

난소암에서 c-Abl, c-Kit, Platelet-derived Growth Factor Receptor (PDGFR)- α , PDGFR- β 의 발현과 예후의 관계

이희정 · 이근호¹ · 이교영 · 강창석

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실
¹산부인과학교실

접 수 : 2005년 11월 3일
게재승인 : 2006년 4월 29일

책임저자 : 강 창 석
우 150-713 서울시 영등포구 여의도동 62
가톨릭대학교 의과대학 성모병원 임상병리과
전화: 02-3779-1312
Fax: 02-783-6648
E-mail: cskang@catholic.ac.kr

*본 연구는 2003년도 기초의학연구 보조금의 지원을 받아 이루어졌음.

Correlations between the Expression of c-Abl, c-Kit, Platelet-derived Growth Factor Receptor (PDGFR)- α and PDGFR- β and Survival in Patients with Ovarian Cancer

Heejeong Lee, Keun Ho Lee,¹ Kyo young Lee and Chang Suk Kang

Department of Clinical Pathology, ¹Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : Protein tyrosine kinases (PTKs) such as c-Abl, c-KIT, PDGFR- α and PDGFR- β are key proteins in the regulation of cell growth. In this study, we evaluated the correlations between the expression of c-Abl, c-KIT, PDGFR- α and PDGFR- β and the survival of patients with ovarian cancer. **Methods :** We performed the immunohistochemistry for 102 patients with ovarian cancer and we retrospectively reviewed the overall and disease free survival and also the response to platinum-based chemotherapy in those patients. **Results :** The short disease free survival rate was significantly associated with the increased expression of PDGFR- α ($p=0.0459$). The short overall survival time in patients with advanced (stage III and IV) ovarian cancer was associated with the overexpression of c-Abl ($p=0.0268$) and the reduced expression of c-KIT ($p=0.0307$). On multivariate analysis, the tumor stage and c-Abl maintained their prognostic influence. Meanwhile, none of the four PTK expression patterns predicted the response to the platinum-based chemotherapy. **Conclusions :** Our data suggest that for patients with advanced ovarian cancer, the overexpression of c-Abl and the reduced expression of c-KIT might be used as poor prognostic factors for overall survival. It is further noteworthy that the tumor stage and c-Abl may be useful in predicting the patients' survival. Although any of the four PTKs could not predict the response to platinum chemotherapy, the expression of the kinases targeted by tyrosine kinase inhibitor suggests the potential usefulness of imatinib mesylate for the treatment of ovarian cancer.

Key Words : Protein tyrosine kinase; Immunohistochemistry; Ovarian neoplasm; Survival

상피성 난소암은 부인암 중 가장 사망률이 높은 암이다. 대부분 초기에는 증상이 없을 뿐만 아니라 적절한 선별검사 방법이 없어, 진단 당시 이미 국소 림프절이나 원위부로 전이되어 있는 경우가 많다. 조기에 진단할 경우 환자의 5년 생존율은 90%에 달하나, 진단 당시 원위부로 전이되어 있는 경우 5년 생존율은 20% 미만으로 큰 차이를 보인다.¹

그러나 질병의 말기에도 경과를 다양하게 나타내므로, 임상 및 병리의사가 종양의 생물학적인 측면을 알아내고 질병의 경과를 예측하여 각각의 환자에게 적절한 치료를 할 수 있는 방법을 찾아내는 것이 매우 중요하다.

현재까지 알려져 있는 상피성 난소암의 예후인자로는 임상병기(FIGO stage), 조직학적 등급, 환자의 나이, 그리고 수술 후

남아 있는 종양의 유무를 들 수 있다.² 이러한 임상적, 병리적인 지표 외에 분자적 인자(molecular marker)를 찾으려는 노력이 계속되어 왔으나, 아직도 어떠한 원인에 의해 상피성 난소암의 기원인 난소 상피세포의 성장과 악성 세포로의 전환이 이루어지는지에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않다.

Tyrosine kinase계의 성장요소 수용체들은 세포의 증식과 분화 그리고 전이를 조절하는 생물학적 조절망의 핵심 요소다. 따라서 이러한 수용체들 또는 그들의 신호전달 체계의 세포 내 구성성분들이 과잉 발현되거나 돌연변이가 생기면 증식의 조절 체계가 망가지고 결국 종양이 형성된다. 대표적으로 원발암 유전자인 c-KIT과 PDGFR은 tyrosine kinase 수용체를 생산하며, 이는 platelet-derived growth factor (PDGF)/colony stimu-

lating factor-1 (CSF-1) 수용체 계열에 속한다.³ 그리고 c-Abl은 140 kilodalton의 nonreceptor tyrosine kinase로서 tyrosine kinase의 src family에 속한다.⁴

현재 상피성 난소암을 치료하는 기본방법은 외과적인 수술로, 근치적 자궁 적출 및 양측 부속기와 대방 절제술이다. 이후, taxanes나 platinum을 기초로 한 약제의 병합 항암요법을 시행하는데 70% 이상이 초기에 반응을 보인다. 그렇지만, 이 중 다시 50% 이상의 환자가 2-5년 사이에 재발을 경험하게 된다.⁴ 재발암의 경우 현재 사용하고 있는 항암약제에 내성을 보이며 15-25% 정도의 반응만을 보이는 실정이다.⁵ 최근 좀더 효과적이고 강력하며 특정 부위에만 작용하는 약제를 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 이는 진행암 말기 및 재발암 환자의 생존율을 높이기 위해 반드시 필요하다. 대표적으로, tyrosine kinase inhibitor인 imatinib mesylate (Gleevec, Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland)은 c-KIT, PDFGR, c-Abl과 특이하게 선택적으로 반응하는 인자로서 위장관 간질성 종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST) 및 만성 골수성 백혈병의 치료에 이미 활발히 이용되고 있다.

이에 저자들은 상피성 난소암을 대상으로 c-KIT, PDFGR, c-Abl의 발현 양상을 관찰하여 현재까지 알려져 있는 예후와 관련된 통상적인 임상병리학적 지표와의 연관성을 알아보고자 하였다. 또 이들의 발현을 과연 환자의 생존을 예측할 수 있는 지표로 이용할 수 있는지도 알아보고자 한다. 더 나아가 상피성 난소암증에서 이들 인자의 발현을 통해 항암요법에 반응하지 않는 군을 미리 예측함으로써 이들 인자의 발현이 통상적인 항암요법 대신 imatinib mesylate을 사용하거나 좀 더 강한 효과를 보이는 항암제제로 대체할 수 있는 지표가 될 수 있는지도 알아보고자 한다.

재료와 방법

연구 대상

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실에서 1999년 1월부터 2002년 12월 사이에 난소에 발생하여 상피성 암증으로 진단받은 악성종양 102예를 연구대상으로 하였다. 임상병기별로는 1기 38예, 2기 11예, 3기 49예, 4기 4예가 포함되었으며, 조직학적인 유형별로는 장액성이 54예, 비장액성이 48예였고, 조직학적 등급별로는 고도분화군 28예, 중등급분화군 50예, 저등급분화군 24예였다.

연구 방법

임상정보 확인

환자의 나이는 처음 수술 당시의 나이로 정하여 20세에서 86세까지 관찰하였고, 모두 일차적 근치수술을 받았다. 102예 중 94예에서 수술 후 항암요법을 시행하였다. 항암화학요법에 반응을 보

인 경우와 재발 또는 사망한 경우를 의무기록 및 전화통화로 확인하였다. 추적 관찰 기간은 2-122개월로 평균 37.5개월이었다.

면역조직화학염색

각각의 파라핀 포매조직에서 4 μ m 두께의 절편을 얻어 특수 처리한 슬라이드(poly-L-lysine coated, Probe on plus slides, Fisher Scientific, Pittsburg, PA, USA)에 부착하였다. 그런 다음 크실렌으로 파라핀을 제거한 후에 알코올로 함수과정을 거쳤다. 10% citrate buffer (Zymed, San Francisco, CA, USA)에 담근 후 121°C 고압 멸균기에서 15분간 처리하였다. 그런 다음 트리스완충액으로 세척하여 0.3% 과산화수소로 내인성 과산화효소의 작용을 억제시켰다. 다시 트리스완충액으로 세척한 후 정상 억제 혈청에 20분간 반응시킨 다음 일차항체를 각각 반응시켰다. 일차항체로 c-KIT (DAKO, CA, USA), PDGFR- α (Neomarkers, Fremont, CA, USA), PDGFR- β (Neomarkers, Fremont, CA, USA), c-Abl (Neomarkers, Fremont, CA, USA) 항체를 각각 1:100으로 희석한 후 실온에서 1시간 작용시켰다. 다시 트리스완충액으로 세척한 다음 이차항체에 30분간 반응시키고 수세 후 streptavidin과 과산화효소가 결합된 용액에 30분간 반응시켰다. 완충액으로 씻어낸 다음 diaminobenzidine (DAB)로 발색시킨 후 헤마톡실린으로 대조염색하여 봉입하였다.

염색 결과 판독

c-Abl의 경우 광학현미경으로 살펴보았을 때 1% 이상의 종양세포에서 면역 반응이 세포질과 세포막에 적갈색으로 나타나는 것을 양성으로 판독하였다. c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 의 경우도 종양세포의 세포막과 세포질에서 적갈색으로 발현되었고, c-Kit의 경우 20% 이상, PDGFR- α 와 PDGFR- β 의 경우 10% 이상의 종양세포에서 발현될 때를 양성으로 판독하였다.

통계학적 분석

연구 결과는 SPSS software version. 11.5 (Chicago, Illinois, USA)를 이용하여 통계처리하였다. 임상병리학적 인자 및 protein tyrosine kinases의 발현 여부에 따른 생존율은 Kaplan-Meier 방법의 log rank 검정을 이용한 단변수 분석(univariate analysis)을 시행하여 비교하였다. 생존 기간에 대한 다변수 분석(multivariate analysis)은 Cox regression model을 이용하여 시행하였다. 통계학적 유의수준은 0.05 이하로 정하였다.

결 과

면역조직화학염색 결과와 임상병리학적 예후인자의 상관관계(Fig. 1, Table 1)

c-Abl은 60세 이하의 환자 74예 중 60예(81.1%)에서, 60세

이상의 환자 28예 중 20예(71.4%)에서 발현되었다. c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 는 60세 이하의 환자에게서 각각 29.7%, 48.6%, 50.0% 발현되었고, 60세 이상의 환자에게서는 각각 25.0%, 42.9%, 50.0% 발현되었다.

c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 는 임상병기 1기와 2기에 해당하는 49예 중 각각 41예(83.7%), 14예(28.6%), 19예(38.8%), 22예(44.9%)에서 발현되었고, 3기와 4기에 해당되는 53예 중 각각 39예(73.6%), 15예(28.3%), 29예(54.7%), 29예(54.7%)에서 발현되었다.

조직학적 유형은 장액성과 비장액성으로 나누어 분류하였다. c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 는 장액성 유형인 54예 중 각각 41예(75.9%), 19예(35.2%), 32예(59.3%), 31예(57.4%)에서 발현되었으며, 비장액성 유형인 48예 중 39예(81.3%), 10예(20.8%), 16예(33.3%), 20예(41.7%)에서 발현되었다. 이 중 PDGFR- α 의 발현과 장액성 유형의 상관성은 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$). 비장액성 유형 중 자궁내막유사샘암종은 전체 11예 중 10예(90.9%)에서 c-Abl이 발현되어 c-Abl과의 연관성을 시사한 반면, PDGFR- α 는 단 2예(18.2%)에서만 발

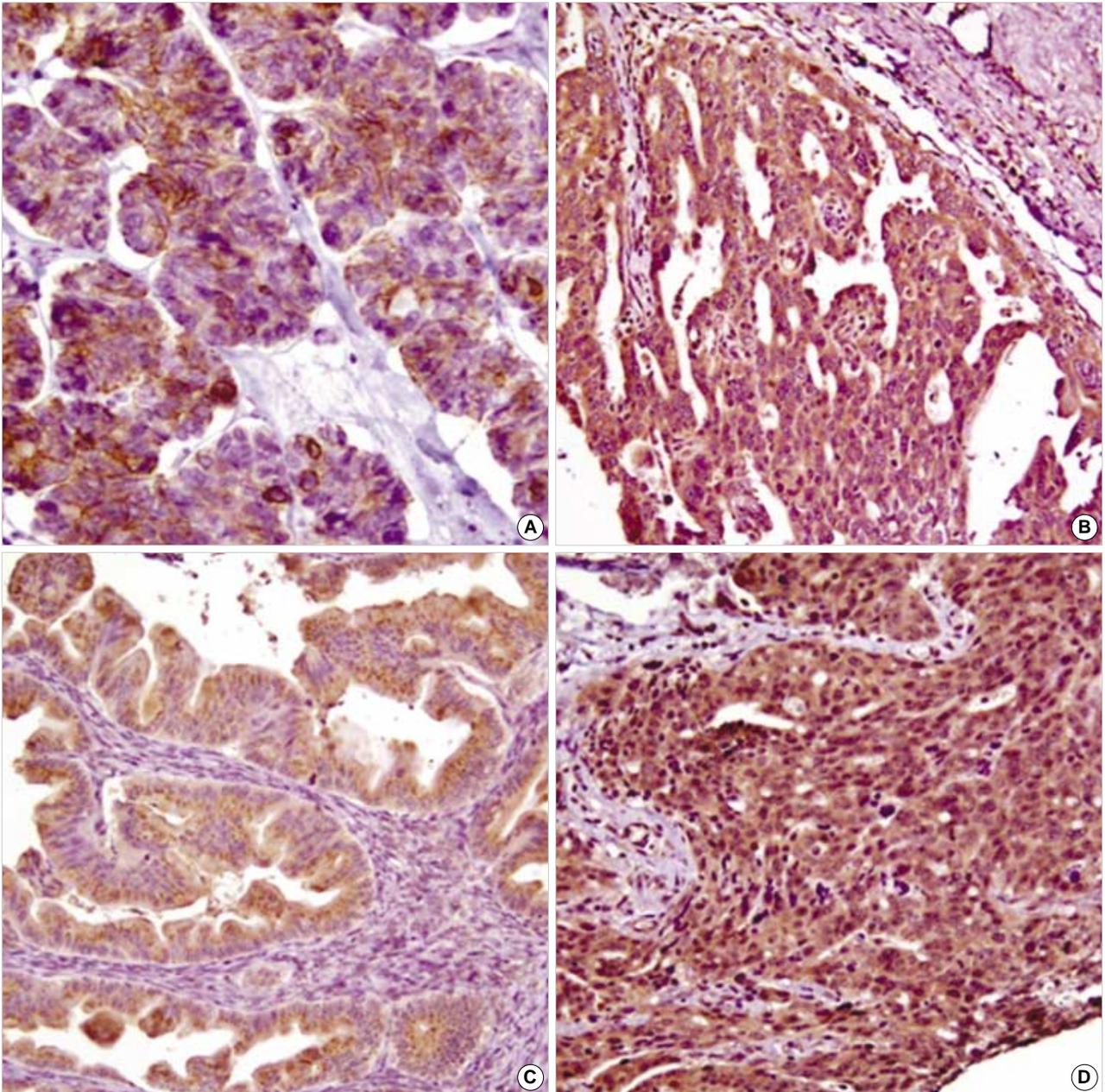


Fig. 1. Positive immunohistochemical stainings for (A) c-Abl in endometrioid adenocarcinoma (B) c-KIT in serous adenocarcinoma, (C) PDGFR α in mucinous adenocarcinoma and (D) PDGFR β in serous adenocarcinoma.

현되어 PDGFR- α 와의 연관성은 없어 보였다.

조직학적 분화는 중등도와 저도 분화군을 묶어 고등급(high grade)으로 정하였고 고도 분화군은 저등급(low grade)으로 분리하였다. c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 는 28예의 고도 분화군 중 23예(82.1%), 6예(21.4%), 11예(39.3%), 12예(42.9%)에서 발현되었고, 74예의 중등도 및 저도 분화군 중 57예(77.0%), 23예(31.1%), 37예(50.0%), 39예(52.7%)에서 각각 발현되었다.

Table 1. Relationships between clinicopathologic parameters and c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , and PDGFR- β expressions in ovarian carcinomas

Characteristics	No. of patients	No. of c-Abl positive cases (%)	No. of c-KIT positive cases (%)	No. of PDGFR α positive cases (%)	No. of PDGFR β positive cases (%)
Age (years)					
All cases	102	80 (78.4)	29 (28.4)	48 (47.1)	51 (50.0)
≤60	74	60 (81.1)	22 (29.7)	36 (48.6)	37 (50.0)
>60	28	20 (71.4)	7 (25.0)	12 (42.9)	14 (50.0)
FIGO stage					
All cases	102	80 (78.4)	29 (28.4)	48 (47.1)	51 (50.0)
I-II	49	41 (83.7)	14 (28.6)	19 (38.8)	22 (44.9)
III-IV	53	39 (73.6)	15 (28.3)	29 (54.7)	29 (54.7)
Histologic type					
All cases	102	80 (78.4)	29 (28.4)	48 (47.1)	51 (50.0)
Serous	54	41 (75.9)	19 (35.2)	32 (59.3)*	31 (57.4)
Non-serous	48	39 (81.3)	10 (20.8)	16 (33.3)	20 (41.7)
Histologic grade					
All cases	102	80 (78.4)	29 (28.4)	48 (47.1)	51 (50.0)
G 1	28	23 (82.1)	6 (21.4)	11 (39.3)	12 (42.9)
G 2-G 3	74	57 (77.0)	23 (31.1)	37 (50.0)	39 (52.7)

*p<0.05.

임상병리학적 예후인자 및 c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 의 발현과 생존율의 관계 (Table 2)

수술 후 항암요법을 받은 94명의 환자들 중 57예(60.6%)가 항암화학요법에 반응을 보였고, 수술 후 추적 관찰 기간 동안 49명(48.0%)은 재발하였으며 29명(28.4%)은 사망하였다.

Kaplan-Meier 방법을 통해 단변수 생존율 분석을 해본 결과, 임상병리학적 표지자 중 임상병기(p=0.0038)와 수술 후 항암보조요법의 유무(p=0.0487)가 전체 생존율(overall survival rate)과 유의한 연관성이 있었다.

반면에 임상병기 및 조직학적 유형, 조직학적 등급, 수술 후 항암보조요법, 그리고 PDGFR- α 의 발현은 무병 생존율(disease-free survival rate)과 통계학적으로 유의한 상관성을 보였는데, 임상병기가 높고(p=0.0000), 장액성 조직학적 유형이며(p=0.0000), 조직학적 등급이 높고(p=0.0148), 수술 후 항암보조요법을 받지 않은 경우(p=0.0127)에 무병 생존율이 짧았다.

Table 2. Univariate survival analysis

Overall survival p-value*	Variables	Disease free survival p-value*
0.4727	Age	1.0000
0.0038*	Stage	0.0000*
0.1904	Histologic Type	0.0000*
0.1589	Grade	0.0148*
0.0487*	Adjuvant CTx	0.0127*
0.0563	c-Abl	0.7040
0.3201	c-KIT	0.9858
0.5918	PDGFR- α	0.0459*
0.7375	PDGFR- β	0.1992

*Univariate regression analysis, p<0.05. CTx, Chemotherapy.

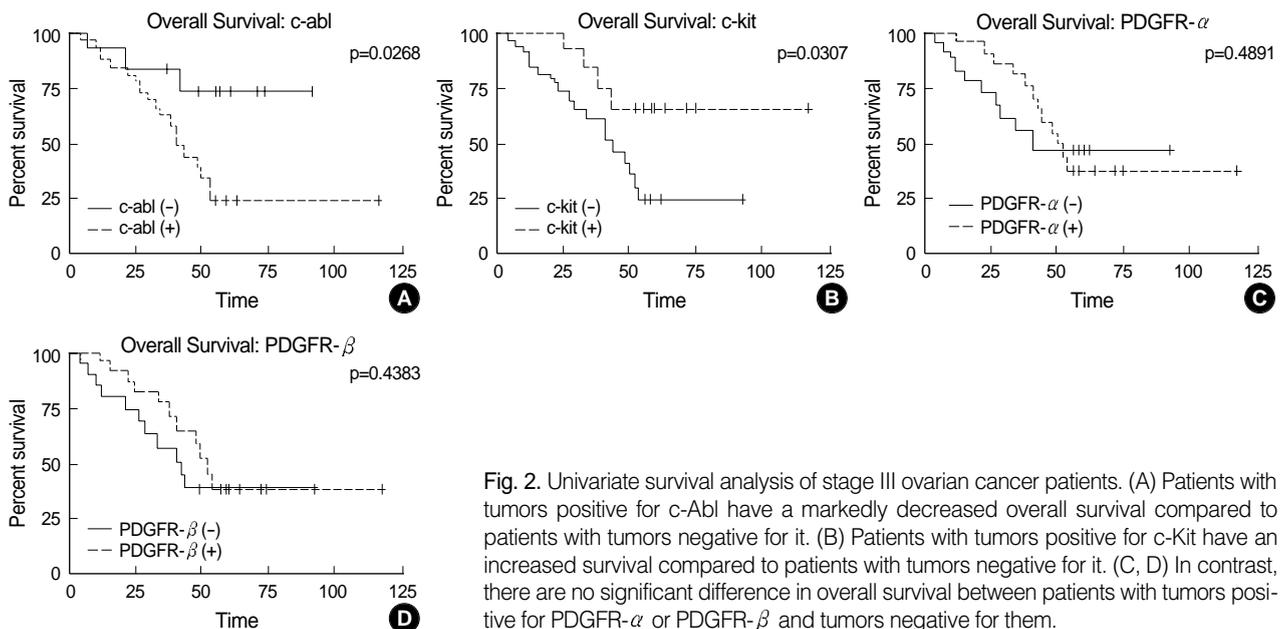


Fig. 2. Univariate survival analysis of stage III ovarian cancer patients. (A) Patients with tumors positive for c-Abl have a markedly decreased overall survival compared to patients with tumors negative for it. (B) Patients with tumors positive for c-Kit have an increased survival compared to patients with tumors negative for it. (C, D) In contrast, there are no significant difference in overall survival between patients with tumors positive for PDGFR- α or PDGFR- β and tumors negative for them.

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors for survival using Cox proportional hazards model

Variables	Overall survival			Disease free survival		
	Risk	95% CI	p-value	Risk	95% CI	p-value
Age ($\leq 60 > 60$)	1.547	0.623-3.383	0.347	1.255	0.651-2.419	0.497
Stage (I-II/III-IV)	4.821	1.747-13.309	0.002*	7.538	2.970-19.133	0.000*
Histologic type (serous/nonserous)	1.377	0.538-3.521	0.505	0.705	0.325-1.532	0.378
Histologic grade (G1/G2-3)	2.097	0.583-7.541	0.257	1.714	0.622-4.720	0.297
c-Abl (-/+)	4.483	1.281-15.692	0.019*	1.510	0.715-3.191	0.280
c-KIT (-/+)	0.505	0.194-1.318	0.163	0.592	0.284-1.232	0.161
PDGFR- α (-/+)	1.160	0.434-3.098	0.767	1.465	0.633-3.395	0.373
PDGFR- β (-/+)	0.882	0.344-2.265	0.795	0.887	0.399-1.973	0.768

CI, confident interval. * $p < 0.05$.

Table 4. Protein tyrosine kinases and primary chemotherapeutic response

		Response		p value
		(-)	(+)	
c-Abl	negative	6 (27.3%)	16 (72.7%)	0.220
	positive	31 (43.1%)	41 (56.9%)	
c-KIT	negative	26 (38.2%)	42 (61.8%)	0.814
	positive	11 (42.3%)	15 (57.7%)	
PDGFR- α	negative	16 (32.7%)	33 (67.3%)	0.206
	positive	21 (46.7%)	24 (53.3%)	
PDGFR- β	negative	16 (32.7%)	33 (67.3%)	0.206
	positive	21 (46.7%)	24 (53.3%)	

Protein tyrosine kinases 중에서는, PDGFR- α 만이 발현되지 않는 군의 무병 생존율의 중간값이 49개월인 데 반해 발현되는 군은 28개월이어서 유일하게 유의한 차이를 보였다($p = 0.0459$).

임상병기 3기 이상에서의 c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 의 발현과 생존율의 관계 (Fig. 2)

임상병기 3기 이상의 환자를 대상으로 하였을 경우, c-Abl이 발현 되는 군의 생존 기간의 중간값은 40개월, 발현되지 않는 군의 생존 기간의 중간값은 74개월로 양성인 군이 음성인 군보다 유의하게 낮은 생존율을 보였다($p = 0.0268$). 그와 반대로, c-Kit의 경우 양성인 군의 생존 기간의 중간값은 89개월, 음성인 군은 43개월로, 양성인 군이 유의하게 높은 생존율을 보였다($p = 0.0307$). 그러나 PDGFR- α 과 PDGFR- β 의 경우, 발현 유무에 상관없이 생존율은 별다른 차이를 보이지 않았다.

생존 기간에 대한 다변수 분석 (Table 3)

전체 환자를 대상으로 다변수 분석을 하였을 때 병기($p = 0.002$)와 c-Abl ($p = 0.019$)이 전체 생존율에 대한 독립적인 예후인자로서 통계학적 유의성을 보였고, 무병 생존율에 대한 독립적인 예후인자로서는 병기($p = 0.000$)가 유일하게 통계학적으로 유의하였다.

c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 발현과 항암화학요법에 대한 반응의 연관성 (Table 4)

수술 후 항암보조요법을 받은 환자를 대상으로 항암화학요법에 반응한 군과 반응하지 않은 군에서 c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 인자들의 발현 양상을 관찰해 보았을 때, 이들 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

고 찰

원발암 유전자 KIT의 somatic gain of function 변이는 여러 악성종양에서 밝혀진 바 있으며, 특히 급성 골수성 백혈병이나 전신비만세포증, 생식세포 종양이나 위장관 간질성 종양에서 보고되었다.⁶ PDGFR- α 는 점돌연변이 외에도 아교모세포종(glioblastoma)에서 유전자증폭이나, 골수증식질환(myeloproliferative disorder)에서 염색체 간 전위로 인한 융합 단백질의 형성 등 여러 기전을 통하여 활성화된다고 알려져 있다.⁷ PDGFR- β 의 경우 만성 골수성 백혈병에서 HIP1-PDGFRB, H4/D10S170-PDGFRB, ETV6-PDGFRB, Rabaptin5-PDGFRBDHK 같은 여러 종류의 융합 유전자에 의한 PDGFR β tyrosine kinase의 활성화가 보고된 바 있다.⁸

상피성 난소종양에서 c-KIT와 PDGFR의 발현에 대한 보고는 여러 문헌에서 다루어졌지만, 그 빈도는 문헌마다 매우 다르게 보고하고 있다. Parrot 등⁹은 임상병기 1기에 해당되는 난소종양 4예와 3기인 4예를 대상으로 c-KIT의 발현을 조사한 결과 모든 예에서 발현을 관찰할 수 있었고, Arber 등¹⁰은 난소암종의 87%에서 발현을 관찰하였다. Tonary 등³은 난소암종 35예 중 25예인 71%에서 c-KIT가 발현된다고 보고하였으며, 조직학적 등급과는 연관성이 없었지만, 임상병기와는 뚜렷한 연관성을 보여서 경계영역성 병변에서는 100%, 임상병기 3기에서는 81%, 4기에서는 0%의 발현율을 보였다. 즉, c-KIT 발현의 감소는 높은 임상병기와 연관이 있었고, 발현이 관찰되지 않은 군의 무병생존율은 유의하게 짧았다.

본 연구에서는 Tonary 등³에 의한 연구와 유사하게 c-KIT 양성인 군의 평균 생존 기간은 89개월, 음성인 군은 43개월로, 양성인 군에서 유의하게 높은 생존율을 보였다. 뿐만 아니라, 86예의 간암을 대상으로 연구한 Chung 등¹¹도 c-KIT 양성인 군이 음성인 군보다 생존율이 높았다고(p=0.021) 보고한 바 있다. 이와 같이 질병의 진행과 c-KIT 발현 소실의 연관성에 대한 해석은 좀 더 연구가 되어야겠지만, Tonary 등³은 난소 종양의 경우 c-KIT은 주로 종양 형성의 초기에 관여하며, 악성으로의 전환 및 질병의 진행에 따라 실제로 유효한 ligand의 양적 감소나 KIT 수용체의 신호전달체계의 변화로 인하여 세포내에서 KIT 수용체의 기능적인 반응의 변화에 대한 가능성을 제시하고 있다.

Versnel 등¹²은 6예의 난소암종과 과립세포종(granulosa cell tumor) 및 난소 종양세포계(ovarian tumor cell line)를 대상으로 PDGFR의 발현을 관찰한 결과 모두 음성반응을 보였다. Dabrow 등¹³은 21예의 병기 3기인 난소암종을 모아 연구한 결과 PDGFR α 는 단지 1예에서, PDGFR β 는 8예에서 발현을 관찰할 수 있었다. Matei 등¹⁴은 39예의 난소암종에서 PDGFR α 의 발현도를 관찰하였고 39%에서 관찰할 수 있었다. Apte 등⁵은 10예의 난소암종을 분석한 결과 PDGFR α 는 10예 모두에서, PDGFR β 는 8예에서 발현되었다. Henriksen 등¹⁵은 45예 중 16예에서 PDGFR α 의 발현을 관찰하였고, 추적 관찰한 결과 종양 세포 내에서 발현이 관찰되지 않았던 군은 40개월 후 기대 생존율이 76%인 데 비해 발현이 관찰되었던 군의 기대 생존율은 28%로 현저히 낮았다.

병기 3기 이상의 환자만을 대상으로 관찰하였을 때도 이와 유사하게 PDGFR α 양성인 14예에서 음성인 9예보다 생존 기간이 유의하게 짧았다. 그러나 PDGF의 발현은 생존율에 영향을 미치지 않았고, PDGFR- β 는 모든 예에서 발현되지 않았다. 본 연구에서는 PDGFR- α 의 발현과 장애성 유형이 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다. PDGFR- α 가 원발암 유전자임을 고려할 때 이의 발현이 환자의 짧은 무병 생존율과 유의한 연관성을 보이는 것은 설명할 수 있겠지만, PDGFR- α 와 PDGFR- β 모두 발현 유무에 따른 전체 생존율의 유의한 차이를 보이지 않은 것은 실험 대상에 포함된 검체의 조직학적 유형의 차이 때문인 것으로 생각된다. 실제로 Henriksen 등¹⁵이 포함시킨 45예는 장애성이 17예, 비장애성이 22예, 혼합형 및 미분화형이 각각 2예와 4예로 장애성 종양의 비율이 본 연구에 비해 상대적으로 낮은 것을 알 수 있다.

c-Abl은 만성 골수성 백혈병에서는 BCR-ABL tyrosine protein kinase의 과다 발현으로 잘 알려져 있지만, 상피성 난소암을 대상으로 이들의 발현을 관찰한 보고는 매우 드물다. Schmandt 등⁴이 장애성 암종 52예를 대상으로 연구한 결과, c-KIT는 26%, PDGFR β 는 81%, c-Abl은 71%의 발현율을 보였다. Niyazi 등¹⁶이 64예의 난소암과 13예의 경계영역성 종양, 14예의 양성 난소 종양을 대상으로 c-Abl의 발현율을 조사한 결과 각각 23예(36%), 5예(38%), 10예(71%)에서 c-Abl의 발현이 음성이거나

나 약양성이었고, 41예(64%), 8예(61%), 4예(29%)에서 강양성 반응을 보였다. 즉, 악성종양에서보다 양성종양에서 발현율이 유의하게 높았으나(p=0.03), 질병의 병기나 환자의 생존과는 연관성이 없었다. 그러나 본 연구에서는 난소암 3기 환자 중 c-Abl이 양성인 군이 음성인 군에 비해 유의하게 낮은 생존율을 보였다. 이는 c-Abl이 세포증식과 밀접하게 연관되어 있으므로, 악성으로의 변화 및 질병의 진행과도 관련되어 있기 때문이라고 해석할 수 있다.

최근 항암요법을 대체하거나 항암요법으로 치료가 되지 않는 환자들을 위해 여러 약물을 제시하고 있다. 대표적으로 imatinib mesylate를 들 수 있는데 이는 초기에는 BCR-ABL tyrosine kinase에 특이하게 작용함으로써 만성 골수성 백혈병을 치료하는 데 획기적인 공헌을 했다. 최근에는 이들이 tyrosine kinase 수용체인 c-KIT나 PDGFR와도 교차반응을 한다는 사실이 알려지면서 이들의 발현이 관찰되는 위장관 간질종양을 치료하는 데 이용되고 있다. 더 나아가 여러 다른 고형성 종양, 즉 상피성 난소암이나 자궁내막암, 폐암, 골육종에도 적용하려는 시도가 활발하게 이루어지고 있다.¹⁷⁻²⁰ 그 외에 COX-2나 Her-2/neu, epidermal growth factor receptor (EGFR), estrogen receptor (ER)와 progesterone receptor (PR) 등을 대상으로 Celebrex (Celecoxib), Herceptin, tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (IR-ESSA) 그리고 LH-RH agonist 등이 새로운 난소암의 치료법으로 대두되고 있다.²¹⁻²³

Raspollini 등²⁴은 56예의 말기 장애성 암종을 대상으로 c-KIT의 발현을 관찰하고 항암화학요법 후 환자의 반응과 연관시켜 보았다. 그 결과 c-KIT 발현은 29예(51.7%)에서 관찰되었고 항암화학요법에 불완전 관해나 진행된 상태인 22예 중 15예에서, 완전관해를 보인 34예 중 14예에서 c-KIT는 양성이었다. 즉 c-KIT 양성인 환자의 경우 항암화학요법에 반응을 보이지 않을 확률이 높았다. Raspollini 등은 이러한 결과를 바탕으로 c-KIT의 발현양상을 통해 항암화학요법에 대한 반응을 예측하여, 또 다른 치료 방법을 모색해볼 수 있는 근거가 될 수 있다고 주장하였다. 그러나 본 연구에서는 항암화학요법에 반응한 군과 반응하지 않은 군 사이에서 c-Abl, c-Kit, PDGFR- α , PDGFR- β 인자들의 발현 양상의 차이를 관찰해 보았지만, 이들 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 비록 본 연구에서는 통계적으로 유의성이 관찰되지는 않았지만, 항암요법을 받은 환자들을 완전 또는 불완전 완화된 환자와 반응 없이 재발한 환자로 구분하여 다양한 인자들의 발현 양상의 차이를 관찰했다는 데 의미가 있다. 이 자료는 추후 다른 환자를 치료할 때 항암치료 약물 및 대체 치료법의 선택 뿐만 아니라, 항암치료에 대한 반응을 미리 예측하는 데 많은 도움을 주리라 생각된다.

이상의 연구 결과, 난소암의 임상병기 및 조직학적 유형, 조직학적 등급, 수술 후 항암보조요법, 그리고 PDGFR- α 의 발현은 무병 생존율과 통계학적으로 유의한 상관성을 보였고, 임상병기와 수술 후 항암보조요법이 전체 생존율과 유의한 연관성이

있었다. 특히, 임상병기 3기 이상의 난소암 환자의 경우에는 c-Abl과 c-KIT를 예후를 예측할 수 있는 유용한 지표로서 이용할 수 있다는 가능성이 제시되었다. 또한 다변수 분석을 통해 전체 환자를 대상으로 조사한 결과, 임상 병기와 c-Abl이 전체 생존율에 대한 독립적인 예후인자로서 통계학적 유의성을 보임으로써 예후 예측인자로서 이용 가치를 확인하였다.

참고문헌

1. Welsh JB, Zarrinkar PP, Sapinoso LM, *et al.* Analysis of gene expression profiles in normal and neoplastic ovarian tissue samples identifies candidate molecular markers of epithelial ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 1176-81.
2. Kristiansen G, Denkert C, Schluns K, Dahl E, Pilarsky C, Hauptmann S. CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival. *Am J Pathol* 2002; 161: 1215-21.
3. Tonary AM, Macdonald EA, Faught W, Senterman MK, Vanderhyden BC. Lack of expression of c-KIT in ovarian cancers is associated with poor prognosis. *Int J Cancer* 2000; 89: 245-50.
4. Schmandt RE, Broaddus R, Lu KH, *et al.* Expression of c-ABL, c-KIT, and platelet-derived growth factor receptor-beta in ovarian serous carcinoma and normal ovarian surface epithelium. *Cancer* 2003; 98: 758-64.
5. Apte SM, Bucana CD, Killion JJ, Gershenson DM, Fidler IJ. Expression of platelet-derived growth factor and activated receptor in clinical specimens of epithelial ovarian cancer and ovarian carcinoma cell lines. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 78-86.
6. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1692-703.
7. Fletcher JA. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins. *Semin Oncol* 2004; 31: 4-11.
8. Bain BJ. An overview of translocation-related oncogenesis in the chronic myeloid leukaemias. *Acta Haematol* 2002; 107: 57-63.
9. Parrott JA, Kim G, Skinner MK. Expression and action of kit ligand/stem cell factor in normal human and bovine ovarian surface epithelium and ovarian cancer. *Biol Reprod* 2000; 62: 1600-9.
10. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998; 29: 498-504.
11. Chung CY, Yeh KT, Hsu NC, *et al.* Expression of c-kit protooncogene in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2005; 217: 231-6.
12. Versnel MA, Haarbrink M, Langerak AW, *et al.* Human ovarian tumors of epithelial origin express PDGF in vitro and in vivo. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 73: 60-4.
13. Dabrow MB, Francesco MR, McBrearty FX, Caradonna S. The effects of platelet-derived growth factor and receptor on normal and neoplastic human ovarian surface epithelium. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 29-37.
14. Matei D, Chang DD, Jeng MH. Imatinib mesylate (Gleevec) inhibits ovarian cancer cell growth through a mechanism dependent on platelet-derived growth factor receptor alpha and Akt inactivation. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 681-90.
15. Henriksen R, Funa K, Wilander E, Backstrom T, Ridderheim M, Oberg K. Expression and prognostic significance of platelet-derived growth factor and its receptors in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res* 1993; 53: 4550-4.
16. Niyazi M, Ghazizadeh M, Konishi H, Kawanami O, Sugisaki Y, Araki T. Expression of p73 and c-Abl proteins in human ovarian carcinomas. *J Nippon Med Sch* 2003; 70: 234-42.
17. George D. Targeting PDGF receptors in cancer-rationales and proof of concept clinical trials. *Adv Exp Med Biol* 2003; 532: 141-51.
18. Zhang P, Gao WY, Turner S, Ducatman BS. Gleevec (STI-571) inhibits lung cancer cell growth (A549) and potentiates the cisplatin effect in vitro. *Mol Cancer* 2003; 2: 1-9.
19. Capdeville R, Silberman S. Imatinib: A targeted clinical drug development. *Semin Hematol* 2003; 40: 15-20.
20. McGary EC, Weber K, Mills L, *et al.* Inhibition of platelet-derived growth factor-mediated proliferation of osteosarcoma cells by the novel tyrosine kinase inhibitor STI571. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3584-91.
21. Ferrandina G, Ranelletti FO, Lauriola L, *et al.* Cyclooxygenase-2 (COX-2), Epidermal growth factor receptor (EGFR), and Her-2/neu expression in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 305-10.
22. Denkert C, Kobel M, Pest S, *et al.* Expression of cyclooxygenase 2 is an independent prognostic factor in human ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 893-903.
23. Emons G, Schulz KD. Primary and salvage therapy with LH-RH analogues in ovarian cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; 153: 83-94.
24. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, Baroni G, Taddei A, Taddei GL. c-KIT expression and correlation with chemotherapy resistance in ovarian carcinoma: an immunocytochemical study. *Ann Oncol* 2004; 15: 594-7.