

상피성 난소암 환자의 예후지표를 이용한 생존을 예견

한양대학교 의과대학 산부인과학교실

정창영 · 김경태 · 신중식 · 김승룡 · 문영진 · 조삼현 · 문 형 · 이재억 · 황윤영

=Abstract=

Predictability of the Survival using Prognostic Index (PI) of Patients with Epithelial Ovarian Cancer

Chang Young Chung, M.D., Kyung Tai Kim, M.D., Joong Sik Shin, M.D.,
Seung Ryong Kim, M.D., Young Jin Moon, M.D., Sam Hyun Cho, M.D.,
Hyung Moon, M.D., Jai Auk Lee, M.D., Youn Yeung Hwang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Objectives: To predict of the survival of patients with epithelial ovarian cancer, multivariable analysis was done to identify variables with independent prognostic factors. Based on materials from 191 clinical trials performed by Department of Obstetrics and Gynecology, Hanyang University Hospital, we constructed a prognostic index (PI) with considerable predictive power for long-term survival of patients with epithelial ovarian cancer treated with cis-platin based combination chemotherapy.

Methods: On identifying variables with independent prognostic value, statistical analysis were performed with clinicopathologic variables including age, FIGO stage, histologic subtype, histologic grade, residual tumor, presence of ascites, pretreatment levels of hemoglobin, platelet, and tumor markers(CA 125, CA 19-9). We also analyzed biological variables using immunohistochemical staining for GST-pie (glutathione-s-transferase-pie), p-glycoprotein, and MT (metallothionein) as a drug resistance and uPA (urokinase type plasminogen activator), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), nm23 (nonmetastatic gene 23) as a tumor invasion and metastasis. In addition, univariable analysis was performed followed by multivariable analysis using Cox's proportional hazards model to identify variables predictive of poor prognosis. Prognostic index (PI) was calculated based on sum of individual beta-coefficient of the most important independent prognostic value.

Results: With univariable analysis, age, FIGO stage, histologic grade, histologic subtype, presence of ascites, residual tumor, initial value of CA 125, MT, uPA, and PAI-1 were found to predict of patient's survival. In the multivariable analysis and proportional hazard model, the pretreatment characteristics needed for the calculation of the PI are the age, the site of metastases expressed as stage, the histologic subtype, the size of residual tumor, the histological grade, and the presence of ascites. In the subgroup comprising the 10% of the patients with the best prognosis, 5-year survival rate was 78.9%, whereas in the subgroup comprising the 10% with the poorest prognosis, 5-year survival rate was 7.1%, which illustrates the large variability of the prognosis among patients.

Conclusions: The PI was found to retain its value after response was achieved. The information provided by the PI can be expected to be useful in treatment planning and the proper stratification of patients in clinical trials.

Key words: Ovarian cancer, Prognostic factors, Survival, Prognostic index (PI)

I. 서 론

난소암은 구미 제국에서는 부인암으로 인한 사망 원인 중 가장 높은 빈도를 보여 사망률의 약 5%를 점하고 4번째로 빈도가 높은 부인암이다. 또한 국내의 실정으로는 부인종양 콜포스코피 학회의 보고와 보건복지부의 발표에 의하면 난소암의 빈도는 점차 증가 추세를 보이고 있다. 그러나 난소암의 원인인자가 규명되지 않고 있고 효과적인 조기진단 방법이 없어 현재까지는 가장 적절한 치료법만이 환자의 생존율을 높이는 방법이다. 불행히도 과거 30년간 난소암의 치료면에서 괄목할 만한 발전이 있어 왔으나 환자의 생존율에는 변화가 없다.¹⁻³⁾

난소암의 연구분야에서 중요한 사항은 임상연구로써¹⁾ 여러 가지의 복합항암제에 대한 반응도를 비교하는 연구가 주종을 이루고 있으며 또 한편으로는²⁾ 환자의 생존율에 밀접한 관계가 있을 것으로 생각되는 독립 예후인자를 발견하는 것이다.⁴⁾

현재까지 알려진 난소암의 예후인자로는 1) 임상 병리학적 예후인자 (clinico-pathologic prognostic factors) 2) 종양표지물질 3) 생물학적인 예후인자들로 대별된다.⁴⁻⁹⁾

최근 분자 생물학(molecular biology)의 급속한 발전과 더불어 새로운 연구 분야¹⁰⁻¹²⁾인 분자 유전학(molecular genetics), 유식세포분석기(flow-cytometric analysis)를 이용한 핵산량 분석 및 S-phase fraction,¹³⁻¹⁴⁾ 단세포 항체군(monoclonal antibody) 및 면역 조직 화학 검사법(immunohistochemistry)을 이용한 암 유전인자(예. Her-2/neu, EGF, EGFR 등),¹⁵⁾ 항암 유전인자의 발견(예. P53, bcl-2 등),¹⁶⁻¹⁷⁾ 호르몬 수용체(hormone receptor: ER, PR), 항암제 투여 후 CA 125항원의 증감에 따른 예후분석¹⁸⁻²¹⁾ 항암제 내성에 관계하는 물질(예. GST-pie, Metallothionein, p-glycoprotein 등),²²⁾ 암세포의 전이 및 침윤에 관계하

는 물질(예. UPA, PAI, nm23 등)²³⁾이 새로운 생물학적 예후인자(biological variables)들로 대두되고 있다. 따라서 새로운 예후인자를 인식하고 개발하는 것은 임상적으로 환자별 생존 위험도를 개별화하며 각 개인별 치료방법의 고안에 매우 중요하다.¹⁾

지금까지의 국내 연구보고는 새로운 생물학적 예후인자들에 따른 다변량 분석이 주종을 이루고 있는 실정이며 국외 연구로는 임상 병리학적 및 생물학적 예후인자들에 대한 각각의 임상적 관해도 또는 생존율을 비교한 다변량 분석 연구가 대부분이어서 생존율에 영향을 미치는 유의한 여러 가지 예후인자들을 종합적으로 점수화하여 생존율을 예견하려는 시도는 몇몇 연구보고²⁴⁻²⁵⁾만 있는 실정이다.

상피성 난소암은 종족, 지역에 따라 그 빈도가 다르고 생물학적 성상 또한 차이가 있을 것으로 추측할 수 있다. 그러므로 우리나라의 난소암 환자의 특성은 구미제국과는 다르다고 추정할 수 있다. 따라서 우리나라의 특성에 맞는 독립 예후인자를 연구하고 개발하는 것은 매우 중요한 일이라고 생각된다.

따라서 본 연구에서는 기존의 임상 및 병리학적 예후인자들뿐만 아니라 종양표지물질, 생물학적 예후인자들을 종합하여 통계학적 분석인 proportional hazard model로 다변량 분석을 실시하였다. 통계학적으로 유의한 예후인자를 확인하고 유의한 인자들을 그 비중에 따라 곱하여 합을 구하고 그것을 예후지표(prognostic index: PI)로 하였다. 따라서 본 연구에서는 우리나라 상피성 난소암 환자에서 치료 시작부터 예후지표를 이용하여 생존율을 예견하는 방법을 고안하고 연구하는데 그 목적이 있다. 즉 환자 개개인의 예후지표를 구하고 점수화하여 각 환자의 생존율을 예견하고 의사가 환자에 대한 치료계획을 세우는데 참고 자료로 하여(예. 예후가 나쁠 것으로 예상되는 고 위험군 환자에게는 고용량 또는 기간 연장 등) 치료 방침의 설정, 치료의 개인화, 극대화

등에 도움을 주고자 본 연구를 시행 하였다.

II. 연구 대상환자 및 연구방법

1. 연구 대상 환자

연구대상환자는 1983년 1월 초부터 1998년 6월 말까지 한양대학병원 산부인과에 입원하여 병기 설정술²⁶⁾, 종양절제술 및 항암화학요법으로 치료 받았으며 추적이 가능하였던 206명의 상피성 난소암 환자를 대상으로 하였다. 본 병원에서의 항암화학요법은 1983년 이후 cisplatin-based chemotherapy로 치료하였으며 조기암인 경우에 적응증이 있는 환자에서는 6회, 말기암인 경우에는 6-12회의 항암화학요법 PAC(cisplatin, adriamycin, cytoxan) 또는 1990년 이후에는 PC(cisplatin, cytoxan)를 실시하는 것을 원칙으로 하였다. 임상적으로 완전 관해를 보인 환자군에서는 이차추시개복술을 실시하였다. 이차추시개복술에서 조직학적으로 완전 관해를 보인 환자에서는 항암제를 매달 6-12회 경구로 투여하였다. 이차추시개복술시 양성인 환자에서는 이차 항암화학요법을 실시하였다. 206명의 상피성 난소암 환자중 조직학적 형태별 분포상 드문 예인 투명세포암, 미분화 세포암, 악성 혼합Miller종양 (malignant mixed Millerian tumor: MMMT) 등 15예는 제외하였다. 따라서 연구대상환자는 191예이었다.

본 연구에서는 예후인자로 생각되는 1) 임상적 변수인 연령, 병기, 조직학적 형태, 조직 분화도, 복수의 존재유무, 수술후 잔존 종괴의 크기, 수술전 헤모그로빈의 농도, 혈소판수와 2) 종양표지물질인 수술전 CA 125항원 및 CA 19-9의 농도 등과 3) 생물학적인 예후인자로는 항암제 내성의 변수로 GST-pie(glutathione-s-transferase-pie), p-glycoprotein 및 metallothionein(MT)등과 암세포 침윤에 관계되는 uPA(urokinase type plasminogen activator), PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1), nm23 (nonmetastatic gene 23)등의 발현도를 측정하였다.

2. 실험방법

난소암의 진단은 수술시 조직절편을 조직 표본으로 진단 하였고 한명의 조직병리학 의사가 판독 하였다. 면역조직화학법은 파라핀에 포매된 조직 절

편을 이용하였다.

GST-pie, p-glycoprotein, MT, uPA, PAI-1, nm23 등의 측정방법은 면역 조직 화학 염색법으로 측정방법을 간략히 기술하면 다음과 같다. 포르말린으로 고정되어 파라핀에 포매된 조직절편을 0.5 mm간격으로 잘라 탈파라핀화 시킨후 3% H₂O₂로 5분간 처리한후 PH 7.4의 Buffer Saline으로 5분간 세척한다. Antisera의 nonspecific finding을 방지하기 위해 10분간 차단항체로 처리 후 일차항체로 1시간 가량 냉장고에 보관한다. 다시 buffer saline으로 5분간 세척 후 Link Antibody로 20분간 처리한다. Buffer saline으로 5분간 세척 후 색깔 발현을 위해 Streptavidin biotin(LSAB kit; DAKO, Santa Barbara, CA)로 20분간 처리하였다. 이 슬라이드를 buffer saline으로 다시 세척한후 Mayer's hematoxylin으로 약하게 역 염색하였다. 그 후 각 슬라이드를 두 명의 조직병리학자가 판독 하였다. 판독은 세포질 또는 상피의 염색 강도에 따라 - (음성), + (약음성), ++ (약양성), +++ (양성)으로 분류 하였으며 음성 및 약음성은 음성으로 약양성 및 양성은 양성으로 대별하여 구분하였다. 이러한 염색의 강도를 항암치료에 대한 임상자료와 비교 검토 하였다.

3. 통계학적 분석

통계학적으로 생존시간은 수술시간부터 사망 때까지의 기간으로 각 위험인자에 따른 반응변수는 생존시간으로 정하였으며 SAS 통계program을 이용하여 통계학적 분석을 시도 하였다. 분석결과는 1) 각 변수들의 분포정도, 2) 생존시간에 대한 각 예후인자들의 단변량 분석(Univariate analysis), 즉 난소암의 생존 시간에 영향을 끼치는 예후인자들을 발견하였다. 3) 생존시간에 대한 예후인자들의 다변량 분석(Multivariate analysis)으로 Cox's proportional hazard regression model²⁵⁾을 이용하여 유의한 종속변수를 찾고 더 발전적 모델인 stepwise방법을 따랐다. 우선 가능한 변수를 이 모델에 포함시켜서 연속적으로 가능한 유의한 독립변수가 아닌 것을 배제하고 그 다음 생존율에 비슷한 영향을 주는 인자들을 찾아내어 합하였다. 4) 마지막 모델로 예후지표(PI)의 공식을 구성 하였다. 이 공식에 의한 PI의 분포는 정규 분포를 보이지 않아 sqrt PI(root PI)로 교정한 결과 정규분포를 보였다. 따라서 5) sqrt PI값을 본

연구에서는PI값으로 하고 백분율군으로 나누어 Kaplan-Meier생존함수곡선을 그렸다. Proportional hazard model은 각 환자의 PI값에 근거를 두어 각 환자의 생존곡선을 예견하는 데 이용하였다.

III. 결 과

1. 상피성 난소암 환자의 특성

환자의 평균 연령은 45.54세이었고, 조직형태별 분류는 WHO의 분류기준에 의거 하였으며 병기는 FIGO병기에 의하여 설정 하였다.¹¹⁾

난소암 환자의 예후인자의 특성은 조기암이 99예로 51.8%, 말기암이 92예로 48.2%이었다. 조직학적 형태는 점액성이 89예(46.6%), 장액성이 76예(39.8%), 자궁내막양이 26예(13.6%)의 분포를 보였다. 조직학적 분화도는 미분화가 50예로 26.1%이었다. 그 밖에 복수가 존재한 경우는 99예로 51.8%이었고 수술후 잔존 종괴가 있었던 경우는 71예로 37.4%이었다. 수술전 CA 125및 CA 19-9등이 양성이었던 경우는 각각 70%, 41%의 양성률을 보였다. 한편 약제내성의 지표인 GST-pie, MT, 및 p-gly의 과발현 정도는 각각 30%, 85%, 및 46%등의 분포를 보였고 암세포의 전이 및 침윤에 관계되는 uPA, PAI-1의 양성률은 각각 36%, 35%이었고 nm23의 음성률은 57%이었다.(Table 1, 2)

이차추시개복술(second look operation)은 52예에서 시행하였으며 이차추시개복술에서 조직학적으로 양성소견을 보인 경우는 15예(28%)이었고, 음성소견을 보인 경우는 37예(72%)이었다. 음성소견을 보인 37예의 환자중 재발례는 7예로 재발률은 18%이었다. 평균 추적 기간은 52.2개월이었다.

2. 생존시간에 대한 각 예후인자들의 단변량 분석(Univariate analysis)

단변량 분석결과 연령($p=0.0001$, relative risk(RR)=1.058), 조직학적 형태 중 장액성인 경우($p=0.0123$, RR=2.089), 병기($p=0.0001$, RR=11.46), 수술 후 잔존 종괴의 유무($p=0.0001$, RR=9.275), 조직 분화도($p=0.0029$, RR=6.395), 복수의 존재 유무($p=0.0001$, RR=3.388), 수술전 헤모그로빈 농도($p=0.0188$, RR=0.829), 수술전 CA 125농도($p=0.0418$,

RR=4.578), MT($p=0.0024$, RR=3.841), uPA($p=0.0032$, RR=5.045), PAI-1($p=0.0592$, RR=4.035)등이 통계학

Table 1. Patients characteristics-1 (n=191)

Age:continous(Mean \pm SD)	45.5 \pm 14.8 yrs
Stage	
I and II	99(51.8%)
III and IV	92(48.2%)
Histologic type	
Mucinous	89(46.6%)
Serous	76(39.8%)
Endometriod	26(13.6%)
Grade	
Borderline	27(14.1%)
I	60(31.4%)
II	54(28.3%)
III and IV	50(26.1%)
Ascites	
No	92(48.2%)
Yes	99(51.8%)
Residual tumor	
No	119(62.6%)
Yes	71(37.4%)

Mean follow-up: 52.2 months

Table 2. Patients characteristics-2 (n=191)

CA 125(n=114)	
< 35 U/ml	34(30%)
> 35 U/ml	80(70%)
CA 19-9(n=113)	
< 37 U/ml	67(59%)
> 37 U/ml	46(41%)
GST-pie(n=74)	
Negative	52(70%)
Positive	22(30%)
MT(n=74)	
Negative	11(15%)
Positive	63(85%)
p-glycoprotein(n=74)	
Negative	40(54%)
Positive	34(46%)
UPA(n=80)	
Negative	51(64%)
Positive	29(36%)
PAI-1(n=80)	
Negative	52(65%)
Positive	28(35%)
nm23(n=80)	
Negative	119(62.6%)
Positive	71(37.4%)
Hgb: continous(Mean \pm SD)	11.646 \pm 1.669
Platelet: continous(Mean \pm SD)	316.758 \pm 107.815

Mean follow-up: 52.2 months

GST: glutathione-s-transferase, MT: mdaltallothionein,

uPA: urokinase type plasminogen activator, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

nm23: nonmetastatic gene 23

적으로 유의한 예후인자 이었다.(Table 3, 4, 5)

3. 생존시간에 대한 각 위험 인자들의 다변량 분석(Multivariate analysis: Cox proportional hazard regression model)

다변량 분석 결과 연령($p=0.0006$, $RR=1.039$), 조직학적 형태(장액성 $p=0.0448$, $RR=0.538$, 자궁 내막양 $p=0.0077$, $RR=0.198$), 병기($p=0.0076$, $RR=4.744$), 수술후 잔존 종괴의 크기($p=0.0557$, $RR=2.343$), 조직 분화도($p=0.0332$, $RR=3.926$), 복수의 유무($p=0.0316$, $RR=2.014$)등의 6가지 예후인자가 통계학적으로 유의하였다. 한편 중앙표지물질 및 생물학적 예후인자들은 단변량 분석하에서는 몇몇인자가 유의하였

으나 다변량 분석결과 유의한 인자는 하나도 없었다.(Table 6, 7)

4. 예후지표(Prognostic Index: PI)

다변량 분석 중 stepwise Cox's proportional hazard model을 이용한 분석법에 의한 beta-coefficient값은 상기 6가지 예후인자의 생존율에 미치는 영향의 감을 나타내는 함수로 $PI = \sum(\text{beta-coefficient} \times \text{prognostic factor})$ 의 공식으로 나타낼 수 있다. 따라서 본 연구에서의 PI값은 다음과 같이 나타낼 수 있다.(Table 8)

$$PI = (0.038712 \times \text{Age}) + (1.556868 \text{ if Stage III\&IV}) + (-0.619756 \text{ if Serous}) + (-1.620780 \text{ if Endometrioid}) +$$

Table 3. Univariate analysis of proportional hazards model (I)

Variables	Categories	β -coefficient	Standard error	Relative risk	p-value
Age	continuous	0.055981	0.01011	1.058	0.0001
Histology	mucinous	0			
	serous	0.736659	0.29413	2.089	0.0123
	endometriod	-0.253150	0.55067	0.776	0.6457
Stage	I or II	0			
	III or IV	2.438859	0.41430	11.460	0.0001
Residual tumor	0(absent)	0			
	1(present)	2.227311	0.32547	9.275	0.0001

Table 4. Univariate analysis of proportional hazards model (II)

Variables	Categories	β -coefficient	Standard error	Relative risk	p-value
Grade	Borderline				
	I	0.741714	0.64626	2.1	0.2511
	II	1.526839	0.62154	4.604	0.0141
	III and IV	1.855518	0.62200	6.395	0.0029
Ascites	No	0			
	Yes	1.220244	0.31275	3.388	0.0001
Hgb	Continuous	-0.187513	0.07981	0.829	0.0188
Platelet	Continuous	0.001022	0.00168	1.001	0.5420

Table 5. Univariate analysis of proportional hazards model (III)

Variables	Categories	β -coefficient	Standard error	Relative risk	p-value
CA 125	>35 U/ml	1.521268	0.74753	4.578	0.0418
Ca 19-9	>37 U/ml	0.161596	0.47511	1.175	0.7338
GST-pie	+/+++	0.193	0.475	1.213	0.6837
MT	+/+++	1.346	0.443	3.841	0.0024
p-glycoprotein	+/+++	-0.431	0.421	0.650	0.3058
UPA	+/+++	1.618	0.548	5.045	0.0032
PAI-1	+/+++	1.395	0.739	4.035	0.0592
nm23	-/+	0.622	0.474	1.863	0.1897

GST: glutathione-s-transferase, MT: mdalothionein,

uPA: urokinase type plasminogen activator, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

nm23: nonmetastatic gene 23

(0.645027 if Grade I) + (0.989866 if Grade II) + (1.367741 if Grade III&IV) + (0.851450 if RT is present) + (0.700263 if Ascites is present)

예를 들면 54세, serous cancer, 병기가 III기, 조직 분화도 grade III, 복수(+), 수술후 잔존종괴가 없을 때 이 환자의 PI값은 상기 공식에 의하여 5.095564로 나타내어 진다.

각 환자의 PI값의 분포는 Table 9와 같았으며 이들의 분포는 정규 분포가 아니어서 각 PI값에 root를 씌운 값은 정규 분포를 보여 본 연구에서는 각 PI값에 root를 씌운 값을 PI'값으로 정의 하였다.(Table 9)

5. PI'값에 따른 생존율 예견

PI'값의 백분율에 따른 생존율은 Table 10과 Fig. 1과 같았다. PI'값이 10%인 1.2074에서의 상대적 위험도를 1이라 하였을 때 5년 예견 생존율은 78.9%이었고 50%인 PI'값은 1.8557로 상대적 위험도는 1.912이었고 5년 예견 생존율은 34.7%이었다. 또한 90%인 환자군의 PI'값은 2.4594이었고 상대적 위험도는 3.497이고 5년 예견 생존율은 7.1%이었다.

IV. 고 찰

상피성 난소암의 특징중의 하나는 생물학적인 성

상이 매우 다양하여 경계상 종양에서부터 암성이 매우 강한 난소암 까지 여러 가지 형태로 나타나는 것이다. 이러한 다양성은 임상적으로는 병기, 병리조직학적 형태, 조직 분화도, 수술 후 잔존 종괴의 크기 등 임상 및 병리학적 소견이 이를 부분적으로 반영해준다. 그러나 이러한 임상 병리학적인 소견 즉 임상 및 병리학적 예후인자(clinico-pathologic prognostic factors)들은 한계가 있으며 치료약제의 개발보다도 때로는 더욱 더 중요하다고 생각 되는 보다 더 정확하게 환자의 예후를 예견하는 지표 즉 독립 예후인자를 밝히기 위한 연구가 진행되고 있

Table 8. Definition of prognostic index (PI)

PI = $\sum (\beta\text{-coefficient} \times \text{prognostic factor})$
Ex) $(0.038712 \times \text{Age}) + (1.556868 \text{ if Stage III\&IV}) + (-0.619756 \text{ if Serous}) + (-1.620780 \text{ if Endometrioid}) + (0.645027 \text{ if Grade I}) + (0.989866 \text{ if Grade II}) + (1.367741 \text{ if Grade III\&IV}) + (0.851450 \text{ if RT is present}) + (0.700263 \text{ if Ascites is present})$

* Example

Prognostic Index (PI)	Outcome	Contribution to PI
= $(0.038712 \times \text{Age})$	54	2.090448
+ $(1.556868 \text{ if Stage III or IV})$	Yes	1.556868
+ $(0.851459 \text{ if Residual tumor positive})$	No	0
+ $(1.367741 \text{ if Grade III or IV})$	Yes	1.367741
+ $(-0.619756 \text{ if Serous})$	Yes	-0.619756
+ $(0.700263 \text{ if Ascites (+)})$	Yes	0.700263

Total PI = 5.095564

Table 6. Multivariate analysis of proportional hazards model (I)

Variables	Categories	β -coefficient	Standard error	Relative risk	p-value
Age	continous	0.038721	0.01127	1.039	0.0006
Histology	mucinous	0			
	serous	-0.619756	0.34797	0.538	0.0448
	endometriod	-1.620780	0.60859	0.198	0.0077
Stage	I or II	0			
	III or IV	1.556868	0.58300	4.744	0.0076
Residual tumor	0(absent)	0			
	1(present)	0.851450	0.44496	2.343	0.0557

Table 7. Multivariate analysis of proportional hazards model (II)

Variables	Categories	β -coefficient	Standard error	Relative risk	p-value
Grade	Borderline				
	I	0.645027	0.68363	1.906	0.3454
	II	0.989866	0.65508	2.691	0.1308
	III and IV	1.367741	0.64233	3.926	0.0332
Ascites	No	0			
	Yes	0.700236	0.32576	2.014	0.0316

CA 125, CA 19-9, GST-pie, MT, p-gly, uPA, PAI-1, nm23, Hgb Platelet; non-significant

다³⁾. 따라서 새로운 예후인자를 인식하고 개발하는 것은 임상적으로 환자별 생존 위험도를 개별화하며 각 개인별 치료방법의 고안에 매우 중요하다.

새로운 예후인자가 발견 개발되어 임상적으로 이용되려면 다음과 같은 4가지의 조건이 요구된다. 1) 이 인자의 측정이 쉽게 이용가능하고 재현성이 있어야 하며, 2) 이 인자의 예후 예견도가 기존의 다른 예후인자보다 좋아야 하며, 3) 이러한 인자의 측정이 치료법에 이용되고 임상 의사가 쉽게 이해하고 설명 가능하며 환자에게 이점이 있어야 하고, 4) 이 인자가 독립적 예후 인자로 전향적 연구에서 증명되어야 한다.^{4,6)} 말기 난소 암 환자에서 생존율에 영향을 줄 것으로 예상되는 임상병리학적, 종양표지물질, 생물학적 예후인자들에 대한 여러 가지의 예후 인자에 대한 분석은 많이 있어왔다. 특히 수술요법 후 잔존 종괴의 크기가 가장 중요한 예후 인자로 간주되어왔다³⁾. 그러나 수술 시 종양 축소술의 정도만이 예후를 추정하는 인자는 아니다. 즉 종양 축소술시 종괴에 내재되어 있는 생물학적인 변수가 예후를 예견하는데 매우 중요하다⁴⁾. 여러 가지 예후인자를 동시에 분석하는 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과 지금까지의 7개의 연구보고에 의하면 환자의 전신상태, 병기, 연령, 암세포 분화도, 암의 조직학적 형태, 암 종괴의 크기, 일차 수술후 잔존종괴의 크기, 항암제의 종류, 유식 세포분석기에 의한 핵산량 분석 등이 가장 널리 알려진 예후 인자들이

다. Meta-analysis결과에 의하면 cis-platin기조 항암제의 투여와 병기가 가장 중요한 독립 예후 인자로 알려져 있다.⁵⁾

종양표지물질로는 CA-125항원을 이용하는 방법으로는 수술 전 CA-125항원의 농도, 여러 번 항암제를 투여한 후의 농도 변화, 반감기 등이 환자의 예후와 밀접한 관계가 있다는 보고들이 있으나 민감도가 낮은 것이 단점이다.¹⁸⁻²¹⁾

최근 분자 생물학의 급속한 발전으로 연구기법이 향상되고 암의 발생기전에 대한 관심이 고조되어 현재의 추세는 이러한 생물학적 예후 인자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.¹³⁻¹⁴⁾ 이들은 암세포의 증식에 관계되는 Flowcytometry(FCM)을 이용한 DNA ploidy, S-phase fraction, 암세포의 성장에 관여하는 암 유전인자 또는 성장인자 및 그 수용체 즉 Epidermal growth factor receptor(EGFR), HER-2/neu, Estrogen receptor(ER), Progesterone receptor(PR) 등¹⁵⁾과 암 억제 유전 인자인 p53, Bcl-2 등¹⁶⁻¹⁷⁾과 세포분열 주기에 관계하는 단백질인 p21, p15, p16, cyclin D 등이고 암의 침윤 및 전이에 관계되는 효소군 즉 Cathepsin D, urokinase activated plasminogen activator(uPA), plasminogen activator inhibitor(PAI) 등²³⁻²⁴⁾이다. 또한 최근에는 많은 성장

Table 9. Percentile values of PI and SQRT PI

Percent(%)	PI value	\sqrt{PI}
0	0.115772	0.340253
10	1.457615	1.207393
25	2.085633	1.445838
50	3.443762(± 1.7555)	1.855738(± 0.4733)
75	5.027171	2.232645
90	6.098779	2.459418
100	7.156696	2.6752
Median	3.443762	1.8557376

Table 10. Survival rates for percentile values of PI

%	Sqrt PI range	RR	1	2	3	4	5
0-10	Up to 1.2074	1	89.5	84.2	84.2	78.9	78.9
10-25	1.2074-1.4458	1.269	89.3	82.1	78.6	71.4	71.4
25-50	1.4458-1.8557	1.912	79.6	63.3	59.2	38.8	34.7
50-75	1.8557-2.2326	2.788	63.8	55.3	53.2	44.7	34.0
75-90	2.2326-2.4594	3.497	14.3	14.3	7.1	7.1	7.1
90-100	2.4595 and up	4.340	10.5	0	0	0	0

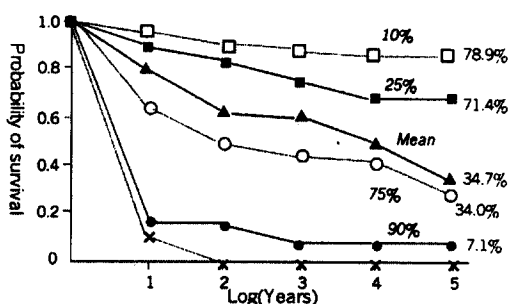


Fig 1. Survival rate for percentile values of prognostic index (PI)

인자 또는 cytokines 등이 존재하는 난소 암의 복수 내에서 암의 성장 또는 억제인자를 밝히려는 노력이 경주되고 있다.

난소암의 치료법 중 가장 중요한 부분은 암세포의 전이 및 침윤, 항암제에 대한 반응도를 예견하는 항암제에 대한 내성이다.

본 연구에서 시행한 물질들 중 단변량 분석에서 유의하였던 생물학적 예후인자는 Glutathione-S-transferase(GST), Metallothionein(MT) 등이고 암세포 전이에 관계하는 물질 중 유의한 것은 uPA, PAI-1 등이었다²⁷⁻³³⁾. 다른 생물학적 예후인자들 즉 항암제 내성에 관계하는 물질, 전이 유발 또는 억제물질, 성장인자, 면역학적인 물질 등이 제시되어 왔다³⁴⁻³⁵⁾. 그러나 이러한 예후인자들에 대한 연구는 선택된 소규모의 환자 군을 대상으로 한 연구가 대부분이므로 이러한 예후인자들이 환자의 생존율을 정확히 예측하고 치료의 개인화를 위하여는 대규모 환자군에서의 전향적 연구 및 다변량 분석법이 필수적으로 따라야 결론을 내릴 수 있을 것으로 사료된다.

따라서 이러한 여러 가지의 독립변수를 이용하여 예후지표(prognostic index)를 만들어 환자의 생존위험성을 점수화 하기도 한다. 이러한 접근 방법이 환자의 치료의 개인화를 극대화 시키는 데 더 유용할 수도 있다.²⁴⁾

본 연구에서의 결과를 종합하면 상피성 난소암 환자의 생존율은 항암제 투여전에 예견 가능하다. 이것은 예후지표의 백분율에 의한 생존율뿐만 아니라 proportional hazard model을 근거로 한 예견 곡선에서도 이점은 확실하다.

본 연구에서의 PI에 의한 분석은 우리나라 현실로 그래도 많은 수의 환자(191예)를 분석하였고 beta-coefficient값의 standard error가 적고 p-value가 낮으므로 PI값의 백분율에 의한 분석은 가장 적합한 모델이 될 수 있다. 그러나 이러한 예후지표가 국제적인 모델로 인정 받기에는 미흡하다. 왜냐하면 상피성 난소암의 빈도가 지역간, 종족간의 차이가 있듯이 난소암의 생물학적 성상의 차이가 있을 것으로 추측되는 관계로 본 병원의 독립적 예후인자가 다른 나라 또는 다른 지역간 차이가 있는지 여부는 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

또한 본 연구에서의 결과는 이러한 연구결과가 나온 연구기관에서만 임상적인 연구에서 활용가능

하다. 예를들면 각 연구기관에 따라 debulking surgery의 정도가 다르고, 항암제의 투여방법 또는 항암제의 선택, 조직학적 형태 및 조직 분화도의 정의차이가 있기 때문에 사용이 불가능할 수 있다.

그러나 본 연구결과로 5년 생존율을 예견할 수 있는 방법을 고안하였고 예후지표는 아주 용이하게 계산 가능하며 환자의 치료법의 개인화, 치료방침의 설정에 합리적인 방법이 될 수 있다.

따라서 PI'값에 따라 예후가 나뉠 것으로 예상되는 환자와 예후가 좋을 것으로 예상되는 고 및 저 위험환자군에 따라 생존율을 예견 가능할 것으로 생각된다.

따라서 예후지표에 의한 생존을 예견을 하는 것은 우리나라 난소암 환자의 특성을 파악하고 우리나라에 적용될 수 있는 모델을 공식화 한다는데 그 뜻이 있으며 이와 같은 예후지표에 의한 생존을 예견은 각 지역별로 실시하여 환자의 개개인의 치료 극대화에 도움을 주었으면 한다.

그러나 이러한 예후인자들에 대한 연구는 본 연구에서 처럼 선택된 소규모 집단의 한정된 환자군을 대상으로 한 연구가 대부분이고, 상피성 난소암에서 생물학적 예후인자라고 생각되는 모든 인자에 대한 방법론적 연구가 뒤따라야 하며, 또한 대규모 환자군에서의 전향적 연구 및 다변량 분석 등을 이용하여 예후지표를 정확히 공식화하여 환자의 생존율을 예측하고 치료의 개인화를 하는데 필수적으로 따라야 할 연구이며 이러한 연구가 뒷받침되어야 결론을 내릴 수 있을 것으로 사료된다.

V.결 론

말기 난소 암 환자에서 생존률에 영향을 줄 것으로 예상되는 여러 가지의 예후 인자에 대한 분석은 많이 있어왔다. 특히 수술 요법 후 잔존 종괴의 크기가 가장 중요한 예후 인자로 간주되어왔다. 그러나 수술 시 종양 축소 술의 정도만이 예후를 추정하는 인자는 아니다. 즉 종양 축소술시 종괴에 내재되어 있는 생물학적인 변수가 예후를 예견하는데 매우 중요하다. 여러 가지 예후 인자를 동시에 분석하는 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과 지금까지의 7개의 연구보고에 의하면 환자의 전신상태, 병

기, 연령, 암세포 분화도, 암의 조직학적 형태, 암 종괴의 크기, 일차 수술후 잔존종괴의 크기, 항암제의 종류, 유식 세포분석기에 의한 핵산량 분석 등이 가장 널리 알려진 예후 인자들이다. Meta-analysis결과에 의하면 cis-platin기조 항암제의 투여와 병기가 가장 중요한 독립 예후 인자로 알려져 있다. 어떤 연구자는 이러한 독립 변수를 이용하여 예후 지표(prognostic index)를 만들어 환자의 생존위험성을 점수화 하기도 한다. 이러한 접근 방법이 환자의 치료의 개인화를 극대화 시키는 데 더 유용할 수도 있다. CA-125항원을 이용하는 방법으로는 수술 전 CA-125항원의 농도, 여러 번 항암제를 투여한 후의 농도 변화, 반감기 등이 환자의 예후와 밀접한 관계가 있다는 보고들이 있으나 민감도가 낮은 것이 단점이다. 다른 생물학적 예후 인자들 즉 항암제 내성에 관계하는 물질, 전이 유발 또는 억제물질, 성장인자, 면역학적인 물질 등이 제시되어 왔다. 그러나 이러한 예후 인자들에 대한 연구는 선택된 소규모의 환자 군을 대상으로 한 연구가 대부분이므로 이러한 예후 인자들이 환자의 생존율을 정확히 예측하고 치료의 개인화를 위하여는 대규모 환자 군에서의 전향적 연구 및 다변량 분석법이 필수적으로 따라야 결론을 내릴 수 있을 것으로 사료된다.

-참고문헌-

1. 김경태. 난소암의 예후인자들. 대부종결핵학회지 1994; 4:114-21.
2. Berek JS. Epithelial ovarian cancer. Practical Gynecologic Oncology (Ed. Berek JS, Hacker F) 2nd Ed., Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1994;327-75.
3. 김경태, 김두상. 난소암의 진단과 치료. 대한의학협회지 1991;34:826-33.
4. Friedlander ML, Dembo AJ. Prognostic factors in ovarian cancer. Semin Oncol 1991;18:205-12.
5. Cervantes A. Prognostic factors in advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 1997;7(Suppl. 1): 4-8.
6. Brinkhuis M, Meijer GA, Paak JPA. An evaluation of prognostic factors in advanced ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995;63:115-24.
7. Gasparini G, Pozza F, Harris A. Review: Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 1993;85:1206-19.
8. Baker VV. Molecular biology and genetics of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol Clin North Amer 1994; 21:25-40.
9. Mutch DG, Williams S. Biology of epithelial ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 1994;37:406-22.
10. Lund B, Williamson P. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. Ann Oncol 1991;2:281-7.
11. Baker VV. Molecular biology and genetics of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol Clin North Amer 1994; 21:25-40.
12. Mutch DG, Williams S. Biology of epithelial ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 1994;37:406-22.
13. Friedlander ML, Hedley DC, Swanson C, et al. Prediction of long term survival by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1988;6:282-90.
14. Baak JPA, Schipper NW, Wisse-Brekelmans ECM, et al. The prognostic value of morphometrical features and cellular DNA content in cis-platin treated late ovarian cancer patients. Br J Cancer 1988;57:503-8.
15. Bizzi A, Codegoni AM, Landoni F, et al. Steroid receptors in epithelial ovarian carcinoma: Relation to clinical parameters and survival. Cancer Res 1988;48:6222-6.
16. Herod JJ, Eliopoulos AG, Warwick J, et al. The prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in ovarian carcinoma. Cancer Res 1996;56:2178-84.
17. Nah DS, Kim KT, Moon H, et al. The prognostic significance of Bcl-2 expression
18. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian GD, et al. CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. Obstet Gynecol 1987;69:223-7.
19. Van der Berg MEL, Lammes FB, van Putten WLJ, Stotter G. Ovarian cancer: The prognostic value of the serum half-life of CA 125 during induction chemotherapy. Gynecol Oncol 1988;30:307-12.
20. Rustin GJS, Gennings JN, Nelstrop AE, et al. Use of CA 125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1989;7:1667-71.
21. 김경태, 문형, 황윤영. 혈중 CA 125항원의 동태에 따른 상피성 난소 암환자의 예후 예견. 대부종결핵학회지 1996;7:14-22.
22. Manfred V, Michael K, Jurgen M, Thomas E. Expression of resistance factors (p-glycoprotein, glutathione S-transferase-pie, topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas. Cancer 1993;71:3981-7.
23. Chambers SK, Gertz RE Jr, Ivins CM, Kacinski BM. The significance of urokinase-type plasminogen activator, its inhibitors and its receptor in ascites of patients

- with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995;75:1622-33.
24. Van Hauwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van der Berg MEL, van Oosterom AT and Neijt JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:769-73.
25. 김경태, 나도수, 황윤영, 박문향, 이승연, 이승욱. 상피성 난소 암 환자의 항암제 내성에 대한 통계학적 분석: 콕스 모델을 이용한 다변량 분석. *대부종결회지* 1996;7:135-44.
26. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Staging announcement: FIGO Cancer Committee, *Gynecol Oncol* 1986;25:383-5.
27. van der Zee AGJ, van Ommen B, Meijer C, et al. Glutathion S-transferase activity and isoenzyme composition in benign ovarian tumors, untreated malignant ovarian tumors, and malignant ovarian tumors after platinum/cyclophosphamide chemotherapy. *Br J Cancer* 1992;66:930-6.
28. Jakoby WB. The glutathion S-transferase: A group of multifunctional detoxification proteins. *Adv Enzymol* 1978;46:383-414.
29. Mannervik B. The isoenzymes of glutathion transferase. *Adv Enzymol* 1985;57:357-417.
30. Hamada SI, Kamada M, Furumoto H, et al. Expression of Glutathion S-transferase-pi in human ovarian cancer as an indicator of resistance to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1994;52:313-9.
31. Kuzmich S, Vanderveer VA, Walsh ES, et al. Increased levels of glutathion S-transferase pi transcript as a mechanism of resistance to ethacrynic acid. *Biochem J* 1992;281:219-24.
32. Volm M, Kastel M, Mattern J, et al. Expression of resistance factors(p-glycoprotein, glutathione S-transferase, and topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas. *Cancer* 1993;71:3981-7.
33. Chin J, Banerjee D, Hadhim SA, et al. Metallothionein in testicular germ cell tumors and drug resistance: clinical correlation. *Cancer* 1993;72:3029-35.
34. Perez RP, Hamilton TC, Ozols RF. Chemotherapy resistance in ovarian cancer. in *Ovarian Cancer* ed. Rubin SC, and Sutton GP. McGraw-Hill, Inc NY 1993, pp39-62.
35. Ozols RF, Young RC. Chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1984;11:251-63.