

비소세포 폐암에서 C-erbB-2와 VEGF 발현에 대한 면역조직화학적 연구*

중앙대학교 의과대학 내과학교실¹ 및 병리학교실²

신종욱¹, 하경원², 최재철¹, 김재열¹, 박인원¹, 최병휘¹, 유재형²

Immunohistochemical Study of C-erbB-2 and VEGF Expression in Non-Small Cell Lung Cancer

Jong Wook Shin, M.D.¹, Kyung Won Ha, M.D.², Jae Cheol Choi, M.D.¹, Jae Yeol Kim, M.D.¹, In Whon Park, M.D.¹, Byoung Whui Choi, M.D.¹, Jae Hyung Yoo, M.D.²

Department of Internal Medicine¹, Pathology² College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Background: Mutated or deregulated expression of C-erbB-2 causes this gene to function as a potent oncogene. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a crucial angiogenic molecule in lung cancer.

Both C-erbB-2 and VEGF can promote growth, proliferation and metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC). The purpose of this study was to investigate evaluate the relationship between the expressions of the C-erbB-2 and VEGF genes using immunohistochemistry.

Materials and Methods: Ninety-five patients with NSCLC were involved (60 squamous cell carcinoma and 35 adenocarcinoma). The formalin-fixed paraffin embedded specimens were immunohistochemically stained for C-erbB-2 and VEGF using the avidin-biotin complex method.

Results: Positive C-erbB-2 expression was observed more often in adenocarcinomas than squamous cell carcinomas ($p < 0.05$).

Although the immunohistochemical expressions of C-erbB-2 and VEGF in non-small-cell lung cancer showed increased tendencies at an advanced stage, the correlation between early and advanced cancers was insignificant. In adenocarcinomas, the expressions of VEGF and C-erbB-2 were significantly ($p < 0.05$).

Conclusion: The overexpression of C-erbB-2 was significantly higher in adenocarcinomas than squamous cell carcinomas, and correlated with the expression of VEGF in adenocarcinomas of the lungs.

(*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 43-50)

Key words: C-erbB-2, VEGF, Non-small-cell lung cancer.

머 리 말

전 세계적으로 폐암은 가장 사망률이 높은 암으로 분류되고 있으며, 암으로 인한 사망의 17.8%를 차지하고 있다. 비약적인 항암치료법의 발전에도 불구하고 치료효율을 얻지 못하고 있는 이유 중의 하나는 분자생물학적인 발암기전이 규명되지 않은 점이다. 폐암의 예후인자로 지금까지 확립된 것은 병기와 근처

적 절제술 등이지만 같은 병기라 하더라도 임상경과가 다양하고 수술적 예후 또한 결정적이지 않아 분자생물학적 기전이 다양한 것으로 보고 있으며 이에 대한 표지자들에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 결국은 폐암의 발생, 침습, 전이 등의 생물학적 성질이 예후에 깊게 관여할 것으로 추정되는데 이에 대한 인자로 대표적으로 알려진 것이 C-erbB-2(HER-2/neu)와 VEGF(vascular endothelial growth factor)이다.

그 중 C-erbB-2 종양유전자는 HER-2/neu라고 불리우기도 하며 염색체 17q21에 존재하는 종양유전자로 tyrosine kinase의 활성을 가지고 있으며, 표피성장인자 수용체와 구조적 상동성을 나타내며¹, 유방암², 폐암³, 난소암⁴, 위암⁵ 및 방광암⁶ 등에서 발현되는 것으로 알려져 있다.

이러한 C-erbB-2 유전자증폭과 과발현은 유방암에서 현재 중요한 예후인자로 간주되고 있으며, 최근

* 본 논문은 2005년도 중앙대학교 연구산학협력처 연구비지원으로 이루어졌음.

Address for Correspondence: **Jae Hyung Yoo, MD.**
224-1, Huk-Seok Dong, Dongjak Gu, Seoul, Korea,
Department of Pathology, College of Medicine,
Chung-Ang University 156-756
Tel: 02-820-5657 Fax: 02-813-5387

E-mail: jhyoo@cau.ac.kr

Received: Sep. 29. 2006

Accepted: Dec. 28. 2006

연구들에서 C-erbB-2 종양유전자의 증폭은 호르몬이나 화학요법의 반응을 예측할 수 있는 유용한 인자로 알려져 있다⁷. 폐암에 있어서도 면역조직화학적 방법을 이용하여 C-erbB-2의 발현에 대한 연구가 여러 학자들에 의해 시행되고 있으며, 최근에는 비소세포 폐암의 27-57%에서 C-erbB-2의 과발현이 보고되고 있으며⁸, C-erbB-2의 과발현은 폐암환자의 생존율을 감소시킬 뿐만 아니라 근치적 치료 후 재발율을 높이며⁹, 또한 항암화학요법치료에 대한 저항성을 증가시킬 수 있다고 한다¹⁰. 그러나 다른 연구자는 유방암에 비해 폐암은 형태학적으로 더 이질적이어서 C-erbB-2의 발현 정도로 폐암의 예후나 치료성적을 평가하는 지표로 사용하기에는 어려운 점이 많다고 보고하고 있으며, 이에 대한 연구가 앞으로 광범위하게 더 이루어져야 한다고 제안하였다⁸.

암조직에 있어서 신생혈관형성은 종양세포나 종양조직 내에 침윤된 염증세포에서 분비되는 여러 가지 단백질과 효소의 복합적인 경로에 의해 조절될 것이라는 가능성이 제시된 후, vascular endothelial growth factor(VEGF), platelet-derived growth factor(PDGF), fibroblast growth factor(FGF)-alpha 및 transforming growth factor(TGF)-beta를 포함한 다양한 혈관형성인자의 상호작용이 신생혈관 형성을 조절하는데 중요한 역할을 할 수 있다¹¹.

종양에서 신생혈관형성은 여러 가지 암에서 환자의 예후를 평가하는 자료로 널리 연구되고 있으며 특히 VEGF, VEGF수용체 및 미세혈관밀도에 대한 연구는

암의 예후, 림프절 전이유무 및 재발기간의 평가에 이용되고 있다¹².

폐암의 진행과정에 있어서 표피성장인자 수용체와 상동성을 가지는 C-erbB-2의 발현과 신생혈관형성의 관련성을 시사한 연구결과도 발표되었으며¹³, C-erbB-2 유전자 단백질의 세포 외 부분에 대한 단일항체인 trastuzumab(Herceptin)이 암세포의 VEGF를 위시한 혈관성장인자들의 분비를 억제한다는 연구 보고도 있다¹⁴.

그러나 우리나라에서는 폐암에서의 상기에 기술한 유전자의 발현에 대한 체계적인 연구가 미미한 실정이다. 이에 본 연구자는 한국인에서 비소세포폐암의 조직을 이용하여 암의 진행과정에 있어서, C-erbB-2 과발현의 의미, 암 조직의 신생혈관형성에 중요한 역할을 하는 VEGF의 발현 및 두 표지자의 연관성을 연구하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

중앙대학교 의과대학 부속병원에서 생검이나 근치수술을 시행하여 병리조직학적으로 확진이 된 비소세포 폐암 조직 중 95예의 파라핀 포매 조직을 이용하였다. 조직학적 유형은 원발성 편평세포암종이 60예 그리고 원발성 선암종이 35예였다. 선택된 환자들의 임상기록과 보고서 등을 재검색하였으며, 임상병기는

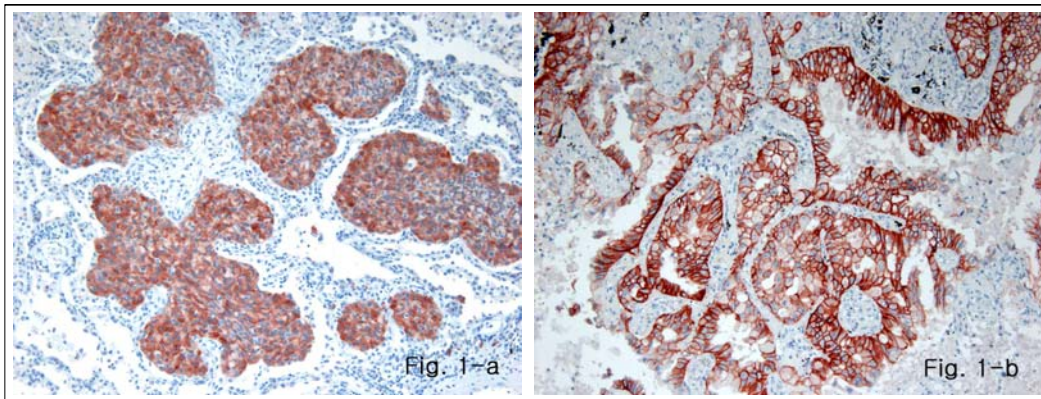


Figure 1. Immunohistochemical staining for C-erbB-2 in squamous cell carcinoma(1-a) and adenocarcinoma(1-b) of lung shows intracytoplasmic and membranous positive reaction(Avidin-Biotin Complex, X400).

Table 1. Immunohistochemical expression of C-erbB-2 and VEGF in non-small-cell lung cancer

Histologic type	n	c-erbB-2		VEGF	
		(-)	(+)	(-)	(+)
NSCLC	95	66 (69.5%)	29 (30.5%)	34 (35.8%)	61 (64.2%)
Squamous cell carcinoma	60	51 (85%)	9 (15%)	23 (38.3%)	37 (61.7%)
Adenocarcinoma	35	15 (42.8%)	20 (57.1%)	11 (31.4%)	24 (68.6%)
p-value		<0.05		>0.05	

NSCLC=non-small-cell lung cancer

비소세포 폐암에 대한 AJCC의 TNM법(2001)을 이용하였다.

2. 연구방법

폐암종의 파라핀 포매조직을 4-5 μm 두께로 박절하고 자일렌으로 탈파라핀 과정을 거친 후 무수알코올, 90%, 75% 및 50% 에탄올에 각각 2분씩 처리하여 함수시켰다. 내인성 과산화수소의 활성을 억제하기 위해 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리하고 증류수로 세척한 후 50 mM Tris 완충용액(TBS, pH 7.5)으로 수세하였다. 그 다음 비특이성 반응을 제거하기 위해 30분간 염소혈청으로 처리하고 슬라이드에 남아있는 여분의 용액을 제거한 후 일차항체인 C-erbB-2(1:50, Neomarker, USA)와 VEGF(1:50, Santa Cruz, USA)를 실온에서 2시간 동안 작용시켰다. 일차항체의 반응 후 TBS로 5분간 3회 수세한 다음 biotin이 부착된 이차항체(1:300, Zymed, USA)에 20분간 작용시킨 후 통상적인 avidin-biotin complex(ABC)법으로 염색을 하였다. 발색제는 3-amino-9-ethylcarbazole(AEC)을 사용하였고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 하여 광학현미경으로 관찰하였다.

3. 연구결과의 판정

C-erbB-2 단백질의 면역 조직화학적 염색은 Hercep

TestTM의 점수제 지침을 따랐다^{15,16}. 요약하면, 모든 암세포가 염색이 되지 않거나, 세포막이 염색이 되는 암세포가 전체 암세포에 대하여 10%미만에서만 염색이 되는 경우에는 0점으로 판정하였다. 암세포의 10% 이상에서 염색이 되며, 세포막이 희미하거나 아주 미약하게 염색될 때에 1+로 판정하였다. 암세포의 10% 이상에서 염색이 되며, 이 암세포들의 세포막이 약하거나 중등도로 염색이 될 때에는 2+로 판정하였다. 마지막으로, 암세포의 10%이상에서 암세포막이 강하게 또는 완전하게 염색이 될 때 3+로 하였고, 3+일 때면 역조직화화학적 양상으로 판정하였다.

발현 정도와 임상병기와의 연관성을 보기 위한 통계분석은 통계 프로그램 Epi info version 3.3.2를 이용하여 카이제곱 검정을 시행하였으며, p 값이 0.05 이하인 경우를 두 구간에 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 비소세포 폐암의 조직학적 유형에 따른 C-erbB-2와 VEGF 발현양상

C-erbB-2와 VEGF의 면역조직화학적 염색결과에서 양성세포는 초점성 또는 미만성으로 세포막 또는 이와 동반된 세포질 내 과립성으로 관찰되었다(Figure 1,2).

비소세포암종 95예의 발현양상은 C-erbB-2가

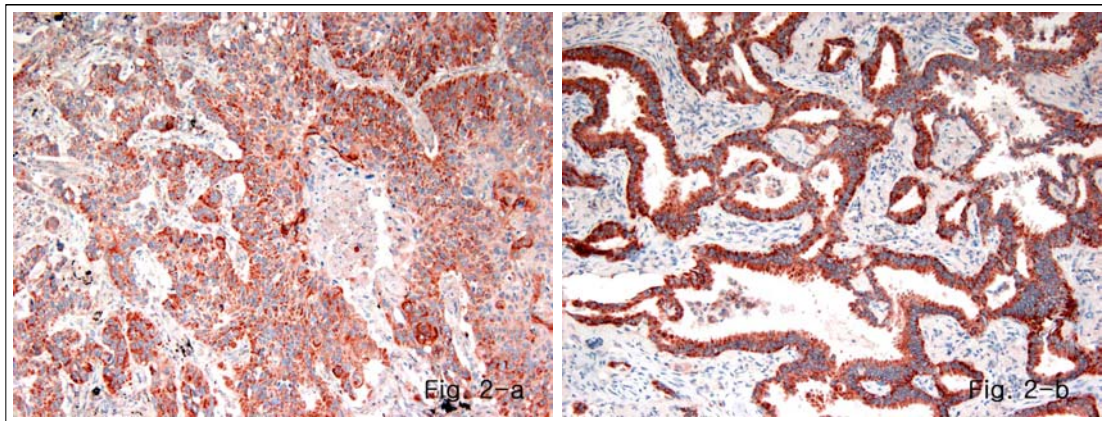


Figure 2. Immunohistochemical staining for VEGF in squamous cell carcinoma(2-a) and adenocarcinoma(2-b) of lung shows diffuse granular positive reaction(Avidin-Biotin Complex, X400)

Table 2. Immunohistochemical expression of C-erbB-2 and VEGF in squamous cell carcinoma of NSCLC by stage

clinical staging	n	c-erbB-2		VEGF	
		(-)	(+)	(-)	(+)
Early cancer Stage I-II	11	10 (90.1%)	1 (9.1%)	5 (45.5%)	6 (54.5%)
Advanced cancer Stage III-IV	32	27 (84.4%)	5 (15.6%)	8 (25%)	24 (75%)
p-value		>0.05		>0.05	

NSCLC=non-small-cell lung cancer

30.5%(29/95) 그리고 VEGF가 64.2%(61/95)에서 관찰되었다. 편평세포암종의 발현양상은 C-erbB-2가 15%(9/60), VEGF가 61.2%(37/60), 그리고 선암종의 발현양상은 C-erbB-2가 57.1%(20/35), VEGF가 68.6%(24/35)이 관찰되었으며, C-erbB-2의 발현도는 선암종에서 편평세포암종보다 유의하게 증가하였으나, VEGF의 발현도는 두 조직유형간에 유의한 차이점이 없었다(Table 1).

2. 편평세포암종의 C-erbB-2 및 VEGF 발현과 임상병기와의 연관성

비소세포 폐암 중 편평세포암종의 임상병기를 정확히 알 수 있었던 증례(43)의 C-erbB-2와 VEGF 발현양상을 관찰한 결과, C-erbB-2는 조기암에서는 9.1%(1/11), 진행암에서는 16.3%(5/32) 그리고 VEGF

는 조기암에서는 54.4%(6/11) 그리고 진행암에서는 75%(24/32)에서 발현되었다(Table 2). C-erbB-2 및 VEGF의 발현은 진행암에서 증가되는 경향을 나타내었으나 임상병기에 따른 유의한 차이는 없었다.

3. 선암종의 C-erbB-2 및 VEGF 발현과 임상병기와의 연관성

비소세포 폐암 중 선암종의 임상병기를 정확히 알 수 있었던 증례(25)의 c-erbB-2와 VEGF 발현양상을 관찰한 결과, C-erbB-2는 조기암에서는 42.9%(3/7), 진행암에서는 61.1%(11/18) 그리고 VEGF는 조기암에서는 67.1%(4/7), 진행암에서는 83.5%(15/18)에서 발현되었다(Table 3). 선암종에서 C-erbB-2 및 VEGF의 발현은 진행암에서 증가되는 경향을 나타내었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 3. Immunohistochemical expression of C-erbB-2 and VEGF in adenocarcinoma of NSCLC by stage

Clinical staging	n	c-erbB-2		VEGF	
		(-)	(+)	(-)	(+)
Early cancer Stage I-II	7	4 (57.1%)	3 (42.9%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)
Advanced cancer stage III-IV	18	7 (38.9%)	11 (61.1%)	3 (16.7%)	15 (83.3%)
p-value		p>0.05		p>0.05	

NSCLC=non-small-cell lung cancer

Table 4. VEGF expression in non-small-cell lung cancer according to C-erbB-2 expression

Markers	VEGF(+)	VEGF(-)	p-value
Squamous cell carcinoma			
C-erbB-2(+)	8	1	>0.05
C-erbB-2(-)	29	22	
Adenocarcinoma			
C-erbB-2(+)	18	7	<0.05
C-erbB-2(-)	7	8	

4. 비소세포 폐암에서 C-erbB-2와 VEGF 발현의 상관성

비소세포 폐암에서의 C-erbB-2 발현에 따른 VEGF의 발현과의 연관성을 관찰한 결과, 편평세포암종에서는 60예 중 13.3%(8/60)에서 두 표지자의 동시 발현성이 관찰되었으며, 선암종에서는 35예 중 51.4%에서 동시발현성이 관찰되었다. 선암종에서는 C-erbB-2와 VEGF의 발현이 서로 유의한 연관성을 나타내었으나, 편평세포암종에서는 유의한 연관성이 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구는 비소세포 폐암 조직을 대상으로 면역조직화학적 염색 방법을 이용하여 C-erbB-2의 과발현의 의미, VEGF의 발현 및 두 표지자의 연관성을 연구한 것이다. 비소세포 폐암에서 C-erbB-2의 발현은 편평상피암종 보다 선암종에서 유의하게 증가하였다

($p<0.05$). 비소세포 폐암의 임상병기에 따른 C-erbB-2와 VEGF의 발현은 진행암에서 증가되는 경향을 보였으나 조기암에서는 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). 비소세포 폐암에서 C-erbB-2와 VEGF 발현의 상관성을 관찰한 결과, 선암종에서는 서로 유의한 연관성이 있었다($p<0.05$).

폐암은 형태학적 소견에 의해 소세포폐암과 비소세포 폐암으로 분류하는데 수술로 인해 치유될 수 있는 비소세포 폐암도 진단 시 20% 정도만이 절제가능하며, 수술 후에도 재발을 잘 하는 예후가 아주 불량한 암으로, 분자생물학적 연구를 통하여 치료효과를 높 이려는 연구가 시도되고 있는 실정이다¹⁷. 이 중의 하나가 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)인데 이 수용체 유전자 단백질은 막통과 단백질로 리간드와 결합하는 세포 외 영역, 세포막 영역, tyrosine kinase 활성을 나타내는 세포질 내 영역 등으로 구성되어 있다. EGFR 단백질은 상피세포의 유지와 재생에 관여하며 다양한 종양에서 정상에 비해 과발현이 관찰되고 환자의 예후와 관계가 있다고 알려져 있다^{18,19}. C-erbB-2 종양유전자는 정상세포에서 단일 복제 형태로 있고, p185 kD의 세포막 당단백이 암호화되어 있다. 이 p185의 세포 내 성분은 tyrosine kinase의 활성을 가지고 있기 때문에 세포 내 성분의 40%와 세포 외 성분의 85%에서 표피성장인자 수용체와 구조적 상동성을 가진다²⁰. C-erbB-2 종양유전자는 HER-2/neu 라고 불리우기도 하며 시험관 연구에서는 소량으로도 상피세포의 성장과 증식 효과를 나타낸다고 알려져 있고, 이 유전자의 산물인 단백질 발현은 유전자의 증폭을 반영하는 것으로 증명

되어, 암의 불량한 예후를 판정하는 지표로 사용되고 있으며, 특히 호르몬치료에 대한 저항성을 나타낸다^{21,22}. 임상적으로 C-erbB-2 종양 유전자가 중요한 이유는 C-erbB-2 단백질의 세포 외 부분에 대한 단일 항체인 trastuzumab(Herceptin[®])이 새로운 항암제로 사용이 증가할 것으로 예측되며, 이 Herceptin[®]은 C-erbB-2 종양유전자의 증폭이나 과발현 시에만 효과가 있기 때문이다^{23,24}.

비소세포 폐암에 있어서 면역조직화학적 방법을 이용한 C-erbB-2의 유전자 및 단백질 발현은 25-57%에서 확인되었으며, C-erbB-2의 과발현은 환자의 생존율을 감소시키며 적절한 처치 후에도 재발율을 증가시킬 수 있다는 연구보고가 발표되었다^{25,26}.

본 연구에서는 95예의 비소세포 폐암조직을 이용하여 C-erbB-2의 과발현은 Hercep Test의 판정 기준에 의거하여 전체 암세포의 10% 이상에서 3+로 염색된 경우를 면역조직화학적 양성으로 판정하였으며, 세포질내에서만 양성으로 염색되는 세포들은 제외시켰다^{15,16}. 이러한 결과, 30.5%(29/95)에서 관찰되었으며, 그 중 편평세포암종 60예에서는 15%(9/60)에서 발현되었으나, 선암종 35예에서는 57.1%(20/35)에서 발현되어 비소세포 폐암에서 C-erbB-2의 발현은 편평세포암종 보다 선암종에서 유의하게 증가한다는 것을 알 수 있었다. 이러한 연구 결과는 Hirsch 등⁸의 성적과 유사하였다. 또한 본 연구에서는 임상병기를 확인할 수 있었던 편평세포암종 43예와 선암종 25예를 대상으로 병기에 따른 C-erbB-2의 발현양상을 관찰한 결과, 편평세포암종과 선암종 모두에서 조기암 보다 진행암에서 발현도가 증가하였으나 두 그룹간에 유의한 연관성은 없었다. 이러한 성적은 본 연구에 이용된 병기에 따른 증례수집의 제한성 및 암조직에서 초래되는 발현의 이질성, 그리고 판독 기준이 중요한 요인으로 생각되었으며, C-erbB-2의 과발현의 임상적 의의에 대한 의미를 찾기 위해서는 앞으로 좀 더 다양한 증례를 수집하여 면역조직화학적 염색을 포함한 다른 분자병리학적 기법을 이용하여 연속적인 연구를 해야 할 것으로 보인다.

인체에 있어서 신생혈관의 형성은 세포의 성장과 분화, 창상치유 등의 생리학적 기능뿐만 아니라 악성

종양의 성장에 중요한 역할을 하며, 종양조직에서 혈관형성이 없을 경우엔, 생체 내에서 장경 1-2 mm 이상 자라지 못한다고 한다²⁷. 신생혈관형성을 유발할 수 있는 물질은 현재 10개 이상의 인자가 보고되고 있으나 그 중에서 종양세포에서 분비되는 혈관내피성장 인자가 종양의 성장과 진행에 주 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{11,28}.

실제적으로 종양에서 신생혈관형성은 여러 가지 암에서 환자의 예후를 평가하는 자료로 널리 연구되고 있으며, 특히 VEGF, VEGF 수용체 및 미세혈관밀도에 대한 연구는 암의 예후, 림프절 전이유무 및 재발기간의 평가에 이용되고 있다¹².

본 연구에 있어서 비소세포 폐암 중 편평상피암종은 61.2% 그리고 선암종은 68.6%에서 VEGF 양성반응을 나타내었다. 임상병기를 알 수 있었던 43예의 편평상피암종에서는 조기암에서는 54.4% 그리고 진행암에서는 75%에서 발현되어 진행암에서 증가되는 경향을 나타내었으나, 두 그룹 간에 양성도의 유의한 차이는 없었다. 임상병기를 알 수 있었던 25예의 선암종에서도 조기암에서는 67.1% 그리고 진행암에서는 83.5%에서 진행암에서 발현이 증가되는 경향이 있었으나 두 그룹 간에 유의한 차이는 없었다.

비소세포 폐암의 진행과정에 있어서 C-erbB-2의 발현과 신생혈관 형성의 관련성을 시사하는 연구결과가 발표되었으며¹³, C-erbB-2 유전자 단백질의 세포 외 성분에 대한 단일항체인 Herceptin[®]이 암세포에서의 VEGF를 위시한 혈관형성인자들의 분비를 억제할 수 있다는 연구보고도 있다¹⁴.

이러한 연구결과를 기초로 하여 본 연구에서 비소세포폐암 95예를 이용하여 C-erbB-2의 발현과 VEGF 발현의 상관성을 관찰한 결과, 편평세포암종에서는 13.3%에서 두 표지자의 동시발현성을 나타내었으며, 선암종에서는 51.4%에서 동시발현성이 관찰되었다. 편평상피암종은 두 표지자간에 유의한 차이가 없었으나, 선암종에서는 C-erbB-2와 VEGF의 발현이 유의한 상관성을 나타내었다. 이러한 연구성적은 C-erbB-2가 VEGF의 발현을 조절할 수 있다는 Kerbel 등²⁹의 연구결과와 유사하나 암세포에서 C-erbB-2의 신생혈관형성의 직접적인 역할을 규명

하기 위해서는 종양조직에서의 혈관밀도, 혈관지름, 혈관의 투과성 등에 대한 연구가 앞으로 더 진행되어야 할 것으로 보인다.

결론적으로 비소세포 폐암 중 선암종에서는 C-erbB-2의 과발현이 중요하며 VEGF와도 유의한 상관관계를 보였으며, 조기 병기일 때에도 높은 빈도의 과발현이 확인되어 선암종은 편평상피암종과 다른 병리학적, 임상적 양상을 보이는 기전을 설명하는데 중요할 것으로 보인다.

요 약

배경 및 목적: 인체암에서 C-erbB-2의 과발현에 대한 광범위한 연구가 시행되고 있지만, 임상적 의의에 대해서는 논란의 대상이 되고 있다. 악성종양에서 신생혈관형성은 암의 진행에 필수적인 요소이다. 본 연구에서는 비소세포 폐암에서 C-erbB-2의 과발현의 의미, 암조직의 신생혈관형성에 중요한 역할을 하는 VEGF의 발현 및 두 표지자의 연관성을 연구하였다.

방 법: 파라핀 포매된 95예의 비소세포 폐암조직을 이용하여 avidin-biotin complex 법에 의한 면역조직화학적 염색을 시행하였으며, 연구재료는 원발성 편평세포암종 60예 그리고 원발성 선암종 35예를 대상으로 하였다.

결 과: 비소세포 폐암에서 선암종의 C-erbB-2의 과발현은 편평세포암종보다 의미 있게 높게 나타났다. 임상병기에 따른 C-erbB-2와 VEGF의 과발현은 진행암에서 증가하는 경향을 나타내었으나, 초기암과의 유의한 차이는 없었다. 선암종에서 C-erbB-2와 VEGF의 발현은 유의하게 상관성을 나타내었다.

결 론: 비소세포 폐암에서 C-erbB-2의 과발현은 암의 유형에 따라 다르다는 것을 알 수 있었으며, C-erbB-2의 과발현이 높게 나타나는 선암종에서는 이 성적과 암세포의 VEGF의 발현이 상관성을 나타낸다는 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Beenken SW, Gizzle WE, Crowe DR, Conner MG, Weiss HL, Sellers MT, et al. Molecular biomarkers for breast cancer prognosis: coexpression of C-erbB-2 of p53. *Ann Surg* 2001;233:630-8.
2. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1974-82.
3. Hsieh CC, Chow KC, Fahn HJ, Tsai CM, Liu WY, Huang MH, et al. Prognostic significance of HER-2/neu overexpression in stage I adenocarcinoma of lung. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1159-64.
4. Henengstler JG, Lange J, Kett A, Dornhofer N, Meinert R, Arand M, et al. Contribution of c-erbB-2 and topoisomerase II alpha to chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 1999;59:3206-14.
5. David L, Serruca R, Nesland JM, Soares P, Sansonetty F, Holm R, et al. C-erbB-2 expression in primary gastric carcinoma and their metastases. *Mod Pathol* 1992;5:384-90.
6. Wester K, Sjostrom A, Torre M, Carlsson J, Malmstrom PU. HER-2: a possible target for therapy of metastatic urinary bladder carcinoma. *Acta Oncol* 2002;41:282-8.
7. Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu(c-erbB-2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1999;112 (Suppl 1):S53-67.
8. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Franklin WA, Veve R, Cehn L, Helfrich B, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and protein expression in non-small-cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 2002;86:1449-56.
9. Brabernder J, Danenberg KD, Metzger R, Schneider PM, Park J, Salinga D, et al. Epidermal growth factor receptor and HER-2-neu mRNA expression in non-small-cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res* 2001;7:1850-5.
10. Bunn PA Jr, Helfrich B, Soriano A, Franklin WA, Varella-Garcia M, Hirsch F, et al. Expression of HER-2/neu in human lung cancer cell lines by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and relationship to in vitro cytotoxicity by trastuzumab and cytotoxic therapy. *Clin Cancer Res* 2001;7:3239-50.
11. Weidman N, Folkman J. Tumoral vascularity as a prognostic factor in cancer. *Drug Dev Res* 1996;25:249-65.
12. Yano T, Tanikawa S, Fujie T, Masutani M, Horie T. Vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:601-9.
13. Brattstrom D, Wester K, Bergqvist M, Hesselius P,

1. Beenken SW, Gizzle WE, Crowe DR, Conner MG,

- Malmstrom PU, Nordgren H, et al. HER-2, EGFR, COX-2 expression status correlated to microvessel density and survival in resected non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2004;43:80-6.
14. Izumi Y, Xu L, Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology Herceptin® acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002;416:279-80.
 15. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Shinitz SJ. Specificity of Hercep Test in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999;17:1983-7.
 16. Lohrisch C, Piccart M. An overview of HER-2. *Semin Oncol* 2001;28(6 Suppl):3-11.
 17. Hansen HH. An update on management for lung cancer: Acta Oncologica Lecture-Vasteras 21 March 2002. *Acta Oncol* 2002;41:500-6.
 18. Itakura Y, Sasano H, Shiaga C, Furukawa Y, Shiga K, Mori S, et al. Epidermal growth factor receptor overexpression in esophageal carcinoma: an immunohistochemical study correlated with clinicopathologic findings and DNA amplification. *Cancer* 1994;74:795-804.
 19. Newby JC, A'Hern RP, Leek RD, Smith IX, Harris AL, Dowsett M. Immunohistochemical assay for epidermal growth factor receptor on paraffin-embedded sections: validation against ligand-binding and clinical relevance in breast cancer. *Br J Cancer* 1995;71:1237-42.
 20. Riou G, Mathieu MC, Barrois M, Le Bihan ML, Ahomadegbe JC, Benard J, et al. C-erbB-2(HER-2/neu) gene amplification is a better indicator of poor prognosis than protein over-expression in operable breast-cancer patients. *Int J Cancer* 2001;95:266-70.
 21. Allred DC, Swanson PE. Testing for erbB-2 by immunohistochemistry in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2000;113:171-5.
 22. Solbach C, Roller M, Budischewski K, Loibl S, Nicoletti M, Stegmüller M, et al. EGFR and Her2/neu overexpressing tumors: independent collectives for treatment of breast cancer by specific monoclonal antibody-therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:250-1.
 23. Shak S. Overview of the trastuzumab(Herceptin®) anti HER-2 monoclonal antibody clinical program in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999;26:71-7.
 24. Nahta R, Trent S, Yang C, Schmidt EV. Epidermal growth factor receptor expression is a candidate target of the synergistic combination of trastuzumab and flavopiridol in breast cancer. *Cancer Res* 2003;63:3626-31.
 25. Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, Schneider PM, Park J, Salonga D, et al. Epidermal growth factor receptor and mRNA expression in non small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res* 2001;7:1850-5.
 26. Korrapati V, Gaffney M, Larsson LG, Nunno LD, Riggs M, Beissner RS, et al. Effects of HER-2/neu expression on survival in non small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2001;2:216-9.
 27. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *1989;339:58-61.*
 28. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and this receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis and proliferation of human cancer. *Cancer Res* 1995;55:3964-8.
 29. Kerbel RS, Klement G, Prichard KI, Kamen B. Continuous low-dose anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic. *Ann Oncol* 2002;13:12-5.