

유방암 환자에서 c-erbB-2 과발현이 Tamoxifen의 치료 효과에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

박수용 · 임명국 · 강수환 · 배영경¹ · 김동석¹ · 권광보 · 이수정

C-erbB-2 Expression Predicts Tamoxifen Efficacy in Breast Cancer Patients

Soo Yong Park, M.D., Myung Kook Lim, M.D., Su Hwan Kang, M.D., Young Kyung Bae, M.D.¹, Dong Suk Kim, M.D.¹, Koing Bo Kwun, M.D. and Soo Jung Lee, M.D.

Purpose: It has been reported that c-erbB-2 overexpression is associated with a resistance to tamoxifen therapy in many trials, but this is controversial. The aim of this study was to evaluate the c-erbB-2 status, and the response to tamoxifen, in breast cancer patients.

Methods: We enrolled 294 patients who had been treated with tamoxifen, 261 (88.8%) were ER and 33 PR positive respectively. The expressions of c-erbB-2 were analyzed using immunohistochemical methods. The median follow up was 36 months. We medical records retrospectively reviewed, and the recurrence rate analyzed and compared with other prognostic factors and survival rates, according to the c-erbB-2 status.

Results: The mean age of the patients was 45.23±10.47 (20~83). The incidence of invasive ductal carcinomas, invasive lobular carcinomas and DCIS were 91.2, 4.8 and 4.1%, respectively. The recurrence rate was 10.9% (32/294), and 22 of 225 (9.8%) in ER/PR (+/+), 7 of 36 (19.4%) in ER/PR (+/-) and 3 of 33 (9.1%) in ER/PR (-/+). The recurrence rates, according to the TNM stages 0, I, IIa, IIb, III were 0, 5.4, 6.5, 15.2 and 36.7%, respectively (P=0.000). The recurrence rates, according to the c-erbB-2 status, were 16.5 and 8.4% in the positive and negative groups, respectively (P=0.039). The nuclear grade was higher in the c-erbB-2 positive group than in the negative group, but there was no relationship between the c-erbB-2 status and the other prognostic factors, such as axillary lymph node status,

TNM stage or histological grade. The overall and disease free survivals were significantly shorter in the c-erbB-2 positive than the negative group (P<0.05).

Conclusion: The patients with tumors positive for c-erbB-2 had shorter overall and disease free survivals, compared to patients with tumors negative for c-erbB-2, when treated with tamoxifen. Overexpression of c-erbB-2 may reduce the efficacy of tamoxifen therapy, although our number of patients was small and the follow up relatively short. (J Korean Surg Soc 2003;65:95-100)

Key Words: Breast cancer, c-erbB-2, Tamoxifen
중심 단어: 유방암, c-erbB-2, Tamoxifen

Department of Surgery and ¹Pathology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

서 론

유방암 환자에서 tamoxifen은 무병 생존율 및 전체 생존율을 향상시키고, 반대쪽 유방암의 발생률을 감소시킬 뿐만 아니라, 경구 투여를 할 수 있고, 급성 부작용이 적어서 큰 부담이 없이 널리 사용되고 있다. 그러나 호르몬 수용체가 양성인 유방암에서도 tamoxifen에 저항하는 증례들이 보고되면서부터 호르몬요법의 반응을 예측하는 인자들이 연구되고 있다.

이중 c-erbB-2 (HER-2/neu)가 예후 예측인자로 각광을 받고 있는데, c-erbB-2는 유방암에서 20~30%에서 과발현되며, 이것이 과발현되면 예후가 나쁘다고 알려져 있다.(1)

c-erbB-2가 과발현되면 호르몬요법에 반응을 하지 않는다는 보고가 대부분이나,(2-4) 한 논문에서는 연관성이 없다는 보고도 있어서,(5) 아직까지는 지금까지의 보고가 증례수나 추적기간이 짧아서 논란이 있는 실정이다. 또한 tamoxifen으로 치료한 경우 c-erbB-2가 과발현되면 무병 생존율과 전체생존율도 낮다는 보고도 있다.(6)

아울러 항암요법에서 몇몇 보고자에 따르면 c-erbB-2가

책임저자 : 이수정, 대구광역시 남구 대명동 317-1번지
☎ 705-717, 영남대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-620-3587, Fax: 053-624-1213
E-mail: crystallee@med.yu.ac.kr

접수일 : 2003년 3월 7일, 게재승인일 : 2003년 6월 17일
본 논문의 요지는 2002년 6월 15일 한국유방암학회 춘계 학술대회에서 구연되었음.

음성인 경우가 양성인 경우보다 CMF의 효과가 좋으며, (7,8) c-erbB-2가 양성인 경우에는 CMF보다 FAC가 더 효과적이라고 보고하였다.(9)

이에 저자들은 유방암 수술 후, 호르몬요법으로 tamoxifen을 투여한 환자에서 c-erbB-2의 발현에 따른 재발률의 차이 및 기존에 알려진 유방암의 예후 인자를 비교하여, c-erbB-2의 과발현과 tamoxifen의 치료 효과와의 상관 관계를 알아보고자 하였다.

방 법

1) 연구대상

1996년 4월부터 2001년 5월까지 영남대학교 의과대학 외과학교실에서 유방암으로 진단 받고 수술한 649명의 환자 중 ER 혹은 PR이 양성이고, 술 후 보조 호르몬 요법으로 tamoxifen 치료를 5년간 받은 환자 중, c-erbB-2 면역조직화학 염색을 마친 294명을 대상으로 하였다. 항암요법은 림프절 전이가 있는 경우는 모두 FAC를 8 cycle 시행하였으며, 림프절 전이가 없는 경우에는 암의 크기가 2 cm 이상이거나, 암의 크기가 1~2 cm인 경우에는 ER (-), PR (-), 핵등급이 2 이상, 그리고 35세 이하 중 어느 하나라도 해당되면 CMF를 6 cycle 시행하였다. 환자의 의무 기록을 토대로 후향적 조사를 하였으며, 추적기간의 중앙값은 35.9±19.1 개월이었다.

2) 면역조직화학 염색

각 증례당 가장 잘 보존된 블록 한 개를 선택하여 4µm 두께로 절편을 만들어 100% xylene으로 파라핀을 제거한 후 100%, 90% 및 75% 알코올로 재수화하였다. 3% 과산화수소를 5분간 작용시킨 후 Tris 완충액으로 3회 세척한 다음 0.21% citric acid 용액에 슬라이드를 넣고 5분간 극초단파로 처리한 후 protein blocker (Zymed, U.S.A.)를 10분간 도포하였다. 일차항체는 NCL-CB11 (Novocastra, U.K.)을 1 : 40으로 희석하여 상온에서 1시간 부치시킨 후 Tris 완충액으로 3회 세척하였다. 그 후 이차항체인 Link antibody (LSAB kit, DAKO, U.S.A.)를 37°C에서 30분간 도포한 후 Tris 완충액으로 3회 세척하였다. Streptavidin-HRP (Zymed, U.S.A.)로 30분간 도포한 후 Tris 완충액으로 3회 세척하였다. Diaminobenzidine tetrachloride (DAB)를 5~10분간 도포하여 발색하였고, 10% Mayer's hematoxylin으로 대조염색하였다.

3) 면역조직화학 염색 결과 판정

매염색시마다 양성 대조염색을 시행하였고 일차항체를 도포하지 않은 상태로 음성대조염색을 함께 시행하였다. 양성 판정은 세포질의 염색 유무와는 상관없이 10% 이상의 종양세포에서 세포막에 진한 갈색으로 염색되면 양성으로 판정하였다.

4) 통계처리

환자의 나이, 추적기간, 조직학적 아형, 호르몬 수용체, TNM 병기, 재발 양상, 핵등급, 조직학적 등급, 기타 생물학적 표지자 등과 c-erbB-2 과발현과의 관련성을 Window용 SPSS (version10.0) 통계 프로그램을 이용하여 Chi-square test, Logistic regression test를 이용하여 분석하였으며, 전체 생존율과 무병 생존율은 Kaplan-Meyer 방법으로 산출하였고 log-rank test로 검증하였다. 여러 가지 예후 인자가 c-erbB-2에 따른 전체 생존 및 무병 생존에 영향을 미치는지에 대한 분석은 Cox proportional hazard model로 검증하였다. P값이 0.05 이하일 때를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

결 과

1) 대상환자의 일반적 특성

환자의 평균 나이는 45.23±10.47 (20~83)세였고, 40대가 114명(38.8%)으로 가장 많았다. 조직학적 아형은 침윤성 유

Table 1. General characteristics of patients

	No.	Percent (%)
Age group		
20~29	9	3.1
30~39	82	27.9
40~49	114	38.8
50~59	52	17.7
60~69	35	11.9
70~79	0	0
80~89	2	0.7
Histologic type		
Invasive ductal carcinoma	268	91.2
Invasive lobular carcinoma	14	4.8
Ductal carcinoma in situ	12	4.1
TNM stage		
Stage 0	12	4.1
Stage I	93	31.6
Stage II _A	93	31.6
Stage II _B	66	22.4
Stage III _A	30	10.2
ER/PR status		
ER/PR (+/+)	225	76.5
ER/PR (+/-)	36	12.2
ER/PR (-/+)	33	11.2
c-erbB-2 status		
Positive	91	30.9
Negative	203	69.1

관암이 268명(91.2%)으로 가장 많았고, 그 다음이 침윤성 소엽암이 14명(4.8%), 관상피 내암이 12명(4.1%)의 순이었다. TNM 병기는 Stage 0가 12명(4.1%), Stage I이 93명(31.6%), Stage IIa가 93명(31.6%), Stage IIb가 66명(22.4%), Stage IIIa가 30명(10.2%)이었다. 호르몬 수용체 상태는 ER/PR (+/+)가 225명(76.5%), ER/PR (+/-)가 36명(12.2%), ER/PR (-/+)가 33명(11.2%)이었다. c-erbB-2의 양성률은 30.9% (91/294명)이었다(Table 1).

2) 재발 양상

전체 재발률은 10.9% (32/294명)이었고, 재발 환자 중에서는 골전이 14명(43.8%)으로 가장 많았고, 국소재발이 5명(15.6%), 폐, 연부조직, 간전이 각각 4명(12.5%), 늑막전이가 1명(3.1%)이었다(Table 2).

재발률은 TNM병기가 증가할수록 의미 있게 증가하였으며(P<0.05), c-erbB-2가 양성일 때 재발률은 16.5% (15/91명), 음성일 때 재발률은 8.4% (17/203명)로 양성일 때 재발

Table 2. Recurrence sites

	No.	Percent (%)
Bone	14	43.8
Loco-regional	5	15.6
Lung	4	12.5
Liver	4	12.5
Soft tissue	4	12.5
Pleura	1	3.1
Total	32	100.0

Table 3. Recurrence rates according to various prognostic factors

	No.	Percent (%)	P value
TNM stage			
Stage 0	0/12	0	
Stage I	5/93	5.4	
Stage II _A	6/93	6.5	
Stage II _B	10/66	15.2	
Stage III _A	11/30	36.6	P<0.05
ER/PR status			
ER/PR (+/+)	22/225	9.8	
ER/PR (+/-)	7/36	19.4	
ER/PR (-/+)	3/33	9.1	P<0.05
c-erbB-2 status			
Positive	15/91	16.5	
Negative	17/203	8.4	P<0.05

이 많았다(P<0.05). 호르몬 수용체에 따른 재발률은 ER/PR (+/+)에서 9.8% (22/225명), ER/PR (+/-)에서 19.4% (7/36명), ER/PR (-/+에서 9.1% (3/33명)로 PR (+)에서 PR (-)인 군보다 재발이 적었다(Table 3, P<0.05).

3) c-erbB-2와 다른 예후 인자와의 상관 관계

TNM 분류에서 병기가 높을수록 c-erbB-2 양성률이 높은 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다. 액와 림프절 전이 상태와 c-erbB-2와도 연관성이 없었다. 조직학적 등급이 높을수록 c-erbB-2의 양성률이 높은 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다. 그러나 핵등급이 높을수록 c-erbB-2의 양성률은 높았다(Table 4, P<0.05).

4) c-erbB-2에 따른 전체 생존율 및 무병 생존율

c-erbB-2 양성인 군에서 1, 2, 3년 전체 생존율은 각각 90.1±3.1%, 53.9±5.2%, 23.0±4.4%이었으며, 음성인 군에서는 각각 94.0±1.6%, 72.9±3.1%, 54.7±3.5%로 음성인 군에서 의미 있게 높은 생존율을 보였다(Fig. 1, P<0.05). 무병 생존율은 c-erbB-2가 양성인 군에서 1, 2, 3년이 각각 87.9±3.4%, 46.2±5.2%, 19.8±4.2%을 보인 반면, 음성인 군에서는 각각 92.6±1.8%, 70.9±3.2%, 51.2±3.5%로 음성인 군에서 의미 있게 높은 무병 생존율을 보였다(Fig. 2, P<0.05). 그리고 Cox proportional hazard model로 multivariate analysis를 시행한 결과, 환자의 나이, 병기, 림프절 전이 유무, chemo-

Table 4. Relationship between c-erbB-2 and various histologic prognostic factors

	c-erbB-2 (+)	c-erbB-2 (-)	P value
TNM stage			
Stage 0	3.3% (3/91)	4.4% (9/203)	
Stage I	33.0% (30/91)	31.0% (63/203)	
Stage II _A	27.5% (25/91)	33.5% (68/203)	
Stage II _B	24.2% (22/91)	21.7% (44/203)	
Stage III _A	12.1% (11/91)	9.4% (19/203)	NS*
Lymph node metastasis			
Negative	52.7% (48/91)	54.7% (111/203)	
Positive	47.3% (43/91)	45.3% (92/203)	NS
Histologic grade			
I	4.4% (4/91)	4.4% (9/203)	
II	19.8% (18/91)	32.0% (65/203)	
III	75.8% (69/91)	63.6% (129/203)	NS
Nuclear grade			
I	5.5% (5/91)	16.3% (33/203)	
II	28.6% (26/91)	39.9% (81/203)	
III	65.9% (60/91)	43.8% (89/203)	P<0.05

* = not significant.

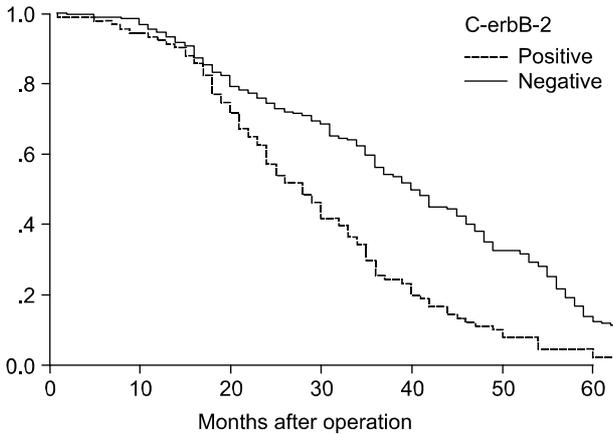


Fig. 1. Overall survival rate according to the c-erbB-2 status.

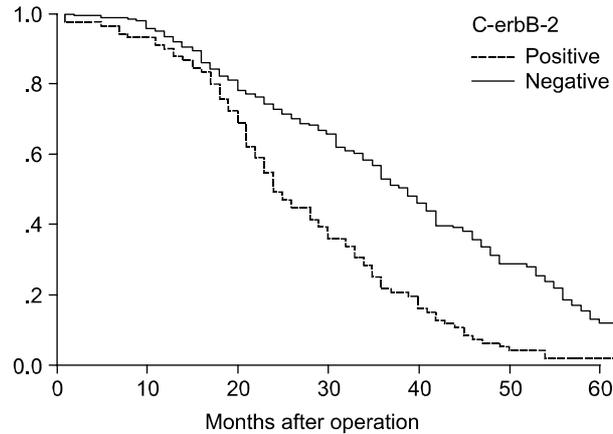


Fig. 2. Disease-free-survival rate according to the c-erbB-2 status.

therapy 유무 등은 c-erbB-2에 따른 전체 생존율과 무병 생존율에 크게 영향을 미치지 않았다.

고 찰

유방암에서 예후 및 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 여러 가지 예후 예측 인자들이 연구되어 왔으나 아직 독립적인 인자는 없으며, 그중 TNM 병기가 가장 널리 이용되고 있다. 수술 후 보조요법을 결정하는 가장 중요한 인자는 종양의 크기, 액와 림프절 전이 유무와 전이된 림프절의 수이며, 이외에도 환자의 나이, 인종, 폐경상태, 핵등급 및 조직학적 등급, 호르몬 수용체 유무, 종양의 혈관 및 림프관 침윤 등이 있다. 최근에는 분자 생물학적 연구로 인하여 여러 가지 예후 예측 인자들이 연구되고 있다.

일반적으로 호르몬 수용체인 ER (estrogen receptor)이나 PR (progesteron receptor)이 양성인 유방암은 좋은 예후를 나타내며, 호르몬요법에 잘 반응하는 것으로 나타나 있다. 그러나 호르몬 수용체가 양성인 유방암에서도 tamoxifen에 저항하는 증례들이 보고되면서부터 호르몬요법의 반응을 예측하는 인자들이 연구되고 있다.

Tamoxifen 치료에 듣지 않는 원인에 해당하는 것으로는 c-erbB-2 (HER-2/neu), estrogen receptor beta (ERβ), transforming growth factor beta1 (TGF-β1), calmodulin, calcium-dependent protein kinase C, protein kinase A, insulin-like growth factor1 (IGF-1) 등이 알려져 있으나, 이 중 c-erbB-2에 대한 연구가 가장 많이 이루어져 있다.(10,11)

c-erbB-2 종양 유전자는 유방, 자궁내막, 전립선, 난소 등에서 정상적으로 낮은 정도로 발현되며, 유방암 외에도 위, 방광, 난소, 신장, 자궁내막, 폐, 식도, 전립선, 췌장, 대장-직장, 두경부 등의 암에서도 과발현된다. 전체 유방암의 20~30%에서 c-erbB-2가 과발현되며, 본 연구에서도 30.9%로 이들과 비슷한 양성률을 보였다. c-erbB-2는 인간 염색체 17번

장완(17q21)에 존재하며 p185로 알려진 185-kDa의 세포막 당단백이 암호화(coding)되어 있고, 인간 표피 성장인자 수용체(human epidermal growth factor receptor)와 구조적 상동성을 가지며, tyrosine kinase 활성을 통한 세포 내의 신호 전달(signal transduction)체계에 의한 세포 증식과 분화에 작용하는 것으로 알려져 있다.(1) 따라서 c-erbB-2는 일반적으로 유방암 환자에서 재발률, 액와 림프절 전이, 생존율과 관련이 있다고 알려져 있다. Pavelic 등(12)은 관상피내암보다 침윤성 관상암에서 c-erbB-2 과발현의 빈도가 높으며, Hoff 등(13)은 침윤성 소엽암보다 침윤성 관상암에서 c-erbB-2의 과발현의 빈도가 높다고 보고하였다. 강 등(14)은 c-erbB-2가 p53과 같이 과발현된 유방암은 나쁜 핵등급과 관계가 있다고 보고하였으며, 본 연구에서는 핵등급이 높은 암에서 c-erbB-2의 과발현을 볼 수 있었고, 과발현이 있는 경우 재발률이 높았다.

c-erbB-2는 치료에 대한 반응을 예측하는 예측 인자(predictive factor)로서의 가능성을 인정받고 있는데, 항암 화학요법 중 CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU)요법에 저항성을 보이므로, anthracycline 계통이 포함된 CAF (cyclophosphamide, adriamycin, 5-FU)요법이 더 우수하다는 보고들이 있다. 국내 보고로서 구 등(15)은 c-erbB-2 양성인 유방암에서 CMF요법으로 치료한 환자의 생존율 및 무병 생존율이 음성인 환자에 비하여 낮다고 하였다. Petit 등(16)은 c-erbB-2가 양성인 환자에서 FAC요법으로 치료할 경우 고용량의 anthracycline을 사용한 환자에서 생존율이 높다고 하였다. 그 기전은 c-erbB-2 자체가 multi-drug resistance (MDR)를 보이며, c-erbB-2는 topoisomerase II-α의 발현을 같이 보이는 경우가 많은데, anthracycline계의 약물이 이 topoisomerase II-α의 직접적 표적이 되기 때문이라고 하였다.(17,18)

c-erbB-2 과발현과 호르몬 요법에 대한 저항성과의 관계는 아직 논란이 많다. Carlomagno 등(6)은 액와 림프절 전이

가 없고 tamoxifen으로 치료받은 환자에서 c-erbB-2의 과발현은 생존율이 낮다고 하였고, Elledge 등(5)은 ER 양성인 전이성 유방암에서 c-erbB-2의 과발현이 되더라도 tamoxifen의 치료 효과나, 임상 경과와 관련이 없다고 하였다. 그러나 최근의 대부분의 보고로는 c-erbB-2의 과발현이 tamoxifen의 치료에 저항성을 나타내는 것으로 보인다. 본 연구에서도 tamoxifen으로 치료한 환자들의 재발률이 c-erbB-2 양성인 환자에서 높았고, 생존율 및 무병생존율은 c-erbB-2 양성인 환자에서 낮았다. 지금까지 알려진 tamoxifen에 저항하는 기전은 c-erbB-2의 과발현이 tamoxifen의 유입(uptake)을 감소시키거나, 유출(efflux)을 증가시킴으로써 약의 비활성화를 초래하거나, ER을 비활성화(inactivation) 혹은 하향조절(downregulation)함으로써 간접적으로 tamoxifen의 민감도를 떨어뜨린다는 가설이 있다. 또한 c-erbB-2가 ER의 인산화(phosphorylation)를 유발하여 ER에 estradiol이 합한 상태와 유사한 반응을 일으키고, c-erbB-2 cDNA의 감염(transfection)으로 c-erbB-2가 점점 더 많이 과발현되어, ER의 생성을 저하시켜 호르몬 의존성 성장을 초래한다는 가설이 보고되고 있어서 앞으로 밝혀야 할 과제라고 생각한다.(1) 또 다른 가설로는 c-erbB-2가 활성화되면 ER expression이 억제된다고 알려져 있는데, ER이 양성이고 c-erbB-2가 양성인 세포주를 heregulin (a ligand for the erb-B family of receptor)으로 계속 자극하면 ER이 소실되면서 호르몬에 의존성을 상실하게 된다고 한다.(19,20) 이러한 연구는 c-erbB-2 signaling이 유방암 세포 성장에 에스트로겐의 필요성을 없게하여 호르몬치료에 듣지 않게 하는 원인이 된다고 하였다.(21,22)

Ellis 등(23)은 c-erbB-2가 과발현된 유방암의 호르몬 요법에서 tamoxifen보다 aromatase inhibitor의 효과가 좋다고 하였고, Hortobagyi(24)와 Jones 등(25)은 전이성 유방암에서 c-erbB-2의 과발현이 있을 경우 c-erbB-2의 monoclonal antibody인 trastuzumab (Herceptin[®])이 좋은 효과를 보인다고 하였다. 따라서 향후 c-erbB-2가 과발현된 경우 호르몬요법에 대한 재검토가 있어야 할 것으로 생각한다.

c-erbB-2의 과발현을 검색하는 방법은 예전부터 면역조직화학염색이 보편적으로 사용되어 왔다.(26) 일반적으로 c-erbB-2의 결과가 0, 1+로 나오면 이것은 음성으로, 2+는 약양성(weakly positive)으로, 3+는 과발현의 강양성(strongly positive)으로 판독하는 것이 보편화되어 있다. McCormick 등(27)과 Perez 등(28)은 FISH (fluorescence in situ hybridization)가 면역조직화학염색보다 더 우수하며, 면역조직화학염색결과가 0, 1+, 3+인 경우 FISH와 결과가 비교적 일치하나, 2+인 경우는 일치하는 않는 경우가 많아서 면역조직화학염색결과로 2+가 나왔을 경우에는 FISH로 반드시 확인하여야 한다고 하였다. 따라서 c-erbB-2의 과발현보다는 유전자의 증폭을 증명할 수 있는 FISH가 더 유용하나, FISH는 보편적으로 사용할 수 있는 방법이 아니며 많

은 비용이 든다는 단점이 있다. 본원에서 처음 c-erbB-2를 검색할 때는 양성, 음성만을 판정하였으나, 시간이 흐르면서 0, 1+, 2+, 3+로 나누어 판독하였다. 본 연구에서는 양성과 음성으로만 나누어 결과를 판독하였고 FISH를 이용하여 c-erbB-2를 검색한 증례는 없었다. 그러나 FISH가 보편화되면 FISH 결과에 따른 c-erbB-2 발현 정도에 따라 tamoxifen 치료의 유용성에 대한 평가가 더 정확할 것으로 생각한다.

이상에서 볼 때 호르몬 수용체가 양성인 유방암의 호르몬 요법에서 c-erbB-2의 과발현은 전체 생존율 및 무병 생존율을 저하시킴으로 tamoxifen 치료에 저항성을 초래하는 것으로 생각되며 호르몬요법의 예측인자로서의 가치가 있을 것으로 생각한다.

결론

1996년 6월부터 2001년 5월까지 294명의 유방암 수술 후 ER 또는 PR 양성으로 tamoxifen을 투여 받은 환자에서 면역조직화학적 검사로 측정된 c-erbB-2의 발현에 따른 재발률의 차이 및 기존의 조직학적 예후 인자를 비교하여 c-erbB-2의 과발현과 tamoxifen의 치료효과와의 상관관계를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

294명의 환자 중 c-erbB-2가 양성인 환자는 91명으로 30.9%였으며, c-erbB-2 양성일 때 재발률은 16.5% (15/91명), 음성일 때 재발률은 8.4% (17/203명)로 양성일 때 재발이 많았다(P<0.05). 또한 c-erbB-2가 양성일 때 전체 생존율 및 무병 생존율이 음성일 때 보다 낮게 나타났다(P<0.05). c-erbB-2와 조직학적 예후 인자와의 분석에서 c-erbB-2가 양성일 때 핵등급이 높은 것을 알 수 있었다(P<0.05).

이상에서 볼 때 호르몬 수용체가 양성인 유방암의 호르몬 요법에서 c-erbB-2의 과발현은 전체 생존율 및 무병 생존율을 저하시킴으로 c-erbB-2가 tamoxifen 치료에 저항성을 초래하는 것으로 생각되며 호르몬요법의 예측인자로서의 가치가 있을 것으로 사료된다. 그러나, 대상 환자수가 적고 추적기간이 짧아서 여기에 대한 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Lohrisch C, P Martine. An overview of HER2. *Semin Oncol* 2001;28:3-11.
- 2) Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, Smith T, Rubens RD, Miles DW. Overexpression of c-erbB-2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1220-6.
- 3) Dowsett M, Wynne CH, Boeddinghaus I, Salter J, Hills M, Dixon M, et al. HER2 amplification impedes the antiproliferative effect of hormone therapy in estrogen receptor-

- positive primary breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:8452-8.
- 4) Kurokawa H, Lenferink AEG, Simpson JF, Pisacane PI, Sliwkowski MX, Forbes JT, et al. Inhibition of HER2/neu (erbB-2) and mitogen-activated protein kinase enhances tamoxifen action against HER2-overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Cancer Res* 2000;60:5887-94.
 - 5) Elledge RM, Green S, Ciocca D, Pugh R, Allred DC, Clark GM, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res* 1998;4:7-12.
 - 6) Carlomango C, Perrone F, Gallo C, Laurentis MD, Lauria R, Marabito A, et al. c-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996;14:2702-8.
 - 7) Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:599-605.
 - 8) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:1049-56.
 - 9) Ravidin PM, Green S, Albain KS. Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erbB-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAF T with tamoxifen (T) alone. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17: 97a (abst).
 - 10) Achuthan R, Bell SM, Roberts P, Leek JP, Horgan K, Markham AF, et al. Genetic events during the transformation of tamoxifen-sensitive human breast cancer cells into a drug-resistance clone. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;130:166-72.
 - 11) Speirs V, Malone C, Walton DS, Kerin MJ, Atkin SL. Increased expression of the estrogen receptor beta mRNA in tamoxifen-resistance breast cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59:5421-4.
 - 12) Pavelic ZP, Pavelic L, Lower EE, Gapany M, Gapany S, Barker EA. c-myc, c-erbB-2 and Ki-67 expression in normal breast tissue and in invasive and noninvasive carcinoma. *Cancer Res* 1992;52:2596-602.
 - 13) Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW. HER2/neu amplification in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2002;117:916-21.
 - 14) Kang HJ, Kim SW, Yun YK, Oh SK, Choi KJ, Noh DY. Expression of p53, c-erbB-2, bcl-2, cathepsin D in infiltrating ductal cancer of the breast. *J Korean Surg Soc* 2001;60:592-9.
 - 15) Koo JY, Lee HD, Jung WH. Overexpression of c-erbB2 and its relationship with chemotherapy in breast cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1998;30:450-6.
 - 16) Petit T, Borel C, Ghnassia JP, Rodier JF, Escande A, Mors R, et al. Chemotherapy response of breast cancer depends on HER-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Rec* 2001;7:1577-81.
 - 17) Piccart M, Lohrisch C, Leo AD, Larsimont D. The predictive value of HER2 in breast cancer. *Oncology* 2001;61:73s-82s.
 - 18) Chung TS, Kim BG, Cha SJ, Park SI, Lim HM, Park SJ, et al. Expression of topoisomerase II- α and c-erbB-2 in breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2002;62:359-65.
 - 19) Mueller H, Keung W, Schoumacher F, Herzer S, Eppenberger U. Selective regulation of steroid receptor expression in MCF-7 breast cancer cells by a novel member of the heregulin family. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:1271-8
 - 20) Kurokawa H, Arteaga C. Inhibition of erbB receptor (HER) tyrosine kinases as a strategy to abrogate antiestrogen resistance in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7: 4436s-42s.
 - 21) Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, Wongvipat N, Pegram MD, Ramos L, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormon-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995;10:2435-46.
 - 22) El-Ashry D, Miller DL, Kharbanda S, Lippman ME, Kern FG. Constitutive Raf-1 kinase activity in breast cancer cells induces both estrogen-independent growth and apoptosis. *Oncogene* 1997;15:423-35.
 - 23) Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert CA, Janicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19: 3808-16.
 - 24) Hortobagyi GN. Overview of treatment results with trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:43-7.
 - 25) Jones BL, Smith I. Role of herceptin in primary breast cancer: Views from North America and Europe. *Oncology* 2001; 61:83s-91s.
 - 26) Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgm P, Norton L. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 1995;75:1320-6.
 - 27) McCormick SR, Lillemoe TJ, Beneke J, Schrauth J, Reinartz J. HER2 assessment by immunohistochemical analysis and fluorescence in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 2002;117: 935-43.
 - 28) Perez EA, Roche PC, Jenkins RB, Reynolds CA, Halling KC, Ingle JN, et al. HER2 testing in patients with breast cancer: Poor correlation between weak positivity by immunohistochemistry and gene amplification by fluorescence in situ hybridization. *Mayo Clin Pro* 2002;77:148-54.