

상피성 난소암 환자의 항암제 내성에 대한 통계학적 분석 : 콕스 모델을 이용한 다변량 분석

한양대학교 의과대학 산부인과학교실, 조직병리학교실,*
세종대학교 응용통계학과,** 서울대학교 보건대학원 보건학과***
김경태 · 나도수 · 황윤영 · 박문향* · 이승연** · 이승욱***

= Abstract =

Multivariable Analysis of Glutathione S-transferase- π , P-glycoprotein, and Metallothionein as Indicator of Resistance to Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer

KT Kim, DS Nah, YY Hwang, MH Park,* SY Lee,** SW Lee***

*Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology**

*School of Medicine, Hanyang University, Department of Biostatistics, Sejong University,***

*School of Public Health, Seoul National University****

Background. Several molecular-genetic alterations in epithelial ovarian cancer, including expression of glutathione S-transferase- π (GST- π), p-glycoprotein(p-gly), and metallothionein(MT), have been associated with drug resistance and poor prognosis. To determine the importance of molecular-genetic factors relative to more traditional surgical-pathologic prognostic factors, a multivariable analysis was performed.

Method. Immunohistochemical staining for GST- π , p-gly, and MT was performed in relation to the response to chemotherapy with cisplatin in 87 patients with primary epithelial ovarian cancer who had not received any chemotherapy before surgery. In addition, information regarding surgical-pathologic features of the cancers was obtained. Univariate analysis was performed followed by multivariable analysis using Cox's proportional hazards model to identify variables predictive of poor prognosis.

Results. With univariable analysis, age, FIGO stage, grade, MT, ascites, residual tumor, and initial value of CA 125 were predictive of patient's survival. In the multivariable analysis, only age, grade, stage, histologic type and residual tumor were significant. Cox's

* 이 연구는 한국과학재단(KOSEF) #94-0701-01-3에 의해서 지원받은 연구임.

regression model fitting stratified by stage, MT($p=0.0362$) was significant in early stage of cancer, however, histologic type($p=0.0001$) was significant in advanced ovarian cancer.

Conclusions. Among factors for drug resistance to chemotherapy, MT was the most strongly predictive of survival in early ovarian cancer.

Key words : GST- π , Metallothionein, p-glycoprotein, Drug resistance, Epithelial ovarian cancer, multivariable analysis

I. 서 론

난소암은 한국 여성의 생식기암 가운데 자궁경부암 다음으로 발생빈도가 높은 암으로 전체 여성의 2.9%를 차지하며 그 중 상피성 난소암은 전체 난소암의 약 60-70%를 점한다는 것은 주지의 사실이다.¹⁾

난소암의 치료법 중 가장 중요한 부분은 항암화학요법이며 항암제에 대한 반응도를 예견하는 가장 중요한 요소 중의 하나는 항암제에 대한 내성이다. 즉 항암제에 대한 치료 성공 여부는 항암제에 대한 내성에 따라 좌우된다고 하여도 과언은 아니다.

난소암 세포가 항암제에 내성을 나타내는 작용기전을 대별해 보면 항암제의 세포내 유입을 막거나, 항암제 유출을 증가시키며(예 ; P-glycoprotein), 세포질 또는 핵 내 Glutathione 또는 Metallothionein 같은 단백질이 항암제와 결합되어 항암제가 암세포 DNA와 결합하는 것을 방해하거나(예 ; GST- π), 암세포 DNA 손상시 회복기전이 활발하여 내성을 나타내게 된다.^{2,3)}

Glutathione-S-transferase(GST)는 다기능적 효소로서 항암제에 Glutathione이 결합되게 촉매작용을 하여 그 항암제를 해독하는 기능을 한다고 알려져 있다.⁴⁻⁸⁾ 반면 P-170으로 대변되는 p-glycoprotein(p-gly)은 Multidrug resistance(MDR)의 기능으로 대변되며,⁹⁾ Metallothionein(MT)은 세포 내에 존재하는 독성 금속을 해독하는 작용으로 cis-platin 등의 약제내성에 관계한다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 이러한 항암제에 대한 내성을 일으키는 인자들을 난소암 중앙내에서 측정하여 항암제 치료에 대한 반응도 및 환자의 예후를 예견할 수 있는 지표로 사용하면 환자의 치료 개인화를 극대화시킬 수 있을 것으로 사료된다.

그러므로 본 연구에서는 각 난소암 환자에서 항암제 치료전 항암제 내성의 지표로서 GST- π , p-glycoprotein 및 MT 등의 발현도를 측정하고, 각 약제내성의 지표들과 임상 및 병리학적 결과와의 관계와 병리조직학적 관해도 및 생존율과의 관계를 단변량 분석 및 콕스 모델을 이용한 다변량 분석을 시도하여 이러한 약제내성의 예후인자들 중 어느 것이 가장 중요한 인자인지를 규명하기 위함이 본 연구의 목적이다.

II. 대상 환자 및 연구 방법

1. 연구 대상 환자

연구 대상 환자는 1985년 1월초부터 1993년 12월 말까지 한양대학병원 산부인과에 입원하여 치료받았으며 조직절편이 보관되어 있고 추적이 가능하였던 87명의 상피성 난소암 환자를 대상으로 하였다. 환자의 평균 연령은 46.4세이었고, 조직형태별 분류는 WHO의 분류기준에 의거하였으며 암기는 FIGO 병기에 의하여 설정하였다.¹¹⁾

본 연구에서는 예후인자로 생각되는 1) 임상적 변수인 연령, 분만횟수, 병기, 조직학적 형태, 조직분화도, 복수의 존재유무, 수술시 복강내 항암제 투여 유무, 수술 후 잔존 종괴, 수술 전 CA 125 항원의 농도 등과 2) 항암제 내성의 변수로 GST- π , p-glycoprotein 및 MT 등의 발현도를 측정하였다. 난소암 환자의 예후인자의 특성은 미산부가 15예로 17.2%, 조기암이 47예로 54%, 말기암이 40예로 46%이었다. 조직학적 형태는 점액성과 비 점액성으로 대별하였으며 점액성이 58예로 약 2/3를 점하였으며 조직 분화도는 미분화가 32예로 36.8%이었다.

그 밖에 복수의 존재 유무, 대장 절제 유무, 복강내

항암제 투여 유무, 잔존 종괴, 수술 전 CA 125 및 CA 19-9 등에 따라 예후인자를 정하였다. 임상적 관해도는 완전 및 부분관해율이 75예 중 52예로 69 %이었다. 한편 약제내성의 지표인 GST- π , MT, 및 p-gly의 과발현 정도는 각각 22예(25.3%), 63예(72.4%), 및 34예(39.1%) 등의 발현도를 보였다(Table 1).

모든 환자에서 Cis-platin 기초 항암요법을 6회 이상 시행하였다. 이차추시개복술(second look op.)은 32예에서 시행하였으며 이차추시개복술에서 조직학적으로 양성소견을 보인 경우는 10예(31%)이었고, 음성소견을 보인 경우는 22예(69%)이었다. 음성소견을 보인 22예의 환자 중 재발에는 5예로 재발률은 23%이었다. 평균 추적 기간은 57개월로 그 동안 87명 중 26명이 사망하였다.

2. 실험 방법

난소암의 진단은 수술시 조직절편을 조직 표본으로 진단하였고 한 명의 조직병리학 의사가 판독하였다. 면역조직화학법은 파라핀에 포매된 조직 절편을 이용하였다.

GST- π , p-gly 및 MT의 측정방법은 면역조직 화학염색법으로 측정방법을 간략히 기술하면 다음과 같다.

포르말린으로 고정되어 파라핀에 포매된 조직절편을 0.5mm 간격으로 잘라 탈파라핀화 시킨 후 3% H₂O₂로 5분간 처리한 후 PH 7.4의 Buffer Saline으로 5분간 세척한다. Antisera의 nonspecific finding을 방지하기 위해 10분간 차단항체로 처리 후 일차 항체로 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 세척한 후 Mayer's hematoxylin으로 약하게 역염색하였다.¹²⁾ 그 후 각 슬라이드를 두 명의 조직병리학자가 판독하였다. 판독은 세포질 또는 상피의 염색강도에 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 검토하였다.

Table 1. Patient Characteristics

Prognostic factors		No. of Patients	(%)
Parity	No	15	(17.2)
	One more	72	(82.8)
FIGO stage	I or II	47	(54.0)
	III or IV	40	(46.0)
Histologic findings	Mucinous	58	(66.7)
	Other	29	(33.3)
Grade	I or II	47	(54.0)
	III or IV	32	(36.8)
	Missing	8	(9.2)
GST- π	Positive(+++, ++)	22	(25.3)
	Negative(-, +)	52	(59.8)
	Missing	13	(14.9)
MT	Positive(+++, ++)	63	(72.4)
	Negative(-, +)	11	(12.6)
	Missing	13	(14.9)
P-GLY	Positive(+++, ++)	34	(39.1)
	Negative(-, +)	40	(46.0)
	Missing	13	(14.9)
Ascites	No	41	(47.1)
	Yes	46	(52.9)
Colon	No	71	(81.6)
	Yes	15	(17.2)
	Missing	1	(1.1)
Iph	No	37	(42.5)
	Yes	50	(57.5)
Residual Tumor	No	59	(67.8)
	Yes	28	(32.2)
Ca125	< 35 ml/unit	18	(20.7)
	> 35 ml/unit	65	(74.7)
	Missing	4	(4.6)
Ca19-9	< 37 ml/unit	50	(57.5)
	> 37 ml/unit	12	(13.8)
Clinical Response	No	23	(26.4)
	Yes	52	(59.8)
	Missing	12	(13.8)
Second Look	No	10	(11.5)
	Yes	22	(25.3)
	Missing	55	(63.2)

3. 통계학적 분석

각 위험인자에 따른 반응변수는 임상적 관해도 및 생존기간으로 정하였으며 SAS 통계 program을 이용하여 통계학적 분석을 시도하였다. 즉 난소암의 생존기간 또는 임상적 반응 여부에 영향을 끼치는 예후인자들을 발견하여 난소암 치료에 효과적인 예방방법을 제시하고자 하였다.

분석결과는 1) 각 변수들의 분포 정도, 2) 임상적 반응 변수에 대한 각 위험인자들의 단변량 분석(Univariate analysis), 3) 임상적 반응 변수에 대한 위험인자들의 다변량 분석(Multivariate analysis, multiple logistic regression model), 4) 임상적 반응 변수에 대한 위험인자들의 층화된 다변량 분석(Model fitting stratified by stage)과 5) 생존기간에 대한 각 위험인자들의 단변량 분석(univariate analysis), 6) 생존기간에 대한 위험인자들의 다변량 분석(Multivariate analysis, Cox's proportional hazard model), 7) 생존기간에 대한 위험인자들의 층화된 분석, 8) Kaplan-Meier 생존함수곡선 등을 통계학적으로 분석하였다.

III. 결 과

1. 임상적 반응변수에 대한 각 위험인자들의 단변량 분석(Univariate analysis)

총 87예의 환자 중 임상적 관해도를 측정할 수 있었던 75예이었고 임상적관해(clinical response)를 보인 예는 52예(69%)이고 보이지 않은 예는 23예(31%)이었다.

단변량 분석결과 연령($p=0.008$), 병기($p<0.0001$), 조직 분화도($p=0.001$), MT($p=0.001$), 복수의 존재 유무($p<0.0001$), 수술 후 잔존 종괴의 유무($p<0.0001$), 수술 전 CA 125($p=0.008$), 및 수술 전 CA 19-9 농도($p=0.048$) 등이 유의한 예후인자이었다(Table 2).

2. 조직학적 반응변수에 대한 각 위험인자들의 단변량 분석(Univariate analysis)

총 87예 중 이차추시개복술을 실시한 예는 32예이었고 이차추시개복술에서 조직학적으로 양성소견을 보인 경우는 10예(31%)이고, 음성소견을 보인

Table 2. Univariate Analysis of Prognostic factors for Clinical Response of Ovarian Cancer

Prognostic Factors		Clinical Response		p-value
		No	Yes	
Mean Age at diagnosis		53.5	42.8	0.899**
Parity	no	1	11	0.067
	one more	22	41	
FIGO stage	I or II	2	35	<0.0001**
	III or IV	21	17	
Histologic findings	Mucinous	17	33	0.376
	Other	6	19	
Grade	I or II	7	35	0.001**
	III or IV	16	15	
GST	Positive(+++, ++)	18	33	0.289
	Negative(-, +)	5	17	
MT	Positive(+++, ++)	8	3	0.001**
	Negative(-, -)	15	47	
P-GLY	Positive(+++, ++)	12	27	0.884
	Negative(-, -)	11	23	
Ascites	No	3	30	<0.0001**
	Yes	20	22	
Colon	No	17	45	0.183
	Yes	6	7	
Ipch	No	8	22	0.540
	Yes	15	30	
Residual Tumor	No	6	43	<0.0001**
	Yes	17	9	
Ca125	< 35 ml/unit	1	16	0.008**
	> 35 ml/unit	22	33	
Ca19-9	< 37 ml/unit	10	33	0.048**
	> 37 ml/unit	10	11	

경우는 22예(69%)이었다. 단변량 분석결과 병기($p=0.017$), 및 수술 후 복강내 항암제 투여 여부($p=0.017$)만이 유의한 예후인자이었다(Table 3).

3. 임상적 반응변수에 대한 각 위험인자들의 다변량 분석(Multivariate analysis)

다변량 분석결과 연령($p=0.0081$), 수술 후 잔존 종괴의 유무($p=0.0004$), 및 수술 전 CA 19-9 농도($p=0.0039$) 등이 유의한 예후인자이었다(Table 4).

Table 3. Univariate Analysis of Prognostic Factors for Second Look of Ovarian Cancer

Prognostic Factors		Second Look		p-value
		Pos.	Neg.	
Mean Age at diagnosis		48.3	44.3	0.899
Parity	no	2	5	0.863
	one more	8	17	
FIGO stage	I or II	1	12	0.017*
	III or IV	9	10	
Histologic findings	Mucinous	9	17	0.393
	Other	1	5	
Grade	I or II	6	14	0.844
	III or IV	4	8	
GST	Positive(+++, ++)	9	15	0.186
	Negative(-, -)	1	7	
MT	Positive(+++, ++)	1	3	0.773
	Negative(-, -)	9	19	
P-GLY	Positive(+++, ++)	6	11	0.599
	Negative(-, -)	4	11	
Ascites	No	3	11	0.290
	Yes	7	11	
Colon	No	7	18	0.454
	Yes	3	4	
Ipch	No	0	9	0.017*
	Yes	10	13	
Residual Tumor	No	6	15	0.652
	Yes	4	7	
Ca125	< 35 ml/unit	1	5	0.333
	> 35 ml/unit	9	15	
Ca19-9	< 37 ml/unit	6	11	0.778
	> 37 ml/unit	3	7	

4. 생존시간 반응변수에 대한 각 위험인자들의 단변량 분석(Univariate analysis)

단변량 분석결과 연령($p=0.0008$), 병기($p=0.0002$), 조직 분화도($p=0.0020$), MT($p=0.0024$), 복수의 존재 유무($p=0.0032$), 수술 후 잔존 종괴의 유무($p=0.0001$), 수술 전 CA 125($p=0.0592$) 등이 유의한 예후인자이었다(Table 5).

5. 생존시간 반응변수에 대한 각 위험인자들의 다

변량 분석(Multivariate analysis: Cox regression model)

다변량 분석 결과 연령($p=0.0097$), 병기($p=0.0013$), 조직 분화도($p=0.0220$), 조직학적 형태(점액성 또는 비 점액성)($p=0.0001$), 및 수술 후 잔존 종괴의 유무($p=0.0348$) 등이 유의한 예후인자이었다(Table 6).

6. 생존시간 반응변수에 대한 각 위험인자들의 암기로 총화된 다변량 분석(Cox regression model fitting stratified by stage)

조기암(I기 및 II기)에서는 악제내성의 지표인 MT의 유무가 중요한 인자($p=0.0362$)이었으며, 말기암(III기 및 IV기)인 경우에는 조직형태($p=0.0001$)가 가장 중요한 위험인자이었다(Table 7).

7. MT 유무에 따른 log 생존시간

MT 유무에 따른 생존곡선은 Fig. 1과 같았다.

IV. 고 찰

난소암은 사망률이 가장 높은 부인암으로서 여성에서 암으로 인한 사망 원인 중 네 번째로 많은 암으로 보고되고 있다.¹³⁾ 진행된 난소암의 치료 원칙은 수술요법으로 암적출술과 Platinum 및 Cyclophosphamide를 포함한 항암화학요법이 주종을 이루고 있다.¹⁴⁾ 난소암은 항암제 특히 Cisplatin에 매우 반응이 좋은 암 중의 하나로서 Cisplatin 기초 항암요법에 대한 임상적 관해도는 약 60-70%에 달한다.^{14,15)} 나머지 30-40%는 항암화학요법에 반응을 하지 않는 것으로 알려져 있으며 이는 항암제에 대한 내성, 특히 내인성 내성 때문으로 생각된다.⁶⁾

난소암의 예후인자로는 임상병리학적 예후인자로는 FIGO 병기, 조직학적 분화도, 환자의 연령, 조직학적 유형, 수술 후 잔류종양 크기, Cisplatin 기초 복합항암제의 치료 유무 등을 들 수 있으며,¹⁶⁾ 생물학적 예후인자로는 암유전인자, 항암 유전인자, 핵산량, 그 밖에 성장인자 등이 거론되고 있다.¹⁷⁾ 그러나 같은 예후인자를 가진 환자들 사이에서도 항암제에 대한 반응도가 각각 다르다는 것은 주지의 사실이다. 이렇게 항암제에 대한 반응이 각각 다른 이유는 여러 가지가 있겠지만 그 중에 중요한 인자

Table 4. Multivariate Analysis of Prognostic Factors for the Clinical response Using Logistic Regression Model

Prognostic Factors	Categories	β -coeff.	S.E.(β)	Wald χ^2	P-value	Risk Ratio
AGE	Continuous	0.114	0.043	7.014	0.0081*	1.121
RESID	Yes	3.680	1.037	12.597	0.0004**	39.646
	No					
Ca19-9	< 37ml/unit	3.231	1.119	8.346	0.0039**	25.313
	> 37ml/unit					

Table 5. Univariate Analysis of Proportional Hazards Model for the Survival Duration with Prognostic Factors of Ovarian Cancer

Prognostic Factors	Categories	β -coeff.	S.E.(β)	Wald χ^2	P-value	Risk Ratio
Age	Continuous	0.059	0.018	11.248	0.0008**	1.061
Parity	No	1.686	1.022	2.721	0.0990*	5.397
	One or more					
FIGO Stage	III or IV	2.341	0.619	14.303	0.0002**	10.387
	I or II					
Histologic findings	Mucinous	-0.113	0.449	0.064	0.8008	0.893
	Non-Mucinous					
Grade	III or IV	1.405	0.454	9.572	0.0020*	4.076
	I or II					
GST	+++ or ++	0.193	0.475	0.166	0.6837	1.213
	+ or -					
MT	+++ or ++	1.346	0.443	9.239	0.0024**	3.841
	+ or -					
P-GLY	+++ or ++	-0.431	0.421	1.049	0.3058	0.650
	+ or -					
Ascites	Yes	1.618	0.548	8.706	0.0032**	5.045
	No					
Colon	Yes	0.622	0.474	1.720	0.1897	1.863
	No					
Ipch	Yes	0.124	0.414	0.090	0.7640	1.132
	No					
Residual Tumor	Yes	2.216	0.477	21.592	0.0001**	9.172
	No					
Ca 125	> 35ml/unit	1.395	0.739	3.561	0.0592*	4.035
	< 35ml/unit					
Ca 19-9	> 37ml/unit	0.738	0.460	2.571	0.1086	2.091
	< 37ml/unit					

Table 6. Multivariate Analysis of Prognostic Factors for the Log Survival Times

Prognostic Factors	Categories	β -coeff.	S.E. (β)	Wald χ^2	P-value	Risk Ratio
AGE	Continuous	0.050	0.019	6.691	0.0097	1.051
FIGO Sage	III or IV I or II	3.232	1.005	10.352	0.0013	25.388
GRADE	III or IV I or II	1.291	0.564	5.249	0.0220	3.637
HISTO	Mucinous Others	2.980	0.728	16.765	0.0001	19.695
RESID	Yes No	1.253	0.594	4.454	0.348	3.499

Table 7. Stepwise Cox Regression model fitting including MT stratified by stage

Variable	DF	Parameter estimate	Standard error	Wald Shi-square	Pr> Chi-squar	Risk ratio
Early stage MT	1	3.003177	1.43339	4.38965	0.0362	20.149
Advanced stage Histo	1	3.779807	0.90858	17.30673	0.0001	43.808

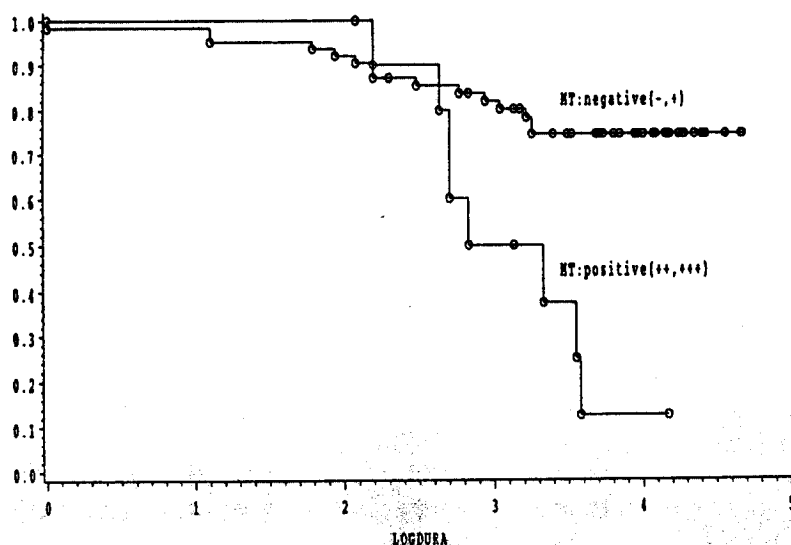


Fig. 1. Log Survival Time according to MT(+) or MT(-)

는 항암제 내성을 유발하는 요소가 있다는 것이다.

항암제 내성을 일으키는 요소는 복합적이며 여러 가지 인자가 관여한다. 최근에 항암제 내성을 유발하는 여러 요소가 밝혀진 바 이들 요소들과 작용기전을 1) P-glycoprotein의 과발현, 2) Topoisomerase II의 변형 또는 감소(암세포 DNA의 이중결합

구조 파괴의 감소), 3) DNA repair계의 활성화 및 4) 해독효소 또는 해독단백 즉 Glutathione-S-Transperase(GST- π) 또는 metallothionein의 증가 등이 알려져 왔다.¹⁸⁻²³⁾

이러한 약제의 내성을 일으키는 기전은 약제의 종류에 따라 다르다. P-glycoprotein의 과발현은

Doxorubicin에 대한 내성을 나타내며 GST- π 의 증가는 Cis-platin, Doxorubicin, alkylating agent에 대한 내성을 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁻²³⁾ 또한 MT는 여러 학자들에 의하여 Cis-platin에 대한 내성에 중요한 역할을 함이 연구되었다.¹⁰⁾

본 연구에서의 임상적 관해도는 69%로서 다른 저자들의 약 2/3의 보고와 비슷하였다. 임상적 관해도에 대한 각 위험인자들의 단변량분석, 조직학적 관해도에 대한 단변량 분석 및 생존기간을 반응변수로한 단변량 분석은 서로 비슷한 결과로 위험인자들은 연령($p=0.0008$), 병기($p=0.0002$), 조직 분화도($p=0.0020$), MT($p=0.0024$), 복수의 존재 유무($p=0.0032$), 수술 후 잔존 종괴의 유무($p=0.0001$), 수술 전 CA 125($p=0.0592$) 등이 유의한 예후인자이었다. 그러나 생존기간에 대한 콕스 분석법에 의한 다변량 분석결과 연령($p=0.0097$), 병기($p=0.0013$), 조직 분화도($p=0.0220$), 조직학적 형태(점액성 또는 비점액성)($p=0.0001$), 및 수술 후 잔존 종괴의 유무($p=0.0348$) 등이 유의한 예후인자이었다.

다변량 분석에서는 단변량 분석에서 유의하였던 MT, 복수의 존재유무, 및 수술 전 CA 125 항원의 농도 등의 독립변수는 없어지고 새롭게 조직학적 형태가 등장하게 되었다. 이는 다른 인자에 의하여 종속변수로 작용하던 조직학적 형태가 다른 인자들보다 다변량 분석에서는 중요하게 작용함을 뜻하며 아마도 우리나라 현실로 다른 나라에 비하여 점액성 난소암이 많은 까닭에 일어나는 현상이 아닌가 생각된다. 또한 항암제 내성에 관계되는 MT의 소실은 이러한 인자보다는 병기나 조직분화도 같은 임상적 변수가 상대적으로 더 강한 위험인자임을 뜻하는 것으로 생각된다.

그러므로 매우 중요하다고 생각되고 실제적으로 다변량분석에서 상대적 위험도가 매우 높은 병기에 따라 환자군을 2군으로 즉 조기암 및 말기암으로 대별하고 재차 다변량 분석을 실시하였다. 이를 생존기간에 대한 각 위험인자들의 병기로 총화된 다변량 분석이라고 하며 이 결과는 조기암에서는 MT($p=0.0362$, 위험도 20.149)가 유의한 위험인자인 반면 말기암에서는 조직형태(즉 비점액성 또는 점액성) ($p=0.0001$, 위험도 43.808)가 가장 중요한 변수이었다.

따라서 MT는 난소암에서 주로 실시하는 항암화

학요법 중의 하나인 Cisplatin 기초항암요법제인 PAC(cisplatin, adriamycin, cytoxan) 등의 Cisplatin, Doxorubicin 및 cytoxan에 대한 내성의 지표가 될 수 있고 임상적으로 매우 쉽게 면역조직화학법에 의하여 측정 가능하므로 조기 난소암 환자의 예후를 측정하는 매우 중요한 방법이 될 수 있다.

이러한 연구 결과는 난소암은 MT 양성인 군에서 MT 음성인군에 비하여 더 높은 항암제 내성을 보이며 이는 MT가 PAC 복합항암화학요법을 임상적으로 암세포 자체에서 해독함을 암시하고 있다. MT 음성인 군에서도 항암제에 대한 내성을 보이는 경우가 간혹 있는데 이는 난소암의 항암제 내성에 다른 여러 기전이 작용함을 시사하고 있다.

그러므로 조기암 환자에서 항암제 치료를 하는 경우에는 항암제 내성에 대한 지표를 검색하는 것이 중요하며, 말기암인 경우에는 조직학적 형태 및 분화도가 다른 인자에 비하여 매우 중요한 변수가 될 수 있다. 이러한 연구 결과는 국내에서 실시한 최초의 난소암에 대한 다변량 분석결과로서 앞으로 우리나라 난소암 환자의 치료의 개인화를 위한 예후인자들의 분석에 매우 중요한 자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

그러나 본 연구의 난소암 예는 87예로서 난소암의 통계학적 분석이 의의가 있는지 여부가 논란의 대상이 될 수 있으며, 약제의 내성인자로 다른인자 즉 topoisomerase I 또는 II, 항암제의 내성을 감소시키는 약제의 투여(예, cyclosporin, verapamil 등), 생물학적 예후인자인 암유전인자, 항암유전인자, 특히 암세포의 침윤 및 전이에 필요한 효소 또는 유전인자들도 아울러 연구하여 임상적 변수뿐만 아니라 중요하다고 생각되는 생물학적 예후인자를 독립변수로 하여 더 많은 예의 연구가 필요하다. 특히 우리나라에서의 난소암의 특성과 종족간의 차이에 따른 환자 개개인의 예후점수제(Predictive index)의 도입으로 환자의 치료 개인화를 극대화시켜 환자가 난소암으로부터 해방 될 수 있게끔 여러 가지 연구를 시도하여야 한다고 본다.

V. 결 론

1985년 1월 초부터 1993년 12월 말까지 한양대학

병원 산부인과에 입원하여 치료받았으며 추적이가 능하였던 87명의 상피성 난소암 환자를 대상으로 예후인자로 생각되는 1) 임상적 변수인 연령, 분만 횟수, 암기, 조직학적형태, 조직분화도, 복수의 존재 유무, 수술시 복강내 항암제 투여유무, 수술 후 잔존 종괴, 수술 전 CA 125 항원의 농도 등과 2) 항암제 내성의 변수로 glutathione S-transferase- π (GST- π), p-glycoprotein(p-gly), 및 metallothionein (MT) 등의 발현유무를 독립변수로 하여 콕스 비례 위험 모형(Cox Proportional hazard model)으로 생존 기간에 대한 예후인자 들의 다변량 분석(multivariable analysis)을 시도하였다.

약제의 내성을 나타내는 변수들의 측정은 면역조직 화학검사법을 이용하였다.

1) 생존기간에 대한 각 예후인자들의 단변량 분석(univariable analysis)에서는 연령($P=0.0008$), 암기($P=0.0002$), 조직분화도($P=0.0020$), 복수 유무($P=0.0032$), 잔존 종괴 유무($p=0.0001$), 및 CA 125 항원의 농도($P=0.0592$)가 유의 있었으며 약제내성의 지표로는 metallothionein의 발현 유무($P=0.0024$)가 통계학적으로 의의가 있었다.

2) 생존기간에 대한 각 예후인자들의 다변량 분석(multivariable analysis)에서는 연령($P=0.0097$, 위험도: 1.051), 암기($P=0.0013$, 위험도: 25.388), 조직분화도($P=0.0220$, 위험도: 3.637), 조직학적형태($P=0.0001$, 위험도: 19.695), 잔존 종괴 크기($p=0.0348$, 위험도: 3.499), 등으로 나타났다.

3) 생존기간에 대한 각 예후인자들의 암기로 층화된 다변량 분석(Cox regression model fitting stratified by stage)에서는 조기암(I기 및 II기)에서는 약제내성의 지표인 metallothionein의 유무가 중요한 변수이었으며 ($P=0.0362$, 위험도: 20.149), 말기암(III기 및 IV기)인 경우에는 조직형태(즉 비점액성 또는 점액성)가 가장 중요한 인자($P=0.0001$, 위험도: 43.808)이었다.

그러므로 본 연구에서는 다변량 분석에서의 암기 및 조직학적 형태가 매우 중요한 예후 인자이었으며 암기로 층화된 다변량 분석에서는 조기암인 경우에는 metallothionein의 발현 유무가, 말기암인 경우에는 조직형태, 잔존 종괴의 유무가 중요한 예후 인자로 사료되었다. 그러나 향후 더 많은 환자의 추적 및 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다.

- References -

1. Jones HW : Epithelial ovarian cancer : In Novak's textbook of gynecology 11th eds, Williams & Wilkins Co., Baltimore 1988, pp.792.
2. Manfred V, Michael K, Jurgen M, Thomas E : Expression of resistance factors(p-glycoprotein, glutathione S-transferase- π , topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas. Cancer 1993;71:3981-3987.
3. van der Zee AGJ, van Ommen B, Meijer C, Hollema H, van Bladeren PJ, de Vries EGE : Glutathione 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;66:930-936.
4. Jakoby WB : The glutathione S-transferase : A group of multifunctional detoxification proteins. Adv Enzymol 1978;46:383-414.
5. Mannervik B : The isoenzymes of glutathione transferase. Adv Enzymol 1985;57:357-417.
6. Hamada SI, Kamada M, Furumoto H, Toshihiro A : Expression of Glutathione S-transferase- π in human ovarian cancer as an indicator of resistance to chemotherapy. Gynecol Oncol 1994;52:313-319.
7. Kodate C, Fukushi A, Narita T, Kudo H, Soma Y, Sato K : Human placental form of glutathione S-transferase as a new immunohistochemical marker for human colonic carcinoma. Jpn J Cancer Res (Gann) 1986;77:226-229.
8. Kuzmich S, Vanderveer VA, Walsh ES, Lacrete FP, Tew KD : Increased levels of glutathione S-transferase π transcript as a mechanism of resistance to ethacrynic acid. Biochem J 1992; 281:219-224.
9. Volm M, Kastel M, Mattern J, Efferth T : 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;71:3981-3987.
10. Chin J, Banerjee D, Hadhim SA, Kontozoglou TE,

- and Chauvin PJ : Metallothionein in testicular germ cell tumors and drug resistance: clinical correlation. *Cancer* 1993;72:3029-3035.
11. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Staging announcement : FIGO Cancer Committee, *Gynecol Oncol* 1986;25:383-385.
12. Terrier P, Townsend AJ, Coindre JM, Triche TJ, Cowan KH : An immunohistochemical study of pi class glutathion S-transferase expression in normal human tissue, *Am J Pathol* 1990;37:845-853.
13. Piver MS, Baker TR, Sandeck AM : Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Semin oncol*, 1991;18:177.
14. Ozols RF, Young RC : Chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1984;11:251-263.
15. Gurney H, Crowther D, Anderson H, Murphy D, Prendiville J, Buckley CH, Tindall VR : Five year follow-up and dose delivery analysis of cisplatin, iproplatin or carboplatin in combination with cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 1990;1:427-433.
16. Baak JPA, Schipper NW, Wise-Brekkelmans ECM, Ceelen TH, Bosman FT, Van Geuns H, Wils J : The Prognostic value of morphometric features and cellular DNA content in cisplatin treated late ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 1988;57:503.
17. 김경태 : 난소암의 예후인자들. *대한부인종양물포스코회지* 1994;4:114-121.
18. Perez RP, Hamilton TC, and Ozols RF : Chemotherapy resistance in ovarian cancer. in *Ovarian Cancer* ed. Rubin SC, and Sutton GP. McGraw-Hill, Inc NY 1993:39-62.
19. Andrews PA, Howell SB : Cellular pharmacology of cisplatin ; perspectives on mechanisms of acquired resistance. *Cancer Cells* 1990;2:35.
20. Batist G, Tulpule A, Cowan KH : Overexpression of a novel anionic glutathione transferase in multidrug-resistant human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1986;261:1544-9.
21. Cowan KH, Batist G, Tulpule A, Myers CE : Similar biochemical changes associated with multidrug resistance in human breast cancer cells and carcinogen-induced resistance to xenobiotics in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:9328-32.
22. Deffie AM, Batra JK, Goldenberg GK : Direct correlation between DNA topoisomerase II activity and cytotoxicity in adriamycin-sensitive and resistant P388 leukemia cell lines. *Cancer Res* 1989; 49:58-62.
23. Ling V, Kartner N, Sudo T : Multidrug-resistance phenotype in Chinese hamster ovary cells. *Cancer Treat Rep* 1993;67:869-874.