

Molecular prediction of relapse in curatively resected gastric cancer patients who had received adjuvant chemotherapy

김유정, 김태민, 김민아, 이근욱, 윤탁, 송은기, 나임일, 신현춘,
김동완, 임석아, 김우호, 김대유, 양한광, 허대석, 방영주, 이건욱, 최국진, 김노경
서울대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실, 병리학교실

Background 위암의 병리학적 병기는 수술 후 재발을 예측할 수 있는 유의한 지표이나, 동일 병기임에도 재발의 위험성은 차이를 보여서, 이를 보완할 수 새로운 예측인자에 대한 연구의 필요성이 제기되고 있다. 이에 연구자들은 tissue array 면역조직화학 염색을 이용하여 위암의 근치적 절제술 후 재발과 연관되는 분자표지자를 분석하였다.

Methods 서울대학교 병원에서 위암으로 근치적 위절제술 및 5-fluorouracil/cisplatin (FP) 보조항암화학요법을 받은 위암 환자 중, AJCC 병기가 III 또는 원격 전이가 없는 IV기(N3)인 환자 80명을 대상으로 하였으며 tissue array (Superbiodips Laboratories, Seoul, Korea)를 이용하여 위암 및 정상조직에서 p53, p27, COX-2, HER-2, EGFR, maspin, S100A4, E-cadherin, Sp1, p97에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 분자표지자의 발현 양상과 재발과의 연관성을 분석하였다.

Results 대상환자 80명중 79명의 환자에서 면역조직화학 염색이 가능하였다. 대상 표지자중 p53, S100A4는 암조직에서만 발현되었으며 maspin은 정상조직과 비교하여 암조직에서 발현이 증가되는 경향을 보였다. 이중 S100A4 이 발현된 경우 재발의 위험성이 증가되었다 (85.7% vs 44.6%, $p=0.005$). 다변량 분석을 시행하였을 때 재발한 환자 군에서 S100A4, p53의 발현이 유의하게 증가된 소견을 보였다. 병리학적 병기에 근거하여 분자표지자를 이용한 분석결과, III기에서 S100A4 또는 p53이 발현된 경우 재발률이 20% 대 55.2% ($p=0.014$), IV 기에서 52.9% 대 92.3%($p=0.020$)로서 동일병기에서 재발의 위험성을 유의하게 예측할 수 있었다.

Conclusion 근치적 위절제술과 보조항암화학요법을 받은 위암 환자에서 S100A4과 p53은 재발을 예측할 수 있는 유의한 분자표지자로 기존 병기 체계를 통한 재발 예측을 보완할 수 있을 것으로 판단된다.

Pharmacogenomic analysis to predict relapse in curatively resected gastric cancer patients treated with adjuvant 5-FU/cisplatin chemotherapy

김진수*, 김태민, 김민아, 이근욱, 윤탁, 신현춘, 나임일, 송은기, 김동완, 임석아, 김대유, 양한광, 김우호,
허대석, 방영주, 이건욱, 최국진, 김노경
서울대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실, 병리학교실, 암연구소

배경 및 목적: 근치적 위절제술을 시행받고 5-FU/cisplatin (FP) 보조화학요법을 시행받은 환자를 대상으로 thymidylate synthase(TS), dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD), thymidine phosphorylase(TP), ERCC1의 유전자 다형성과 단백질 발현이 재발 및 생존에 미치는 영향을 분석하였다.

방법: 근치적 위절제술 후 FP 보조화학요법을 시행받은 환자에서 위절제 조직에서 정상 부위와 종양부위에서 각각 DNA를 추출하여 TS, DPD, ERCC1 genotype을 검사하였다. 또한 면역화학염색으로 TS, DPD, TP, ERCC1의 조직내 발현을 검사하여 염색의 강도(intensity)와 양성영역의 비율(%)을 측정하여 단백질발현을 조사하였다.

결과: TS, DPD, ERCC1의 genotype은 정상과 위암조직에서 모두 일치하는 경향을 보였으나, 정상조직보다 암조직에서 TS, TP, ERCC1 단백질발현은 유의하게 증가되었다. TS genotype은 2R/2R 5.5%, 2R/3R 25.5%, 3R/3R 69.1%였다. DPD exon14 polymorphism은 한 예에서도 관찰되지 않았다. ERCC1 genotype은 A8092C, G19007A를 분석하였는데, AA/AC/CC가 9.2%/46.1%/44.7%, GG/GA/AA가 66.7%/28.0%/6.3%으로 나타났다. 대상환자 79명중 41명에서 재발하였는데, ERCC1의 발현이 적은 군에서 유의하게 재발이 많았다 (67.7% vs 42.5%, $p=0.038$). 각 병기별로 genotype과 단백질 발현을 분석한 결과, 제 3병기에서 TS 3R/3R인 경우 재발이 증가하는 경향을 보였으며(% vs. %, $p=0.17$), ERCC1 G19007A에서 재발이 증가하는 경향을 보였다.(50.0 % vs. 30.7% vs 0%, $p<0.01$). 병기를 포함한 다변량 분석결과, ERCC1 발현이 무병생존에 유의한 영향을 미쳤다. TS와 ERCC1의 발현이 모두 감소한 군이 그렇지 않은 군에 비해서 생존기간이 유의하게 감소하였다. (9.46개월 vs 30.79개월, $p<0.0001$).

결론: 위암에서 FP 보조화학요법 후 재발과 생존의 예측지표로서 기존의 병기 이외에 TS, ERCC1 등의 pharmacogenomic target에 대한 분석이 유용할 것으로 생각된다.