

자궁경부암 환자에서 MRI와 microarray 검사법의 골반 림프절 전이 예측 정확도 비교

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과¹, 영상의학과²

김태중¹ · 차현화¹ · 최정주¹ · 김우영¹ · 최철훈¹ · 이정원¹ · 배덕수¹ · 박병관² · 김병기¹

목적 : 자궁경부암에서 microarray 법을 이용하여 골반 림프절 전이 예측이 가능한지 조사하고, 이 검사법을 기존의 자기공명영상술(MRI)과 비교하는 것이다.

연구 방법 : 근치적 자궁적출술 및 골반 림프절 절제술을 시행받은 43명의 환자들을 대상으로, Macrogen사의 10K oligonucleotide 유전자 chip 검사를 시행하였다. 연구대상자들을 31예의 training set과 12예의 test set으로 무작위 구분하여, 골반 림프절 전이 예측 모델을 통계기법을 이용하여 고안하였다. 또한, 특별히 고안한 판정기준을 적용하여 MRI 검사법의 림프절 전이를 판정하고, 두 검사법을 비교하였으며, 두 검사법을 병합한 새로운 접근방식을 고안하였다.

결과 : Microarray의 림프절 예측 정확도는 83%, MRI는 69%의 정확도를 나타내어, 두 검사법 간에는 통계적 차이를 보이지 않았다. 또한, 두 검사법을 병합한 새로운 모델은 74%의 정확도를 나타내었으나, MRI 단독과 비교하여 통계적 의미는 없었다.

결론 : 자궁경부암에서 DNA microarray 법은 단독 또는 MRI와 병합하여 골반 림프절 전이를 예측할 수 있으며, 예측 타당도는 MRI와 차이를 보이지 않았다.

중심단어 : 자궁경부암, 자기공명영상술, 림프절, 유전자 칩

서 론

자궁경부암은 전세계적으로 여성에서 발생하는 암 중 두 번째로 흔한 암으로, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)의 권고안에 따라 임상적으로 병기가 결정되는 유일한 부인과적 악성 종양이다.¹ 본 질환에서 골반 림프절(LN) 전이는 근치적 수술 후의 가장 중요한 예후 인자로 알려져 있으나, 임상적 병기에는 LN 전이 여부가 포함되지 않는 문제점이 있다.^{2,3} 이러한 문제점을 보완하기 위해 LN 전이를 치료 전에 알아내기 위한 많은 연구가 있어 왔지만, 이는 주로 magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography

(CT), 또는 positron emission tomography (PET)과 같은 영상의학검사에 국한되어 있다. 이러한 영상의학검사는 그 유용성에도 불구하고, 작은 LN 전이를 발견하지 못하는 한계가 있으며, 전이 양성 판정 기준에 따라 연구자마다 LN 전이 진단의 타당도에 있어 서로 상이한 결과를 보여왔다.⁴⁻⁸

그동안 자궁경부암의 생물학적 특성에 관한 분자유전학 연구는 활발이 이루어져 온 반면에, LN 전이에 중점을 둔 분자기전 연구는 드물었으며, LN 전이 이전에 관하여 밝혀진 바는 거의 없는 실정이다. 자궁경부암의 골반 LN 전이에는 focal adhesion kinase의 발현 저하,⁹ 자멸 유도(proapoptotic) 단백질인 Apaf-1의 down-regulation이 관련되어 있다고 알려져 있으며,¹⁰ cyclooxygenase-2¹¹ 및 RCAS1¹²의 과발현이 골반 LN 전이와 연관성이 있다고 보고되었다. 또한 중앙주변 림프혈관밀도 및 VEGF-C 발현의 증가가 LN 전이와 관련된다는 보고도 있었다.¹³

DNA microarray는 동시에 많은 수의 유전자 발현을 분석하여, 암과 정상 조직, 또는 암 조직간의 유전자 발

논문접수일 : 2007년 4월 30일 채택일 : 2007년 5월 18일
교신저자 : 김병기, 135-710 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과
전화 : 02) 3410-3513 · 전송 : 02) 3410-0630

E-mail : bgkim@smc.samsung.com

본 연구는 삼성생명과학연구소(SBRI)의 연구비 지원으로 시행됨 (#SBRI C-A5-303-1).

현 양상의 차이를 알아내는 유용한 방법이다.^{14,15} 이 기법을 통하여 원발 암 조직에서 전이 유무에 따라 다르게 발현되는 백여 개의 유전자가 보고되었으며 원발 암 조직과 전이 암 조직에서 공통으로 발현되는 17개의 유전자가 확인되었다.¹⁶ 이와 같은 DNA microarray의 유용성을 이용하여, 자궁경부암에서 원발 암 조직의 유전자 발현 양상을 분석하여 LN 전이를 예측할 수 있으리라 기대할 수 있으며, LN 전이에 따라 발현 차이를 보이는 유전자들을 발견하여 LN 전이 관련 분자 기전을 연구하는 기초로 삼을 수 있을 것이다.

본 연구의 목적은 DNA microarray를 이용하여 자궁경부암 조직의 유전자 발현 양상이 골반 LN 전이를 예측할 수 있는지를 알아보고, 이를 임상적으로 널리 이용되는 MRI 검사법의 골반 LN 전이 예측도와 비교 분석하여, 본 질환에서 LN 전이에 관한 microarray의 임상적 가치를 살펴보는 것이다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2002년 1월부터 2003년 10월까지 본원 산부인과에서 원발성 자궁경부암으로 근치적 자궁적출술 및 골반림프절 절제술을 시행 받은 43예를 연구 대상으로 삼았다. 43예 중 16예는 수술 후 병리조직검사서 골반 LN 전이가 확인되어 N+군으로 분류되었으며, 나머지 27예는

LN 전이가 없어 N-군으로 분류되었다. 본 연구는 병원 윤리위원회의 규정에 따라 시행되었다.

수술 시 채취한 경부암 조직은 병리학 전문의가 즉각적으로 조사하여, 피사가 없는 암 조직의 가장자리 부위에서 2-3개의 조직을 확보하여 즉시 -80°C에서 냉동 보관하였다. 그 중 경부암 세포가 약 70% (범위 50-90%)를 차지하는 조직을 선택하여 TRIZOL 방식(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)으로 RNA를 추출하였다. N+ 및 N- 두 군 간에 암세포가 차지하는 비율에 의미 있는 차이는 없었다.

2. DNA microarray

각 조직으로부터 추출된 약 5-10µg의 RNA를 oligonucleotide microarray 사용하여 분석하였다. 본 연구에서 사용된 Macrogen사의 Oligo Human 10K Microarrays는 50-mer oligonucleotide probe로 구성되어 10,416개의 인간유전자를 알아 보는 것으로, 이 중 8,032개는 유전자가 알려진 것이고, 2,076개는 expressed sequence tags (ESTs)이다.¹⁷

3. Supervised classification

Microarray 사진은 Imagen ver. 5.5 software (BioDiscovery, El Segundo, CA)를 사용하여 분석하였으며, lowess 방식으로 normalization하였다. N- 및 N+군 간에 유전자 발현 양상이 구별될 수 있는지 확인하기 위해

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	Training set (n=31)		Test set (n=12)		Total (n=43)		p-value
	N-	N+	N-	N+	N-	N+	
No. of patients	20	11	7	5	27	16	
Age (range)	52 (35-75)	50 (29-70)	56 (41-67)	52 (40-67)	52 (35-75)	51 (29-70)	0.25
FIGO stage							0.021
IB1	13	2	4	2	17	4	
IB2	3	4	2	1	5	5	
IIA	3	4	1	1	4	5	
IIB	1	1	0	1	1	2	
No. of LNs (range)	19.5 (9-34)	19 (11-26)	17 (9-28)	19 (8-22)	19 (9-34)	19 (8-26)	0.99
No. of metastatic LNs (range)	0	2 (1-13)	0	3 (1-9)	0	2 (2-13)	

FIGO; International Federation of Gynecology and Obstetrics

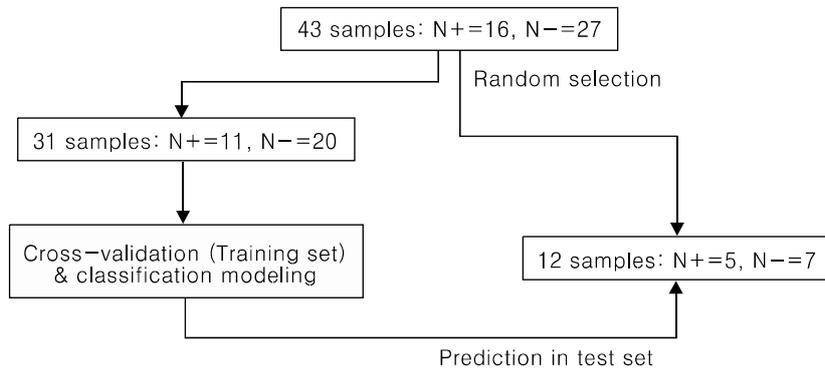


Fig. 1. Prediction flow of LN metastasis. Gene select and construct model using 31 training samples, measures model performance for test set (12 patients).

supervised hierarchical clustering를 시행하였으며, permutation test를 통해 발현에 차이를 보이는 유전자를 선택하였다. p-value 보정을 위하여 Westfall-Young method를 시행하였다.¹⁸ LN 전이 예측 모델은 10-fold cross-validation을 이용하여 support vector machine 방식으로 제작되었다. 예측 모델 제작을 위하여 43예를 무작위로 나누어, 31예의 training set와 12예의 test set을 설정하였다 (Fig. 1). Training set에서 LN 전이를 구별할 수 있는 예측 모델을 제작하였으며, 이 모델의 예측 타당도를 독립적인 test set에 적용하였다.

4. MRI의 골반 LN 전이 예측

1예를 제외한 42명의 환자들은 수술 전에 복부 및 골반 MRI (General Electric Medical System, Milwaukee, WI) 검사를 받았다. 한 명의 영상의학과 전문의가 LN의 병리 검사결과를 모르는 상태에서, 연구 대상 환자들의 MRI 사진을 판독, 골반 LN 전이 유무를 평가하였다. 이때 사용한 골반 LN 전이 판독 기준은 다음과 같았다.

- 1) definitive positive: short axis dimension ≥ 1 cm;
 - 2) probable positive: $0.5 \text{ cm} \leq \text{short axis dimension} < 1 \text{ cm}$ and long axis dimension $\geq 1 \text{ cm}$;
 - 3) possible positive: $0.5 \text{ cm} \leq \text{short axis dimension} < 1 \text{ cm}$ and $0.5 \text{ cm} \leq \text{long axis dimension} < 1 \text{ cm}$;
 - 4) probable negative: short axis dimension $< 0.5 \text{ cm}$;
 - 5) definitive negative: unmeasurable short or long axis dimension.
- 위의 분류 기준 중 1), 2), 3)에 해당하는 경우 골반 LN 전이 양성으로 판정하였다.

5. 골반 LN 전이 판정에 있어 MRI와 microarray의 병합
본 연구자들은 작은 LN 전이를 놓치는 MRI의 단점을 극복하고, 이러한 상황에서 microarray의 임상적 가치를

알아보고자 MRI와 microarray를 병합한 새로운 예측 모델을 고안하였다. 만약 MRI에서 LN 전이 양성(mN+)으로 판독되면, microarray 결과에 상관없이 환자는 LN 전이 양성(nN+)으로 분류된다. 반면에, MRI에서 LN 전이 음성(mN-)으로 판독되면, microarray 예측 결과에 따라서 환자는 LN 전이 양성 혹은 음성으로 분류된다. 이와 같이 고안된 새로운 모델의 LN 전이 예측 정확도를 MRI의 정확도와 비교해 보았다.

6. 통계적 분석

통계적 분석에는 SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)이 사용되었다. N-와 N+군 간의 평균값 비교를 위하여, 연속 변수는 t-test, 범주형 변수는 chi-square test를 하였다. Microarray와 MRI 간의 예측 정확도 비교를 위하여 McNemar test를 적용하였다. 모든 분석에 있어 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적 의미가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상병리학적 특성

연구 대상자들의 임상병리학적 특성을 Table 1에 제시하였다. 수술 시 환자 일인당 평균 19 (범위 8-34)개의 LN가 적출되어, 전체 연구 대상에서 총 816개의 LN가 조사되었고, 이 중 54개가 병리조직검사서 전이성 LN로 판정되었다. N-와 N+군 간에 FIGO 임상적 병기가 유의한 차이를 보여서, microarray 결과가 LN 전이를 예측하는데, FIGO 병기가 어떠한 영향을 미치는지 확인하기 위하여, 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 microarray 결과($p=0.006$)가 FIGO 병기($p=0.234$)보다 강력하게 LN 전이를 예측함을 확인하였다.

Table 2. Differentially expressed 156 genes from DNA microarray (127 known genes and 29 ESTs, $p < 0.01$)

No.	Gene	Symbol	No.	Gene	Symbol	No.	Gene	Symbol
1	NM_020299	AKR1B10	53	NM_005329	HAS3	105	AF065241	TXN
2	NM_002072	GNAQ	54	NM_006837	COPS5	106	NM_002171	IFNA10
3	NM_004587	RRBP1	55	NM_000428	LTBP2	107	AY037114	null
4	NM_012070	ATRN	56	NM_022141	PARVG	108	XM_047451	null
5	NM_007059	KPTN	57	NM_004158	PSPN	109	NM_016045	C20orf45
6	NM_002811	PSMD7	58	NM_020309	SLC17A7	110	NM_013308	GPR171
7	NM_003300	TRAF3	59	NM_002112	HDC	111	NM_005813	PRKD3
8	NM_000619	IFNG	60	NM_030380	GLI2	112	NM_004285	H6PD
9	NM_003096	SNRPG	61	NM_003374	VDAC1	113	NM_004723	ARHGEF2
10	NM_015882	null	62	NM_003329	TXN	114	AF044953	NDUFA8
11	XM_013075	null	63	NM_013385	PSCD4	115	AB023493	APLN
12	NM_012138	AATF	64	NM_004618	TOP3A	116	AF124728	ACIN1
13	NM_021642	FCGR2A	65	NM_005127	CLECSF2	117	AB023153	ICK
14	NM_016178	OAZ3	66	NM_001975	ENO2	118	S66901	POU2F1
15	NM_006270	RRAS	67	NM_000497	CYP11B1	119	XM_039938	null
16	NM_013351	TBX21	68	NM_014357	LCE2B	120	AF220023	TRIM4
17	NM_000752	null	69	NM_001252	TNFSF7	121	AB038979	null
18	NM_018048	null	70	NM_020527	null	122	NM_013974	DDAH2
19	NM_003726	SCAP1	71	NM_004763	ITGB1BP1	123	AL135749	null
20	NM_012397	SERPINB13	72	NM_001721	BMX	124	control	null
21	M34065	CDC25C	73	NM_000606	C8G	125	AF175325	null
22	NM_005078	TLE3	74	NM_000065	C6	126	X61971	PSMB6
23	NM_006390	IPO8	75	NM_004226	STK17B	127	S74703	NFYC
24	AB048287	null	76	NM_018662	DISC1	128	U15687	ATP2B1
25	NM_004299	ABCB7	77	NM_000557	GDF5	129	XM_044481	null
26	NM_000671	ADH5	78	NM_005762	TRIM28	130	Z83799	null
27	NM_007259	VPS45A	79	NM_001917	DAO	131	AL137754	MATK
28	NM_003000	SDHB	80	NM_005986	SOX1	132	NM_020246	SLC12A9
29	NM_002585	PBX1	81	NM_005186	CAPN1	133	XM_032723	null
30	NM_030631	SLC25A21	82	NM_003662	PIR	134	XM_051474	null
31	NM_000455	STK11	83	control	null	135	NM_004091	E2F2
32	NM_005484	PARP2	84	NM_017436	A4GALT	136	XM_012766	null
33	NM_003746	DNCL1	85	NM_016440	VRK3	137	U97698	MUC6
34	NM_013402	FADS1	86	NM_013276	CARKL	138	NM_016058	null
35	NM_032645	RAPSN	87	NM_000698	ALOX5	139	AJ006851	ING1L
36	NM_002662	PLD1	88	AF017999	PTENP1	140	AF078164	null
37	NM_053274	GLMN	89	NM_021825	null	141	AF312028	PPP1R12C
38	NM_005423	TFF2	90	NM_001866	COX7B	142	AF321613	MRPS22
39	NM_015894	STMN3	91	NM_003276	TMPO	143	NM_004073	PLK3
40	NM_004843	IL27RA	92	NM_018699	PRDM5	144	AL050332	null
41	NM_006782	ZFPL1	93	ENSG00000122958	null	145	XM_032349	null
42	AF121908	PLA2G4B	94	NM_003372	VBP1	146	AB049640	MRPL13
43	NM_013400	REPIN1	95	NM_016391	HSPC111	147	XM_054622	null
44	NM_002953	RPS6KA1	96	AF079566	null	148	NM_018687	null
45	NM_005448	BMP15	97	U75295	null	149	XM_012254	null
46	NM_003850	SUCLA2	98	S62885	ACP1	150	AF049615	CXorf27
47	NM_000504	F10	99	NM_016027	LACTB2	151	AF121858	SNX8
48	NM_013981	NRG2	100	L19063	null	152	AL096814	null
49	AF127761	RBM8A	101	L43839	null	153	ENSG00000118335	null
50	NM_022909	CENPH	102	NM_014034	ASF1A	154	AF202635	ZA20D3
51	NM_004385	CSPG2	103	NM_001902	CTH	155	NM_018655	LENEP
52	NM_006886	ATP5E	104	ENSG00000048014	null	156	NM_004365	CETN3

2. Microarray에서 나타난 유전자 발현 양상 및 예측 모델

LN 전이와 관련하여 microarray 검사 결과 통계적 차이를 보이는 유전자는 모두 156개이다($p < 0.01$, Table 2). 이들 유전자와 support vector machine을 이용하여, LN 예측 모델을 만들어, 12명의 test set에 적용한 결과, microarray의 LN 예측도는 민감도 60%, 특이도 100%, 정확도 83%를 나타내었다(Fig. 2).

3. MRI의 LN 전이 예측도 및 microarray와의 비교

MRI는 LN 전이를 지닌 15예 중 10예를 정확하게 예측하였다. 또한, 8예를 위양성으로 예측하여, 결국 70%의 특이도를 나타내었다. MRI에서 LN 전이 양성으로 판정 받은 18예를 판독 기준에 따라 세분해 보면, 10예는 1), 2)에 속했으며, 8예는 3)에 해당되었다(Fig. 3). MRI의

예측 정확도는 69% (29/42)이고, microarray의 정확도는 77% (33/43)였다. 두 검사법의 차이를 검정하기 위하여, MRI 검사를 받지 않은 한 예를 제외하고, 분석을 한 결과 통계적 차이는 보이지 않았다(Fig. 3).

4. MRI와 microarray의 병합 예측 모델

MRI에서 LN 전이 음성으로 판정 받은 환자들만을 대상으로, microarray의 LN 전이 예측도를 확인해 보니, 민감도, 특이도 및 정확도가 각각 80%, 90% 및 88%로 조사되었다(Fig. 4). 이러한 수치에 근거하여, 우리가 고안해 낸 새로운 병합 예측 모델은 민감도 93%, 특이도 63%와 정확도 74%를 나타내었다. 하지만, 병합 모델의 예측도는 MRI 단독과 비교하여 통계적 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 4).

A				B			
	pN-	pN+	Total		pN-	pN+	Total
cN-	16	4	20		7	2	9
cN+	4	7	11		0	3	3
Total	20	11	31		7	5	12

Sensitivity: 63.6%
Specificity: 80.0%
PPV: 63.6%
NPV: 80.0%
Accuracy: 74.2%

Sensitivity: 60.0%
Specificity: 100%
PPV: 100%
NPV: 77.8%
Accuracy: 83.3%

cN-; N- by a classifier, cN+; N+ by a classifier, pN-; N- by pathologic evaluation, pN+; N+ by pathologic evaluation

Fig. 2. Performance of "LN metastasis prediction model" using 156 Genes. (A) represented the validity of a classifier from 31 training set and (B) showed from 12 test set.

A					B				
	pN-	pN+	Total		pN-	pN+	Total		
mN-	19	5	24		cN-	23	6	29	
mN+	8	10	18		cN+	4	10	14	
Total	27	15	42		Total	27	16	43	

Sensitivity: 66.7%
Specificity: 70.4%
PPV: 55.6%
NPV: 79.2%
Accuracy: 69.0%

Sensitivity: 62.5%
Specificity: 85.2%
PPV: 71.4%
NPV: 79.3%
Accuracy: 76.7%

C				
		pN-	pN+	Total
mN-	cN-	17	1	24
	cN+	2	4	
mN+	cN-	6	4	18
	cN+	2	6	
Total		27	15	42*

p value
Sensitivity: 1.000
Specificity: 0.289
Accuracy: 0.454

cN-; N- by a classifier, cN+; N+ by a classifier, pN-; N- by pathologic evaluation, pN+; N+ by pathologic evaluation
*One patient with cN- and pN+ was exclude for comparison analysis because of not taking MRI scan

Fig. 3. Performance of pelvis MRI and a classifier on the prediction of LN metastasis. (A) showed the validity of pelvis MRI and (B) showed a classifier. (C) represented the rearranged date from 42 patients who took both pelvis MRI and microarray test for comparison. There is no significant difference between two prediction models.

A				B				
	pN-	pN+	Total		pN-	pN+	Total	
cN-	17	1	18	Sensitivity: 80.0%	cN-	6	4	10
cN+	2	4	6	Specificity: 89.5%	cN+	2	6	8
Total	19	5	24	PPV: 66.7%	Total	8	10	18
				NPV: 94.4%				Sensitivity: 60.0%
				Accuracy: 87.5%				Specificity: 75.0%
								PPV: 75.0%
								NPV: 60.0%
								Accuracy: 66.7%

C			
	pN-	pN+	Total
nN-	17	1	18
nN+	10	14	24
Total	27	15	42

cN-; N- by a classifier, cN+; N+ by a classifier, pN-; N- by pathologic evaluation, pN+; N+ by pathologic evaluation, nN-; nN- and cN-, nN+; mN- cN+, or mN+

Fig. 4. LN prediction by “new model” combining pelvis MRI and microarray. (A) showed the prediction validity of microarray in the mN- patients. (B) showed that in the mN+. (C) represented the performance of “new model”.

고찰

자궁경부암에서 microarray를 이용하여 정상 경부 조직과 경부암 조직 간에 발현 차이가 있는 유전자를 발견해 낸 몇몇 보고가 있었지만,¹⁹⁻²³ 경부암 조직의 유전자 발현 양상을 분석하여 LN 전이를 예측하는 연구는 거의 없는 실정이다.²⁴

Microarray 기법으로 여러 암에서의 LN 전이를 연구한 결과 chemokines, chemokine receptors와 interferon 관련 유전자들이 특히 관련되어 있다고 보고되었다.^{16,25} 본 연구는 경부암에서 LN 전이에 관계할 가능성이 높은 유전자로 127개를 제시하였는데(Table 2), 이들 중 IFN γ , IL27RA, TNFSF7, GDF5, IFNA10와 PLK3는 chemokine 관련 유전자로 알려져 있다.

일반적으로, 영상의학과 전문의들은 MRI에서 단경 1 cm 이상의 LN를 전이 양성으로 판정한다.²⁶ 이러한 기준으로 대규모 meta-analysis를 시행한 결과 MRI의 LN 전이 예측의 민감도와 특이도는 비교적 높지 않은 것으로 보고되었고, 주된 이유는 작은 전이 LN를 진단하지 못하기 때문이다.⁵ 그러므로, 본 연구에서는 작은 전이 LN를 놓치지 않기 위하여 새롭게 고안된 판정 기준을 사용하게 되었다.

Microarray와 같은 유전자적 접근 방식은 이론적으로 임상적으로 발현되기 전의 분자기전을 확인할 수 있는 장점을 지니고 있다. 즉, 이론적으로 LN 전이가 MRI에서 확인되기 이전 단계를 발견할 가능성이 있다. 이러한

특성과 MRI의 제한점을 고려하여, 우선 MRI 결과에 따라 연구 대상을 세분하여 각 군에서 microarray의 LN 전이 예측 타당도를 평가하고, 두 검사법을 조합한 새로운 예측 모델을 고안하였다(Fig. 4). 그렇지만, 새 모델의 예측 정확도는 74%로 MRI의 정확도 69%와 통계적 차이를 보이지 않았다(p=0.688).

본 연구는 다음과 같은 제한점을 지니고 있다. 첫째, microarray 기법을 임상에 적용하는 데에는 비용-효과 측면에서 문제가 된다. 더군다나 두경부암 또는 폐암과 달리 자궁경부암에서 수술 전에 LN 전이를 파악하는 것은 치료 방침 결정에 큰 도움을 주지 못한다. 그렇지만, 적은 수의 유전자들로 DNA chip을 개발하여, MRI에서 LN 전이가 없다고 알려진 고위험 환자들에게 microarray로 확인해 보는 것은 가치가 있다고 생각한다. 둘째, 본 연구는 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 시행되었다. 향후에 보다 많은 환자 조직과 임상 정보를 가지고 분석한 연구가 필요하리라 생각된다.

요약하면, 본 연구는 자궁경부암 환자에서 경부암 조직으로 시행한 microarray 검사법이 골반 LN 전이를 77%의 정확도로 예측할 수 있음을 증명하였으며, MRI와 조합하여 microarray를 임상에 적용할 수 있는 하나의 접근 방식을 제시하였다. 또한, 경부암에서 LN 전이 분자 기전에 관련한 많은 유전자들을 발굴하였다.

참고문헌

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world

- cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.
2. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217-25.
 3. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, et al. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of Stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: An analysis of 891 cases. *Cancer* 1999; 85: 1537-46.
 4. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 759-66.
 5. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *Jama* 1997; 278: 1096-101.
 6. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3745-9.
 7. Belhocine T, Thille A, Fridman V, Albert A, Seidel L, Nickers P, et al. Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 90-7.
 8. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: A prospective study. *Cancer* 2006; 106: 914-22.
 9. Gabriel B, zur Hausen A, Stickeler E, Dietz C, Gitsch G, Fischer DC, et al. Weak expression of focal adhesion kinase (pp125FAK) in patients with cervical cancer is associated with poor disease outcome. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2476-83.
 10. Leo C, Richter C, Horn LC, Schutz A, Pilch H, Hockel M. Expression of Apaf-1 in cervical cancer correlates with lymph node metastasis but not with intratumoral hypoxia. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 602-6.
 11. Manchana T, Triratanachat S, Sirisabya N, Vasuratna A, Termrungruanglert W, Tresukosol D. Prevalence and prognostic significance of COX-2 expression in stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 556-60.
 12. Sonoda K, Miyamoto S, Hirakawa T, Yagi H, Yotsumoto F, Nakashima M, et al. Invasive potency related to RCAS1 expression in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 189-98.
 13. Gombos Z, Xu X, Chu CS, Zhang PJ, Acs G. Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8364-71.
 14. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286: 531-7.
 15. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-6.
 16. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 2003; 33: 49-54.
 17. Kono T, Obata Y, Wu Q, Niwa K, Ono Y, Yamamoto Y, et al. Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood. *Nature* 2004; 428: 860-4.
 18. Westfall P, Young S. Resampling-based multiple testing. New York: Wiley;1993.
 19. Cheng Q, Lau WM, Tay SK, Chew SH, Ho TH, Hui KM. Identification and characterization of genes involved in the carcinogenesis of human squamous cell cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98: 419-26.
 20. Kitahara O, Katagiri T, Tsunoda T, Harima Y, Nakamura Y. Classification of sensitivity or resistance of cervical cancers to ionizing radiation according to expression profiles of 62 genes selected by cDNA microarray analysis. *Neoplasia* 2002; 4: 295-303.
 21. Chen Y, Miller C, Mosher R, Zhao X, Deeds J, Morrissey M, et al. Identification of cervical cancer markers by cDNA and tissue microarrays. *Cancer Res* 2003; 63: 1927-35.
 22. Ahn WS, Bae SM, Lee JM, Namkoong SE, Han SJ, Cho YL, et al. Searching for pathogenic gene functions to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 41-8.
 23. Wong YF, Cheung TH, Tsao GS, Lo KW, Yim SF, Wang VW, et al. Genome-wide gene expression profiling of cervical cancer in Hong Kong women by oligonucleotide microarray. *Int J Cancer* 2006; 118: 2461-9.
 24. Lyng H, Brovig RS, Svendsrud DH, Holm R, Kaalhus O, Knutstad K, et al. Gene expressions and copy numbers associated with metastatic phenotypes of uterine cervical cancer. *BMC Genomics* 2006; 7: 268.
 25. Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF, et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 2003; 361: 1590-6.
 26. Kim SH, Choi BI, Han JK, Kim HD, Lee HP, Kang SB, et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: Comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 633-40.

Microarray versus magnetic resonance imaging prediction of lymph node metastasis in patients with cervical squamous cell carcinoma

Tae-Joong Kim¹, Hyun Hwa Cha¹, Jung-Joo Choi¹, Woo Young Kim¹, Chel Hun Choi¹,
Jeong-Won Lee¹, Duk-Soo Bae¹, Byung Kwan Park², Byoung-Gie Kim¹
*Departments of Obstetrics and Gynecology¹ and Radiology², Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Objective : We investigated whether microarray-based gene expression profiling of primary tumor biopsy material could be used to predict lymph node (LN) metastasis in patients with uterine squamous cell carcinoma by comparing this approach with magnetic resonance imaging.

Methods : Forty three primary cervical cancer samples (16 with LN metastasis and 27 without LN metastasis) from radical hysterectomy with pelvic LN dissection were obtained, RNA was isolated, and oligonucleotide gene chips (Macrogen, Seoul, Korea) were hybridized. The samples were randomly divided into training (31 samples) and test (12 samples) sets. A prediction model for LN metastasis from the training set was developed by support vector machine methods using a 10-fold cross-validation and it was tested for its prediction accuracy by applying it to the test set. We evaluated pelvic LN status by MRI with newly designed criteria in these patients and compared the accuracy of MRI with microarray. In addition, we created a new approach by a combination of both.

Results : The "LN prediction model" derived from the signature of 156 distinctive genes had a prediction accuracy of 83% when applied to the independent test set. MRI showed an accuracy (69%) for the prediction of LN metastasis. The combination model with MRI findings and microarray improved prediction accuracy over MRI alone but the improvement was not statistically significant (74% and 69%, respectively; $p=0.688$).

Conclusion : Current data show that the prediction of LN metastasis can be allowed by DNA microarray of the primary tumor biopsy, alone or in combination with MRI.

Key Words : Uterine cervical neoplasms, Microarray, MRI, Lymph node
