

근치적 절제술 후 5-fluorouracil과 doxorubicin을 포함하는 보조항암화학요법을 시행한
위암 환자에서 P-glycoprotein과 thymidylate synthase의 발현에 따른 예후평가

조도연¹, 임호영, 주희재¹, 최진희, 김현수, 박준성, 정철권, 신승수, 남동기, 김효철
아주대학교 의과대학 혈액종양내과학교실, 해부병리학교실¹

목적: Thymidylate synthase(TS)는 대사길항제인 5-fluorouracil(5-FU)의 표적효소로서 암세포의 저항성과 관련되며 암조직내 TS의 발현 정도에 따라 5-FU 혹은 doxorubicin에 의한 치료반응과 역비례 관계를 보여 예후인자로 사용될 수 있고, doxorubicin을 포함한 여러 항암제에 저항성을 보이는 다약제내성단백 P-glycoprotein(PGP)의 발현과도 연관됨이 보고되고 있다. 그러나 위암에서는 PGP와 TS의 발현과 예후와의 연관성에 대해서 명확하게 규명되지 않은 상태이다. 저자 등은 근치적 절제술 후 5-FU와 doxorubicin을 포함하는 보조항암화학요법을 시행한 위암환자에서 PGP와 TS의 발현이 예후인자에 미치는 역할을 평가하고자 하였다.

방법: 1994년 6월부터 1997년 12월까지 아주대병원에서 위선암으로 진단받고 근치적 절제술과 광범위 림프절 절제를 시행받은 후 5-FU와 doxorubicin을 포함하는 보조항암화학요법을 부여받은 103명의 환자를 대상으로 하였다. 위암조직에서 PGP와 TS의 발현정도를 보기 위해 후향적으로 파라핀 포매 조직을 절편하여 항PGP항체와 항TS항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하였다. PGP의 염색강도는 전혀 염색되지 않거나 5%미만에서 염색된 경우는 0, 전체 암세포의 5~50%가 경하게 염색된 경우는 1+, 50% 이상의 매우 강한 염색을 보인 경우는 2+로 하였으며 PGP의 발현은 1+에서 2+까지를 양성으로 구분하였다. TS의 염색강도는 전혀 염색되지 않은 경우 0, 전체 암세포의 30%미만에서 경하게 염색된 경우 1+, 30~60%의 암세포가 중등도로 염색된 경우 2+, 60% 이상의 암세포가 강하게 염색된 경우를 3+로 하였으며 TS의 발현은 0에서 1+까지를 낮은 군, 2+에서 3+까지를 높은 군으로 구분하였다.

성적: 대상환자 103명 중 남자는 71명, 여자는 32명이며 연령분포는 28세부터 72세로 중앙연령은 53세였다. PGP 발현이 음성인 경우는 61례(59.2%), 양성인 42례(40.8%)이며 TS의 발현이 낮은 군은 23례(22.3%), 높은 군은 80례(77.7%)로서 PGP 발현과 TS 발현 간의 유의한 상관관계를 보였다($p < 0.05$). PGP 발현 음성군 및 양성군의 무병생존율(62.9% vs 59.4%, $p = 0.687$)과 전체생존율(57.5% vs 57.2%, $p = 0.814$)의 차이는 없었으며, TS 발현이 낮은 군 및 높은 군의 무병생존율(57.4% vs 60.4%, $p = 0.948$)과 전체생존율(56.2% vs 58.3%, $p = 0.986$)에도 차이를 보이지 않았다. PGP 발현이 양성이면서 동시에 TS 발현이 높은 군(39례)은 다른 환자 군(64례)과 비교시 무병생존율(61.4% vs 58.3%, $p = 0.959$)과 전체생존율(59.3% vs 56.1%, $p = 0.838$)의 차이가 없어 PGP와 TS 발현 정도에 따른 재발 및 사망율의 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다.

결론: 이상의 결과로 면역조직화학염색에 의한 PGP와 TS 발현은 서로 유의한 상관관계를 보였으나, 근치적 절제술 후 5-FU와 doxorubicin을 포함하는 보조항암화학요법을 시행한 위암환자의 재발과 생존율을 예측할 수 있는 예후인자로서의 유용성은 확인할 수 없었다. 향후 치료반응에 대한 예후인자로서 PGP와 TS의 역할을 결정하기 위해 보다 많은 환자 레를 대상으로 전향적 연구가 필요하며 다른 예후인자들과의 상호관계도 규명할 필요가 있다고 사료된다.

비소세포성 폐암에서 혈청 및 조직의 c-erbB-2 종양단백의 발현율과 상관관계

영남대학교 의과대학 내과학교실

류현모^{*}, 오현아^{*}, 이 구^{*}, 최계혁^{*}, 이상엽^{*}, 김병덕^{*}, 이정희^{*}, 현명수^{*}

서론: 발암 과정 중 정상 조직세포의 원종양 유전자가 돌연변이나 DNA의 재배열, 증폭 등으로 인하여 종양 유전자로 활성화되며, 이들 종양 유전자에 의해 세포의 정상적인 증식 제어 기능이 소실되어 종양세포가 출현하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 비소세포성 폐암 환자에서 c-erbB-2 단백질의 발현 정도를 효소면역분석법(EIA)을 이용하여 혈청에서 측정하고 여러 다른 예후인자들과의 관계를 알아보고, 또한 면역조직화학 염색법을 사용하여 조직에서 c-erbB-2 단백질의 발현율을 측정하여 혈청에서 발현율과 비교하여 그 상관관계를 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 1998년 7월부터 1999년 6월까지 영남대학교병원에서 비소세포성 폐암으로 진단받은 55명의 환자를 대상으로 하였고 대조군은 건강검진 센터를 방문한 건강한 40명을 대상으로 하였다. 모든 환자는 진단과 동시에 정맥혈이 채취되어졌고, 수술을 시행한 환자는 수술 후 7일 제 다시 정맥혈이 채취되어졌다. 채취된 정맥혈을 원심 분리하여 혈청을 분리한 후 -70℃에서 분석 전까지 냉동 보관하였다. 혈청 erbB-2 단백질은 효소면역분석법(EIA)을 사용하여 측정하였고, 보관 상태가 양호한 47예의 조직을 대상으로 면역조직화학적 염색을 시행하였다.

결과: 55명의 비소세포성 폐암 환자의 평균 c-erbB-2 농도는 32.4 ± 9.7 U/mL로 대조군 31.3 ± 6.5 U/mL와 큰 차이가 없었고 선암이 상피세포암보다 평균 혈청 농도가 높게 나타났다. 비세포성 폐암 55명 중 8명(15%)에서 양성 반응을 보였고, 조직형에 따른 차이를 보면 선암 27명 중 6명(22%), 상피세포암 27명 중 1명(4%)에서 양성 반응을 보여 상피세포암보다 선암에서 좀 더 높은 양성률을 보였다. 수술적 치료를 시행한 20예에서 c-erbB-2의 농도를 비교해 보면 20예 모두에서 수술 후 c-erbB-2 농도가 의미있게 감소하였다. 조직에서 c-erbB-2 단백질 발현을 보기 위해 총 47예에서 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 전체 47예 중 23예(49%)에서 양성 반응을 보였고 20%이상 염색된 강양성의 경우는 12예(26%)였다. 선암 22명 중 16명(73%), 상피세포암 24명 중 7명(29%)에서 양성 반응을 보여 선암에서 더 높은 양성률을 나타내었다. 혈청 c-erbB-2 양성율을 보인 8명 중 7명에서 조직에서도 양성반응을 보여 민감도는 88%였고, 혈청 c-erbB-2 음성을 보인 39명 중 23명이 조직에서 음성반응을 보여 특이도는 59%였다. 조직에서 양성반응을 보인 23명 중 7명(30%)에서 혈청에서 양성반응을 보인 반면, 조직에서 음성반응을 보인 경우에서는 4%에서만 혈청에서 양성반응을 나타내어 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다.

결론: 혈중 c-erbB-2 단백질 측정은 임상적으로 매우 유용한 방법이고, 혈청 c-erbB-2 단백질의 농도가 높은 환자는 조직에서의 발현도가 높아 외양성이 거의 없으므로, c-erbB-2 단백질의 과발현이 환자의 예후를 결정하는 중요한 인자라면 조직 검사 또는 분자생물학적 방법에 의한 검사법보다 선행되어질 수 있다. 그러나 예후인자와의 관련성 및 예후인자로서의 역할 등의 검증은 위해서는 더욱 많은 연구와 지속적인 분석 및 추적조사가 필요할 것으로 사료된다.