40.0)
IV	11(15.2)	11(100.0)	3(27.3)	8(72.7)

p=0.0102

Class.: Classification  
NOC: Number of cases, NOPC: Number of positive cases

암종 각각 62.9%, 48%이었으며 본 연구에서도 67.3%로 가장 높게 관찰되었다.

대장 및 직장암종의 대부분은 선암종으로 장<sup>21)</sup>, 췌<sup>22)</sup>의 경우 선암종이 각각 86.8%, 93.4%이었으며 본 연구에서는 84.9%가 선암종이었고 점액암종은 15.1%이었다. 선암종의 분화도에 관하여는 학자들간의 이견차가 큰것 같은데 이는 특히 고분화와 중등도분화의 선암종에서 그러한데<sup>21~23)</sup> 이는 세포의 분화도를 내강을 형성하는 부분이 전체 종양에서 차지하는 비율을 고려하느냐 아니하느냐에 따라 달라질 수 있는 것으로 사료되며 본 연구에서는 암소전체가 선으로 구성된 경우를 고분화 선암종으로 구분하였는데 64.4%로 가장 높게 관찰되었다.

본 연구에서의 대장 및 직장암종의 Dukes stage는 B<sub>2</sub>가 43.8%, C<sub>2</sub>가 20.5%로 B<sub>2</sub>가 가장 많았는데 이는 C<sub>2</sub>기가 35.3%로 가장 많았다는 장의 보고<sup>21)</sup>와는 달랐다.

수술전 대장 및 직장암종 환자의 CEA 양성율은 60~70%로 알려져 있는데 본 연구에서는 85.5%로 높게 관찰되었는데 이는 혈청 CEA치가 종양의 크기 및 전파정도와 직접 관련있다는 보고<sup>4)</sup>를 참작하면 본 연구의 대상이 종괴의 크기가 크며 림프절 전이가 있는 경우가 많았기 때문으로 생각되었다.

암유전자의 비정상적인 증폭이나 발현은 자연적인 상태나 실험적인 상태에서 종양으로의 전환(transformation)을 일으키는 특징을 갖고 있으며 최근 암유전자의 증폭을 종양환자의 예후추정에 이용하려는 노력들이 활발히 진행되고 있다<sup>5,6)</sup>. 대장 및 직장암종에서는 c-myc<sup>7,8)</sup>, c-ras<sup>9)</sup>, c-myb<sup>10)</sup>등의 여러 암유전자의 증폭이 증명되고 있지만 예후인자와의 상관성에 관한 연구는 드물며 그중 핵단백과 관련있는 암유전자인 c-myc이 예후와 치료지침에 새로운 표지자로 사용될 수 있다는 주장<sup>7)</sup>과 Dukes stage를 포함한 예후인자들과 상관관계가 없다는 보고<sup>8)</sup>가 있어 아직 c-myc이 대장 및 직장암종에서 예후지표로서의 사용여부는 의문시되고 있다.

c-erbB-2 암유전자는 protein kinase를 활성화시키는 암유전자의 하나로<sup>11)</sup> 여러장기의 선암에서 증명<sup>12,13)</sup>되고 있는데 특히 유방암종<sup>14,15)</sup>, 위암종<sup>16)</sup> 및 난소암종<sup>17)</sup>에서 유전자의 증폭정도와 예후사이에 상관성이 있다고 한다. 최근 c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 항체를 이용한 면역조직화학적 검사가 암유전자 발현의 지표로 이용될 수 있다고 보고되어 있는데<sup>15)</sup> 본 연구에서는 c-erbB-2 암유전자에 대한 단클론항체인 mAb1을 이용하여 대장 및 직장암종에 대하여 검색하였다.

c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성반응은 주로 세포막에 국한되어 과립상으로 나타났는데 이는 c-erbB-2 암유전자가 epidermal growth factor receptor(EGFR)와 구조적으로 유사한 transmembrane

receptor라는 주장과 일치하였으며<sup>13,24)</sup>, 일부암세포에서는 세포막 뿐만 아니라 세포질내에서도 양성반응을 보였는데 이는 암유전자 산물과 binding growth factor ligand의 세포내 이주 또는 생성반응이기 때문에 볼 수 있는 소견이라고 사료되었다.

종양세포에서의 양성반응은 암소 전반에 걸쳐 미반형의 양성반응을 보인 경우와 종양세포 일부에서만 관찰되는 국소적인 경우로 나누어 볼 수 있었는데 국소적으로 관찰되는 경우가 41.1%로 보다 더 많이 관찰되었다. 또한 종양세포마다 반응의 강도가 차이가 있었는데 이는 종양세포의 이질성에 기인한 것으로 생각되었다.

c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성반응율은 71.2%로 다른 사람들이 보고한 대장암에서의 0%<sup>25)</sup>, 4%<sup>13)</sup>, 20%<sup>26)</sup>, 유방암종의 30%<sup>15)</sup>, 위암종의 11.9%<sup>16)</sup>, 난소암종의 66%<sup>17)</sup>에 비해 높게 나타났다. 이러한 높은 양성율은 본 실험에서 1차 항체를 도포하기전에 automation buffer로 부치시켜 조직항원이 잘 노출될 수 있게 하였고 모든 과정의 부치온도가 일정하게 유지되는 microprobe system을 사용하여 민감성과 특이성이 향상된 결과로 생각되었다.

대장 및 직장암 환자의 예후추정에 도움을 주는 인자들로 Steinberg등<sup>2)</sup>은 Dukes stage, 돌출성 종양, 종양의 크기, 조직학적 분화도를 Wood등<sup>3)</sup>은 TNM 분류를 주장하였으며 Moertel등<sup>4)</sup>에 따르면 혈청 CEA치가 종양의 크기 및 전파 정도와 직접 관련있다고 하였다.

c-erbB-2 암유전자 산물의 양성율이 림프절 전이나 다른 장기로의 원격 전이와 상관관계를 보였는데 (p=0.0117), 이러한 결과는 c-erbB-2 암유전자 산물이 유방암종에서 림프절 전이와 상관성이 있다는 보고<sup>14,27,28)</sup>와도 관련이 있을 것으로 사료되었고 또한 낮은 전이 빈도를 갖는 대장암에서 배양된 세포에 활성화된 c-erbB-2 gene을 transfection 시켰을 때 transfection된 세포의 전이성이 증가하므로 c-erbB-2 암유전자가 림프절 전이에 관여한다는 보고<sup>29)</sup>와도 일치하였다.

c-erbB-2 암유전자 산물의 발현율은 또한 Dukes stage(p=0.0432)와 TNM 분류(p=0.0102)와 상관관계를 보였다. Meltzer등<sup>10)</sup>의 보고에 따르면 c-erbB-2를 포함한 c-myc, c-Ha-ras등의 발현이 Dukes stage를 포함한 림프절 전이, 다른 장기로의 원격 전이등과 상관관계가 없다고 하였는데 이 경우는 blotting 기법에 의한 연구로 전체 45예의 종양중 c-erbB-2 암유전자에 대한 증폭이 2예에서만 관찰되어 양성율이 아주 낮았고 또한 c-myc, c-Ha-ras와 같은 다른 family에 속하는 암유전자가 발현된 경우도 다 같이 양성으로 산정하였기 때문에 c-erbB-2 암유전자 발현을 대장암의 다른 예후인자와 연관시키는 것은 무리라고 생각되었다.

본 연구에서 c-erbB-2 암유전자 산물의 발현이 대장 및 직장암종의 중요한 예후인자인 림프절 및 먼장기로의 전이, Dukes 병기, TNM 분류와 상관성을 보인 점으로 c-erbB-2 암유전자 발현이 새로운 예후 척도로 사용될 가능성을 제시하였는데 향후 본 연구가 실시된 환자들의 추적조사를 통한 생존여부를 확인하는 것이 필요하리라 사료되며 또한 환자의 추적조사가 되어 있는 경우에 대해 후향적 연구를 통해 c-erbB-2 암유전자 발현이 직장 및 대장암종의 예후지표로서의 가능성에 대한 검증이 필요하리라 생각된다.

한편 종양세포주위의 정상 선구조에서 종양세포보다 낮은 염색강도이지만 일부에서 c-erbB-2 암유전자에서 양성반응이 관찰되었는데 이는 종양주위의 정상점막에서 일부 관찰되었다는 D'Emilia 등<sup>9)</sup>의 보고와 일치하였다. 이 보고에 따르면 병소가 없는 정상 성인의 대장점막에서도 암소주위의 점막보다는 낮으나 c-erbB-2 암유전자가 발현되며 암종에서의 20% 정도의 발현빈도에 비해 전암단계의 병변에서는 80~90% 정도로 높게 관찰이 된다고 하여 c-erbB-2 암유전자가 대장암의 발생과정의 초기단계에서 관여할 것이라고 하였다. 그러나 Southern blotting 기법을 사용한 Meltzer 등<sup>10)</sup>의 보고에서는 선암종에서는 c-erbB-2 암유전자를 포함한 c-myc의 증폭이 관찰되었으나 전암단계인 선종의 병변에서는 관찰되지 않았다고 주장하고 있어서 c-erbB-2 암유전자의 대장암종 발생 과정에서 역할은 아직 분명한 이론이 정립되어 있지 않는 상태이며 이를 구명하기 위해선 면역조직화학적 방법 및 blotting 방법을 포함한 유전자 증폭 검사와 더불어 transfection assay, 세포증식능 검사와 DNA 배수성 검사를 병행하여 실시할 필요성이 있다고 사료되었다.

### 결 론

대장 및 직장암종 73예를 대상으로 c-erbB-2 암유전자 발현양상을 면역조직화학적으로 관찰하고 이를 기존의 직장 및 대장암종의 예후인자들과의 상관관계를 구명하고자 본 연구를 시행하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

- 1) c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성반응은 주로 세포막에서 과립상으로 관찰되었고 일부 암세포에서는 세포막 뿐만 아니라 세포질내에서도 관찰되었다.
- 2) c-erbB-2 암유전자 산물에 대한 양성반응은 전체 73예중 52예(71.2%)에서 관찰되었으며 조직학적 유형에 따라서는 선암종 62예중 48예(77.4%), 점액암종 11예중 4예(36.4%)에서 양성반응을 보여 선암종에서 높은 빈도로 관찰되었다( $p < 0.05$ ).
- 3) c-erbB-2 암유전자 발현은 여러 예후인자들중 림프절 전이와 다른 장기로의 원격 전이( $p = 0.0117$ ), Dukes 분류( $p = 0.0432$ ), TNM 분류( $p = 0.0102$ )와

상관성이 있었다.

이상의 결과에서 c-erbB-2 암유전자 발현은 대장 및 직장암종 환자의 예후를 추정하는 인자와 상관관계를 보여 대장 및 직장암종의 예후인자로 이용될 수 있음을 시사하였다.

### 참 고 문 헌

- 1) Ministry of Health and Social Affairs: *Five years report for cancer registry programme in Republic of Korea(I), July 1, 1982-June 30, 1987. Republic of Korea, 1988: 155-63.*
- 2) Steinberg SM, Barwick KW, Stablein DM. *Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Cancer 1986; 58: 1340-5.*
- 3) Wood DA, Robbins GF, Zippin C, Lum D, Stearns M. *Staging of cancer of the colon and cancer of the rectum. Cancer 1979; 43: 961-8.*
- 4) Moertel CG, O'Fallon JR, Go VL, O'Connell MJ, Thynne GS. *The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. Cancer 1986; 58: 603-10.*
- 5) Schwab M, Alitalo K, Klempnauer KH, Varmus HE, Bishop JM, Gilbert F, Brodeur G, Goldstein M, Trent J. *Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumor. Nature 1983; 305: 245-8.*
- 6) Merkel DE, McGuire WL. *Oncogenes and Cancer Prognosis. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Important Advances in Oncology. Philadelphia: Lippincott, 1988: 103-17.*
- 7) Sikora K, Chan S, Evan G, Gabra H, Markham N, Stewart J, Watson J. *c-myc oncogene expression in colorectal cancer. Cancer 1987; 59: 1289-95.*
- 8) Erisman MD, Litwin S, Keidan RD, Comis RL, Astrin SM. *Noncorrelation of the expression of the c-myc oncogene in colorectal carcinoma with recurrence of disease or patient survival. Cancer Res 1988; 48: 1350-5.*
- 9) Jansson DS, Radosevich JA, Carney WP, Rosen ST, Schlom J, Staren ED, Hyser MJ, Gould VE. *An immunohistochemical analysis of ras oncogene expression in epithelial neoplasms of the colon. Cancer 1990; 65: 1329-37.*
- 10) Meltzer SJ, Ahnen DJ, Battifora H, Yokota J, Cline MJ. *Protooncogene abnormalities in colon cancers and adenomatous polyps. Gastroenterology 1987; 92: 1174-80.*
- 11) Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, Weinberg RA. *The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185.*



- 000-Mr tumor antigen. *Nature* 1984; 312: 513-6.
- 12) Tal M, Wetzler M, Josefberg Z, Deutch A, Gutman M, Assaf D, Kris R, Shiloh Y, Givol D, Schlessinger J. *Sporadic amplification of the HER-2/neu protooncogene in adenocarcinomas of various tissues. Cancer Res* 1988; 48: 1517-20.
  - 13) McCann A, Dervan PA, Gullick WJ, Carney DN. *c-erbB-2 oncoprotein expression in primary human tumors. Cancer* 1990; 65: 88-92.
  - 14) 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.
  - 15) Berger MS, Locher GW, Saurer S, Gullick WJ, Waterfield MD, Groner B, Hynes NE. *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.
  - 16) Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, Miyazaki I, Endou Y, Tanaka M, Sasaki T. *Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res* 1991; 51: 1034-8.
  - 17) Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, Kerns B, Olt G, Kinney R, Soper JT, Dodge R, Clarke-Pearson DL, Marks P, Mckenzie S, Yin S, Bast RC. *Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. Cancer Res* 1990; 50: 4087-91.
  - 18) Astler VB, Collier FA. *The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg* 1954; 139: 846-9.
  - 19) Stearns MW V Jr. *Staging colonic and rectal cancer. Int Adv Surg Oncol* 1981; 4: 189-208.
  - 20) 대한대장항문병학회, 대한외과학회: 한국인 대장암 취급 지침서, 의학문화사 1988; 2-40.
  - 21) 장미수, 김우호, 김용일. 대장암의 병리학적 특성, 절제 대장암 872예에 대한 분석. *대한소화기병학회지* 1990; 22: 71-83.
  - 22) 최홍식, 김세경, 김인철. 직장 및 대장암 167예에 대한 임상분석. *외과학회지* 1988; 34: 715-22.
  - 23) 임채용, 정용철, 채권목. 대장 및 직장암의 임상적 고찰. *외과학회지* 1988; 35: 569-76.
  - 24) Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, McGrath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke U. *Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. Science* 1985; 230: 1132-9.
  - 25) Arnaout AH, Dawson PM, Soomro S. *HER2(c-erbB-2) oncoprotein expression in colorectal adenocarcinoma: an immunohistological study using three different antibodies. J Clin Pathol* 1992; 45: 726-7.
  - 26) D'Emilia J, Bulovas K, D'Ercole K, Wolf B, Steele G Jr, Summerhayes IC. *Expression of the c-erbB-2 gene product(p185) at different stages of neoplastic progression in the colon. Oncogene* 1989; 4: 1233-9.
  - 27) Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua S, Killander D, McGuire WL. *HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. Cancer Res* 1990; 50: 4332-7.
  - 28) Lovekin C, Ellis IO, Locker A, Robertson JF, Bell J, Nicholson R, Gullick WJ, Elston CW, Blamey RW. *c-erbB-2 oncoprotein expression in primary and advanced breast cancer. Br J Cancer* 1991; 63: 439-43.
  - 29) Yusa K, Sugimoto Y, Yamori T, Yamamoto T, Toyoshima K, Tsuruo T. *Low metastatic potential of clone from murine colon adenocarcinoma 26 increased by transfection of activated c-erbB-2 gene. J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1633-6.