

자궁경부의 정상, 이형증, 영기암 및 침윤암 조직에서 동소 mRNA 보합결합법을 이용한 표피성장인자 수용체 mRNA 발현과 예후 판정

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실·소아과학교실*·임상병리과학교실**
김태웅·김홍기·박종섭·김진우·강진한*·이안희**·김장흠·남궁성은

= Abstract =

In Situ Hybridization of EGFR mRNA in Normal, Dysplastic, Carcinoma In Situ and Malignant Cervical Tissues

TE Kim, M. D., HK Kim, M. D., JS Park, M. D., JW Kim, M. D., JH Kang, M. D.,
AH Lee, M. D.,** JH Kim, M. D., SE Namkoong, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pediatrics, Department of
Clinical Pathology,** Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

The specific receptor for epidermal growth factor(EGFR) was first purified from the A431 cell line which was derived from an epidermal carcinoma of the vulva. It is a 170,000 dalton transmembrane glycoprotein and has three components, an extracellular domain capable of binding the ligand, a transmembrane portion, and an intracellular domain facing the cytoplasm. The receptor is capable of binding epidermal growth factor(EGF), transforming growth factor(TGF) α , amphiregulin, and heparin-binding EGF. The function of EGFR is to bind the mitogen EGF or TGF α and to transduce the signal across the cell membrane to the cytoplasm. The intracellular component exhibits tyrosine kinase activity and has binding sites for ATP. This results in the autophosphorylation of the EGFR and phosphorylation of several target proteins.

It has been suggested that the EGFR is overexpressed in the A431 cell line and that there is a close correlation between EGFR, EGFR mRNA overexpression and EGFR gene amplification. However this has not been always demonstrated in cervical cancers and cell lines.

* 본 연구는 가톨릭대학 부속 성모자애병원 임상의학 연구비로 이루어진 것임.

In this study, we compared the EGFR mRNA expression rates among normal(10 cases), dysplastic(10 cases), carcinoma in situ(CIS, 14 cases), and malignant cervical tissues(37 cases) and examined whether EGFR gene amplification is constant step in the malignant transformation of the cervical cells. Also, we studied the relationship between the results of EGFR expression and clinicopathologic findings to confirm the usefulness of the EGFR mRNA as a prognostic factor.

The results were as follows.

1. The expression rate of EGFR mRNA were 60% in normal, 70% in dysplastic, 57% in CIS, and 59% malignant cervical tissue.
2. No significant difference was seen between the clinical stages and the expression rates in malignant cervical tissue group.
3. According to the cell type, the expression rates of squamous cell carcinoma was significantly higher than that of adenocarcinoma($P<0.05$).
4. The clinicopathologic findings were not correlated with the expression rate of the malignant cervical tissue group.

These results suggest that there is no EGFR gene amplification or EGFR overexpression on some malignant cervical tissues and that EGFR mRNA expression has less prognostic significance.

Key Word : In situ hybridization, EGFR mRNA, Malignant cervical tissue

I. 서 론

표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor ; 이하 EGFR)는 외음부 편평상피암으로부터 유래된 A431 세포주에서 처음으로 정제되었으며(Downward et al., 1984), 170,000 dalton의 분자량을 가진 당단백질이다. 구조는 세포외 영역(extracellular domain), 경막 영역(transmembrane portion) 및 세포내 영역(intracellular domain)의 세 부분으로 나눌 수 있는데, 세포외 영역은 표피성장인자(epidermal growth factor ; 이하 EGF), 형질변환성장인자 α (transforming growth factor α , Cohen, 1983), amphiregulin(Shoyab, et al., 1991) 및 헤파린 결합 표피성장인자(heparin binding epidermal growth factor, Higashiyama et al., 1991) 등과 결합하여 세포 내에 생리신호(signal)를 보내고, 세포내 영역에는 티로신 키나제 활성(tyrosine kinase activity)과 ATP 결합부위를 갖고 있어서 생리신호

가 세포내 영역으로 전달되면 EGFR 자체가 자가인산화(autophosphorylation)되고 이후 다른 표적 단백질을 인산화하여 결과적으로 세포의 성장과 분화에 관여한다(Ushiro, et al., 1980 ; Cooper, et al., 1982).

한편, 외음부 편평상피암 세포주인 A431 세포주에서 EGFR 유전자 증폭과 재배열이 보고되었고, 이것과 EGFR mRNA 및 EGFR 과발현과 관계가 있다고 알려졌다(Lin, et al., 1984 ; Ulrich, et al., 1984).

그러나 자궁경부암에서 EGFR의 과발현은 관찰되었으나, EGFR 유전자 증폭이나 재배열이 항상 발생하지 않는다는 보고도 있다(Xu, et al., 1984 ; Gullick et al., 1986).

최근 EGFR의 검출을 위한 새로운 방법으로 동소 mRNA보합결합법(in situ mRNA hybridization)이 시행되기 시작했는데, 이 방법은 민감도와 특이도가 매우 높고, EGFR mRNA를 검출하기 때문에

세포내 EGFR의 기능적 평가까지 가능하다고 알려졌다(Iezzoni, et al., 1993).

이에, 저자들은 자궁경부의 정상, 이형증, 영기암 및 침윤암 조직에서 동소 mRNA 보합결합법을 이용한 EGFR mRNA 발현을 연구함으로써 EGFR 유전자 증폭이나 재배열 혹은 EGFR 과발현이 자궁경부암의 암화과정에서 필수적으로 발생하는가의 여부에 대하여 알아보고, EGFR mRNA 발현과 자궁경부암의 임상병리학적 위험인자와의 상관관계도 조사하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

본 실험에 쓰인 정상 및 각 병변의 자궁경부 조직은 생검, 원추절제술 및 근치적 수술을 시행하여 얻은 조직을 사용하였으며, 자궁경부암 조직의 경우 수술전 항암화학요법이나 방사선치료를 받지 않은 조직을 사용하였고, 정상 자궁경부 조직 10예, 이형증 10예, 영기암 14예 및 침윤암 37예를 대상으로 하였다.

합성 올리고뉴클레오타이드 탐식자(5'-GGAGCGC TGCCCCGGCCGTCCCGG-3')는 EGFR의 세포외 영역 유전자 부위 중 197번부터 220번까지의 24개 염기에 해당하는 mRNA에 상보적으로 결합하도록 만들어졌으며, 미국의 Research Genetics사(Huntsville, AL.)에서 구입하여 사용하였다.

2. 방법

실험방법은 Iezzoni 등(1993)에 의하여 개발된 표피성장인자 mRNA 동소 보합결합법을 이용하였다. 실험대상의 파라핀포매 조직을 4 μ m 두께로 연속 절편하여 규소와 양이온이 처리된 슬라이드(Probe on plus,[®] Fisher Scientific Co., Pittsburgh, PA.)에 부착시키고, Hemodehistoclear(Baxter Scientific Product, U. S. A.)와 크릴렌어 3 : 1의 비율인 혼합액에 1분간 5회 반복하여 접촉시켜 파라핀을 완전 제거시키고, 100% 알코올에서 15초씩 2회에 걸쳐 탈수시켰다. 이후, 펩신효소 용액에 110°C에서 3분 30초간 투과 전 처리를 하여 표적 표피성장인자 mRNA에 탐식자가 용이하게 접근할 수 있도록 한

후, 중류수로 30초간 실온에서 세척하였다.

보합결합에 적합한 점액도를 유지하기 위한 cocktail 용액은 sodium chloride(675mM), sodium citrate(138mM), monobasic sodium phosphate(12mM) 및 dibasic sodium phosphate(63mM)들과 화학적 핵산변형체인 ultraformamide(Amesco, U. S. A.)와 9-sequenced random primer(Research Genetics, U. S. A.)가 포함된 용액을 만든 후, 이 용액에 다시 chondroitin sulfate(0.5%w/v ; Calbiochem Co., U. S. A.)를 넣어 만들었다. biotin이 결합된 탐식자 분말 1 μ g을 Tris 완충액 1 μ l에 용해시킨 후, 미리 준비한 cocktail용액으로 1 : 4000(2500ng/ml)의 희석액을 만들어 조직절편에 동소보합결합을 시행하였다. 즉 92°C에서 10분간 방치하여 표적핵산의 변형을 유발시킨 후, 40°C에서 20분간에 걸쳐 reannealing 반응을 통해 적합한 보합결합을 유도하였다. 이후, 5 \times SSC 용액과 2 \times SSC 용액으로 각각 1분씩 3회 세척하여 비특이 보합결합을 제거시키고, avidine conjugated alkaline phosphatase(DaKo A/S, Denmark)로 45°C에서 15분간 보합결합내 biotin과 결합하게 한 후, naphtol AS-MX phosphate(Sigma, U. S. A.)와 Fast red TR salt(Amesco, U. S. A.)로 구성된 적색 chromogen으로 발색시켜 보합결합반응을 확인하고, hematoxylin으로 대조염색하였다.

3. EGFR mRNA의 양성판정

보합결합을 실시한 조직절편은 광학 현미경하에 2명의 임상병리과 의사가 100배율로 관찰하였고, hematoxylin만으로 염색한 조직절편 슬라이드들을 음성대조군으로 사용하였으며, 조직절편 슬라이드의 세포 중 20% 이상이 염색된 것을 양성으로 판정하였고, 판정이 곤란하거나 간질조직에 과다한 양성을 보이는 것은 위양성일 가능성이 높아 양성판정에서 제외시켰다.

통계적 유의성은 Fisher exact test로 검정하였으며, 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

III. 성 적

1. 자궁경부의 정상, 이형증, 영기암 및 침윤암 조

직에서 EGFR mRNA 발현율

총 71예의 검사조직들 중 43예(61%)에서 EGFR mRNA가 발현되었다. 자궁경부의 정상조직 및 각 병변에서의 EGFR mRNA의 발현율은 정상조직의 경우 60%(10예 중 6예, Fig. 4, 5), 이형증의 경우 70%(10예 중 7예), 영기암의 경우 57%(14예 중 8예, Fig. 6, 7) 및 침윤암의 경우 59%(37예 중 22예, Fig. 8, 9)를 보여 정상 및 각 병변에 있어서 발현율의 유의한 차는 없었다(Fig. 1).

2. 임상병기에 따른 자궁경부암 조직내 EGFR mRNA의 발현율

임상병기 I기의 경우 56%(27예 중 15예), 임상병기 II기의 경우 71%(7예 중 5예) 및 임상병기 III기의 경우 67%(3예 중 2예)의 발현율을 보여 임상병기에 따른 발현율의 유의한 차는 없었다(Fig. 2)

3. 조직 세포형에 따른 자궁경부암 조직내 EGFR mRNA 발현율

비각질화 대세포형의 경우 63%(27예 중 17예), 각질화 대세포형의 경우 80%(5예 중 4예), 소세포형의 경우 100%(1예 중 1예)를 보여 편평상피암에서 조직세포형에 따른 EGFR mRNA 발현율의 유의한 차는 없었다. 전체적으로 편평상피암의 경우 67%(33예 중 22예)의 발현율을 보였으나 선암의 경우 0%(4예 중 0예)의 발현율을 보여, 선암에 비하여 편평상피암에서 발현율이 유의하게 높았다(Fig. 3, $P < 0.05$).

4. 임상병리학적 위험인자들에 대한 자궁경부암조직내 EGFR mRNA 발현율

폐경 여부에 대한 자궁경부암조직내 EGFR mRNA 발현율은 폐경 전의 경우 58%(24예 중 14예), 폐경 후의 경우 62%(13예 중 8예)로 두 군 간에 유의한 차이가 없었고, 암조직 크기에 대한 발현율도 4cm 미만인 경우 56%(27예 중 15예), 4cm 이상인 경우 70%(10예 중 7예)로 역시 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 근치적 수술을 실시한 29예 중 암 침습이 10mm 미만인 경우 발현율은 52%(23예 중 12예)로 암 침습이 10mm 이상인 군의 경우 발현율 67%(6예 중 4예)와 유의한 차이가 없었고, 혈림프관 침습이 있었던 경우(83%, 6예 중 5예)가 혈림프관 침습이

없었던 경우(43%, 23예 중 10예)보다 EGFR mRNA 발현율이 높았으나 통계적 의의는 없었다. 골반 림프절 제거술을 실시한 26예 중 림프절 전이 여부에 대한 발현율은 림프절 전이가 있었던 경우가 40%(5예 중 2예)로 림프절 전이가 없었던 경우의 52%(21예 중 10예)와 유의하는 차가 없었다(Table 1).

IV. 고 찰

EGFR의 인체내 분포는 매우 다양하여 림프계 세포(lymphoid cell)에서는 EGFR을 거의 찾아볼 수 없으며, 각질세포(keratinocyte)의 경우 한세포당 250,000개의 EGFR이 발견된다(Gullick, et al., 1986; Real, et al., 1986). 이와 같이 각질형성세포에서 EGFR이 많이 발견되는 것은 이들 세포의 성장과 분화에 EGF가 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. Chegini 등(1986) 및 Lin 등(1988)은 125 I-EGF를 사용한 자가방사기록법(autoradiography)으로 각각 사람과 쥐의 정상자궁 상피세포, 간질세포 및 근육세포에서 EGFR이 발견되는 것을 보고하였다.

한편 Lin 등(1984)은 외음부 편평상피암 세포주인 A431 세포주에서 EGFR 유전자 증폭과 동시에 EGFR mRNA와 EGFR 과발현을 관찰하였고, Ullrich 등(1984)도 A431 세포주에 EGFR 유전자 증폭 및 재배열을 보고하였다.

그러나 Xu 등(1984)은 자궁경부암 세포주 2예, 난소암 세포주 1예, 신장암 세포주 1예 및 A431 세포주를 조사한 바, A431 세포주에서만 EGFR 유전자가 증폭되어 있었고 나머지 세포주들에서는 EGFR 유전자 증폭을 관찰할 수 없었다. 또한 Gullick 등(1986)도 자궁경부암 1예, 외음부 편평상피암 2예, 난소암 4예 및 A431 세포주를 조사한 바 역시 A431 세포주에서만 EGFR 유전자 증폭을 관찰할 수 있었고 나머지 암조직들에서는 EGFR 유전자 증폭이 없었다.

EGFR 발현율에 관하여 Van Dam 등(1991)은 유식세포 분석법(flow cytometric analysis)을 통하여 18예의 자궁경부암조직 중 72%에서 EGFR 과발현을 보고하였고, Battaglia 등(1989)은 방사배위자결합법(radioligand binding assay)을 이용하여 14예의 자궁경부암조직 중 78%에서 EGFR 과발현을 보고

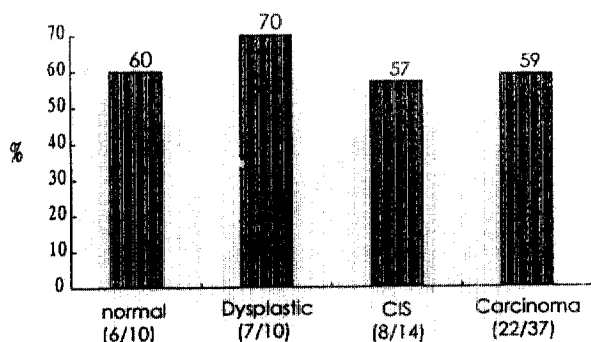


Fig. 1. Expression Rate of EGFR mRNA in Normal, Dysplastic, CIS and Carcinoma of the Cervix

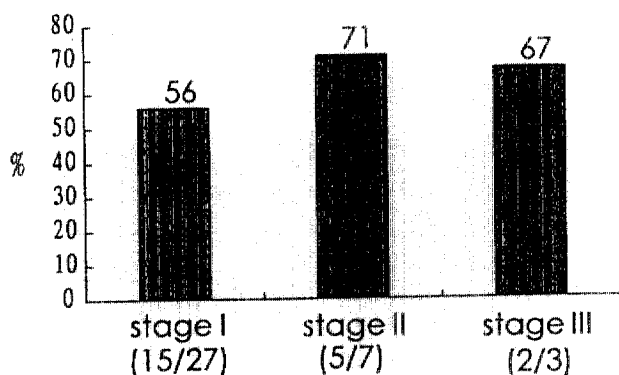


Fig. 2. Expression Rate of EGFR mRNA by Clinical Stage of the Cervical Cancer

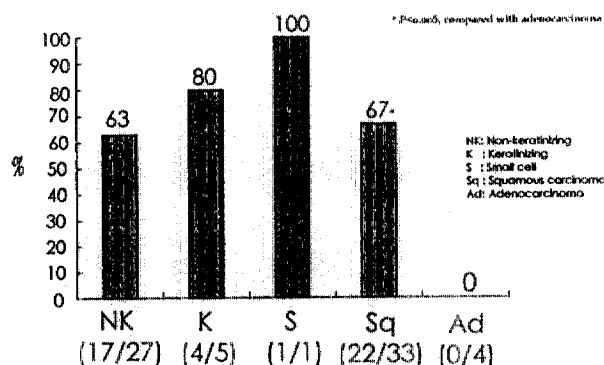


Fig. 3. Expression Rate of EGFR mRNA according to Pathologic Classification of the Cervical Cancer

하였다. 또한 Kohler 등(1989)은 방사배위자결합법을 통하여 42예의 자궁경부암조직 중 81%에서 EGFR이 발현되고 41%에서 EGFR이 과발현되는 것을 보고했고, 노던 블로팅(Northern blotting)을 이용하여 자궁경부암조직 7예 중 5예(71%)에서 EGFR mRNA 과발현을 보고했으며, 이들과 Xu 등(1984)은 EGFR 발현 정도와 EGFR mRNA 발현 정도 사이에는 양성 상관관계(positive correlation)가 있다고 하였다. 본 실험에서도 선암을 제외한 자궁경부 편평상피암의 67%에서만 EGFR mRNA 발

현을 보인 바 다른 보고자들의 결과와 비교해 볼 때 실험방법에 따라 발현율의 차이는 있으나, 결국 일부의 자궁경부암에서는 EGFR유전자 증폭이나 재배열 혹은 EGFR mRNA나 EGFR 과발현이 관찰되지 않는다고 생각된다.

본 실험결과를 다른 부위 암조직들에서의 EGFR 발현율과 비교해 볼 때, Berchuck 등(1989, 1991)은 면역조직화학법(immunohistochemical staining)을 이용하여 정상자궁내막과 정상난소 및 각각의 암조직

— 자궁경부의 정상, 이형증, 영기암 및 침윤암 조직에서 동소 mRNA 보합결합법을 이용한
표피성장인자 수용체 mRNA 발현과 예후 판정 —

Fig. 4.

Fig. 7.

Fig. 5.

Fig. 8.

Fig. 6.

Fig. 9.

Expression of EGFR mRNA in normal(Fig. 5), carcinoma in situ(Fig. 7) and malignant cervical tissue(Fig. 9) by in situ mRNA hybridization. Negative staining for EGFR mRNA in normal(Fig. 4), carcinoma in situ(Fig. 6) and malignant cervical tissue(Fig. 8) by in situ mRNA hybridization.

Table 1. The association between clinicopathologic characteristics and expression rates of EGFR mRNA in cervical cancers

		EGFR mRNA in cervical cancer		P value
		absent	present	
Menopause	before	10	14(58%)	N.S.
	after	5	8(62%)	
Initial size of lesion	<4cm	12	15(56%)	N.S.
	≥4cm	3	7(70%)	
Depth of invasion	<10mm	11	12(52%)	N.S.
	≥10mm	2	4(67%)	
lymphovascular involvement	absent	13	10(43%)	N.S.
	present	1	5(83%)	
lymph node metastasis	absent	10	11(52%)	N.S.
	present	3	2(40%)	

N.S. denotes non specific

에서 EGFR 발현율을 비교한 바, 정상조직들에서는 100%의 발현율을 보였으나 자궁내막암에서는 67.5%와 난소암에서는 77%의 발현율을 보였다고 보고했으며, Travers 등(1988)은 정상과 비종양성 유방 조직에서는 100%의 발현율을 보였으나 암조직에서는 42%의 발현율만 관찰되었다고 보고했다. 이와는 반대로 Morris와 Dodd 등(1990)은 RNase 보호분석법(RNase protection assay)을 이용하여 전립선 비대증과 전립선암에서 EGFR mRNA 발현율을 비교하였는데, 전립선암에서 발현량이 유의있게 높다고 보고했다. 본 실험에서는 자궁경부의 정상 및 침윤암 조직에서 EGFR mRNA 발현율이 각각 60% 및 59%로 차가 없었고, 이는 다른 부위의 조직과는 상이한 자궁경부암의 특징으로 생각되며 이러한 차이점을 밝히기 위하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한편 조직세포형에 대한 자궁경부암 조직내 EGFR mRNA 발현율은 편평상피암의 경우 67%를 보여 선암의 0%에 비해 유의있게 높았는데, 이는 본 실험에 사용된 선암의 조직이 4예에 지나지 않기 때문에 좀 더 많은 증례를 대상으로한 연구가 필요하리라 생각되며, Hale 등(1993)은 조직면역화학법을 이용하여 62예의 자궁경부암에서 EGFR 발현율을 연구한 바, 편평상피암의 경우 50%, 선평상피암의 경우 33%, 선암의 경우 19%의 발현율을 보여

편평상피암이 다른 조직세포형에 비하여 높은 발현율을 보인다고 하였다. 또한 Van Dam 등(1991)은 부인암에서 EGFR 발현정도와 S-phase fraction과의 관계를 조사한 바 양성상관계수가 있었다고 하였으며, Sizemore와 Rorke(1993)는 인유두종 바이러스가 검출되는 자궁경부암 조직은 EGFR 발현이 증가되었고 인유두종 바이러스가 검출되지 않는 자궁경부암 조직은 EGFR 발현이 다양하다고 하였다.

임상병리학적 위험인자들 및 임상병기에 대한 EGFR 발현율은 유의한 차가 없었는데, 혈림프관 침습이 있던 경우(83%)가 혈림프관 침습이 없던 경우(43%)보다 발현율은 높았으나 역시 유의있는 차는 없었다. EGFR 발현과 예후에 대하여 Hayashi 등(1991)은 EGFR 발현과 림프절 전이와는 상관관계가 없다고 하였으나, Hale 등(1993)은 자궁경부 선암의 경우 EGFR이 발현되면 림프절전이 빈도가 높고, 자궁경부 선평상피암의 경우 EGFR이 발현되면 림프절 전이가 없더라도 사망률이 높아서 보조적인 치료계획을 세워야 한다고 하였으며, Pfeiffer 등(1989)은 방사배위자결합법을 이용하여 EGFR 발현량이 높은 환자(100 fmole/mg protein 이상)는 재발율과 사망률이 높다고 하였다.

다른 부인암의 경우 Battaglia 등(1989)은 난소암의 경우 원발소 보다는 전이 부위에서 EGFR 발현율이 높다고 하였고, 자궁내막암의 경우 분화가 덜 될수록 EGFR 발현량이 높다고 하였다. 또한 Bauknecht 등(1988)은 난소암의 경우 EGFR이 발현되면 항암화학요법에 완화율이 높고 평균 생존기간이 길다고 하였다.

이상의 결과로 보아 자궁경부암의 경우 EGFR mRNA 발현율이 정상조직, 이형증 및 상피내암들의 발현율과 비슷하여 결국 일부의 자궁경부암에서는 EGFR 유전자 증폭이나 재배열 혹은 EGFR mRNA 과발현이 일어나지 않는 것으로 생각된다. 한편 선암에 비하여 편평상피암에서 EGFR mRNA 발현율이 유의있게 높았고, 자궁경부암의 임상병리학적 위험인자들과 EGFR mRNA 발현율간의 유의한 상관관계는 없었다.

V. 결 론

지자들은 자궁경부의 정상, 이형증, 영기암 및 침

윤암 조직에서 동소 mRNA 보합결합법을 이용한 EGFR mRNA의 발현을 조사하여 각 조직에서의 발현율을 비교하고, 자궁경부암에서 EGFR 유전자의 증폭이나 재배열 혹은 EGFR 과발현이 자궁경부암 암화과정에 필수적으로 발생하는지 여부에 대하여 알아보고, 아울러 EGFR mRNA 발현과 자궁경부암의 임상병리학적 위험인자와의 상관관계도 조사하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 자궁경부의 정상, 이형증, 영기암 및 침윤암 조직에서 EGFR mRNA 발현율

총 71예의 검사조직들 중 43예(61%)에서 EGFR mRNA가 발현되었다. 자궁경부의 정상조직 및 각 병변에서의 EGFR mRNA 발현율은 정상조직의 경우 60%(10예 중 6예), 이형증의 경우 70%(10예 중 7예), 영기암의 경우 57%(14예 중 8예) 및 침윤암의 경우 59%(37예 중 22예)를 보여 정상 및 각 병변에 있어서 발현율의 유의한 차는 없었다.

2. 임상병기에 따른 자궁경부암 조직내 EGFR mRNA 발현율

임상병기 I기의 경우 56%(27예 중 17예), 임상병기 II기의 경우 71%(7예 중 5예) 및 임상병기 III기의 경우 67%(3예 중 2예)의 발현율을 보여 임상병기에 따른 발현율의 유의한 차는 없었다.

3. 조직 세포형에 따른 자궁경부암 조직내 EGFR mRNA 발현율

비각질화 대세포형의 경우 63%(27예 중 17예), 각질화 대세포형의 경우 80%(5예 중 4예), 소세포형의 경우 100%(1예 중 1예)를 보여 편평상피암에서 조직세포형에 따른 EGFR mRNA 발현율의 유의한 차는 없었다. 전체적으로 편평상피암의 경우 67%(33예 중 22예)의 발현율을 보였으나 선암의 경우 0%(4예 중 0예)의 발현율을 보여, 선암에 비하여 편평상피암에서 발현율이 유의하게 높았다 ($P<0.05$).

4. 임상병리학적 위험인자들에 대한 자궁경부암 조직내 EGFR mRNA 발현율

폐경 여부에 대한 자궁경부암 조직내 EGFR mRNA 발현율은 폐경 전의 경우 58%(24예 중 14

예), 폐경 후의 경우 62%(13예 중 8예)로 두 군 간에 유의한 차가 없었고, 암조직 크기에 대한 발현율도 4cm 미만인 경우 56%(27예 중 15예), 4cm 이상인 경우 70%(10예 중 7예)로 역시 두 군 간에 유의한 차가 없었다. 암 침습이 10mm 미만인 경우 발현율은 52%(23예 중 12예)로 암 침습이 10mm 이상인 군의 경우 발현율 67%(6예 중 4예)와 유의한 차가 없었다. 혈림프관 침습이 있었던 경우(83%, 6예 중 5예)가 혈림프관 침습이 없었던 경우(43%, 23예 중 10예)보다 EGFR mRNA 발현율이 높았으나 통계적 의의는 없었다. 림프절 전이 여부에 대한 발현율은 림프절 전이가 있던 경우가 40%(5예 중 2예)로 림프절 전이가 없었던 경우의 52%(21예 중 10예)와 유의한 차가 없었다.

이상의 결과로 보아 자궁경부암의 경우 EGFR mRNA 발현율이 정상조직과 비슷하여 결국 일부의 자궁경부암에서는 EGFR 유전자의 증폭이나 재배열 혹은 EGFR mRNA 과발현이 일어나지 않는 것으로 생각된다. 또한 선암에 비하여 편평상피암에서 EGFR mRNA 발현율이 유의하게 높았고, 자궁경부암의 임상병리학적 위험인자들과 EGFR mRNA 발현율 간의 유의한 상관관계는 없었다.

- References -

1. Battaglia F, Scambia G, Pacini BP, et al. : Epidermal growth factor receptor expression in gynecological malignancies. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27: 42-44.
2. Bauknecht T, Runge M, Schwall M, et al. : Occurrence of epidermal growth factor receptors in human adnexal tumors and their prognostic value in advanced ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 1988; 29:147-157.
3. Berchuck A, Soisson AP, Olt GJ, et al. : Epidermal growth factor receptor expression in normal and malignant endothelium. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1247-1252.
4. Berchuck A, Rodriguez GC, Kamel A, et al. : Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:669-674.
5. Chegini N, Rao CV, Wakim N, et al. : Binding of

- ¹²⁵I-epidermal growth factor in human uterus. *Cell Tissue Res* 1986;246:543-548.
6. Cohen S : The epidermal growth factor(EGF). *Cancer* 1983;51:1787-1791.
7. Cooper JA, Bowen-Pope DF, Raines E, et al. : Similar effect of platelet-derived growth factor and epidermal growth factor on the phosphorylation of tyrosine in cellular protein. *Cell* 1982;31:263-273.
8. Downward J, Yarden Y, Scrace G, et al. : Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequence. *Nature* 1984; 307:521-527.
9. Gullick WJ, Marden JJ, Whittle N, et al. : Expression of epidermal growth factor receptors on human cervical, ovarian, and vulvar carcinomas. *Cancer Res* 1986;46:285-292.
10. Hale RJ, Buckley CH, Gullick WJ, et al. : Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in cervical carcinoma. *J Clin Pathol* 1993; 46:149-153.
11. Hayashi Y, Hachisuda T, Iwasaka T, et al. : Expression of ras oncogene product and EGF receptor in cervical squamous cell carcinomas and its relationship to lymph node involvement. *Gynecol Oncol* 1991;40:147-151.
12. Higashiyama S, Abraham JA, Miller J, et al. : A heparin-binding growth factor secreted by macrophage-like cells that is related to EGF. *Science* 1991;251:936-939.
13. Iezzoni JC, Kang JH, Bucana CD, et al. : Rapid colorimetric detection of epidermal growth factor receptor mRNA by in situ hybridization. *J Clin Lab Analysis* 1993;7:247-251.
14. Kohler M, Janz I, Wintzer HO, et al. : The expression of EGF receptors, EGF-like factors and c-myc in ovarian and cervical carcinomas and their potential clinical significance. *Anticancer Res* 1989; 9:1537-1548.
15. Lin CR, Chen WS, Kruiger W, et al. : Expression cloning of human EGF receptor complementary DNA : gene amplification and three related messenger RNA products in A431 cells. *Science* 1984; 224:843-848.
16. Lin TH, Mukku VR, Verner G, et al. : Autoradiographic localization of epidermal growth factor receptors to all major uterine cell types. *Biol Reprod* 1988;38:403-411.
17. Morris G, Dodd JG. Epidermal growth factor receptor mRNA levels in human prostatic tumors and cell lines. *J Urol* 1990;143:1272-1274.
18. Pfeiffer D, Stellwag B, Pfeiffer A, et al. : Clinical implications of the epidermal growth factor receptor in the squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33:146-150.
19. Real FX, Rettig WJ, Chesa PG, et al. : Expression of epidermal growth factor receptor in human cultured cells and tissues : relationship to cell lineage and stage of differentiation. *Cancer Res* 1986;46: 4726-4732.
20. Shoyab M, Plowman GD, McDonald VL, et al. : Structure and function of amphiregulin : a member of the epidermal growth factor family. *Science* 1989; 243:1074-1076.
21. Sizemore N, Rorke EA. Human papillomavirus 16 immortalization of normal human ectocervical epithelial cell alters retinoic acid regulation of cell growth and epidermal growth factor receptor expression. *Cancer Res*. 1993;53:4511-4517.
22. Travers M, Lee PJB, Berger U, et al. : Growth factor expression in normal, benign, and malignant breast tissue. *Br Med J* 1988;296:1621-1624.
23. Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, et al. : Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermal carcinoma cells. *Nature* 1984;309: 418-425.
24. Ushiro M, Cohen S : Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth-activated protein kinase in A431 cell membranes *J Biol Chem* 1980;255:8363-8365.
25. van Dam PA, Lowe DG, Watson JV, et al. : Multiparameter flow-cytometric quantitation of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 oncoprotein in normal and neoplastic tissue of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 1991;42:256-264.
26. Xu YH, Richert N, Ito S, et al. : Characterization of epidermal growth factor receptor gene expression in malignant and normal human cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:7308-7312.