

폐암환자의 암조직내 CYFRA 21-1과 Epidermal Growth Factor Receptor의 측정치에 대한 연구

김대연*·김송명*

=Abstract=

The Study of CYFRA 21-1 and Epidermal Growth Factor Receptor Levels in Cancer Tissue of Bronchogenic Carcinoma Patients

Dae Yun Kim, M.D. * and Song Myung Kim, M.D. *

CYFRA 21-1 is known to be a cytokeratin 19 fragment, and it can be detected by using two specific monoclonal antibodies (KS 19-1 and BM 19-21) and can be clinically applied as a useful circulating tumor marker. The epidermal growth factor receptor (EGF-R) expression was evaluated and characterized by its tyrosine protein kinase activity and by its ligand-stimulated autophosphorylation, a property shared with other peptide growth factor receptors. Autocrine or paracrine action was initiated by a growth factor, or by a transforming growth factor α , which had an extensive homology with EGF and which also stimulated tyrosine kinase activity on the EGF-R. The CYFRA 21-1 and the EGF-R levels in 30 patients with primary lung tumors were investigated. There were 24 patients with squamous cell carcinomas and 6 patients with adenocarcinomas. Specimen 5 mm³ in size were sampled at three different locations ; the main lesion, the boundary between the lesion and the unaffected tissue, and the unaffected tissue of the patients. The results were as follows :

1. The CYFRA 21-1 concentration in the cancer boundary, the most malignant region, (348.6 \pm 89.9 ng/ml) was the lowest value. The CYFRA 21-1 concentration in unaffected tissue, (718.4 \pm 77.8 ng/ml) was higher than that in the main lesion, which had intact cellularity.
2. The EGF-R concentration in the main lesion was higher than that in the unaffected tissue, and the EGF-R concentration in a squamous cell carcinoma was higher than that in an adenocarcinoma. also, the EGF-R concentration in the cancer boundary was highest at stage I, II. The EGF-R concentration was higher in the main cancer lesion than in the unaffected tissue at stage III, IV.
3. The CYFRA 21-1 was a cytoplasmic skeleton and the EGF-R was a cell-wall component; there was no correlation.

* 고신대학교 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Kosin University, Pusan

† 본 논문은 1996년도 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 구연된 내용임

논문접수일 : 97년 2월 14일 심사통과일 97년 4월 1일

책임저자: 김대연, (602-702) 부산광역시 서구 압남동 34번지, 고신대학교 흉부외과학교실. Tel. (051)240-6466, Fax (051) 254-5446

In conclusion, CYFRA 21-1 was abundant in the cytoplasm but had a higher concentration in the unaffected tissue than in the main cancer lesion. The CYFRA 21-1 concentration of the tissue did not reflect the amount of cancer activity, the EGF-R was located in the cell membrane, the level of tissue that reflects cancer activity, so the main cancer lesion had a higher concentration than the unaffected tissue. CYFRA 21-1 is not a useful tumor maker at the tissue level. Because the EGF-R concentration reflected the cancer activity, its a useful tumor marker for lung cancer.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:854-61)

Key words : 1. Lung neoplasm
2. Neoplasm marker

서 론

암표지자(tumor marker)는 암의 조기진단, 조직학적 분류, 치료효과의 판정과 예후 그리고 재발의 조기발견 등의 목적으로 연구되고 있는 의학분야이다. 폐암에 대한 암표지자로서는 암태아성 항원(carcinoembryonic antigen, CEA),¹⁾ 편평세포성암 항원(squamous cell carcinoma antigen, SCC antigen)²⁾과 신경원 특이성 에놀라제(neuronal specific enolase, NSE)³⁾등이 있으나, 1993년 Stieber 등에⁴⁾ 의하면 여타의 항원들보다도 CYFRA 21-1의 진단적 민감도와 특이도가 우수한 것으로 보고 되고 있다.

CYFRA 21-1은 폐암중에서 편평상피성 암세포의 세포질에 존재하는 cytokeratin subunit 19의 분절들로서 암세포가 파괴되거나 분해시 혈중내로 유리되는 것으로 특징적인 2개의 단일클론성의 항체인 KS 19-1과 BM 19-21로서 면역 방사계수검사를 이용하면 혈청내에 용해된 량을 정량할 수 있다.

일반적으로는 그 혈중 농도를 정량 측정하여 절대치로서 임상적 의의를 찾고 있는 실정이다. 폐암세포는 병기 진행에 따라 자체의 용적증가와 타 부위로의 전이가 이루어지고, 암세포분열이나 암세포의 활동성은 중심부 보다도 종양의 주변부가 더 활발하다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다. 그러나 지금까지 암세포가 분열의 과정을 통해 정상조직내로 침습되고 파괴하는 기전에 대해서는 아직도 밝혀지지 않은 많은 부분이 있는 실정이다. 현재까지 개발되어 임상적으로 응용되고 있는 암표지자 일부는 암증식과 전이와 관련한 것들도 있으나 반대의 경우도 있을 수 있다.

CYFRA 21-1은 정상 상피세포와 악성암세포 모두에서 함유되어 있으나 저자는 이들 간에 정량의 차이가 있을 것으로 예견된다.

암세포의 세포벽에 존재하는 Epidermal growth factor receptor(이하 EGF-R)과 epidermal growth factor(이하 EGF)에

대하여 관심이 집중되고 있다. EGF-R의 존재는 1992년 Putnam 등에⁵⁾ 의해 확인 된 바 있으며 클론성 비소세포암 세포계열을 조사한 결과는 4종의 비소세포암들은 EGF-R을 발현한다고 밝혀졌다. 그러나 현재의 검사법으로는 EGF 검출이 어려워서 EGF보다 TGF- α 의 역할에 초점이 모여지고 있는 듯 하다^{5,6)}.

폐암세포에 EGF-R의 존재는 자가분비(autocrine)이나 부분비(paracrine)성 성장기전이 작용된다는 것을 시사한다. 아울러 정상인의 혈청과 소변에서 검출이 되며^{5,6)}, 이러한 사실을 종합해 본 결과 EGF-R은 폐암의 발달과 진행에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.

저자는 폐암환자의 암조직과 정상 폐조직사이에 EGF-R의 농도에 차이가 있을 것으로 추정하며 두가지 세포질 성분인 CYFRA 21-1과 세포벽의 EGF-R사이의 상관 관계에 대해서도 조사해 보고저 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

폐종양으로 고신대학교 복음병원 흉부외과에서 진단받고 개흉술을 시행한 30례의 환자를 연구 대상으로 하였다.

환자의 선택은 무작위로 선택하였고 절제가능한 폐암 절제 표본에서 가검물을 수술실에서 즉시 채취 하였으며 30례의 환자는 남자가 26명, 여자가 4명이었다. 연령분포는 40세부터 71세까지 다양하였으며 평균 연령은 57.8세 였다(Table 1).

수술환자의 조직학적 분류에 의한 진단은 편평세포 암종이 24례이었고, 선암종이 6례씩 있었다(Table 2). 3례의 다른 조직형의 암종이 있었으나 본 연구에서는 제외시켰다.

대조군으로서는 폐암환자의 절제된 폐엽 중에서 가능한 먼곳이며 육안적으로는 폐암과 무관한 건강하게 보이는 폐

Table 1. Patients characteristics

	No. of cases
Sex	30
Men	26
Women	4
Age	
Age range	40-71 years
Mean age	57.8 year

Table 2. Indication for surgery

Histologic type	No. of cases
Bronchogenic Cancer	
Squamous cell Ca	24
Adenocarcinoma	6
Total	30

조직에서 폐암에서와 같은 방법으로 조직을 채취하여 사용하였다.

2. 연구 방법

수술 중에 적출 해낸 조직을 주병소(암조직), 이행부위와 대조조직으로 구분하여, 피부생검시 사용하는 5 mm구경의 생검기(biopsy punch)로서 조직절편을 5 mm³ 크기로 일정하게 잘라서 액화 질소에 급속 냉동 보관을 하였다.

냉동 보관한 조직 절편을 250 mg 정도로 자른후 3ml의 Homogenization buffer에 넣고 조직마쇄기(Ultra-Turax T25, Janke & Kunkel IKA[®], Labortechnik)을 이용하여 13,000rpm에서 5초간 마쇄시킨후, 원심분리기(Sorvall[®])에 4℃에서 1시간 동안 35,000 rpm으로 원심 분리시킨 다음 상층액을 일정량을 채취하였다.

1) CYFRA 21-1의 정량측정

검체는 면역방사계수법(immunoradiometric assay ; IRMA, Centocor, USA)에 의한 방법으로 정량 검사를 실시하였다. CYFRA 21-1의 측정은 검체와 표준액, 시약을 실온에서 트레이(tray)에 검체, 표준액, 대조시약을 각각 100μl씩 넣고, CYFRA 21-1이 coating된 구슬(bead)을 1개씩 넣은 다음 125I 표식항체를 100μl씩 넣는다. 2~8℃에서 18~22시간 배양한 다음, 3번 세척하고 감마 counter에 1분간 측정하였다. CYFRA 21-1의 값의 단위는 ng/ml로 나타내고, 평균±표준오차로 나타내었다.

2) Epidermal growth factor receptor(EGF-R)의 정량측정

Radioimmuno-assay 법에 의한 EGF-R은 조직내 또는 세포내에 존재하는 epidermal growth factor receptor tyrosine kinase의 활성화검사는 EGF receptor kinase(EGFr-TK) enzyme 검사법(Amersham, LIFE SCIENCE, England)을 이용하여 정량 측정하여 각각의 조직에서의 분포와 암의 병기에 따른 분포를 측정하였다. 대조군으로 폐암 환자의 조직에서 병변부위와 관계 없는 병변으로부터 충분히 떨어진 육안적으로 이상이 없는 조직을 대조 1군으로 정하여 비교 하였다. EGF-R은 pmoles/min를 단위로하고 평균±표준오차로 표시 하였다.

3. 통계 처리

통계학적인 분석은 SAS 통계 프로그램에 의한 분석을 시행하여 조직학적 분류에 의해 편평세포암과 선암과의 비교에서 주병소, 이행부위, 대조 조직간의 비교는 Kruskal-Wallis test일원 배치 분산분석으로 다중비교를 시행하여 통계학적으로 유의성을 비교 하였다. CYFRA 21-1과 EGF-R의 비교는 각 병변부위별로 ANOVA에 의한 분석으로 통계학적인 유의성을 비교하였다. 그리고 세포종류에 따른 비교는 편평세포암과 선암 만을 비교하였으며, 병기에 따른 수치의 변화를 보는데는 편평세포암에만 국한하여 시행하였고, 정상 대조군과의 비교에 있어서도, 대조 1군과 2군 사이에는 통계적인 유의한 차이가 없어 대조 1군을 사용하여 비교 하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 폐암 병변부위에 따른 조직내의 CYFRA 21-1과 EGF-R의 농도비교

전체적 평균은 CYFRA 21-1은 708±196.6 ng/ml이고 EGF-R은 52.7±15.3 ng/ml 로 나왔으며, CYFRA 21-1은 주병소(cancer main lesion)에서 574.7±85.0 ng/ml, 이행부위(cancer boundary lesion)에서 348.6±89.9 ng/ml, 대조 조직(unaffected tissue)에서 718.4±77.8 ng/ml 로 나타났다.

폐암의 대조 조직이 가장 높게 나타났으며, 이행 부위에서 CYFRA 21-1은 가장 낮게 나타났다. CYFRA 21-1의 농도의 차는 3군데 조직 간에 유의한 차이가 있었다.(p=0.0002)

EGF-R은 주병소(cancer main lesion)에서 49.4±6.0pmoles/min, 이행부위(cancer boundary lesion)에서 44.9±5.8pmoles/min, 대조 조직(unaffected tissue)에서 34.1±4.0 pmoles/min로 나타났다. 이는 주병소에서 가장 높은수치를 나타내고 대조

Table 3. Comparison of CYFRA 21-1 and Epidermal growth factor receptor(EGF-R) (Mean ± SE)

Sampling site	*CYFRA21-1(ng/ ml)	**EGFr(pmoles/min)
Cancer main lesion	574.7 ± 85.0	49.4 ± 6.0
Cancer boundary lesion	348.6 ± 89.9	44.9 ± 5.8
Control (unaffected tissue)	718.4 ± 77.8	34.1 ± 4.0

* p=0.0002, ** p=0.0014

Table 4. CYFRA 21-1 levels of each histologic type (Mean ± SE ng/ml)

Histologic type	No. of cases	Cancer tissue		Control
		Main	Boundary	unaffected tissue
*Squamous cell Ca	24	622.3 ± 98.7	311.7 ± 90.1	779.4 ± 88.2
Adeno-carcinoma	6	648.5 ± 210.6	378.2 ± 221.1	753.1 ± 178.6
Total	30	627.6 ± 87.6	325.0 ± 82.9	774.2 ± 77.7

* p=0.0023

부위에서 가장 낮은 수치를 나타냈다(p=0.0014). 조직간에 차이는 유의성이 있었다(Table 3).

2. 폐암 조직학적 분류에 따른 CYFRA 21-1의 농도

편평세포암에서 주병소는 622.3 ± 98.7 ng/ml, 이행부위에서 311.7 ± 90.1 ng/ml, 대조 조직에서 779.4 ± 88.2 ng/ml 로 나타났다. 정상조직에 779.4 ± 88.2 ng/ml에 비해 폐암조직에서 CYFRA 21-1의 농도는 622.3 ± 98.7 ng/ml로 적었다. 선암에서는 주병소는 648.5 ± 210.6 ng/ml, 이행부위에서 378.2 ± 221.1 ng/ml, 대조 조직에서 753.1 ± 178.6 ng/ml로 나타났다. 주병소와 주변조직에서 상피세포암 보다는 선암에서 높게 정량되었다. 이는 통계적인 유의성은 없었다. 그러나 편평세포암 사이에는 3조직간의 CYFRA 21-1의 농도에는 유의한 차이가 있었다(p=0.023). 그리고, 선암에서 값은 도수가 작을뿐만 아니라 통계적인 유의성이 없었다(Table 4)

3. 폐암 조직학적 분류에 따른 EGF-R의 농도

EGF-R의 정량검사에서는 편평세포암의 주병변 부위가 47.0 ± 6.1 pmoles/min, 다음으로 이행부위가 42.2 ± 5.6 pmoles/min이고, 정상 대조군 부위는 34.1 ± 5.0 pmoles/min이었다. 편평세포암에서는 주병변 부위가 제일 높았으며, 다음으로 이행부위가, 정상 대조군 부위가 가장 낮았다. 이는 병변부위에 따른 차이는 유의성이 있었다(Table 5)

Table 5. Epidermal growth factor receptor(EGF-R) levels of each histologic type

Histologic type	No. of cases	Cancer tissue		Control
		Main	Boundary	unaffected tissue
Squamous cell Ca	24	47.0 ± 6.1	42.2 ± 5.6	34.1 ± 5.0
Adeno-carcinoma	6	76.9 ± 16.9	60.6 ± 17.6	37.1 ± 8.4
Total	30	53.0 ± 6.2	45.9 ± 5.7	34.7 ± 4.3

Table 6. The CYFRA 21-1 levels of each TNM stage at SCC (Mean ± SE ng/ml)

Stage	No. of cases	Cancer tissue		Control
		Main	Boundary	unaffected tissue
I	5	367.1 ± 210.6	439.2 ± 256.3	450.3 ± 245.4
II	3	656.1 ± 322.5	485.2 ± 311.1	848.7 ± 131.2
*III	13	627.0 ± 140.0	148.3 ± 84.7	824.0 ± 117.2
IV	3	993.4 ± 106.6	633.0 ± 327.4	1070.7 ± 29.3
Total	24	622.3 ± 98.7	311.7 ± 90.1	779.4 ± 88.2

*p=0.0051

4. 병변 부위에 따른 CYFRA 21-1 과 EGF-R의 농도 비교

CYFRA 21-1 과 EGF-R 사이에는 상관 관계를 인정할 수 없었다. CYFRA 21-1의 수치 변동과는 무관하게 EGF-R의 변동을 보였으며 유의한 관계를 가지지 않았다. 따라서 두 암 표지자간의 상관 관계는 없었다(Table 3)

5. 병기에 따른 CYFRA 21-1농도

병기에 따른 비교에서는 전체 평균은 CYFRA 21-1은 주병변부위에서 622.3 ± 98.7 ng/ml이고, 이행부위에서 311.7 ± 90.1 ng/ml, 대조 조직에서 779.4 ± 88.2 ng/ml로 나왔으며, Stage III에서 주 병변부위에서 627.0 ± 140.0 ng/ml이고, 이행부위에서 148.3 ± 84.7 ng/ml, 대조 조직에서 824.0 ± 117.2 ng/ml로 나왔고, 전체 편평세포암에서 비교와 마찬가지로 대조 조직에서 가장 높은 수치를 나타 냈고, 이행부위에서 가장 낮은 수치를 나타내어 다른 병기에서 보다 유의한 차이를 보이는 것으로 나왔다(Table 6).

6. 병기에 따른 EGF-R농도

EGF-R은 주병변 부위에서 47.0 ± 6.1 pmoles/min이고, 이행부위에서 42.2 ± 5.6 pmoles/min, 대조 조직에서 34.1 ± 5.0

Table 7. Epidermal growth factor receptor(EGF-R) levels of each TNM stage at SCC

Stage	No. of cases	Cancer tissue		Control
		Main	Boundary	unaffected tissue
I	5	26.9±10.4	30.5±9.4	17.4±7.7
II	3	29.4±13.7	45.7±16.6	41.5±3.7
III	13	53.5±7.6	49.8±8.1	38.0±7.6
IV	3	70.0±22.4	25.4±13.4	37.3±16.4
Total	24	47.0±6.1	42.2±5.6	34.1±5.0

pmoles/min으로 나타났다. 따라서 주병변부위에서 가장 높게 나타났으며, 대조 조직에서 가장 낮게 나타났다. 병기별로 유의성이 없었다.(Table 7)

고 찰

폐암은 성인 남녀에서 가장 흔한 암종이며, 항암화학 치료에 가장 예민한 소세포암과, 항암화학 치료에 반응도가 떨어지는 비소세포암으로 구분이 되고, 비소세포암은 단일한 암종이 아니고 편평세포성암, 선암, 미분화, 대세포암으로 이종(異種)의 암종으로 구성되어 있다. 이상과 같이 4가지 형의 폐암은 한 개의 공통적인 다잠능력(pluripotent)의 간세포(stem cell)에서 발생되고 정상적 기관지 상피의 공통적 분화 과정을 통하여 관련되어 있다고 Mabry등은⁷⁾ 주장하고 있다. 즉 소세포암은 소세포암과 비소세포암의 두 가지 조직형을 모두 갖고 있다는 사실로서 증거 될 수 있기 때문이다. 또한 이러한 전환은 변형된 H-ras와 C-myc 종양유전자(oncogene)의 투여로서 소세포암에서 미분화 대세포암으로 이행된다는 것을 실험적으로 관찰 된 바 있으나, 오늘날까지 폐 간세포는 밝혀지지 않은 반면 오히려 기관지 세포 중에서 1개 이상의 세포들로부터 악성변환이 실제로 일어날 수도 있기 때문이다.

악성변환의 원인으로 인체 폐암에서는 여러 가지 유전적 변화가 일어나며 일부는 식별이 되고 있으나 개별적인 유전적 병소의 중요성이나 유전적 현상을 위한 순서나 변경된 유전자에 의한 경로들은 밝혀지지 않았다⁷⁾

악성변환 다음으로 Nicolson⁸⁾의 발표에 의하면 폐암의 전이는 다단계를 필요로 하는 복잡한 현상으로 악성세포의 성장과 침습, 혈액과 임파순환내로의 투과, 먼 장기조직으로서의 착상, 그리고 새로운 환경에서의 증식으로 설명되고 있다. 1991년 Leone 등⁹⁾의 보고에 의하면 폐암의 약 42%에서 gene locus가 소실되어 있고, 전이를 일으키기 위해 전이 억제 유전자가 발견 되었고, 이 유전자의 소실은 전이가 증가

한다고 증명되고 있다.

세포각질(Cytokeratin)의 정확한 기능은 아직 불명이지만 정상 상피세포와 악성 암세포 모두에서 존재하며¹⁰⁾ 기관 특이하지⁴⁾ 않고 모든 조직에서 표현되는 물질이다. 또한 용혈, 황달과 고지혈증에 의한 검사상 방해받지 않는다는 사실 이¹⁰⁾ 검사의 신뢰도를 증가시키는 요인이 된다.

저자는 세포각질(cytokeratin)이 정상세포와 암세포 모두에 표현되는 물질이므로 암발생이나 암세포 전환에는 무관한 것으로 평소부터 의문점을 가지고 있었으며 CYFRA 21-1의 암표지자로서의 한계가 있을 것으로 추정 해 보았다. 또한 폐암 세포에 EGF-R의 존재가 1992년 Putnam⁵⁾ 등에 의해 확인된바 있다. 시험관에서 비소세포암 세포계열을 조사한 결과는 4가지 비소세포암들은 EGF-R을 표현한다고 밝혀져 있으며 현재의 northern분석법으로는 EGF가 표현이 안된다고 하며 폐암세포계열은 EGF를 생산치 못한다고 연구되고 있다. EGF보다 모든 세포계열들은 TGF- α, β messenger RNA를 표현하고 EGF-R에 결합 가능하다고 한다.

저자는 폐암 중에서 소세포암은 제외시키고 비소세포암중에서도 가장 발생 빈도가 높은 편평상피성암을 주대상으로 선정하였다. 그러나 대조군의 선정에서는 일차적으로 정상대조부위(unaffected area)의 폐부분을 사용하였고 이차적으로 염증성 질환인 폐결핵과 폐국균증 환자의 정상대조부위(unaffected area)의 폐를 사용하였음은 임상연구의 제한에 의한 것이다.

폐암의 표지자는 몇 가지 종류로 분류 할 수 있다. 즉 peptide, nonpeptide hormone, oncofetal proteins, enzymes, structural protein과 membrane antigen으로 구별 할 수 있다.

이와 같이 몇 종의 암표지자들은 환자의 관리를 향상시키기 위해 연구되어 오고 있다. 그러나 이상적인 표지자는 조기 진단이 용이하고 치료선택을 단순화하고 예후를 호전시키고 치료반응평가를 쉽게 하고 재발을 쉽게 발견해야 한다. CYFRA 21-1은 구조 단백질(structural protein)에 속하며 EGF-R은 세포막(membrane)에 속하는 구조단백질이다. 혈청 CYFRA 21-1은 이미 잘 알려진 CEA, SCC혹은 NSE보다도 폐암 진단에 민감하다는 여러 보고들이 있으나^{10, 11)}, 그 정적은 혈청 cut-off농도를 3.3-3.6ng/ml로 정하였으며 전체 폐암에서는 47~52%의 양성 율이고 비소세포암에서는 41~56%, 57~60%양성 율이었으나 소세포암에서는 16~46%의 양성 율로서 편평세포성암에 비해 낮게 나타났다⁷⁾. 이와 같이 CYFRA 21-1은 진단적 목적으로 단독으로 사용해서는 안되며 진단의 보조 역할에 이용되고 있다. 따라서 표준 진단 기법보다는 보조진단법으로 사용된다. 또한 조직학적 진단 물도 중첩이 되는 부분이 있기 때문에 조직진단도 대신 할 수 없다.

저자의 결과에 의하면 cytokeratin은 정상세포의 세포질 내에 풍부하고 세포분열이 잦은 암세포는 대사와 세포질 환경의 고갈로 인하여 오히려 농도가 저하된다는 사실이 발견되었다.

1995년 Quillien¹²⁾은 파라핀 절편에서 세포각질(cytokeratin)을 면역산화효소법(immunoperoxidase technique)으로 조사하고 종양세포의 세포질내에서 발견되고 세포막내에도 상당량이 존재한다고 보고 하였다. 균질한 괴사부위에서는 발견되지 않았고, 비균질한 괴사부위에서는 종양세포의 세포질내에서 발현이 되었다. 혈청 CYFRA 21-1 치와 조직절편의 양성반응 사이에는 상관관계가 없었다. 세포각질(cytokeratin)은 상피분화의 어떤 형을 위한 특징이 있는 것으로 나타났다. 이러한 표현은 악성변환으로는 소실되지 않는다. 그러므로 폐암의 아형분류에 특징적인 세포각질(cytokeratin)에 의한 종양분류에 도움을 주기 위해 면역조직학적으로 평가될 수 있다. 비록 세포골격(cytoskeleton)의 구성원으로서 세포각질(cytokeratin)의 정상적인 역할은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 괴사(necrosis)와 세포용해가 혈액내로 cytoskeleton 19가 유리되기 전에 선행하는 것으로 추측된다. 중간세사(Intermediate filaments)는 7-11 nm의 직경을 가지고 microtubule과 microfilaments의 사이에 존재하며, 다양한 항원성을 보인다.

폐암세포에 증가된 EGF-R의 존재는 자가 혹은 부분비의 기전이 작용되고 있다는 것을 시사하고⁶⁾ 이러한 결론은 저자의 성적과도 일치되는 것이다. EGF-R측정치가 상승하는 3가지 기전으로는 EGF-R 유전자 증폭과 항진된 전사치와 연장된 수용체 반감기 들이다.

EGF결합, 분화의 정도와 조직학적 관찰간에는 현저한 불일치가 관찰되고 있다. EGF와 EGF-R가 폐암의 발달과 진행에 중요한 역할을 한다는 보고가 있다⁷⁾. 이러한 EGF-R의 작용은 tyrosine protein kinase 활성도와 매체에 의한 자가인산화에 의해 이루어지는 특징을 가지고 있다¹⁵⁾.

CYFRA 21-1이 TNM 분류에 의한 암병기의 진행에 따라 조사한 결과는 stage I에서 II로 진행함에 따라 증가를 보였으나 III기에서는 오히려 약간 감소한 반면 IV기에서는 다시 증가하는 현상을 보임으로 통계적 유의성은 발견이 되지 않는다. 제 III기의 주 암종조직, 암주변부와 대조조직간에는 전체적인 CYFRA 21-1의 변화와 동일한 추세를 나타내었다.

저자의 위와 같은 검사결과에 대해 광범위한 문헌 검색을 시행하였으나 혈청내의 CYFRA 21-1의 검사치 들은 많이 발견된 반면 조직 내에서의 CYFRA 21-1의 정량 치에 대한 문헌이 발견할 수가 없어 비교 고찰이 될 수 없었다.

EGF-R의 발견이 Putnam 등에⁹⁾ 의해 발견된 이래 EGF와 EGF-R은 폐암의 발달과 진행에 중요한 역할이 있을 것으로

인정하고 있다¹⁴⁾.

저자는 폐암조직에서 주종양부위와 종양 주변부의 EGF-R치를 대조군과 비교하고 EGF-R 발현율을 알기 위해 본 실험을 시도한 것과 아울러 세포의 세포질 골격(cytoskeleton)을 구성하는 cytoskeleton 19과의 사이에 상관성에 대해서 검토하고자 하였다. 세포 영역의 신호가 세포 표면의 수신기(receptor)를 통하여 세포내 영역으로 오는데는 일반적으로 인산화(phosphorylation)과정이 필요하다. 이와 같은 방어되는 폭포와 같은 사건으로서 암세포는 성장인자를 생산하여 수용기를 발현시켜 자신의 성장을 자주 할 수 있는 자가분비에 의한 성장을 이룬다. 주위 세포의 성장을 유발하는 부분비(paracrine)역할도 한다. EGF-R은 170KDa Mr 6,000 당단백이며⁶⁾, tyrosine kinase 활성화와 연관된 자가인산화 과정에 의하여 작용을 하는 특징을 가지고 있다^{13,15,16)}. 폐암세포에 증가된 EGF-R의 발현은 자가(autocrine)혹은 부분비(paracrine)의 기전이 작용되고 있다는 것을 시사하고 있으며^{6,15)}, 이는 저자의 연구와도 일치되는 것이다.

EGF-R의 발현이 상승하는 3가지 기전으로는 Kaseda등은¹⁸⁾ 유전자 활동성의 증가 또는 항진된 유전자 복제와 연장된 EGF-R의 반감기들이라고 지적한다.

Bolufer등은 폐암 30례의 조직에서 EGF와 EGF-R을 검사한 결과 상호 역관계를 나타내었으며, 악성전환에는 EGF의 감소와 관련이 있다고 하였으며, 또한 정상 조직에서는 역상관은 아니었다고 발표하였다.

저자의 연구에서는 EGF는 검사치 못하였으나 EGF-R의 결과로 미루어 보면 대체적으로 동일한 변화가 예견된다

저자의 성적 결과에 따르면 EGF-R은 주 병변부에서 유의하게 가장 높은 값을 보였고 대조군은 가장 낮게 나타났다. 암병기에 의한 결과는 제II기에서 높게 나왔으나 유의성은 없는 것으로 나왔으며 주암조직에서는 병기가 높아지므로 EGF-R값도 높아지는 현상이 있었다. 조직학적 차이에 의한 비교에서는 선암종이 편평세포 암종보다는 높게 측정되었다.

EGF-R의 수는 암의 중심부로 향할수록 점진적으로 감소하는 현상이 나타났다¹⁹⁾. 이는 암 주변부는 증식이 가장 활발한 부위이기 때문이며²⁰⁾ 편평세포암증과는 다르게 소세포암종은 유전자의 결핍으로 인하여 EGF결합능력이 없는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 그러므로 소세포암 종에서는 EGF가 아닌 다른 종류의 물질에 의해 조절된다. 선암종은 중간 정도의 위치에 있지만 다른 종류의 암종보다는 증가되어 있다¹⁸⁾. 이 성적은 저자들의 결과와 일치하는 것이다.

Veale등의¹³⁾ 1989년 36례의 사람 비소세포암종으로부터 획득한 암조직과 8례의 정상 대조군을 동시에 검사한 결과 중앙값이 18fmol/mg으로 범위는 1.1 또는 530 fmol/mg으로 나온 것과 저자의 성적을 비교해 보면 검사성적과 방법상에는

이견이 없다.

암표지자로서 EGF-R은 좀더 연구 검토가 필요하다고 생각되며, 앞으로의 방향은 수용기와 함께 연구되어야 하겠다.

결 론

폐암으로 확진된 30례의 환자를 연구 대상으로 하고, 개흉 수술로 적출한 표본을 주병소와 이행부위 그리고 대조부위로 구분하여 조직 절편을 약 5mm³크기로 각각 잘라서 액화 질소에 급속 냉동 보관을 하였다. 냉동 보관한 조직 절편을 조직마쇄기에서 마쇄시킨후 원심분리기에서 상층액을 일정량 채취하여 방사선면역분석법으로 CYFRA 21-1과 EGF-R 정량검사를 시행하였으며, 그 결과를 조직학적 분류와 병기에 따른 분류로 상호 비교 분석하였다.

이상과 같은 연구결과로 아래와 같은 요점들을 발견하였다.

1. 암 이행부위에서는 악성화를 나타내는 경향이 더욱 활발하여 세포질성분의 부족으로 CYFRA 21-1의 농도는 낮게 나타났다. CYFRA 21-1의 농도는 암이행부위에서 가장 낮았고, 병기가 증가할수록 증가하였다. 대조조직에서는 세포질 성분이 풍부하여 주병변부위보다도 CYFRA 21-1의 농도가 높게 나왔다.
2. EGF-R의 농도는 주병변부위에서 가장 높게 나왔고, 편평세포암에서 보다는 선암에서 높았고, 병기별로는 I, II기에서는 이행부위가 III, IV기에서는 주병변부위가 높게 나왔다. EGF-R의 농도는 대조조직보다는 암 주병변부위로 갈수록 증가하였다.
3. CYFRA 21-1은 세포질성분이며, EGF-R은 세포막 성분으로서 두 물질사이에 상관관계가 없었다.

결론적으로 현재까지 CYFRA 21-1은 혈청내에서만 주로 연구되어져 왔으며 비소세포암 중에서 특히 편평세포암종에서 의미있게 증가한다고 하였다. 그러나, CYFRA 21-1의 조직과 혈청 내의 정량치가 뜻하는 의미는 서로 달랐으며, 암조직내에서 대조조직내보다 CYFRA 21-1 치가 더 낮게 나온 것은 암세포내에서는 세포질 성분의 고갈로 인한 것으로 추정되며 암세포의 활동성(cancer activity)과는 무관한 것으로 판단된다.

EGF-R은 세포막내에 존재하는 수용체로서 암세포의 증식에 따라 증가하는 양상을 보이며 대조조직보다는 암세포에서 유의한 증가를 보이는 것은 종양 증식과 암표지자로서의 의미가 있는 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. 김송명, 이성행.: 폐암 환자의 혈청 암태아성 항원. 경북

의대 잡지 1984; 25: 300-12.

2. Sanchez De Cos J, Masa F, De la Cruz J, Disdier C, Vergara C. Squamous cell carcinoma antigen(SCC Ag) in the Diagnosis and Prognosis of lung cancer. Chest 1994;105:773-6.
3. Broers JLV, Rot MK, Oostendorp T, et al. Immunohistochemical detection of human lung cancer heterogeneity using antibodies to epithelial, neuronal, and neuroendocrine antigens. Cancer Res 1987;47:3225-34.
4. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, et al. CYFRA 21-1: A new marker in lung cancer. Cancer 1993; 72 : 707-13.
5. Putnam EA, Yen N, Gallick GE, et al. Autocrine growth stimulation by transforming growth factor alpha in human non-small cell lung cancer. J Surg Oncol 1992;1: 49-59.
6. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. Annu Rev Biochem 1979;48: 193-216
7. Mabry M, Nelkin BD, Falco JP, et al. Transitions between lung cancer Phenotypes-implications for tumor progression. Cancer Cells 1991;3:53-63.
8. Nicolson GL. Cancer metastasis in tumor cell and host organ properties important in metastasis to specific secondary sites. Biochem Biophys Acta 1988;48:175-85.
9. Leone A, McBride OW, Weston A et al. Somatic allelic deletion of nm23 in human cancer. Cancer Res 1991; 51:2490-500.
10. Ebert W, Bodenmuller H, Holzel W. CYFRA 21-1 clinical applications and analytical requirements. Scand J Clin Lab Invest 55 suppl. 1995 ; 221:72-80.
11. Pujol JL, Grenier J, Daures J, Daver A, Pujol H, Michel F. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. Cancer Res 1993;53:61-6.
12. Quillien V, Ramee MP, Bansard JY, Meritte H. Serum and tissue distribution of a fragment of cytokeratin 19(CYFRA 21-1) in lung cancer patients. Anticancer Res 1995;15: 2857-67.
13. Veale D, Kerr N, John GG, Adrian LH. Characterization of epidermal growth factor receptor in primary human Non-small cell lung cancer. Cancer Res 1989;49:1313-7.
14. Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, et al. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. Cancer Res 1993;53:2379-85.
15. Hunter T, Cooper JA. Epidermal growth factor induces rapid tyrosine phosphorylation of proteins in A-431 human tumor cells. Cell 1981 ; 24 : 741-52.
16. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptors and erbB-2 in human lung cancer. Mol Biol 1996; 99-107.
17. Bolufer P, Lluch A, Molina R., et al. Epidermal growth factor in human breast cancer, endometrial carcinoma and lung cancer its relationship to epidermal growth factor receptor, estradiol receptor and tumor TNM. Clin Chim Acta 1993;215:51-61.
18. Kaseda S, Ueda M, Ozawa S, Ishihara T, Abe O, d Shimizu

N. *Expression of epidermal growth factor receptors in four histologic cell types of lung cancer.* J Surg Oncol 1989;42:16-20.

19. Haeder M, Rotsch M, Bepler G, et al. *Epidermal growth factor receptor expression in human lung cancer cell lines.* Cancer Res 1988;48:1132-6.

20. Amagai M, Ozawa S, Ueda M, Nishikawa T, Abe O, Shomizu N. *Distribution of EGF receptor expressing and DNA replication epidermal cells in psoriasis vulgaris and Bowen's disease.* Br J Dermatol 1988;119:661-8.

=국문초록=

CYFRA 21-1은 폐암중에서 편평상피성 암세포의 세포질에 존재하는 세포각질 분절 19의 분절들로서 암세포가 파괴되거나 분해시 혈중내로 유리되는 것으로 특징적인 2개의 단일클론성의 항체인 KS 19-1과 BM 19-21로서 면역 방사계수검사를 이용하면 혈청내에 용해된 량을 정량할 수 있다.

암세포의 세포벽에 존재하는 EGF-R과 EGF에 대하여 관심이 집중되고 있다. EGF-R의 존재는 클론성 비소세포암 세포계열을 조사한 결과 4종의 비소세포암들은 EGF-R을 발현한다고 밝혀졌다. 그러나 현재의 검사법으로는 EGF 검출이 어려워서 EGF보다 TGF- α 의 역할에 초점이 모여지고 있다.

폐암세포에 EGF-R의 존재는 자기분비나 부분비성 성장기전이 작용된다는 것을 시사한다. 아울러 정상인의 혈청과 소변에서 검출이 되며, 이러한 사실을 종합해 본 결과 EGF-R은 폐암의 발달과 진행에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.

폐암으로 확진된 30례의 환자를 연구 대상으로 하고, 개흉수술로 적출한 표본을 주병소와 이행부위 그리고 대조부위로 구분하여 조직 절편을 약 5 mm³크기로 각각 잘라서 액화 질소에 급속 냉동 보관을 하였다. 냉동 보관한 조직 절편을 조직마쇄기에서 마쇄시킨후 원심분리기에서 상층액을 일정량 채취하여 방사선면역 분석법으로 CYFRA 21-1과 EGF-R 정량검사를 시행하였으며, 그 결과를 조직학적 분류와 병기에 따른 분류로 상호 비교 분석하였다.

이상과 같은 연구결과로 아래와 같은 요점들을 발견하였다.

1. 암 이행부위에서는 악성화를 나타내는 경향이 더욱 활발하여 세포질성분의 부족으로 CYFRA 21-1의 농도는 낮게 나타났다. CYFRA 21-1의 농도는 암이행부위에서 가장 낮았고, 병기가 증가할수록 증가하였다. 대조조직에서는 세포질 성분이 풍부하여 주병변부위보다도 CYFRA 21-1의 농도가 높게 나왔다.
2. EGF-R의 농도는 주병변부위에서 가장 높게 나왔고, 편평세포암에서 보다는 선암에서 높았고, 병기별로는 I, II기에서는 이행부위가 III, IV기에서는 주병변부위가 높게 나왔다. EGF-R의 농도는 대조조직보다는 암 주병변부위로 갈수록 증가하였다.
3. CYFRA 21-1은 세포질성분이며, EGF-R은 세포벽 성분으로서 두 물질사이에 상관관계가 없었다.

결론적으로 현재까지 CYFRA 21-1은 혈청내에서만 주로 연구되어져 왔으며 비소세포암 중에서 특히 편평세포암종에서 의미있게 증가한다고 하였다. 그러나, CYFRA 21-1의 조직과 혈청 내의 정량치가 뜻하는 의미는 서로 달랐으며, 암조직내에서 대조조직내보다 CYFRA 21-1 치가 더 낮게 나온 것은 암세포내에서는 세포질 성분의 고갈로 인한 것으로 추정되며 암세포의 활동성과는 무관한 것으로 판단된다.

EGF-R은 세포벽내에 존재하는 수용체로서 암세포의 증식에 따라 증가하는 양상을 보이며 대조조직보다는 암세포에서 유의한 증가를 보이는 것은 중앙 증식과 암표지자로서 의의가 있는 것으로 판단된다.