

## 근치적 절제술이 시행된 대장 및 직장암에서 c-erbB-2의 표현과 임상적 의의

연세대학교 의과대학 연세암센터, 연세암연구소, 내과학교실, 외과학교실, 치료방사선과학교실  
아주대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실 및 <sup>2</sup>이화대학교 의과대학 내과학교실  
<sup>3</sup>영남대학교 의과대학 내과학교실

정현철 · 라선영 · 박준오 · 송승훈 · 조재용  
안중배 · 이해란 · 이종인 · 유내춘 · 김주향  
노재경 · 성진실 · 김귀언 · 민진식 · 이경식  
김병수 · 임호영<sup>1</sup> · 이기범<sup>1</sup> · 최진혁<sup>2</sup> · 이경희<sup>3</sup>

= Abstract =

### Expression and Significance of c-erbB-2 in Radically Resected Colorectal Cancer

Hyun Cheol Chung, Sun Young Rha, Joon Oh Park, Seung Hun Song, Jae Yong Cho  
Jung Bae Ahn, Hye Ran Lee, Chong In Lee, Nae Choon Yoo, Joo Hang Kim  
Jae Kyung Roh, Jin Sil Seong, Gwi Eon Kim, Jin Sik Min, Kyong Sik Lee  
Byung Soo Kim, Ho Yeong Lim<sup>1</sup>, Kyi Beom Lee<sup>1</sup>, Jin Hyuk Choi<sup>2</sup> and Kyung Hee Lee<sup>3</sup>

Yonsei Cancer Center, Institute for Cancer Research, Department of Internal Medicine,  
General Surgery, Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea  
<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea  
<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Ehwa Women's University College of Medicine, Seoul, Korea  
<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Yeong Nam University College of Medicine, Taekyu, Korea

Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein has been shown to correlate with poor prognosis and drug-resistance to the conventional chemotherapy with 5-fluorouracil in breast and gastric cancers. To evaluate the clinical significance of c-erbB-2 overexpression in colorectal cancer, immunohistochemical staining was performed with the paraffin-embedded tissues of 141 colorectal cancer patients with curative surgery.

The follow-up duration ranged from 7 to 61 months (median 30 months). Two-year disease-free and overall survival rate of the total patients were 77%, 91%, respectively. The c-erbB-2 positive rate was 24.8%. Even if patients with c-erbB-2 overexpression showed a tendency of poor prognosis than c-erbB-2 negative patients, T-factor and the TNM stage were independent prognostic factors in multivariate analysis. In subset analysis with c-erbB-2 negative patients, there were no differences in recurrence rate and 2-year disease-free survival rate between patients with chemotherapy and without chemotherapy (20.0% versus 26.1%) (80.0% versus 82.0%). However, in c-erbB-2 positive patients, those subgroup with chemotherapy showed tendencies

\*본 연구는 94년도 연세대학교 학술연구비의 지원으로 수행되었음.

toward advantages in relapse rate and 2-year disease-free survival rate than those of subgroup without chemotherapy(21.0% versus 50.0%;  $p=0.09$ )(76.0% versus 50.0%;  $p=0.06$ ). Also, there was a tendency of increased time to relapse in patients with chemotherapy comparing to that of the patients without chemotherapy(7.5 months versus 17.0 months;  $p=0.09$ ). In stage III, patients with c-erbB-2 overexpression showed increased 2-year disease-free survival rate with chemotherapy as comparing to that of patients without chemotherapy(81.0% versus 29.0%;  $p=0.003$ ). Again, this survival benefit was not found in c-erbB-2 negative stage III patients regardless of chemotherapy.

In conclusion, c-erbB-2 overexpression might be a marker of relative drug resistance to 5-FU which will be converted with the high dose treatment of modulation with leucovorin. A prospective randomized trial is warranted to confirm this suggestion and for the clinical application of c-erbB-2 overexpression.

**Key Words:** c-erbB-2, Colorectal cancer, Drug-resistance, 5-fluorouracil and leucovorin

## 서 론

장암(대장암 및 직장암)은 우리나라에서도 식생활의 서구화에 따라 그 발생률이 점차 증가하는 추세이나, 예후는 불량하여 근치적 절제술이 시행되어도 주위 임파절 전이시 대장암은 5년 생존율이 45~60%에 불과하며, 직장암도 국소 재발율이 50%에 달한다<sup>1)</sup>. 1960년대부터 5-fluorouracil(5-FU)이 전이성 혹은 재발성 장암치료의 대표적인 항암제로 사용되었으나 관해율은 15~20%에 불과하였으며<sup>2)</sup>, 1970년대 들어 5-FU에 methyl-CCNU, vincristine 등이 병용투여되었으나 5-FU 단독투여보다 우수한 결과를 얻지 못하였다<sup>3)</sup>. 직장암에서 근치적 수술후 보조치료는 Gastrointestinal Tumor Study Group(GITSG)과 North Central Cancer Treatment Group(NCCTG)에서 방사선치료에 5-FU와 methyl-CCNU를 병용투여하여 국소재발을 감소와 생존율 증가를 유도할 수 있었다. 그러나 methyl-CCNU는 신독성과 백혈병 유발이 문제점으로 제시되었을 뿐 아니라, 그 후 연구에서 방사선치료에 5-FU를 단독투여한 군과 5-FU와 methyl-CCNU를 병용투여한 군의 생존율이 동일하여 방사선치료와 5-FU 단독투여가 표준치료로 제시되었다<sup>4,5)</sup>. 1980년대 들어 5-FU의 생화학적 조절에 대한 연구가 활발해짐에 따라 leucovorin이 5-FU의 대사물인 fluorodeoxyuridine monophosphate(FdUMP)와 강력하게 결합하여 5-FU의 작용을 증가시키미가 확인되었다<sup>6,7)</sup>. 실제, 5-FU와 leu-

covorin을 병용한 1상, 2상 연구결과 20~40%의 관해율과 함께 생존율의 향상도 관찰되었고<sup>8~10)</sup>, 본 연구자들도 진행성 대장암에서 5-FU와 leucovorin 병용시 25%의 관해율을 유도할 수 있었다<sup>11)</sup>.

5-FU와 leucovorin의 병용투여가 5-FU 단독투여보다 반응율이 높음이 보고된 후, 근치적 절제술이 시행된 대장암에서는 5-FU와 leucovorin의 병용투여가, 직장암에서는 방사선요법과 함께 5-FU와 leucovorin의 병용투여가 표준보조요법으로 National Cancer Institute와 NSABP연구에서 제시되었고, 현재까지 NSABP와 Intergroup study에서 6개의 protocol이 완료되었거나 진행중이다. 저자들도 직장암으로 진단받고 근치적 수술을 시행한 후 방사선 단독치료를 시행한 군과 방사선치료와 5-FU 및 leucovorin 병용치료군의 치료결과 비교시, 병용치료군에서 재발율이 낮은 경향을 관찰할 수 있었다<sup>12)</sup>. 이같이 leucovorin을 병용투여함으로써 5-FU의 활성을 증가시켜 치료율이 향상되었으나, 아직도 상당수의 환자에서 암이 재발되며, 제시되는 여러가지 재발 원인 중 한가지가 암세포의 약물 치료 혹은 방사선치료에 대한 저항성의 발현이다.

Neu 유전자의 단백질인 c-erbB-2단백은 유방암세포주에서 처음 관찰되었으며 유방암, 췌장암, 폐선암 및 위암조직에서 30%정도 발현됨으로 보고되었다<sup>13~18)</sup>. 액와 임파절 전이가 없는 유방암에서 c-erbB-2 단백질 표현시 예후가 불량함으로 보고되었으며<sup>19~21)</sup>, 그 가능한 이유중 한가지가 5-FU에 대한 약제내성이다<sup>22~24)</sup>. 본 연구자들도 위암세포주와 유방암세포주에서 c-

erbB-2 단백을 표현하는 세포가 5-FU에 저항성이 있음을 관찰할 수 있었다<sup>25, 26)</sup>. 따라서 기존의 표준치료인 5-FU와 leucovorin 병용투여군에서 재발율이 높은 고위험도군을 선정할 수 있다면, 고위험도군에 새로운 약제투여나, 기존약제의 고용량 투여로 재발을 감소시키는 시도를 시행하거나 혹은 기존의 표준약물 치료를 시행하지 않음으로써 약물투여에 따른 부작용을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 현재까지 축적된 여러가지 임상 연구결과를 종합할 때 5-FU만을 단독투여하는 종양은 대장 및 직장암 밖에 없으며 이 경우가 c-erbB-2 단백표현이 5-FU의 약제내성과 관계가 있음을 밝힌 생체의 실험결과를 생체내에서 확인할 수 있는 좋은 model로 생각된다. 따라서 이러한 실험가설이 생체내 연구결과, 즉 임상실험 결과를 통해 확인할 수 있다면 추후 장암환자의 보조 약물요법 시행시 c-erbB-2 단백 표현을 약제선정의 기준으로 임상응용할 수 있겠다.

상기 가설을 증명하기 위한 후향적 pilot 연구로 본 연구에서는 근치적절제술을 시행받은 대장 및 직장암 환자들을 대상으로하여 ① c-erbB-2 단백발현 빈도를 조사하고, ② c-erbB-2 발현군과 비발현군에서 환자의 예후를 비교한 다음, ③ 5-fluorouracil 투여여부에 따른 임상경과를 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 연구대상

1990년부터 1993년까지 연세의료원 및 연세암센터에 내원하여 대장 및 직장암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행후 병리학적 병기가 Duke B2-C2로 확인된 환자 141예를 대상으로 하였다.

### 2) 환자의 병리학적 병기 및 분화도 분류

수술후 적출된 암조직의 paraffin 절편에서 H & E 염색후 암의 침윤도 및 임파절전에 따른 병기와 종양 분화도를 AJCC<sup>27)</sup> 기준에 따라 정하였다.

### 3) 약물치료 방법

본원에서는 1992년 이전에는 수술후 보조치료로 방사선 혹은 약물치료 단독요법을 주로 시행하였으며, 1992년부터는 미국 NCI에서 제시하는 방사선과 약물

병용치료법 주로 시행하여온 바, 대상환자들의 치료는 의무기록을 통하여 확인하였다. 수술후 항암약물치료는 5-FU가 주축이던 요법이 주로 사용되어, 5-FU 단독투여시는 500 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU와 levamisole 병용시는 5-FU 450 mg/m<sup>2</sup>, levamisole 150 mg/day로 투여되었다. 5-FU와 leucovorin 병용시는 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup>로 투여되었으며, 40예에서 면역치료로서 picibanil이 매주 2KE 근육 주사되었다. 재발후 치료는 5-FU와 cisplatin 병용요법이 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>를 1일 24시간 정주하여 제 1일부터 제 5일까지 연속 투여되었고, cisplatin을 80 mg/m<sup>2</sup>로 제 1일 정주투여 되었다.

### 4) 환자의 추적관찰

수술후 퇴원한 환자는 외래에서 약물 및 방사선치료를 시행하면서 정기적 검진에 의해 추적 관찰되었으며, 추적이 중단되었던 환자는 엽서 및 전화로 추적하였다. 무병생존기간은 수술 시행일로부터 재발이 확인된 날까지로 하였고, 전체 생존기간은 수술시행일로부터 최종 관찰일(1995년 2월) 혹은 사망일까지로 하였다.

### 5) 면역조직화학적 염색

면역조직화학적 염색시행시 c-erbB-2 단백클론항체는 사람의 c-erbB-2 항원에 대한 mouse 항체(Triton, USA)를 사용하였다. 먼저 조직표면에 존재하는 비특이 수용체를 제거하기 위해 blocking 액 100 μl를 조직이 고정된 슬라이드에 점적한 후 37°C 가습함온기에서 20분간 배양도록 하였다. 배양후 슬라이드를 세척하지 않고 기울여서 과다한 용액을 제거하고 1:200으로 희석한 일차항체 50 μl를 점적하였다. 일차항체를 점적한 슬라이드를 다시 37°C 가습함온기에 넣고 30분간 배양하고 phosphate-buffered saline (PBS)으로 10분씩 3회 세척하였다. 다음 2차 항체를 100 μl 점적한 후 37°C 가습함온기에서 30분간 배양하였다. 2차항체 배양이 끝난 다음 PBS로 10분씩 3회 세척하고, ABC 용액을 2방울씩 슬라이드에 점적한 후 실온에서 30분간 배양하고 다시 PBS로 10분씩 3회 세척하였다. 이후 PBS로 10분, 증류수로 10분간 세척하고 methyl-green으로 대조염색하였다. 양성대조군은 본원에서 확인된 위암세포주 및 유방암 세포주

SK-BR-3를 사용하였고, 음성대조군은 동일한 염색과정에서 1차 항체를 부여하지 않은 경우로 하였다. 암세포 세포막에 염색되는 경우를 양성으로 하였으며<sup>26)</sup>, 양성인 경우의 대부분에서 50% 이상의 암세포가 양성으로 관찰되어 특별히 정량적 grading system은 사용하지 않았다(Fig. 2).

6) 통계학적 처리

각 군간의 비교는 Fisher's exact test와 chi-square test로 하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 구하고 유의성 검정은 log-rank test로 하였다.

Table 1. Patient characteristics

	Operation	Operation + radiotherapy	Operation + chemotherapy	Operation + chemoradiotherapy	Total
Number of patients	25	33	26	57	141
Male:Female	1.1:1(13:12)	1.2:1(18:15)	0.9:1(12:14)	1.6:1(35:22)	1.3:1(78:63)
Age median(year)	64	50	57	54	55
range	43~84	26~78	30~82	22~84	22~84
Primary site					
Colon	3	0	17	7	27
ascending	1	0	7	0	8
transverse	0	0	3	1	4
descending	0	0	2	0	2
sigmoid	2	0	5	6	13
Rectum	22	33	9	50	114
Differentiation					
well	2	4	7	8	21
moderate	20	21	16	39	96
poor	2	1	1	6	10
mucinous	1	7	2	3	13
signet ring	0	0	0	1	1
Tumor size median(cm)	5	5	6	5	5
range	1~11	2~9	2~12	2~10	2~12
T stage					
T2	0	1	0	4	5
T3	24	29	25	53	131
T4	1	3	1	0	5
N stage					
N0	13	11	9	26	59
N1	9	14	9	14	46
N2	3	8	8	17	36
Stage					
II	13	11	9	26	59
III	12	22	17	31	82
Duke					
B	12	11	9	26	58
B2	12	10	8	26	56
B3	0	1	1	0	2
C	13	22	17	31	83
C1	0	2	0	4	6
C2	12	17	17	27	73
C3	1	3	0	0	4

결 과

1) 대상환자의 임상적 특성

총 대상환자 141예의 남녀비는 1.3:1(남 78예, 여 63예)이었으며, 중앙연령은 55세(22~84세)였다. 원발 병소는 대장암 27예(상행결장 8예, 횡행결장 4예, 하행결장 2예, S형결장 13예)였고, 직장암 114예였다. 세포 병리학적 유형은 고분화선암 21예, 중중도 분화 선암 96예, 미분화선암 10예, 그 외 mucin형 13예, 인환세포형 1예였다. 종양크기의 중앙값은 5 cm(범위 1~12 cm)이었다. T병기상 T<sub>2</sub> 5예(4%), T<sub>3</sub> 131예(92%), T<sub>4</sub> 5예(4%)였고, 임파절전이 없는 경우(No)가 59예(42%), 4개 미만의 임파절전이가 있는 경우(N<sub>1</sub>)가 46예(33%), 4개 이상의 임파절전이가 있는 경우(N<sub>2</sub>)가 36예(25%)였다. 절제된 임파절의 중앙값은 3개(범위 1~45개)였다. TNM 병기상 II 59예(43%), III 82예(57%)였다. MAC병기상 병기 B 58예(42%: B<sub>2</sub> 56예, B<sub>3</sub> 2예), 병기 C 83예(58%: C<sub>1</sub> 6예, C<sub>2</sub> 73예, C<sub>3</sub> 4예)였다. 치료로 수술적 처치만 시행된 예가 25예(18%; 대장암 3예, 직장암 22예), 수술후 방사선 치료만 시행된 예가 33예(24%: 대장암 33예)였다. 수술후 약물치료만 시행된 예가 26예(18%: 대장암 17예, 직장암 9예)로, 약물치료는 대장암에서 5-FU 단독투여가 1예, 5-FU와 levamisole 병용투여가 3예, 5-FU와 leucovorin 병용투여가 13예(8예는 면역치료로 picibanil 추가)였다. 직장암에서는 5-FU 단독투여가 4예, 5-FU와 levamisole 병용투

여가 2예, 5-FU와 leucovorin 병용투여가 3예였다. 수술후 항암약물치료와 방사선치료가 병행된예는 57예(40%: 대장암 7예, 직장암 50예)로, 대장암 7예 모두 약물치료는 5-FU와 leucovorin의 병용투여로 시행되었고, 이 중 4예에서 면역치료가 추가되었다. 직장암에서 6예는 5-FU 단독투여, 2예는 5-FU와 levamisole 병용투여, 42예는 5-FU와 leucovorin의 병용투여로(28예는 면역치료 추가) 약물 치료가 시행되었다(Table 1).

2) 임상결과

대장암 환자 27예 중 4예(14.8%), 직장암 환자 114예 중 31예(27.2%), 총 35예(24.8%)에서 재발하였다. 치료 유형별로는 수술 단독치료시 25예 중 8예(32.0%), 수술후 보조 방사선 치료시 33예 중 10예(30.3%), 수술후 보조 약물치료시 26예 중 3예(11.5%), 수술후 방사선 치료와 약물치료 병용시 57예 중 14예(24.5%)에서 재발하였다. 재발양상은 수술적 처치시 7예 중 5예(71.4%), 수술후 방사선 치료시 10예 중 2예(20%), 약물치료와 방사선치료 병용시 14예 중 3예(21.4%)에서 국소재발하여 추적관찰기간동안 치료별 재발율과 재발양상의 차이는 관찰되지 않았다(Table 2). 중앙 추적관찰기간 30개월(범위 7~61개월)에서 전체 환자의 2년 무병생존율은 77%, 전체 생존율은 91%였으며, 4년 무병생존율은 68% 전체생존율은 72%로, 중앙생존기간은 아직 도달하지 않았다(Fig. 1). 각 예후 인자별 2년 무병생존율 비교시 T-병기상 T<sub>2</sub> 100%, T<sub>3</sub> 80%, T<sub>4</sub> 0%(p=0.0001), 임파절 전이가 없는

Table 2. Recurrence pattern and rate according to treatment modalities

Treatments	Colon				Rectum				Total
	L	S	L+S	N	L	S	L+S	N	
operation	2	0	0	3	3	2	1	22	8/ 25(32.0%)
operation+radiotherapy	0	0	0	0	2	5	3	33	10/ 33(30.3%)
operation+chemotherapy	0	1	0	17	1	1	0	9	3/ 26(11.5%)
operation+chemoradiotherapy	0	1	0	7	3	9	1	50	14/ 57(24.5%)
Total	2	2	0	4/27 (14.8%)	9	17	5	31/114 (27.2%)	35/141(24.8%)

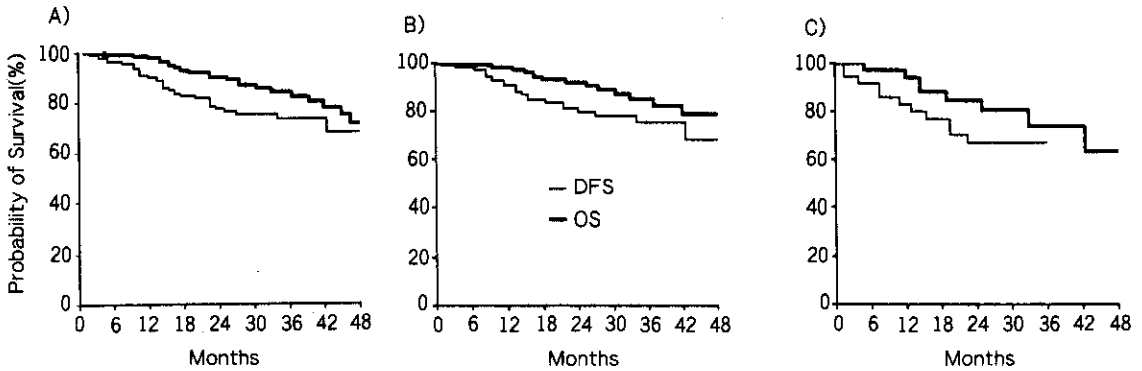
L: local, S: systemic, N; subtotal number of patients in each group

경우 85%, 전이가 있는 경우 72%( $p=0.03$ ), MAC 병기 B 85%, C 72%( $p=0.03$ ), TNM 병기상 II 85%, III 72%( $p=0.03$ )로, 다변량분석시 T-병기와, TNM 병기가 중요한 예후 인자였다(Table 3).

**3) c-erbB-2 발현과 보조치료에 따른 재발율**

염색에 의한 c-erbB-2 단백발현은 대장암의 경우 27예중 9예(32.3%), 직장암의 경우 114예중 26예(22.8

%)로 총 35예(24.8%)에서 관찰되었다. c-erbB-2 양성인 35예중 11예(31.4%)에서, c-erbB-2음성인 106예중 24예(22.6%)에서 재발하였다( $p=0.41$ ). 대장암에서는 c-erbB-2 양성인 9예중 1예(11.1%)에서, c-erbB-2 음성인 18예중 3예(16.7%)에서 재발하였고( $p=0.59$ ), 직장암에서는 c-erbB-2 양성인 26예중 10예(38.5%)에서, c-erbB-2 음성인 88예중 21예(23.9%)에서 재발하였다( $p=0.22$ ). 각 예후인자별 비교시



**Fig. 1.** Disease-free survival and overall survival of the patients. A) total patients( $n=141$ ), B) c-erbB-2 negative patients( $n=106$ ), C) c-erbB-2 positive patients( $n=35$ )

**Fig. 2.** Immunohistochemical staining of c-erbB-2 over expression( $\times 200$ ).

c-erbB-2 양성군에서 음성군에 비해 재발율이 증가하는 경향이었고, 특히 MAC 병기 B군에서 그 경향이 높았다( $p=0.06$ )(Table 4). c-erbB-2 양성군에서는 임파절 전이가 있는 군, MAC 병기 C, TNM 병기 III군이 임파절 전이가 없는 군( $p=0.96$ ), 병기 C( $p=0.79$ ), 병기 III( $p=0.44$ )보다 재발율이 높은 경향이었던

고, c-erbB-2 음성군에서는 임파절 전이가 있는군( $p=0.02$ ), 병기 C( $p=0.01$ ), 병기 III( $p=0.03$ )에서 임파절 전이가 없는 군, MAC 병기 B, TNM 병기 III보다 재발율이 증가하였다(Table 4). c-erbB-2가 양성인 환자에서 5-FU 투여시 23예중 5예(21.7%)에서, 5-FU가 투여하지 않았던 12예중 6예(50.0%)에서 재발하였다( $p=0.09$ ). 반면 방사선 치료가 시행된 26예중 10예(38.5%)에서, 방사선치료가 시행되지 않은 9예중 1예(11.1%)에서 재발하였다( $p=0.13$ ). c-erbB-2가 음성인 환자에서 5-FU 투여시 60예중 12예(20.0%)에서, 5-FU가 투여되지 않았던 46예중 12예(26.1%)에서 재발하였다( $p=0.61$ ). 반면, 방사선 치료가 시행되었던 64예중 14예(21.9%)에서, 방사선 치료가 시행되지 않았던 42예중 10예(23.8%)에서 재발하였다( $p=0.10$ )(Table 4).

Table 3. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors

	Univariate	Multivariate
T stage	0.0001	0.0001
N stage	0.0277	-
TNM stage	0.0277	0.0125
MAC stage	0.0323	-
c-erbB-2	0.3162	-

Table 4. Comparison of recurrence rate based on c-erbB-2 expression in each prognostic factors

	Number of recurrence / Number of c-erbB-2 positive	p-value	Number of recurrence / Number of c-erbB-2 positive	p-value
All patients	11/35(31.4%)		24/106(22.6%)	0.41
Primary sites				
colon	1/9(11.1%)		3/ 18(16.7%)	0.59
rectum	10/26(38.5%)		21/ 88(23.9%)	0.22
T stage				
T2	0/ 0( 0.0%)		0/ 5( 0.0%)	-
T3	10/33(30.3%)		21/ 98(21.4%)	0.41
T4	2/ 2(100%)		2/ 3(66.7%)	0.60
Node metastasis				
without	5/15(33.3%)		5/ 44(11.4%)	0.12
with	8/20(40.0%)		20/ 62(32.3%)	0.72
Duke stage				
B	5/16(31.3%)		4/ 42( 9.5%)	0.06
C	9/22(40.9%)		17/ 61(27.9%)	0.39
TNM stage				
II	4/15(26.7%)		5/ 44(11.4%)	0.16
III	7/20(35.0%)		19/ 62(30.6%)	0.93
Chemotherapy				
with	5/23(21.7%)		12/ 60(20.0%)	0.90
without	6/12(50.0%)	0.09*	12/ 46(26.1%)	0.21
Radiotherapy				
with	10/26(38.5%)		14/ 64(21.9%)	0.18
without	1/ 9(11.1%)		10/ 42(23.8%)	0.37

\*comparison between with and without chemotherapy group

**Table 5. Comparison of survival based on c-erbB-2 expression and treatment**

		2-year disease-free survival	p-value	2-year overall survival	p-value
<b>Colon</b>					
c-erbB-2(+)	(n= 9)	89%	0.79	86%	0.13
c-erbB-2(-)	(n=18)	81%		100%	
<b>Rectum</b>					
c-erbB-2(+)	(n=26)	61%	0.04	84%	0.27
c-erbB-2(-)	(n=26)	81%		92%	
<b>c-erbB-2(+)</b>					
with chemotherapy	(n=23)	76%	0.06	95%	0.06
without chemotherapy	(n=12)	50%		64%	
with radiotherapy	(n=26)	60%	0.20	84%	0.81
without radiotherapy	(n= 9)	88%		89%	
<b>c-erbB-2(-)</b>					
with chemotherapy	(n=60)	80%	0.96	98%	0.02
without chemotherapy	(n=47)	82%		87%	
with radiotherapy	(n=64)	82%	0.79	94%	0.69
without radiotherapy	(n=43)	79%		92%	

**4) c-erbB-2 발현에 따른 무병생존을 비교**

c-erbB-2 양성군과 음성군의 2년 무병생존율은 각각 67%, 81%(p=0.09)였으며, 2년 전체 생존율은 각각 86%, 93%였다(p=0.15)(Fig. 1). 대장암 환자에서 c-erbB-2 양성군과 음성군의 2년 무병생존율은 각각 89%, 81%였으며(p=0.79), 직장암 환자에서 c-erbB-2 양성군과 음성군의 2년 무병생존율은 각각 61%, 81%였다(p=0.04).

c-erbB-2 양성군에서 약물치료가 시행되었던 군과 시행되지 않았던 군의 2년 무병생존율은 각각 76%, 50%였으며(p=0.06), c-erbB-2 음성군에서는 약물치료가 시행되었던 군과 시행되지 않았던 군의 2년 무병생존율은 각각 80%, 82%였다(p=0.96)(Fig. 3A).

c-erbB-2 양성군에서 방사선 치료가 시행되었던 군과 시행되지 않았던 군의 2년 무병생존율은 각각 60%, 88%였으며(p=0.20), c-erbB-2 음성군에서 방사선 치료가 시행되었던 군과 시행되지 않았던 군의 2년 무병생존율은 각각 82%, 79%였다(p=0.79)(Table 5).

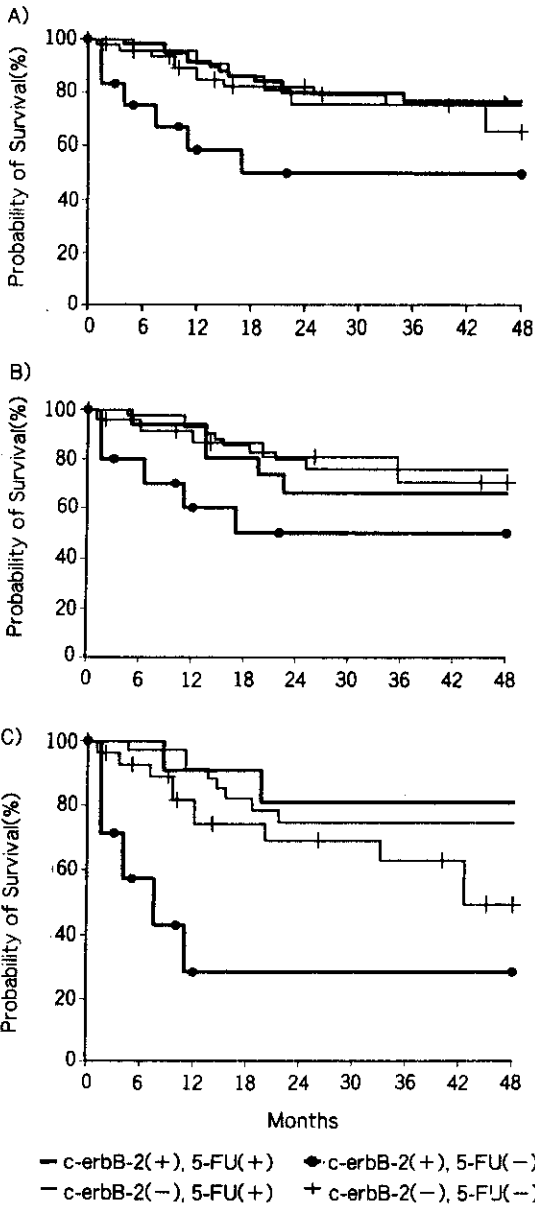
동일병기 비교시 TNM 병기 III군에서 c-erbB-2 양성군중 약물치료가 시행되었던 군의 2년 무병생존율은 81%였으나, 시행되지 않았던 군은 29%(p=0.003)였다. 반면, 병기 III의 c-erbB-2 음성군에서는 약물 치료 유무에 따른 무병생존율의 차이를 관찰하지 못하였다(75% versus 75%, p=0.34)(Fig. 3B).

대상군을 보다 세분화하여 약물치료의 효과를 조사하기 위해 방사선 치료가 시행되었던 환자중 c-erbB-2 양성군에서 약물치료 시행시 2년 무병생존율이 67%, 시행되지 않았던 군에서는 50%(p=0.27)였으며, c-erbB-2 음성군에서 약물치료시 80%, 약물치료가 시행되지 않은 경우 87%(p=0.82)였다(Fig. 3C).

**5) 재발환자에서 c-erbB-2 발현에 따른 무병기간 비교**

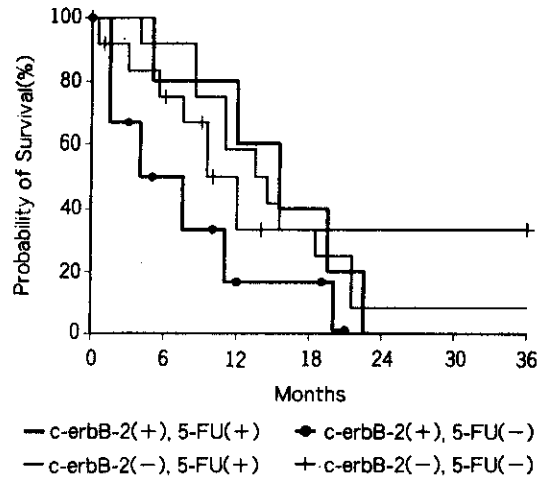
재발환자 35예의 중앙무병기간은 14개월(범위 2~45개월)이었다. c-erbB-2 양성인 11예의 중앙 무병기간은 12개월(범위 3~23개월)이었으며, 이중 약물치료가 시행되었던 5예의 중앙 무병기간은 17개월(범위 10~23개월), 약물치료가 시행되지 않았던 6예의 중앙





**Fig. 3.** Comparison of disease-free survival based on c-erbB-2 overexpression and chemotherapy with 5-FU. A) total patients, B) patients with radiotherapy, C) stage III patients.

무병기간은 7.5개월(범위 3~22개월)이었다( $p=0.09$ ). c-erbB-2가 음성인 24예의 중앙무병기간은 14개월(범위 2~45개월)이었고, 약물치료가 시행되었던 12



**Fig. 4.** Time to relapse based on c-erbB-2 overexpression and chemotherapy with 5-FU.

예와 시행되지 않았던 12예의 중앙 무병기간은 각각 14.5개월(범위 8~28개월), 12개월(범위 2~45개월)이었다( $p=0.52$ )(Fig. 4). 방사선치료가 시행된 14예의 중앙 무병기간은 14.5개월(범위 2~45개월), 시행되지 않았던 10예의 중앙무병기간은 9.5개월(범위 5~45개월)이었다( $p=0.69$ ).

#### 6) 재발후 치료결과

c-erbB-2양성이면서 재발한 환자중 5예에서 재발 후 약물치료가 시행되었다. 재발전 3예는 수술후 방사선 치료가, 2예는 수술후 약물치료와 방사선 치료가 시행되었던 환자였다. 2예에서 5-FU+leucovorin, 1예에서 5-FU+cisplatin, 2예에서 5-FU+leucovorin+cisplatin의 약물치료가 시행되었으나 이들 모두 사망하여 재발후 중앙 생존기간은 13개월(범위 11~23개월)이었다. c-erbB-2 음성이면서 재발한 환자중 8예에서 재발후 약물치료가 시행되었다. 재발전 3예는 수술 단독 치료, 2예는 수술후 방사선 치료, 2예는 수술후 약물치료, 1예는 수술후 방사선 및 약물치료가 시행되었었다. 이중 6예에서 5-FU+leucovorin, 1예에서 5-FU+cisplatin, 1예에서 5-FU+levamisole이 투여되었으며, 5예가 사망하여, 재발후 중앙 생존기간은 15개월(범위 1~20개월)이었다 (Table 6).

Table 6. Treatment after relapse

Previous treatment	Treatment after relapse	Survival after relapse(months)	Patient state
c-erbB-2(+)			
1. radiotherapy	5FU+LV	11	dead
2. radiotherapy	5FU+LV	17	dead
3. radiotherapy	5FU+LV+DDP	12	dead
4. chemoradiotherapy	5FU+LV+DDP	23	dead
5. chemoradiotherapy	5FU+DDP	13	dead
c-erbB-2(-)			
1. operation	5FU+LV	18	dead
2. operation	5FU+LV+DDP	18	dead
3. operation	5FU+LA	20	dead
4. radiotherapy	5FU+LV	12	dead
5. radiotherapy	5FU+LV	1	alive
6. chemotherapy	5FU+LV	10	alive
7. chemotherapy	5FU+LV	18	alive
8. chemoradiotherapy	5FU+LV	4	dead

5FU: 5-fluorouracil, LV: leucovorin, LA: levamisole

고 안

장암은 점차 그 발생빈도가 증가하는 추세로 완치율을 증가시키기 위해 많은 신약들이 시도되었으나 아직까지 탁월한 치료효과를 나타내는 약제가 개발되지 못하고 있다. 따라서 최근 장암에서 가장 많이 사용되는 5-fluorouracil(5-FU)의 생화학적 활성을 조절하여 약제의 효과를 높이려는 시도로 N-(phosphonacetyl)-L-aspartic acid(PALA)<sup>28)</sup>, interferon<sup>29)</sup>, leucovorin<sup>등</sup><sup>30)</sup>이 병용되었으며, 그 결과 5-FU와 leucovorin의 병용이 5-FU 단독 투여보다 효과적으로 진행성 대장암에서 증명되었다. 대장암에서는 수술후 보조 약물요법으로 5-FU와 levamisole 병용시, 병기 III에서 levamisole 단독투여군보다 생존율의 향상이 유도되었고<sup>31)</sup>, 5-FU와 leucovorin 병용시 5-FU 단독군보다 향상되었으며<sup>32)</sup>, 직장암에서도 수술후 방사선 치료와 5-FU의 병용투여가 표준치료로서 시행되고 있다<sup>4,5)</sup>. 연세 암센터에서는 1992년부터 대장암 환자는 5-FU와 leucovorin의 병용요법을, 직장암환자는 방사선치료와 함께, 5-FU와 leucovorin의 병용요법 및 면역요법을 주로 시행하여 왔으며, 본 연구에 포함

된 환자는 92년 이전에 치료가 시행되었던 환자들도 포함되어 수술후 보조치료방법이 다양하였으나 약물치료는 5-FU가 주 약제였고 levamisole 혹은 leucovorin이 병용 투여되었다. 치료결과는 아직 추적기간의 중앙값이 30개월(범위 7~61개월)로 비교적 짧은 결론을 내릴 수는 없으나 2년 무병생존율 77%, 전체 생존율 91%로 직장암에서(27.2%), 대장암 (14.8%)에 비해 재발율이 높은 경향이었다(p=0.14). 치료 유형별 재발율은 본 연구가 후향적 연구인 바, 수술 단독치료군에서 병기가 낮은 환자가 많은 경향이었으나, 현재 추적기간까지 수술후 보조약물치료와 방사선 치료 병용군이(24.5%), 수술단독(32.0%) 혹은 수술후 방사선 치료가 시행된 군(30.3%)과 큰 차이가 없었고(각각 p=0.67, 0.73), 국소재발 양상은 수술적 처치만 시행된 군(20.0%)에서 수술후 방사선치료(6.1%) 혹은 약물과 방사선 병용치료군(5.3%)에 비해 높은 경향이었다(p=0.11, p=0.05)(Table 2). 면역치료 병행여부는 재발율의 변화와 무관하였다(data not shown).

c-erbB-2 양성율은 대장암 32.3%, 직장암 22.8%, 총 24.8%로 유방암 및 위암의 양성율과 유사하였다<sup>13-15)</sup>. 재발율은 c-erbB-2 양성군(31.4%)이 음성군(22.4%)보다 높은 경향으로(p=0.41), 대장암은 c-erbB-2

발현과 재발유무가 큰 상관성이 없었으나(11.1%와 16.7%,  $p=0.59$ ), 직장암은 c-erbB-2 양성군 재발율이(38.5%) 음성군 재발율(23.9%)보다 높은 경향이였다( $p=0.22$ ). 각 예후인자별로 재발율 비교시 T-병기와 TNM 병기가 가장 강력한 예후인자로 제시되었으며, T-병기중 T2와 T4는 각 5예로 대상 환자가 많지 않아 TNM 병기가 가장 강력한 예후인자였고, c-erbB-2는 독립적 예후인자로 관찰되지 않았다. 그러나 동일 병기에서 c-erbB-2 발현군이 비 발현군보다 예후가 불량한 경향이 관찰되었고, 특히 MAC B 병기에서 경향이 높았다( $p=0.06$ )(Table 4). c-erbB-2 발현에 따른 약물치료효과를 조사한 바, c-erbB-2 음성 군에서 약물치료가 시행되었던 군의 재발율이 20.0%, 약물치료가 시행되지 않았던 군의 재발율이 26.1%로 두 군 사이에 큰 차이가 없었던( $p=0.61$ ) 반면, c-erbB-2 양성 군에서 약물치료가 시행되지 않았던 경우 50%에서 재발하였으나, 약물치료가 시행되었던 군에서는 재발율이 c-erbB-2 음성군의 재발율 수준으로 감소하는 경향이 관찰되었다(21.7%,  $p=0.09$ ). 약물치료 유형별로는 5-FU와 leucovorin 병용시의 재발율(16.9%)이, 5-FU 단독투여군의 재발율(27.3%,  $p=0.33$ ), 5-FU와 levamisol 병용투여군의 재발율(42.9%,  $p=0.13$ )보다 낮은 경향이였다(data not shown). 그러나 방사선치료 시행 여부는 c-erbB-2 양성 및 음성 두군 모두에서 재발율의 감소와 무관하였다(Table 4).

본 연구에서는 c-erbB-2 종양단백 발현이 수술후 보조 치료로서 5-FU가 주축이되는 약물치료에 미치는 영향분석에 중점을 두고 있으므로 치료효과를 무병생존율로 비교하였다. 먼저 약물치료에 대한 c-erbB-2의 영향을 조사하기 위하여 약물치료가 시행되었던 군과 시행되지 않았던 군에서 c-erbB-2 발현에 따른 2년 무병생존율을 조사한 바, 약물치료가 시행되지 않았던 군에서는 c-erbB-2 발현시 예후가 불량한 경향이였으나(82% versus 50%;  $p=0.10$ ), 약물치료가 시행되었던 군에서는 c-erbB-2 발현이 예후와 무관하였다(양성 75% versus 음성 80%;  $=0.91$ )(data not shown). 즉 약물치료가 시행되지 않은 군에서는 c-erbB-2가 발현됨으로써 예후가 불량한 경향이 관찰되나 약물치료를 시행함으로써 이러한 경향이 소실됨이 관찰되어 대상 환자들을 보다 세분화하여 비교하였다.

c-erbB-2가 음성 군에서는 약물치료가 시행되었던 군과 시행되지 않았던 군의 2년 무병생존율 비교시 각각 80%, 82%로 차이가 없었으며( $p=0.96$ ), c-erbB-2 양성 군에서는 약물치료가 시행되지 않았던 경우 2년 무병생존율이 50%에 불과하였으나 약물치료 시행시에는 2년 무병생존율이 76%로, c-erbB-2 음성 군의 수준으로 증가하는 경향이 관찰되었다( $p=0.06$ )(Fig. 3A). 또한 이 결과를 보다 확인하기 위하여 동일 병기에서 비교시, 병기 III에서도 c-erbB-2 음성인 경우는 약물치료의 효과를 관찰하지 못하였으나 c-erbB-2 양성 군에서는 약물치료를 시행함으로써 무병생존율이 향상되었고( $p=0.003$ )(Fig. 3B), MAC 병기로 세분하여 비교하여도 동일한 결과였다(data not shown). 환자 수가 많지 않아 동일 병기에서 방사선치료가 시행된 환자중 c-erbB-2 발현에 따른 약물치료의 효과를 조사하지 못하였으며, 단지 방사선 치료가 시행되었던 전체 환자에서 c-erbB-2 발현시 약물 치료에 의해 무병생존율이 증가하는 경향을 관찰하였고, c-erbB-2 음성군에서는 약물치료 유무에 따른 차이를 관찰하지 못하였다(Fig. 3C). 이전의 보고자들에 의하면 유방암 환자에서 표준 CMF 약물치료시 c-erbB-2의 발현은 약제 내성과 관계가 있고, 실제 임상 결과도 c-erbB-2 양성 군의 예후가 음성 군에 비해 불량하였다<sup>22,23</sup>. 또한 본 연세 암연구소에서 시행한 세포주 실험에서도 c-erbB-2 양성인 세포주가 5-FU에 약제내성이 있음을 관찰하였다<sup>25</sup>. 이와같은 유방암의 결과와 본 연구 결과가 상이하게 나타난 중요한 이유는 장암에서 투여된 5-FU의 용량이 유방암에서 투여된 5-FU의 용량보다 높고, 아울러 leucovorin이 병행투여됨으로써 상대적으로 고용량 5-FU가 투여됨으로 생각된다. 즉, c-erbB-2의 발현이 단순히 5-FU에 대한 절대 약제내성의 표현이라기 보다는 상대적 내성을 의미하는 것으로 c-erbB-2 발현시 표준용량 혹은 저용량의 5-FU 치료에는 효과가 없으나 고용량 약제투여시 혹은 5-FU의 활성변환시에 치료효과가 증가함으로 가정할 수 있겠다. 본 연구에서도 5-FU와 leucovorin 병용투여시 5-FU 단독투여보다 재발율이 낮은 경향이 있음을 간접적으로 제시하였다. 이같은 본 연구의 결과에 아울러 연세 암센터에서 시행한 위암 연구결과에서 c-erbB-2 양성시에 5-FU와 adriamycin을 병용투여한 경우 5-FU 단독 투여군보다 생존율이 증가한

보고<sup>26)</sup>, 최근 유방암에서 c-erbB-2 양성시 고용량의 5-FU와 adriamycin을 투여함으로써 생존율의 향상이 유도된 보고등<sup>24)</sup>을 종합할때, c-erbB-2 양성 군을 단순히 예후가 불량한 군으로 정의하기보다는 고용량의 약제투여가 필요한 군으로 가정할 수 있겠다. 상기 결과는 c-erbB-2 음성군은 약물치료가 필요없는 군으로 잘못 해석되어서는 안되며, 고용량의 약제투여가 필요없는 군으로 분류함이 보다 타당하다 하겠다. 반면, 본 연구에서는 c-erbB-2 발현에 따른 방사선 치료결과와의 차이는 관찰하지 못하여 c-erbB-2가 방사선 치료에 대한 저항성을 의미하지는 않는 것으로 생각된다.

재발한 환자에서 재발까지의 기간은 c-erbB-2 양성 군에서는 모두 2년 이내였고, c-erbB-2 양성이면서 약물치료가 시행되지 않았던 군에서 그 기간이 가장 짧았으며, 약물치료가 시행되었던 군에서는 c-erbB-2 음성군과 기간의 차이가 없어, c-erbB-2 양성군에서는 5-FU가 주축이 되는 약물 치료를 시행함으로써 재발율 감소와 함께 재발을 지연시키는 효과가 있음을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 그러나 약물치료 여부에 따른 재발양상은 차이가 없었다. c-erbB-2 양성 군에서는 예수가 적어 비교를 못하였으며, c-erbB-2 음성군에서는 방사선 치료 시행시 국소재발이 감소하는 경향이 있었다(Table 5). c-erbB-2 음성군에서 약물치료를 시행함으로써 시행하지 않은 군에 비해 무병생존율에는 차이가 없으나, 전체 생존율은 증가하였으며( $p=0.02$ )(Table 5), 재발한 환자에서 재발후의 생존기간이 c-erbB-2 음성 군에서 양성 군에 비해 증가하는 경향이 관찰되어(Table 6), c-erbB-2가 일부 세부군에서는 예후인자로 이용될 수 있음이 제시되었다.

항암 약물치료의 효과를 증가시키기 위하여 자가골수 이식과 고용량 약제투여, 혹은 골수성장 촉진인자 투여와 고용량 약제투여등의 방법이 시행되고 있으나, 고용량투여시 여러가지 부작용이 동반되므로 고용량 투여로 효과가 기대되는 군을 선정하는 것은 매우 필요한 과정이다. 본 연구결과 장암 환자에서 c-erbB-2는 고용량 약제투여가 필요한 군의 선정인자로서의 가능성도 제시되어, 이러한 결과를 확인하기 위한 전향적 연구가 필수적이라 하겠다. 그러나 c-erbB-2의 발현을 측정하는 방법이 아직까지 표준화되고 있지 않으며, 본 연구에서 시행한 면역조직화학적 염색은 파라

핀 포매 조직이 준비되기까지 많은 시간이 소요된다는 점, 조직절편 준비과정의 차이에 따라 염색결과가 상이하게 나타날 수도 있다는 점이 임상적 응용의 제한점으로 제시되고 있다. 최근 환자의 신선허조직이나 혈액에서 c-erbB-2 종양단백의 발현여부를 측정하는 방법이 개발되고 있으므로, 추후보다 표준화되고 객관적인 c-erbB-2 단백질 탐색법을 사용하는 것도 중요한 점으로 제시되었다.

## 결 론

면역조직화학적 염색법에 의해 장암 환자의 24.8%에서 c-erbB-2의 발현이 관찰되었으며, 발현시의 임상경과는 c-erbB-2 음성군보다 불량한 경향을 나타내었으나 독립적 예후인자로 관찰되지는 않았다. c-erbB-2 양성인 장암에서 5-FU가 주축이된 약물치료시 재발율, 무병기간, 무병생존율이 약물치료를 시행하지 않은군보다 증가하는 경향이었고, 병기를 동일화시 병기 III에서 약물치료로 치료성적이 향상되었다. 이러한 결과는 유방암에서의 결과와 비교시 c-erbB-2의 발현이 단순한 약제내성을 의미하기보다는 고용량의 약물치료가 필요한 군을 정하는 약제선정의 기준으로 사용될 수 있는 가능성을 제시하므로 향후 전향적 연구에 의한 확인이 필요하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and practice of oncology, 3ed ed., Philadelphia, JB Lippincott Co., 765-852, 1989*
- 2) Higgins GA: *Current status of adjuvant therapy in the treatment of large bowel cancer. Surg Clin North Am 63: 137, 1983*
- 3) Moertel CG: *Chemotherapy of Gastrointestinal Cancer. N Engl J Med 299: 1049, 1978*
- 4) Lavin P, Mittelman A, Douglass H Jr., Engstrom P, Klassen D: *Survival and response to chemotherapy for advanced colorectal adenocarcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group report. Cancer 46: 1536, 1980*
- 5) Folkson G, Falkson HC: *Fluorouracil, methyl-CCNU + vincristine in cancer of the colon. Cancer 38: 1468, 1976*

- 6) Keynomari K, Moran R: *Folinic acid augmentation of the effects of fluoropyrimidines on murine and human leukemia cells. Cancer Res* **46**: 5229, 1985
- 7) Brucker HW, Ohnuma T, Hart R, Jaffrey JA, Wilfinger C, Goldberg J, Biller H, Holland JF: *Leucovorin potentiation of 5-fluorouracil efficiency and potency. Proc Am Assoc Cancer Res* **23**: 111, 1982
- 8) Madajewicz S, Petrelli N, Rustum YM, Campbell J, Herrera L, Mittelman A, Perry A, Creaven PJ: *Phase I-II trial of high dose calcium leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. Cancer Res* **44**: 4667, 1984
- 9) Zakem M, Hines JD, Adelstien DJ, Rustum YM: *High dose leucovorin and 5-fluorouracil in refractory and relapsed colorectal carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol* **5**: 81, 1986
- 10) Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, Metzger G, Zittoun J, Marguet J, Vandenbulcke JM, Misset JL, Schwarzenbergh L, Fourtillan JB, Gaget H, Mathe G: *Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinoma with 5-fluorouracil and high dose folinic acid. J Clin Oncol* **4**: 685, 1986
- 11) 임호영, 정현철, 최진혁, 유내춘, 김동립, 고은희, 김주향, 노재경, 김병수: 진행성 및 재발성 대장암에서 5-fluorouracil과 저용량 Leucovorin 병용요법에 대한 제 II 상 임상연구. 대한암학회지 **23**: 563, 1991
- 12) 이혜란, 정현철, 안중배, 이경희, 김주향, 노재경, 성진실, 민진식, 김병수, 최진혁, 임호영: 직장암의 항암 약물요법 및 방사선 병용요법의 효과. 제 20 회 대한암학회초록집 **20**: 46, 1994
- 13) Shin C, Padhy LC, Murrey M: *Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas induced into mouse fibroblasts. Nature* **290**: 261, 1981
- 14) Berchuck A, Kamel A, Whitaker R: *Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. Cancer Res* **50**: 4087, 1990
- 15) Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE: *p185<sup>neu</sup> expression in human lung cancer adenocarcinoma predicts shortened survival. Cancer Res* **50**: 5184, 1990
- 16) Wright C, Angus B, Nicholson S: *Expression of cerbB-2 oncoprotein: A prognostic indicator in human breast cancer. Cancer Res* **49**: 2087, 1989
- 17) Zhou DJ, Ahuja H, Cline MJ: *Proto-oncogene abnormalities in human breast cancer: cerbB-2 amplification does not correlate with recurrence of disease. Oncogene* **4**: 105, 1981
- 18) Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, Kimura H, Yamaguchi A, Fushida S, Kosaka T, Miwa K, Miyazaki I, Endon Y, Tanaka M, Sasaki T: *Expression of cerbB-2 oncoprotein in gastric carcinomas. Cancer* **67**: 2914, 1991
- 19) Paterson MC, Dietrich DK, Dunyluk J: *Correlation between c-erbB2 amplification and risk of recurrence disease in node-negative breast cancer. Cancer Res* **51**: 556, 1991
- 20) Gullick WJ, Love SB, Wright C, Barnes DM, Gusterson B, Hawis AL, Altman DG: *cerbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. Br J Cancer* **63**: 434, 1991
- 21) Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, Parterson AHG, Lees AW, Jamil N, Hansen J, Jenkins H, Kranse BE, McBlain WA, Slamon DJ, Fourney RM: *Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrence disease in node-negative breast cancer. Cancer Res* **51**: 556, 1991
- 22) Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne K, Gilchrist KW, Mansour EG, Abeloff M, Eudey L, Maguire W: *HER-2/neu in node negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. J Clin Oncol* **10**: 599, 1992
- 23) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R, Martinez-Tello F, Tiltman A, Torhorst J, Griglatto P, Bettelheim R, Neville AM, Burki K, Castiglione M, Collins J, Lindtner J, Senn HJ: *Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. J Clin Oncol* **10**: 1049, 1992
- 24) Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, Cirrincione CT, Budman DR, Wood WC, Barcos M: *c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. N Engl J Med* **330**: 1260, 1994
- 25) 고은희, 윤정구, 유내춘: 유방암 및 위암 세포주에서 cerbB-2 유전자 과표현과 5-FU내성 제 18 회 대한암학회 학술대회 초록집 p11, 1992
- 26) 정현철, 백순명, 고은희: *Overexpression of erbB-2 protein in gastric cancer. 제 2 회 연세암연구소 심포지움 초록집 p11, 1991*

- 27) Beahrs OH and Myers MH, AJCC: *Manual for Staging of Cancer, 3rd. ed, Philadelphia, JB Lippincot, pp67, 1987*
- 28) Buroker TR, Moertel CG, Fleming TR: *A controlled evaluation of recent approaches to biochemical modulation or enhancement of 5-fluorouracil therapy in colorectal carcinoma. J Clin Oncol 3: 1624, 1985*
- 29) York M, Greco FA, Figlin RA: *A randomized phase III trial comparing 5-FU with or without interferon alpha-2a for advanced colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 12: 200, 1993(abstract)*
- 30) Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS: *Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 9: 1967, 1991*
- 31) Moertel C, Fleming T, MacDonald J, Haller D, Laurie J: *The intergroup study of fluorouracil(5-FU) plus levamisol(LEV) and levamisole alone as adjuvant therapy for stage C colon cancer: a final report. Proc Am Soc Clin Oncol 11: 161, 1992 (abstract)*
- 32) O'Connell M, Malliard J, MacDonald J: *An intergroup trial of intensive course 5-FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 12: 190, 1993(abstract)*
-