

## 미스매치 회복 유전자 *hMLH1*의 다형성과 원발성 폐암의 위험도

경북대학교 의과대학 내과학교실, 생화학교실\*

정치영\*, 이가영\*, 장상수, 강경희, 김경록, 김창호, 정태훈, 박재웅

**배경 및 목적 :** 흡연자의 10-20%에서만 폐암이 발생하고, 폐암의 가족력이 있는 경우 폐암의 위험도가 높은 현상은 폐암의 발생을 결정하는 개체의 유전적인 소인이 있음을 시사한다. 연구자들은 한국인에서 미스매치 회복 (mismatch repair) 유전자인 *hMLH1*의 promoter부위에 존재하는 다형성 (G-93A)과 폐암의 위험도를 조사하였다.

**대상 및 방법 :** 1998년 1월부터 1999년 4월까지 경북대학교병원 호흡기내과에서 병리학적으로 폐암으로 진단된 311예 (편평상피암 157예, 선암 95예, 소세포암 54예, 대세포암 5예)를 대상으로 하였으며 대조군은 경북대학교병원 건강검진센터를 방문한 건강한 가운데 환자군과 연령 및 성을 match하여 무작위로 선택한 312명을 대상으로 하였다. 대상인의 연령, 성, 흡연력, 과거력 등은 면접이나 병력지를 통해 얻었으며, 시료는 전혈 5cc에서 DNA를 추출하고 PCR-RFLP법을 통해 *hMLH1* 유전자 다형성을 조사하였다.

**결과 :** 1. *hMLH1* G-93A의 유전형은 환자군은 GG, GA, AA형이 각각 18.4%, 46.8%, 34.8%였고 대조군은 각각 18.1%, 54.5%, 27.4%로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 2. GG형과 GA형에 대한 AA형의 폐암 위험도 (adjusted OR)는 1.43 (95% CI=1.01-2.03)으로 유의하게 높았다. 3. 연령, 성, 흡연력, 흡연량 (흡연 갑-년)으로 구분하여 *hMLH1* 유전자형에 따른 폐암의 위험도는 유의한 차이가 없었으나, 조직형을 구분한 경우 편평상피암의 위험도가 GG형과 GA형에 비해 AA형인 경우 유의하게 높았다 (adjusted OR=1.88, 95% CI=1.23-2.86). 4. GG형과 GA형에 대한 AA형의 편평상피암 위험도를 연령, 성, 흡연력, 흡연 갑-년으로 구분한 경우 연령이 60세 이상 (adjusted OR=1.93, 95% CI=1.06-3.49), 남자 (adjusted OR=1.85, 95% CI=1.18-2.89), current smoker (adjusted OR=2.14, 95% CI=1.29-3.54), 40갑-년 이하 (adjusted OR=2.06, 95% CI=1.19-3.56)에서 통계적으로 유의하게 높았다.

**결론 :** *hMLH1* 유전자의 G-93A 다형성은 한국인에서 편평상피암의 위험도를 결정하는 유전적 인자 가운데 하나로 생각된다.

## Prognostic Significance of the Neutral Endopeptidase in Non-Small cell Lung Cancer by Tissue Microarrays(TMAs)

Seung Bum Han, Young June Jeon, R.M. Bremnes, E. Gabrielson, W.A. Franklin, A.E. Baron, Y.E. Miller

Department of Internal Medicine, Keimyung university, Taegu, Departments of Pathology and preventive Medicine, Division of Medical oncology, and Division of Pulmonary sciences, University of Colorado Health Science Center, Denver, Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Center, Baltimore.

**Purpose:** Growth factors are important modulators of proliferation of pulmonary epithelial cells and epithelial-derived tumors. Neutral endopeptidase (NEP)/CD10 that hydrolyzes bombesin like peptide has been demonstrated to expressed at low levels in human lung cancer, thus can be candidate for negative regulator of tumor growth. We analyzed NEP expression in NSCLC patients using TMAs.

**Methods:** Tumor samples were obtained from 193 patients diagnosed as stage I-III primary NSCLC at the University of Colorado Cancer Center and the Johns Hopkins Medical institutions. The most representative viable tumor portion in paraffin embedded tissue was sampled 3 times in each case for the TMAs and stained by immunohistochemistry with antibody against NEP (primary antibody from RDI).

We analyzed NEP expression and clinical data of 182 surgically treated cases among 193 patients.

**Results:** Histologic subtype of 182 patients were 91 squamous cell carcinomas, 67 adenocarcinomas, 14 large cell carcinomas, and 10 bronchoalveolar cell carcinomas. NEP expression were negative in 78% (142/182) of patients and positive in 22% (42/142). NEP expression grouped by variables like gender, age at diagnosis, smoking status, TNM stages (including T, N stages respectively), histologic subtypes, histologic grade, except tumor free margin (P=0.04), vascular invasion (P=0.03), and evidence of tumor recurrence (P=0.02) were not statistically significant different. 100% (15/15) patients with microinvasive tumor margin, 93% (27/29) patients with vascular invasion, and 87% (65/75) patients with evidence of recurrent cancer were NEP negative. TNM stage, gender, age at diagnosis (below and after 65), tumor free margin, adjuvant radiotherapy, evidence of cancer recurrence had prognostic value in univariate analysis, but age at diagnosis, TNM stage, evidence of cancer recurrence were independent prognostic factors in multivariate analysis. All of the NEP positive large cell lung cancer (6/6) and bronchoalveolar cell cancer patients (3/3) were not recurred after surgery and survived, but does not show statistical difference between negative and positive NEP expression group.

**Conclusion:** NEP expressions were positive in 22% of NSCLC patients, but It's expression was not prognostic factor for survival. Negative NEP expression can be used predictive marker for higher tumor recurrence but further study will be necessary.