Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 45, No. 4, Aug, 1998

□원 저□

폐암 환자에서 면역조직화학 염색을 통한 p53, erbB-2, CEA 종양단백 발현과 임상적 의의

충남대학교 의과대학 내과학교실, *충남대학교 의과대학 조직병리과학교실

정성수, 강동원, 이규승, 고동석, 서재철, 김근화, 신경상, 김주옥, 송규상,* 김선영

= Abstract =

Immunohistochemical Detection of p53, erbB-2 and CEA Oncoprotein in Lung Cancer ; Clinical Correlations

Seong Su Jeong, M.D., Dong Won Kang, M.D., Gyu Seung Lee, M.D., Dong Seok Ko, M.D., Jae Chul Suh, M.D., Geun Hwa Kim, M.D., Kyoung Sang Shin, M.D., Ju Ock Kim, M.D., Gyu Sang Song, M.D.,* Sun Young Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, *Department of Anatomical Pathology.*
Chungnam National University School of Medicine, Taejon, Korea

Background : The prognosis of patients with lung cancer is still poor. Lung cancer exhibits a variable clinical outcome, even in those patients with same stage. Numerous reports suggest that oncogene expression might play a role in explaining the variability of response and survival. But many of these reports are still under debate. So we studied the clinical relevance of oncogene expression in Korean lung cancer patients. Immunohistochemistry of p53, erbB-2, CEA expression was performed.

Method : From March, 1992 until March, 1997, 120 patients with lung cancer were reviewed. p53, erbB-2, and CEA expression were detected on paraffin-embedded tumor blocks with the use of monoclonal antibodies. The survival and response has correlated with the expressibility of p53, erbB-2, and CEA oncoprotein.

Results : Overall, the expression rates of p53, erbB-2, and CEA were 33.7%, 59.3%, and 32.6% respectively. Expression rates were not correlated to cell type or stage. Compared with response to chemotherapy, no correlation was found. The expression of p53, erbB-2, or CEA was not correlated with 2-year survival. With simultaneous applications of p53, erbB-2, and CEA, patients with 2 or more expressions also did not show poor response to chemotherapy.

Conclusion : We conclude the p53, erbB-2, and CEA expression are clinically less useful in predicting response to chemotherapy or survival. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 766-775)

Key words : Oncoprotein, Immunohistochemistry, p53, ErbB-2, CEA

서 론

폐암은 서구에서 암 사망률의 수위를 차지하는 질병으로 우리나라에서도 급격히 증가하는 추세[1,2]이나 진단 당시 이미 진행된 병기가 많고 현재까지 치료의 진보는 미미해서 예후는 여전히 불량하다[3]. 폐암에 있어서 병기결정 체계는 예후를 예측하는 지표로 도움을 주고 있으며 최근 예후를 근거로한 새로운 병기결정 체계도 발표되었다[4]. 그러나 같은 병기라도 상당한 예후의 차이가 있으며 환자 사이의 치료나 예후에 있어서의 다양성에 대해서는 아직 설명하기 어려운 부분이 많다. 아마도 폐암의 분자생물학적 차이가 이런 예후의 차이, 치료반응의 차이를 유발한 것으로 일반적으로 인식되고 있다[5]. 그 중에서도 유전자 변이 또는 분자적 변이는 암의 발생과 진행에 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔고 예후와도 관련 있는 것으로 보고되었다. 이런 유전자 변이를 확인하는 방법이 다양하게 시도되고 있으며 임상적으로는 면역화학염색을 비롯하여 직접 유전자를 배열(DNA sequencing)하거나 중합효소연쇄반응법(PCR-SSCP) 등이 주로 이용되고 있다. 면역조직화학 염색은 조직에서 쉽게 종양단백의 발현을 알아볼 수 있는 방법으로 점차 임상이용이 늘고있다[6]. 그러나 이런 종양유전자의 발현과 폐암의 예후 및 항암제에 대한 반응도와의 관계에 대한 연구가 있었으나 이들의 예후적 가치는 저자마다 상이하여 심지어 상반된 결과가 보고된 바도 있다.

이에 저자들은 1992년 3월부터 1997년 3월까지 폐암으로 진단된 환자를 임의로 선택하여 이들의 조직에서 면역조직화학 염색법(immunohistochemistry)으로 p53, erbB-2 그리고 CEA에 대한 발현여부를 조사하여 국내 폐암환자에서 이들 종양단백의 발현 동향과 치료반응, 예후와의 관련성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1992년 3월부터 1997년 3월까지 충남대학교 병원에서 폐암으로 진단 받은 환자중 임의로 선택된 120명의 환자로부터 얻은 조직에서 단클론항체를 사용하여 면역조직화학 염색법으로 p53, erbB-2, CEA에 대한 발현여부를 조사하였다. 이중 조직이 부적절하여 결과판독이 어려운 24례와 의무기록이 미비된 10례를 제외한 86례를 분석하였다. 대상환자의 특성은 Table 1과 같다. 86명의 환자중 남자가 79명, 여자가 7명이었고 중앙연령은 60세였다. 조직학적으로는 편평세포암이 42례(48.8%), 선암 19례(22.1%), 소세포암이 16례(18.6%), 대세포암 5례(5.8%)의 순으로 있었다. 항암화학요법을 받은 환자는 치료를 거부한 환자, 초치료로 수술적 치료를 받은 환자, 방사선 단독 치료를 받은 23례를 제외한 63례가 분석되었다. 이중 항암화학요법 단독 또는 방사선 병합치료를 받은 환자가 50례였고, 술전유도화학요법을 받은 환자가 13례 였다. 치료반응은 세계보건기구에서 제시한 고형암에 대한 반응 평가기준을 이용하였으며 생존기간은 진단일로부터 계산하였다.

Table 1. Characteristics of the patients (n=86)

Male/Female		77/9
Mean age		60
Cell type		
NSCLC	squamous	42(48.8%)
	adenocarcinoma	19(22.1%)
	large cell	5(5.8%)
	others	4(4.7%)
SCLC		16(18.6%)

NSCLC ; Non-small cell lung cancer
SCLC ; Small cell lung cancer

1. 면역조직화학 염색

사용된 조직은 수술 또는 기관지경 검사로 얻은 조직으로 파라핀에 포매되어 보관된 조직을 이용하였다. 일차항체는 p53, erbB-2, CEA 모두 DAKO회사의 제품을 구입하여 이용하였다. 파라핀 포매 조직을 4㎛ 두께로 박절하여 Xylene과 alcohol에서 탈파라핀 한 후 10 mM citrate buffer(pH 6.0)에 담가 10분간 microwave로 처리한 다음 수세하여 일차항체에 1시

Table 2. The rate of protein expression of onco-or suppressor genes by cancer cell type n(%)

	Sq(n=42)	Sm(16)	Ad(19)	Others(9)	Total(86)
p53	18(42.9)	2(12.5)	7(36.8)	2(22.2)	29(33.7)
erbB-2	29(69.0)	5(31.1)	13(68.4)	4(44.4)	51(59.3)
CEA	12(28.6)	4(25.0)	11(57.9)	2(22.2)	28(32.6)
p53+erbB-2	15(35.7)	1(6.3)	6(31.6)	2(22.2)	24(27.9)
p53+CEA	5(4.4)	0(0.0)	6(31.6)	1(11.1)	12(14.0)
CEA+erbB-2	10(23.8)	0(0.0)	9(47.4)	1(11.1)	20(23.3)
all three	4(9.5)	0(0.0)	5(26.3)	1(11.1)	10(11.6)

Sq=squmous cell lung cancer
Sm=small cell lung cancer
Ad=adenocarcinoma of lung
Others=large cell carcinoma(5) and adenosquamous(4)

간 동안 실온에서 반응시킨다. 이어서 이차항체와 streptavidine complex에 각각 반응시킨 후 aminoethyl carbazole로 발색하고 Mayer's Hematoxylin으로 대조 염색을 시행한 후 봉입하여 현미경으로 관찰하였다.

2. 양성을 판정

매 슬라이드를 광학 현미경으로 검색하여 고배율에서 최소한 500개의 총세포수에서 염색된 세포수의 비율을 구하고 p53은 1% 이상을, erbB-2와 CEA는 5% 이상을 양성으로 하였다.

3. 통계처리

얻어진 결과의 통계처리는 chi-square 분석법을 사용하여 검정하였다.

결 과

1. 세포형에 따른 발현율

면역조직화학 염색을 통한 p53, erbB-2, CEA의 발현율은 전체적으로 각각 33.7%, 59.3%, 32.6%였다. 이중 42례의 편평상피암에서 p53의 발현은 18례(42.9%)에서 양성이었고, erbB-2는 29례(69.1%)에서 양성이었으며, CEA는 12례(28.6%)에서 양성이었다.

19례의 선암에서 p53의 발현은 7례(36.8%)에서 양성이었고, erbB-2는 13례(68.4%)에서 양성이었으며, CEA는 11례(57.9%)에서 양성이었다.

16례의 소세포암에서 p53의 발현은 2례(12.5%)에서 양성이었고, erbB-2는 5례(31.3%)에서 양성이었으며, CEA는 11례(57.9%)에서 양성으로 다른 조직형에 비해 발현율이 낮은 경향이었다.

두 가지 동시 발현한 경우는 p53+erbB-2의 경우 편평상피암에서 35.7%로 가장 높게 발현되었고, CEA+p53과 CEA+erbB-2는 선암에서 각각 47.4%, 31.6%로 다른 조직형에 비해 높게 발현되었다. 소세포암의 경우 두 가지 이상 동시 발현된 경우는 p53+erbB-2에서만 1례(6.3%)가 있었다(Table 2).

2. 병기에 따른 발현율

비소세포암의 경우 I기 암에서의 p53, erbB-2, CEA의 발현은 각각 9례 중 3례(33.3%), 4례(44.4%), 2례(22.2%)가 있었다. II기 암에서의 p53,

Table 3. The rate of protein expression of once-or suppressor genes by stages n

	p53	erbB-2	CEA	p53+ erbB-2	p53+ CEA	erbB-2+ CEA	all
NSCLC							
I (n=9)	3	4	3	3	2	2	2
II (n=5)	2	3	4	2	2	3	2
IIIA(n=25)	12	17	7	9	3	6	2
IIIB(n=21)	9	14	5	8	4	4	3
IV (n=10)	1	8	5	1	1	5	1
SCLC							
LS(n=11)	2	4	3	1	0	0	0
ES(n=5)	0	1	1	0	0	0	0

LS ; Limited stage, ES ; Extensive stage

erbB-2, CEA의 발현은 각각 5례 중 2례(40.0%), 3례(60.0%), 4례(80%)가 있었다. IIIA기 암에서의 p53, erbB-2, CEA의 발현은 각각 25례 중 12례(48.0%), 17례(68.0%), 7례(28.0%)가 있었다. IIIB기 암에서의 p53, erbB-2, CEA의 발현은 각각 21례 중 9례(42.9%), 14례(66.7%), 5례(23.8%)가 있었다. IV기 암에서의 p53, erbB-2, CEA의 발현은 각각 10례 중 1례(10.0%), 8례(80.0%), 5례(50.0%)가 있었다. 전체적으로 병기에 따른 p53, erbB-2, CEA의 발현율에 의미 있는 차이를 보이지 않았으며 두 가지 이상 동시 발현한 경우도 병기에 따른 p53, erbB-2, CEA의 양성율에 의미 있는 차이를 관찰할 수 없었다(Table 3).

소세포암의 경우 제한병기 암에서의 p53, erbB-2, CEA의 발현은 각각 11례 중 2례(18.2%), 4례(36.4%), 3례(27.3%)가 있었다. 확장병기 암에서의 p53, erbB-2, CEA의 발현은 각각 5례 중 0례(0%), 1례(20%), 1례(20%)가 있었다. 병기에 따른 통계적 차이는 없었다.

3. 발현 여부와 치료반응과의 관계

항암화학요법을 시행 받은 63명에 대해 발현여부와 화학요법에 대한 반응율을 알아보았다. 전체적으로 반응은 63명중 26례(41.9%)에서 있었다. p53이 음성인 40명의 항암화학요법 시행군에서는 19례(47.5%)에서 반응이 있었고 양성인 23명에서는 7례(30.4%)에서 반응이 있었다. erbB-2의 경우 음성인 25명의 환자중 12례(48.0%)에서 반응이 있었고 양성인 38명에서는 14례(36.8%)에서 반응이 있었다. CEA의 경우 음성인 42명의 환자중 15례(35.7%)에서 반응이 있었고 양성인 21명에서는 11례(52.4%)에서 반응이 있었다. p53, erbB-2는 음성인 환자에서 반응율이 높은 경향이었고, CEA는 양성인 환자에서 반응율이 높았으나 통계적 의의는 없었다. 두 가지 이상 동시 발현군에 대해서도 반응률은 약 30% 이상으로 모두 발현되지 않은 군의 28.6%와 비교시 반응율에 통계적 차이는 없었다(Table 4).

반응이 있었던 환자에서 역으로 발현여부를 비교해 보았을 때 반응군(n=63)에서 p53과 erbB-2의 양성율은 26.9%, 53.8%로 비반응군(n=37)의 43.2%, 64.9% 보다는 낮았으나 통계적 의의는 없었다. CEA는 반응군에서 42.3%로 비반응군의 27.0% 보다 양성율이 높았으나 통계적 의의는 없었다. (Table 5)

Table 4. Immunohistochemistry and Response rate of chemotherapy(n=63)

			Response rate
p53	(−)	n=40	19(47.5%)
	(+)	n=23	7(30.4%)
erbB-2	(−)	n=25	12(48.0%)
	(+)	n=38	14(36.8%)
CEA	(−)	n=42	15(35.7%)
	(+)	n=21	11(52.4%)
2 or more (+)			
	p53+erbB-2	n=18	6(33.3%)
	p53+CEA	n= 9	3(33.3%)
	erbB-2+CEA	n=14	6(42.9%)
	all three	n= 7	3(42.9%)
all	(−)	n= 7	2(28.6%)
overall		n=63	26(41.9%)

Table 5. Chemotherapy Response and Immunohistochemistry (n=63)

	p53	erbB-2	CEA
	+	+	+
Response(-)			
n=37(%)	16(43.2)	24(64.9)	10(27.0)
Response(+)			
n=26(%)	7(26.9)	14(54.8)	11(42.3)

4. 발현 여부와 생존율과의 관계

2년이상 추적관찰이 가능했던 64명을 대상으로 발현율과 2년 생존율과의 관계를 살펴보았다. p53의 발현에 따른 2년 생존율은 음성은 27.3%(12/44)였고, 양성은 45.0%(9/20)였다. erbB-2의 경우에는 음성은 36.4%(8/22)였고, 양성은 31.0%(13/42)의 2년 생존율을 보였다. CEA는 음성에서 22.5%(9/40)였고, 양성인 경우 50.0%(12/24)였다. erbB-2는 음성인 환자에서 2년 생존율이 높은 경향인 반면, p53과 CEA는 양성인 환자에서 2년 생존률이 높은 경향이 있었으나 모두 통계적 의의는 없었다(Table 6).

Table 6. Immunohistochemistry and Survival (n=64)

			2-YSR
p53	(−)	n=44	12(27.3%)
	(+)	n=20	9(45.0%)
erbB-2	(−)	n=22	8(36.4%)
	(+)	n=42	13(31.0%)
CEA	(−)	n=40	9(22.5%)
	(+)	n=24	12(50.0%)
overall		n=64	21(32.8%)

2-YSR : 2 year survival rate

Table 7. Two year survivor and Immunohistochemistry(n=64)

	p53	erbB-2	CEA
	+	+	+
2 year nonsurvivor	11	26	31
n=43(%)	(25.6)	(60.5)	(72.1)
2 year survivor	9	13	13
n=21(%)	(42.9)	(61.9)	(61.9)

2년 생존자와 비생존자를 대상으로 양성율의 관계를 살펴보면 생존자에서 p53, erbB-2, CEA의 양성율은 각각 25.6%, 60.5%, 72.1%였고 비생존자에서는 42.9%, 61.9%, 61.9%로 통계적 차이는 없었다(Table 7).

고 찰

최근 암연구 분야의 눈부신 발전은 암의 진단, 병기판정, 치료방법에 있어서 꾸준한 진전을 가져왔지만 고형암을 비롯해서 폐암의 예후는 여전히 불량하다[3]. 폐암의 치료효율 및 생존율 향상을 위해 술전 유도화학요법 등을 비롯한 시도가 많이 발표되고 있으며[7-9] 암세포의 생물학적 성상에 관한 여러 표지자들을 사용

하여 암세포의 특성을 파악하고 이를 치료에 응용하고자 하는 노력이 가속되고 있다. 폐암에 있어서 그 동안 알려진 유전자 변이는 ras, erbB-2, p53, bcl-2, CEA등이발견되었고[10-15] 분자생물학의 발전은 다양한 종양유전자(oncogene)에 대한 연구를 가능케 하고 있다. 유전자 변이 또는 분자적 변이는 암의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔고 예후와도 관련 있는 것으로 보고되었다[5]. 이뿐 아니라 새로운 기술의 발전은 진단과 치료에 이용될 수 있는 가능성을 보여 주었고 같은 암에서도 항암제나 방사선 치료에 다른 반응을 나타내는 원인으로 유전자 변이의 차이가 주요할 것으로 알려져있다[16].

p53은 세포주기(cell cycle)동안에 G0/G1 phase에서 S phase로의 전환을 억제하는 기능을 갖는다[17]. 이런 p53 유전자 변이는 비소세포암에서 약 60%까지도 발현되는 가장 많이 발견되는 유전자 이상이며[18] 나쁜 예후와 관련이 있다는 보고도 있고 이에 상반된 보고도 있어 일치된 견해가 아직까지 없는 상태이다[9,19-21]. 또한 Aberrant p53의 발현은 cisplatin 내성과 관련 있다는 보고가 있다[22]. p53 양성율은 보고자 및 연구 방법에 따라 차이가 있을 수 있는 데 국내연구에서도 면역조직화학 염색법의 경우 김 등[23]은 64.3%로 보고한 반면 박[24]은 18%로 낮게 보고하였다. 중합효소연쇄반응법의 경우 김 등[25]은 48.8%에서 p53 돌연변이가 있음을 보고하였다. 본 연구에서 비소세포폐암의 p53 양성율은 38.6%(27/70)였고 병기에 다른 양성율의 차이는 관찰되지 않았다. 또한 p53 음성인 군에서 항암화학요법에 대한 반응률이 47.5%로 양성인 환자의 30.4% 보다 높았으나 통계적 의의는 없었다. 그러나 2년 생존율에 있어서는 양성군이 45.0%로 음성군의 27.3%에 비해 높았으나 통계적 의의는 없었다. 소세포암에서 p53 양성율은 비소세포암에 비해 높으나 검사에 이용된 조직 및 방법에 따라 많은 차이가 있으며 일부 연구자는 소세포암에서 면역조직화학 염색법에 의한 p53의 양성율이 35%로 낮게 보고하기도 하였다[26]. 본 연구에서 소세포암의 p53 양성율이 12.5%로 낮은 것은 이런 검사상의 변이성 및 대상환자 수가 적은 것에 기인한다고 사료된다.

erbB-2(HER-2/neu) gene는 epidermal growth factor receptor(erbB-1)와 유사한 proto-oncogene으로 Kern 등[27]은 선암에서 불량한 예후와 관련이 있다고 보고하였고 David 등[28]은 erbB-2의 발현이 재발과도 관련이 있다고 보고하였다. 반면 Giatromanolaki 등[29]이 수술한 환자를 대상으로 조사한 erbB-2의 발현여부가 예후 및 TNM병기와 무관함을 보고하였다. 또 선암 환자만을 대상으로 조사한 보고에서도 erbB-2가 예후와 무관하다는 보고[30]도 있다. 국내에서는 박[24]이 erbB-2가 예후와 상관없음을 발표한 바 있다. 본 연구에서는 erbB-2가 양성인 경우 항암제에 대한 반응율은 36.8%로 음성군의 48.0%보다 낮은 경향을 보였으나 통계적 의의는 없었다. 2년 생존율도 양성군에서 31.0%로 음성군의 36.4%보다 낮은 경향이 있었으나 통계적 의의는 없었다. 한편 소세포암에서 erbB-2의 발현에 관한 연구는 거의 없는 편으로 본 연구에서는 31.3%가 발현되었다. 이 부분에 대해서는 추후 더 많은 연구 및 비교가 필요하리라 생각된다.

CEA는 대장암 환자에서 처음 보고된 이후 여러 악성종양의 진단 및 치료의 추적에 이용되어 왔다. 혈청 CEA는 종양의 병기나 예후 및 치료반응의 추적에 유용한 종양 표지자로 알려져 있으며 조직에서 직접 면역조직 염색을 통해 이의 발현이 조직형의 결정에 유용하다는 보고[31,32]도 있으나 예후와의 관계를 조사한 보고는 적다. 본 연구에서 CEA의 발현은 선암에서 57.9%로 다른 조직형의 암보다 높았다. 그러나 병기에 따른 발현율의 차이는 관찰되지 않았고 CEA 발현과 항암제에 대한 반응율 및 2년 생존율에 있어서 차이는 관찰되지 않았다.

그리고 여러 종양단백의 동시 측정이 예후를 판단하는데 더 의의를 가진다는 보고[23,28,33]도 있었으나 반면 예후에 차이가 없다는 보고[34]도 있다. 본 연구는 p53, erbB-2, CEA 종양단백 발현을 동시에 측정한 연구로 이들 두가지 또는 세가지 모두 동시 발현된 경

우 항암제에 대한 반응율을 비교하여 보았으나 유의한 차이는 없었다.

이상의 결과로 면역조직화학 염색을 통한 p53, erbB-2, CEA 종양단백의 발현이 예후인자로서의 임상적 이용 가능성은 아직 적은 것으로 여겨진다. 이에 따라 기존의 병기판정, 림프적 침습지도, 세포형 및 환자의 활동도 등의 지표가 아직까지는 더 유용하리라 판단된다. 한편 본 연구결과가 다른 보고와 차이가 있는 것은 대상환자의 차이가 가장 큰 원인이라고 생각된다. 본 연구의 대상환자에는 모든 세포형이 포함되었고 치료방법(수술유무, 화학요법 유무, 방사선 치료 유무)에 관계없이 다양한 환자가 포함되어 있다. 또한 통계적으론 의미가 없었지만 발현여부에 따라 항암제에 대한 반응율의 차이를 관찰할 수가 있었기에 향후 이 부분에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다. 아울러 예후인자로서의 유용성을 검증하기위해 대상환자를 보다 넓히고 세분화된 조건에서 선택할 경우 좋은 연구결과가 있으리라 기대된다.

요 약

연구배경 :

폐암의 예후를 예측하는데 있어서 병기결정 등이 지표로 도움을 주고 있으나 같은 병기라도 상당한 예후의 차이가 있으며 환자 사이의 치료나 예후에 있어서의 다양성에 대해서는 아직 설명하기 어려운 부분이 많다. 아마도 폐암의 분자생물학적 차이가 이런 예후의 차이, 치료반응의 차이를 유발한 것으로 일반적으로 인식되고 있다.

이에 저자들은 면역화학조직 염색법으로 p53, erbB-2 그리고 CEA에 대한 발현여부를 조사하여 국내 폐암환자에서 이들 종양단백의 발현 동향과 치료반응, 예후와의 관련성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1992년 3월부터 1997년 3월까지 충남대학교 병원에서 폐암으로 진단 받은 환자중 임의로 선택된 120명의 환자로부터 얻은 조직에서 면역조직화학 염색법으로 p53, erbB-2, CEA에 대한 발현여부를 조사하였고 치료에 대한 반응, 생존율을 비교하였다.

결 과 :

면역조직화학 염색을 통한 p53, erbB-2, CEA의 발현율은 전체적으로 각각 33.7%, 59.3%, 32.6%였다.

세포형에 따른 발현율은 p53은 편평세포암(42.5%)에서, erbB-2는 선암(68.4%)과 편평세포암(69.0%)에서 높게 발현되었고 CEA는 선암(57.9%)에서 높게 발현되었다. 소세포암에서는 모두 발현율이 비교적 낮았다.

항암화학요법에 대한 반응(response)을 비교한 결과 p53과 erbB-2는 음성인 경우, CEA는 양성인 경우 반응율이 높은 경향이 있었지만 통계적 의의는 없었다.

면역조직화학 염색을 통한 p53, erbB-2, CEA 발현유무와 2년 생존율을 비교시 erbB-2는 음성인 경우, p53과 CEA는 양성인 경우 생존율이 높은 경향이 있었지만 통계적 의의는 없었다.

결 론 :

면역조직화학 염색을 통한 p53, erbB-2, CEA 종양단백의 발현이 예후인자로서의 임상적 이용 가능성은 아직 적은 것으로 여겨진다. 이에 따라 기존의 병기판정, 림프적 침습지도, 세포형 및 환자의 활동도 등의 지표가 아직까지는 더 유용하리라 판단된다. 그러나 종양단백의 예후인자로서의 유용성을 검증하기 위해선 많은 수의 환자를 대상으로 좀 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. 사망원인 통계연보 : 인구동태 신고에 의한 집계. 통계청 1996
2. 한국인 암등록 조사자료 분석보고서 : 보건복지부 1997
3. Boring CC, Squires TS, Tong T : Cancer statics

CA 42 : 19, 1992

4. Mountain CF : Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 111 : 1710-17, 1997
5. Andrew EF, Gerad AS, Contantine G, Daniel JL, Julie H, Stuart DF: Prognostic significance of tumor proliferative fraction and DNA content in stage I non-small cell lung cancer. Am Rev Respir Dis 146 : 707, 1992
6. Theunissen PHM, Leers MGG, Bollen ECM : Proliferating cell nuclear antigen expression in formalin-fixed tissue of non-small cell lung carcinoma. Histopathology 20 : 251,1992
7. Rusch VW : Neoadjuvant therapy for stage III lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg 5 : 258-267, 1993
8. Rossel R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A, Canela M, Ariza A, Skacel Z, Morera-Prat J, Abad A : A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. N Engl J Med 330 : 153-158, 1994
9. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Punam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De caro L, Chasen M, McGavran M, Atkinson EN, Hong WK : A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 86 : 673-680, 1994
10. Morkve O, Halvorsen OJ, Skjaerven R, Stangeland L, Gulsvik A, Laerum OD : Prognostic significance of p53 protein expression and DNA ploidy in surgically treated non-small cell ling carcinomas. Anticancer Res 3 : 571, 1993
11. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, and Suemasu K. : Histopathologic prognostic factors in adenocarcinoma of the lung perphery less than 2cm diameter. Cancer(Phila.) 61 : 2083-88, 1988
12. Picardo AL, Torres AJ, Maestro M, Ortega D, Garcia-Asenjo JA, Muguerza JM, Hernando F, Diez M, Balibrea JL : Quantitative analysis of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CA125, and CA 50 cytisolic content in non-small cell lung cancer. Cancer 73(9) : 2305-2311, 1994
13. Lee JS, Ro JY, Sahin AA : Expression of the blood group antigen A-a favorable prognostic factor in non-small cell lung cancer. N Engl J Med 324 : 1084-90, 1991
14. Pezzela F, Turley H, Kuzu I : Bcl-2 protein in non-small cell lung cancer. N Engl J Med 329 : 690-694, 1992
15. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie H : Ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. Cancer Res 51 : 4999-5002, 1991
16. Kern JA, Filderman AE : Oncogenes and growth factors in human lung cancer. Clin Chest Med 14 : 31, 1993
17. Harris CC, Hollstein M: Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. N Engl J Med 329 : 1318-1327, 1993
18. Chiba M, Takahashi Ta, Nau MM, D'Amico D, Curiel DT, Mitsudomi T, Buchhagen DL, Carbone D, Piantadosi S, Koga H, Reissmann PT, Slamon DJ, Holmes EC, Minna JD : Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer. Oncogene 5 : 1603-1610, 1990
19. Mitsudomi T, Oyama T, Kusano T, Osaki T,

Nakanishi R, Shirakusa T : Mutations of the p53 gene as a predictor of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 85 : 2018-2023, 1993

20. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T : Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. Cancer Res 53 : 1-4, 1993
21. Bernward P, Jakob R, Izbicki, Karl H, Olaf T, Klaus P : Immunohistochemical detection of p53 protein is not associated with a poor prognosis in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardovasc Surg 109 : 1205-1211, 1995
22. Valerie Rusch, David Klimstra, Ennapadam Venkatraman, Julie Oliver, Nael Martini, Richard Gralla, Mark Kris, Ethan Dmitrovsky : Aberrant p53 expression predicts clinical resistance to cisplatin-based chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. Cancer Res 55 : 5038-5042, 1995
23. 김선영, 조해정, 서지원, 김남재, 김주옥: 폐암 조직에서 생물학적 지표들의 예후인자로서의 비교검토. 대한결핵 및 호흡기학회지 42(2) : 142-148, 1995
24. 박경옥 : 폐암의 분자생물학적 변화와 치료에 대한 반응 및 예후와의 관계. 대한내과학회지 53(suppl) : 449-454, 1997
25. 김한겸, 박설희, 나영순, 강용구, 김영식, 한정호, 박미자, 김인선 : 폐의 비소세포암에서 p53 유전자 돌연변이와 TGF-β에 관한 분자생물학적 연구. 대한암학회지 29(6) : 1022-1031, 1997
26. Stefanaki K, Rontogiannis D, Vamvouka C, Bolioti S, Chaniotis V, Sotsiou F, Vlychon M, Delidis G, Kakolyris S, Geogoulias V, Kanavaros P : Immunohistochemical detection of bcl2, p53, mdm2 and p21/waf1 proteins in small-cell lung carcinomas. Anticancer Res 18(2A) : 1167-1173, 1998
27. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, Weiner DB, Greene MI, Torney L, Robinson RA : P185neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. Cancer Res 50 : 5184-5191, 1990.
28. David HH, James EH, Walter GW, J Dirk I, Jeffrey RM : A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression. Cancer Res 55 : 51-56, 1995
29. Giatromanolaki A, Gorgoulis V, Chetty R, Koukourakis MI, Whitehouse R, Kittas C, Veslemes M, Gatter KC, Iordanoglou I : C-erbB-2 oncoprotein expression in operable non-small cell lung cancer. Anticancer Res 16(2) : 987-93, 1996
30. Mackinnon M, Kerr KM, King G, Kennedy MM, Cockburn JS, Jeffrey RR : p53, c-erbB-2 and nm23 expression have no prognostic significance in primary pulmonary adenocarcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 11(5) : 838-42, 1997
31. Okamura A, Ohkawa J, Fusisawa H, Sashikata T : Clinicopathological study on the relationship between serum-CEA and tissue-CEA of resected lung cancer cases. Acta Pathol Jpn 34(6) : 1209-1219, 1984
32. Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, Cagle PT : Immunohistochemical identification of tumor marker in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. Am J Clin pathol 107(1) : 12-19
33. Kern JA, Slebos RJC, Top B, Rodenhuis S, Lager D, Robinson RA, Weiner D, Schwartz DA : C-erbB-2 expression and codon 12 K-ras mutations

both predict shortened survival for patients with pulmonary adenocarcinomas. J Clin Invest 93 : 516-520, 1994

34. Todd MG, Gloria AN, Jeffrey BR, Jose J, Robert AK, Michael AM, Dennis EN : Do molecular markers predict survival in non-small cell lung cancer? Am J Respir Crit Care Med **157** : 1093-1097, 1998