

비소세포 폐암에서 EGFR의 발현률과 생존률에 미치는 영향

원광대학교 의과대학 내과학교실

김학렬, 정은택

= Abstract =

Expression of EGFR in Non-small Cell Lung Cancer and its Effects on Survival

Hak Ryul Kim, M.D., Eun Taik Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Background : EGFR is one of the initial step in signal transduction pathway about multistep carcinogenesis. It is homologous to oncogene erbB-2 and is the receptor for EGF and TGF alpha. EGFR has important role in the growth and differentiation of tumor cells. So, EGFR in non-small cell lung cancer was examined to search for possible evidence as clinical prognostic factor.

Methods : To investigate the role of EGFR in lung cancer, the author performed immunohistochemical stain of EGFR on 57 resected primary non-small cell lung cancer specimens. And the author analyzed the correlation between EGFR expression, clinical parameters, S and G₁ phase fraction and survival.

Results :

1) EGFR were detected in 56% of total 57 patients (according to histologic type, squamous cancer 50%, adenocarcinoma 63%, large cell cancer 75%) (according to TNM stage, stage I 64%, stage II 38%, stage III 55%) (according to cellular differentiation, well 50%, moderately 52%, poorly 65%). All differences were insignificant

2) Using the flow cytometric analysis, mean S-phase fraction of EGFR (+) and (-) group were 22.3(±10.5)%. 18.0(±10.9)% (p>0.05), mean G₁-phase fraction of EGFR (+) and (-) group were 68.4(±11.6)%, 71.1(±12.8)%, (p>0.05)

3) Two-year survival rate of EGFR (+) and (-) group were 53%, 84%, median survival time of EGFR (+) and (-) group were 26, 53 months. (p<0.05, Kaplan-Meier, generalized Wilcox)

Conclusion : EGFR immunostaining may be a simple and useful method for survival prediction in non-small cell lung cancer.

Key words : EGFR, Survival, Lung cancer

서 론

인체의 원발성 폐암은 최근 여러 가지 치료법의 개발에도 불구하고 아직까지는 예후가 좋지 않은 종양에 포함된다. 폐암의 병인 규명과 근본적 치료의 발전은 만족스럽지 않으나, 그 동안의 축적된 임상 경험의 분석에 힘입어 임상과정 및 예후가 비교적 정리되었으며, 분자 생물학의 발전에 의하여 종양의 생물학적 특성의 많은 규명이 있어 왔다. 폐암의 분류는 편평상피암, 선암, 소세포암, 그리고 대세포암으로 나뉘어지며, 이중 소세포암의 빠른 성장률과 조기 전이성이 다른폐암과 크게 대조되므로, 소세포암과 비소세포암군으로 양분된다¹⁾. 지금까지 폐암의 치료계획과 예후판단에는 조직병리학적 소견, TNM의 해부학적 병기, performance status scale(PS scale)의 생리적 병기가 주로 채택되어 왔다¹⁾. 더욱 나아가 최근에는 종양세포의 생물학적 특성을 반영하는 여러 인자들을 사용하여 예후추정에 이용하려는 시도가 이루어지고 있다.

암은 여러 과정의 신호전달체계를 거쳐서 이루어지는 다단계 발암과정에 의한다. 이러한 단계마다에 관여하는 인자들이 규명되어지고 있다. 세포밖의 세포 성장인자, 세포밖의 성장인자 수용체, 세포질내의 신호전달체계 그리고 핵내의 DNA 합성과정마다 관련인자, 발암 유전자, 암 억제 유전자들의 활성화 또는 변형이 이루어진다 (Fig.1).

EGF(epidermal growth factor)의 수용체인 EGFR(epidermal growth factor receptor)은 세포막 내외에 걸쳐있는 170KDa의 당단백질로서 막외 부위에 EGF가 결합하면 인산화 과정을 거쳐 세포질 쪽의 막내부위가 tyrosine kinase 기능을 나타내어 세포성장 및 분열에 관여하게 된다²⁾. EGFR은 발암 유전자인 erbB-2 (her-2/neu)와 구조적 및 기능적으로 유사성을 보이며 동시에 세포의 종양화 과정의 하나로 인정되고 있다³⁾. 최근까지 EGFR은 방광암⁴⁾과 방광암⁵⁾ 등에서는 EGFR의 발현이 증가될수록

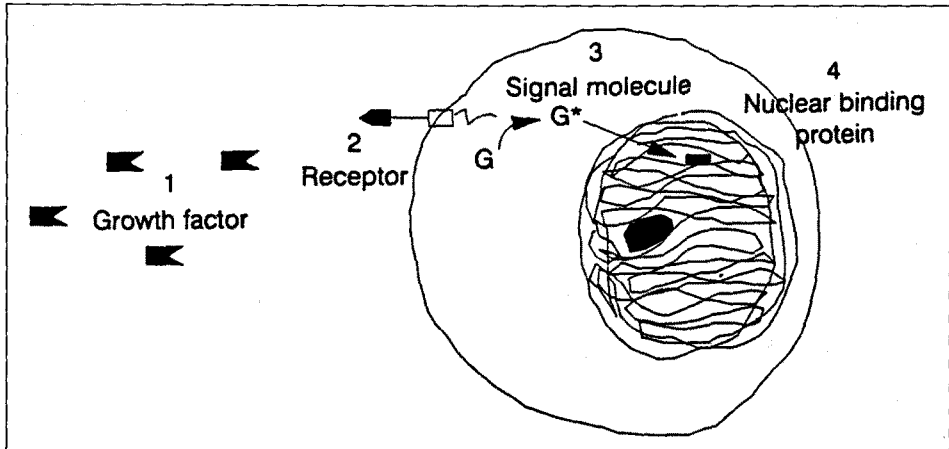


Fig. 1. The signal transduction pathway demonstrates multiple steps in the regulation of gene expression by growth factors.

예후는 불량하다고 보고 되어있다.

이에 저자들은, 비소세포 폐암에서 EGFR의 발현을 면역조직 화학법으로 확인하고, EGFR의 발현과 폐암의 임상적 인자들 즉 조직 병리학적 소견, TNM 병기, 세포의 분화도 및 유식세포분석법(flow cytometry)에 의한 세포 분열능의 반영인 S-주기, G₁-주기 비율과의 관계를 다변량분석에 의해 확인하고 더욱 나아가 폐암 환자의 생존률과의 관계도 검색하였다.

대상 및 방법

1. 대상

대상군은 본 병원에서 원발성 비소세포 폐암으로 확진 후 치료목적의 외과적 절제술에 의해 채취되어 paraffin에 보관된 57례의 폐암 조직절편을 사용하였다. 중간 연령은 62세였으며, 남녀비는 43 : 14 였고, 조직학적 분류는 편평상피암 34례, 선암이 19례, 대세포암이 4례였으며, TNM 병기에 따른 I 병기가 14례, II 병기가 21례, III 병기가 22례였다 (Table 1, 2).

2. 방법

대상 가검물은 paraffin에 보관된 조직을 4 micro m.로 절편한 후, histoclear 용액으로 paraffin을 제거한 다음, 100%, 95%, 75%, 50% ethanol에 연속적으로 처리하여 재수화 시킨 후, 비특이적 peroxidase 작용을 차단기 위해 3% H₂O₂로 처리한 후 증류수에 담근 다음 PBS(phosphate buffered saline)으로 세척한 후, 비특이적 항체 결합을 막기 위해 non-immune goat serum(5%, pH 7.6)으로 20분간 처리한 후, EGFR 일차 항체(Dako, Carpenteria, USA)를 40℃에서 반응시켰다. 이후의 반응은 면역화학 염색법의 공통적인 것으로서, biotin이 결합된 2차 항체를 작용시키고, avidin이 결합된

Table 1. EGFR Expression of Lung Cancer by Cell Type

Cell type	EGFR		Total
	-	+	
Squamous	17	17	34
Adeno	7	12	19
Large cell	1	3	4
Total	25	32	57

Table 2. EGFR Expression of Lung Cancer by TNM Stage

Stage	EGFR		Total(n=57)
	-	+	
I	5	9	14
II	13	8	21
III	10	12	22

peroxidase reagent를 반응시키면 biotin과 avidin이 결합되어 EGFR에 peroxidase가 부착된다. 여기에 3-amino-9-ethylcarbazole과 반응하여 갈색반응을 일으키게 한 후 Hematoxylin-Eosin 염색으로 대조 염색시킨 후 EGFR의 발현을 확인하였다. EGFR의 임상적 의의에 대한 경향을 확인하기 위해서, 편의상 전체 세포 중 염색이 확인된 세포의 비율이 20% 미만을 음성 반응으로 하고, 20% 이상을 양성 반응으로 하였다 (Fig 2, 3, 4).

해당 병리조직의 세포 분열주기의 측정을 위한 실험 방법은 다음과 같다. paraffin 보관 조직을 절편하여 paraffin 제거와 재수화 시킨후 0.5% pepsin 용액에 처리하여 단일세포 부유액을 만든다. 채취된 단일세포 부유액은 PBS(pH 7.2)로 세척한 후 세포수가 10⁶/ml 정도로 되게 조정후 propidium iodide(Sigma Co.)용액으로 DNA를 염색한 후 RNase를 이용하여 RNA를 제거하였다. Propidium iodide 용액에 의한 염색이 끝난 후 단일세포 부유액은 40 micro m.의 nylon망으로 거른 후 전체 세포수가 10⁴ 정도이면 시료로서 분석이 가능하였다. 사용된 유식 세포

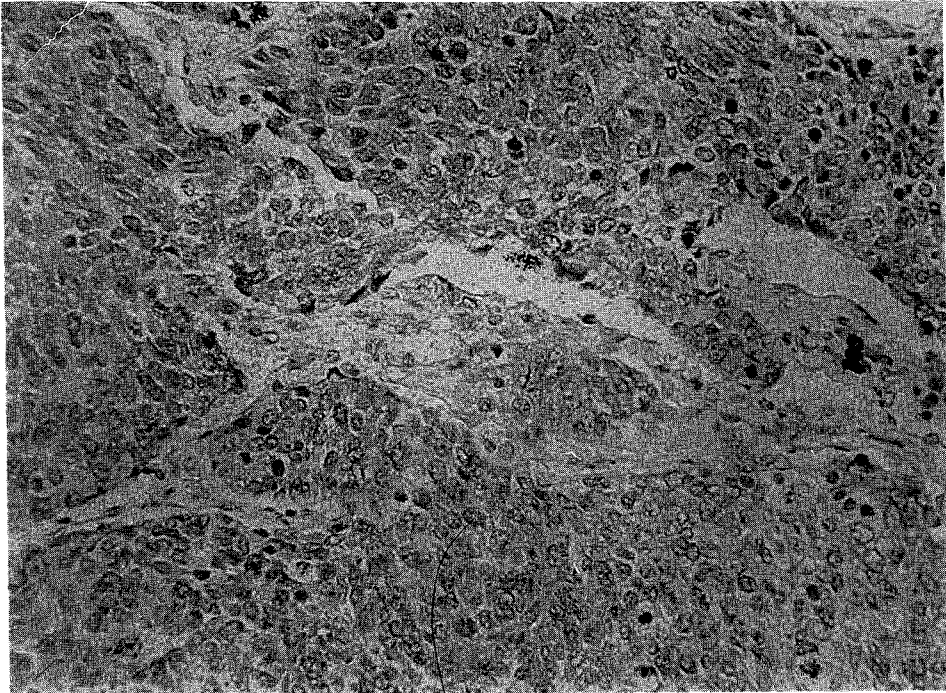


Fig. 2. Tumor cells show negative reaction to EGFR Ab. stain (HE counterstain, 200×).

분석기는 FACStar(Fluorescent Activated Cell Sorter, Becton Dickinson Immunocytometry System, USA)로서 488nm의 파장을 발산하는 Argon LASER를 갖추고 있다. DNA양을 측정하기 위해 사용되는 DNA 염색물질인 propidium iodide는 488nm의 파장에서 610nm의 파장으로 작동되는 형광물질로서, 형광의 발하는 강도에 따라 DNA양을 측정할 수 있다. 시료의 신뢰도를 위해서 CV(Coefficient of Variation)가 8 이하인 경우만을 채택하였으며, FACStar에 내장되어진 Becton Dickinson Immunocytometry System에 의한 Consort 30 program을 이용하여 세포분열주기의 histogram을 얻은 후 S-주기비율과 G₁-주기비율을 계산해 내었다 (Fig. 5).

폐암의 병리조직형, TNM 병기, 세포의 분화도 및 세포 분열주기비율에 따른 EGFR 발현률의 비교는 Chi-square로 하였으며, 생존률과 중간생존기간은

Kaplan-Meier로서 구하였으며, 각군간의 생존률 비교는 generalized-Wilcox로 비교하였다.

결 과

1. 병리 조직형에 따른 EGFR의 발현

총 57례중 32례(56%)에서 양성 반응이었으며, 조직 병리학적 분류에 따른 양성률은 편평상피암 50%(17/34), 선암 63%(12/19), 대세포암 75%(3/4)였으나, 각 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. TNM 병기에 따른 생존률 및 EGFR의 발현률

종양의 진행정도를 반영하는 수술후 TNM 병기에 따른 2년 생존률 및 중간 생존기간은 I 병기(14례)가 84%, 62개월, II 병기(21례)가 65%, 43개월, III

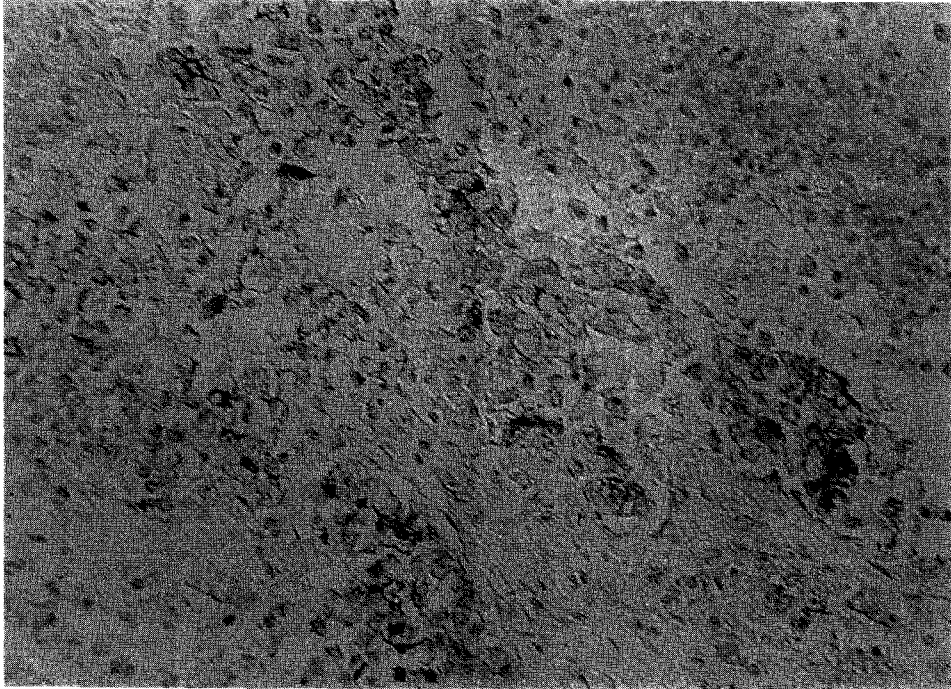


Fig. 3. Tumor cells show weak positive reaction to EGFR Ab. stain (HE counterstain, 400×).

병기(22례)가 39%, 21개월로서 각 병기별로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$, Kaplan-Meier, generalized Wilcox).

그리고 각 병기에 따른 EGFR의 발현률은 I 병기가 64%, II 병기가 38%, III 병기가 55%로서 서로 간의 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

3. 세포 분화도에 따른 EGFR의 발현

세포 분화도에 따른 양성률은 과분화도(well differentiated) 50% (7/14), 보통 분화도(moderately differentiated) 52% (12/23), 미분화도(poorly differentiated) 65% (13/20)로서 분화도에 따른 EGFR 양성률의 차이는 없었다 (Table 3).

4. EGFR 발현에 따른 세포 분열능의 비교

세포의 분열능을 반영하는 S-주기비율이 EGFR 음성군은 18.0(±10.9)%, EGFR 양성군은 22.3(±10.5)%였으나 통계적 유의성을 보이지는 못하였고, 세포의 정체성을 반영하는 G₁-주기비율이 EGFR 음성군은 71.1(±12.8)%, EGFR 양성군은 68.4(±11.6)%였으나 역시 통계적 유의성에 이르지 못했다 (Table 4).

5. EGFR 발현에 따른 생존률의 비교

TNM 각 병기별로, EGFR 발현정도에 따른 생존률의 비교는 각각 해당군의 대상례가 적어서 통계적 유

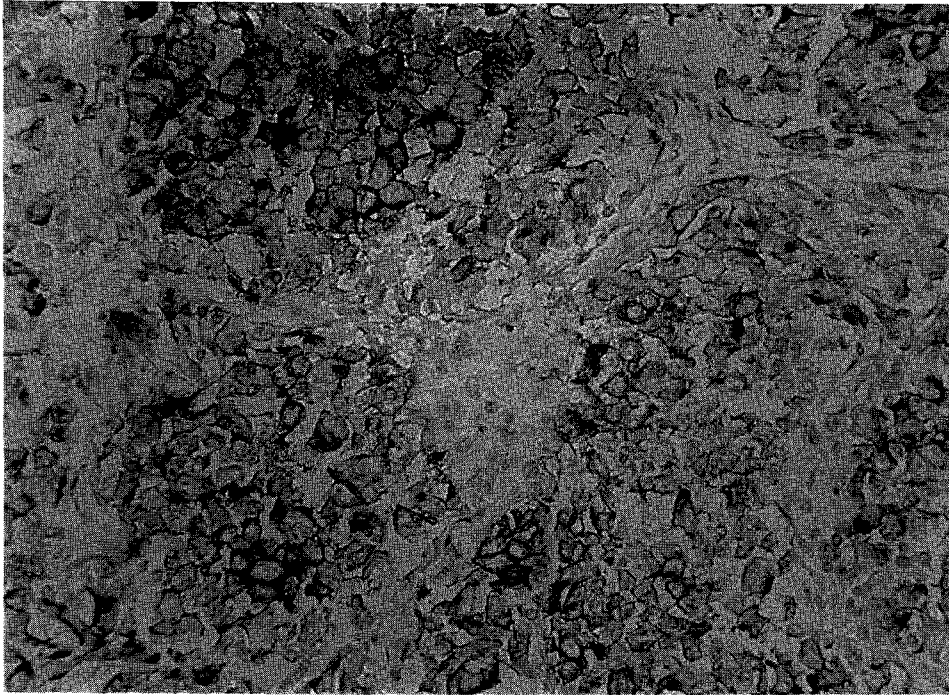


Fig. 4. Tumor cells show strong positive reaction to EGFR Ab. stain (HE counterstain, 400×).

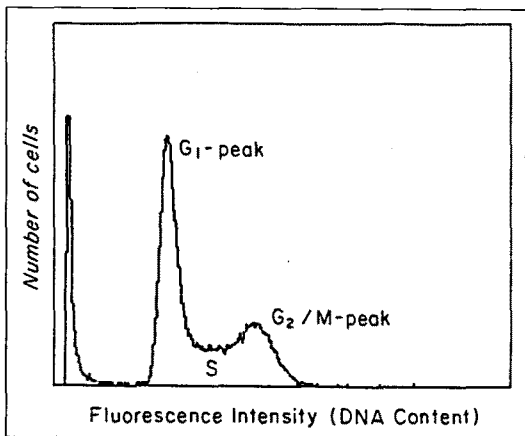


Fig. 5. Histogram of cell proliferation cycle by flow cytometer.

의성에 이르지 못하는 것이다.

그러나 전대상군에 있어서 1년, 2년, 3년 생존률과 중간 생존기간은 EGFR 음성군에서 96%, 84%,

66%, 53개월로서 EGFR 양성군에서의 66%, 53%, 38%, 26개월보다 통계적으로 유의하게 양호하였다 ($p < 0.05$, Kaplan-Meier, generalized-Wilcox) (Table 5).

고 찰

종양 형성의 다단계 과정중의 하나인 EGFR은 최근 들어 신호 전달체계의 연구에 의하여 많은 부분이 밝혀지고 있다 (Fig. 1). EGFR은 170 KDa의 당단백질로서 세포막의 안팎에 걸쳐서 존재한다. EGFR은 기능적으로 3부분으로 나뉘어지는데, 세포막 외측에 있는 부위는 EGF, TGF alpha 등이 결합하는 곳이고, 소수성(hydrophobic)의 세포막 부위 그리고 세포질 쪽 내부의 carboxy terminal 부위로서 tyrosine kinase 기능을 담당하는 부위이다²⁾. EGF 등이 EGFR에 결합하면, 수용체의 신속한 자가인산화

Table 3. EGFR Expression of Lung Cancer by Cell Differentiation

Differentiation	EGFR		Total(n=57)
	-	+	
Well	7	7	14
Moderately	11	12	23
Poorly	7	13	20

Table 4. S-phase and G₁-Fraction according to EGFR Expression

	EGFR	
	-	+
S-phase fraction (%)	18.0(±10.9)	22.3(±10.5)
G ₁ -phase fraction (%)	71.1(±12.8)	68.4(±11.6)

(mean±S.D). p>0.05

Table 5. Survival Rate of Lung Cancer according to EGFR Expression

	EGFR	
	-	+
1 year survival (%)	96%	66%
2 year	84	53
3 year	66	38
Median survival time	53 months	26 months

p<0.05, Kaplan-Meier, generalized Wilcox

(autophosphorylation)과정에 의해서 tyrosine이 인산화되고, 인산화된 tyrosine기들은 세포질쪽에서 세포질내 여러기질과 강력한 친화력을 갖게 되어, EGF, TGF alpha 등에 의해 기시된 신호 전달체계가 작동하여 결과적으로는 핵내의 DNA 합성에 영향을 미치게 된다^{3,6)}. EGFR에 결합 가능한 성장인자들은 EGF, TGF alpha, amphiregulin 등이 있다. 즉 EGFR은 EGF, TGF alpha의 공동 수용체이다. EGF, TGF alpha는 세포분열에서 서로 유사하게 분열촉진 기능을 나타낸다³⁾. EGF, TGF alpha가 인체 내에서 자가분비(autocrine)하게 되면 세포 분열, 성

장이 촉진되고, 과분비 상태에 이르면 세포의 변형이 이루어지게 된다³⁾. EGFR은 조혈세포를 제외한 상피세포와 간엽세포(mesenchymal cell)에서 정상적으로 존재하며, 발암 유전자의 하나인 조류의 적아구증 바이러스의 erb B-2(her-2/neu)와 구조적으로 유사하고, 기능적으로도 유사하다²⁾. 그래서 EGFR을 her-1이라고 불리운다. 이 EGFR은 종양환자의 정상조직보다 종양조직에서 3배정도 과발현되며⁷⁾, mouse세포에 erb B-2 또는 EGFR을 투여한 결과 형질 변형이 이루어짐을 확인하였고⁸⁾, nude mouse에서는 EGFR과 편평 상피암 발생과의 비례적 관계를 확인하였으며⁹⁾, mouse에서 과량 투여한 결과 유방암이 발생하기도 하였다¹⁰⁾. 이런 일련의 연구 결과에 의하여, EGFR 역시 erb B-2와 마찬가지로 세포의 변형에 의한 종양 형성에 관여함을 알게 되었다. 그러나 종양 형성과정에 대한 기전은 현재 정확히 밝혀지지 않았으나, 세포 표면에 과발현되면 말기분화가 억제되는 것으로 보아¹¹⁾, 말기 분화의 조정상실에 의한 종양 유발이라고 인정되어 있다¹²⁾.

인체의 유방과 방광의 정상조직에서는 EGFR이 발현되지 않는다. 그러나 유방암과 방광암의 조직에서는 발현이 가능하며, 유방암에서는 EGFR이 과발현될수록 주위의 림프절 및 전신적 전이가 잘되어 예후가 불량하다고 하였으며⁴⁾, 방광암에서는 EGFR이 과발현될수록 방광 및 주위조직으로의 침윤이 현저하고, 세포 분화도가 미숙하여 결과적으로 예후 역시 불량하다고 하였다⁵⁾.

폐암에 대한 연구도 최근들어 이루어져 왔다. 폐암 환자에 있어서 폐암이 아닌 정상 기관지 조직에서도 면역 조직화학법으로 EGFR이 발견 가능한 것으로 보아 호흡기 상피세포의 종양 형성과정의 초기 변화 및 형질 변형에 관계되리라고 하였다^{7,13)}. 조직 병리학적 소견에 따른 EGFR의 발현들의 보고는 다양하다. Rusch 등⁷⁾은 비소세포 폐암에서 모두 EGFR이 발현되었으며, 특히 편평 상피암에서 발현도가 높다 하였으며, Hender 등¹⁴⁾은 편평 상피암에서만 발현된다

고도 하였으나, 일반적으로 조직형에 따른 차이는 없다고 한다¹⁵⁾. 그리고 소세포 폐암에서는 발견되지 않은 것이 지금까지의 보고이다¹⁶⁾. 그러나 소세포 폐암 중, 소세포 외에 대세포 또는 편평 상피세포가 섞여져 있는 mixed type 또는 variant type에서는 EGFR이 조금이나마 발견되었으며, 소세포 폐암중 순수 소세포로만 구성된 classic type에서는 EGFR이 발견되지 않는다고 하였다¹⁷⁾. 그래서 Cerny 등¹⁸⁾은 이점을 이용하여 폐암중 비소세포 폐암과 소세포 폐암의 감별방법으로 이용할 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 Table 1과 같이 비소세포암 전체에서 발견되었으며 세포 조직형에 따른 발현률의 유의한 차이는 없었으며, 편평 상피암에서 통계적 유의성은 없으나, 오히려 발현률이 저하되었다. 이는 본 연구가 EGFR의 발현률을 측정하는 것이 목적이 아니고, 발현률의 정도에 따른 임상 예후 판정이 목적이므로, EGFR 발현 세포가 전체 세포의 20% 미만이면 탈락치로 하였기 때문에 발현률의 차이가 있는 듯 하다.

폐암의 병기에 따른 발현의 차이를 비교해 보면, Veale 등¹⁹⁾은 비소세포 폐암에서 TNM병기 I,II기에서 TNM병기 III기 보다 EGFR의 발현이 유의하게 낮았다고 하였고, Tateishi 등²⁰⁾은 선암에서 TNM병기 IV기가 I, II, III기보다 유의하게 EGFR의 발현이 높았다고 하였다. 그러나 Kaseda 등²¹⁾과 Dittadi 등²²⁾은 TNM병기와 EGFR 발현률의 관계는 찾아볼 수 없었다고 하였다. 본 연구에서도 TNM병기와 EGFR의 발현률의 차이는 찾아볼 수 없었다 (Table 2). 이에 대해 Rusch 등⁷⁾과 Dittadi 등²²⁾은 EGFR이 폐암의 진행이나 주위 또는 전신적 전이에 관여하기 보다는 원발병소에서 종양의 성장을 증가시킨다고 설명하기도 하나, Veale 등¹⁹⁾과 Tateishi 등²⁰⁾에 의한 폐암에서의 경우와, 유방암⁴⁾과 방광암⁵⁾에서의 경우와는 다른 해석이어서 아직 확실하게 정립되지는 않았다.

폐암 세포의 분화도와 EGFR 발현과의 관계에 대해서 Dazzi 등¹⁵⁾은 세포분화도에 따른 EGFR 발현의 차이는 없었다 하였으며, 본 연구에서도 세포분화

도에 따른 EGFR 발현의 유의한 차이는 발견할 수 없었다 (Table 3). EGFR 발현이 증가하면, 종양의 분열과 성장은 증가하므로, 세포분열의 실질적 지표인 S-주기비율은 증가하고, 세포분열의 정체성을 반영하는 G₁-주기비율은 감소할 줄로 예상된다 (Fig. 5). 본 연구에서는 유식세포분석법을 이용하여 S 및 G₁ 주기비율을 측정하였다 (Table 4). EGFR 발현군 및 비발현군에서의 S-주기비율은 22.3(±10.5)%, 18.0(±10.9)%로서 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 각 군에서의 G₁-주기비율 역시 68.4(±11.6)%, 71.1(±12.8)%로서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이러한 결과는 세포의 분열에 관여하는 인자가 EGFR 하나뿐이 아니므로, 다른 세포분열 관여인자들의 영향이 배제되지 않은 상태에서는 정확한 해석을 내리기는 곤란하다.

EGFR의 발현정도에 따른 생존률의 비교는, 궁극적으로는 임상 예후추정에 이용이 가능하므로 가장 중요하다. Tateishi 등²⁰⁾은 1990년, 132명의 폐 선암 환자의 55명에서 EGFR의 발현을 확인하였는데, EGFR 발현군에서 EGF 또는 TGF가 양성인 군이 EGF 또는 TGF 음성인 군보다 통계적으로 유의하게 생존기간이 짧음을 확인하였다. 그러나 EGFR 비발현군에서는 EGF나 TGF의 존재 여부가 생존기간에 아무런 영향이 없었다. 즉 EGF나 TGF는 EGFR의 존재하에서만 예후 인자로서의 가치를 확인하였다. 이어 Tateishi 등²³⁾은 1991년, 138명의 폐선암 환자의 92명에서 EGFR의 발현을 확인하였고, EGFR 발현군의 5년생존률이 25%로서, 비발현군의 77%보다 유의하게 불량함을 확인하였다. Veale 등²⁴⁾도 1993년, 비소세포 폐암에서 전반적으로 EGFR의 발현이 높을수록 예후는 불량하다고 하였다. 그러나 Dazzi 등¹⁵⁾과 Rusch 등⁷⁾은 EGFR의 발현이 높을수록 생존률은 불량하나 통계적 유의성은 없었다고 하였다. 본 연구에서는 EGFR 발현군과 비발현군에서의 1년 생존률은 66%, 96%, 2년 생존률은 53%, 84%, 3년생존률은 38%, 66%였으며 중간 생존기간은 26개월, 53개월로서 유의하게 EGFR 발현군이

비발현군보다 예후가 불량함을 발견하였다 (Table 5) ($p < 0.05$, Kaplan-Meier, generalized Wilcoxon).

더 나아가, 최근에는 EGFR의 종양분열 및 성장에 대한 영향을 차단하여 종양치료에 이용하려는 시도가 있었다. EGFR 과발현군에서 vincristine 등의 항암제에 내성이 현저히 있었으며²⁵⁾, EGFR에 대한 항체 투여로 cisplatin의 암세포 억제기능이 향상되었다고 보고하였다²⁶⁾. 더 나아가 EGFR의 단클론항체로서 비소세포 폐암의 성장을 억제시켰으며²⁷⁾, 이를 응용하여, ¹¹¹In-labelled anti EGFR 항체를 19명의 수술 불가능 편평상피성 폐암 환자에 투여한 결과, 폐와 전이부위에 제대로 도달하였으며, 임상적 판단은 아직 이르나, 부작용은 없었다고 보고하였다²⁸⁾ (Phase I study, 미국 국립 암연구소, 1991). 그외에도 화학요법제와 병합투여하는 등의 시도하고 있으나, 현재까지 EGFR을 항암치료로 이용하여 인정할만한 효과를 보았다는 보고는 없다.

요 약

연구배경 :

종양형성단계 과정중의 하나인 EGFR(epidermal growth factor receptor)은 170KDa의 당단백질로서 세포막의 안쪽에 걸친 수용체로서 EGF, TGF alpha의 자극에 의해서 신호전달체계의 시작을 담당한다. EGFR은 정상세포에도 존재가능하나 종양에서는 발현이 증가되어 있으며, EGFR의 발현이 높을수록 종양의 예후가 불량하리라 예측된다. 이에 저자들은 비소세포 폐암에서 EGFR의 발현을 확인하고 EGFR의 임상적 의의 특히 생존률과의 관계를 검색하였다.

방 법 :

원발성 비소세포 폐암으로 확진받고, 외과적 절제술 후 paraffin에 보관된 57례의 병리조직에서 면역 조직화학법으로 EGFR의 발현을 확인하고, EGFR과 암세포형, TNM 병기, 세포분화도, 유식세포 분석법에 의

한 S 및 G₁ 주기비율 그리고 생존 기간과의 관계를 분석하였다.

결 과 :

1) 57례중 남녀비는 43 : 14였고, 중간 연령은 62세였다. EGFR과 생존기간과의 경향을 파악하기 위해, 종양세포중 EGFR 양성 세포가 20% 이상인 경우만을 발현군으로 하였을 때 56%에서 발현되었다.

2) EGFR의 발현은 병리조직형에 따른 차이는 없었고, TNM병기 그리고 세포의 분화도에 따른 차이도 없었다.

3) EGFR 발현군과 비발현군에서의 S-주기비율은 22.3(±10.5)%, 18.0(±10.9)% 였고, G₁-주기비율은 68.4(±11.6)%, 71.1(±12.8)%로서 모두 양군간의 유의한 차이는 없었다.

4) EGFR 발현군과 비발현군에서의 1년 생존률은 66%, 96%, 2년 생존률은 53%, 84%, 3년 생존률은 38%, 66%였고 중간 생존기간은 26개월, 53개월로서 유의한 차이가 있었다.

결 론 :

비소세포 폐암에서 EGFR은 56%에서 발현되었으며, 조직병리형, TNM 병기, 세포분화도에 따른 발현의 차이는 없었다. 발현군과 비발현군에서의 S 및 G₁ 주기비율은 차이가 없었다. EGFR 발현군과 비발현군의 2년 생존률은 53%, 84%였으며, 중간 생존기간은 26개월, 53개월이었다 ($p < 0.05$). 즉 결과적으로 EGFR 발현이 높을수록 생존기간은 불량하여 예후추정인자로서의 이용이 가능하리라 판단된다.

참 고 문 헌

1. Minna JD, Ginsberg RJ, Ihde DC : Chapter 30, Cancer of lung, In DeVita VD (Ed.) Cancer, 5th Ed., p849, Philadelphia, JB Lippincott 1997
2. Ullrich A, Schlessinger J : Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. Cell 61 : 203, 1990
3. Aaronson SA : Growth factors and cancer. Sci-

- ence 254 : 1146, 1991
4. Sainsbury JRC, Farndon JR, Needham GK, Malcolm AJ, Harris AL : Epidermal growth factor receptor status as predictor of early recurrence and of death from breast cancer. *Lancet*, I : 398, 1987
 5. Neal DE, March C, Bennett MK : Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer : comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet*, I : 366, 1985
 6. Carpenter G : Intracellular signalling from the epidermal growth factor receptor. *Forum* 3 : 616, 1993
 7. Rusch C, Baselga J, Cordon-Cardo J : Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res* 53 : 2379, 1993
 8. Hayman MJ, Enrietto PJ : Cell transformation by the epidermal growth factor receptor and v-erbB. *Cancer Cells* 3 : 302, 1991
 9. Santon JB, Cronin MT, MacLeod CL : Effects of epidermal growth factor receptor concentration on tumorigenicity of A431 cells in nude mice. *Cancer Res* 46 : 4701, 1986
 10. Muller WJ, Sinn E, Pattengale PK : Single-step induction of mammary adenocarcinoma in transgenic mice bearing the activated c-neu oncogene. *Cell* 54 : 105, 1988
 11. King I, Sartorelli AC : Epidermal growth factor receptor gene expression, protein kinase activity, and terminal differentiation of human epidermal cells. *Cancer Res* 49 : 5677, 1989
 12. Sachs L : Cell differentiation and bypassing of genetic defects in the suppression of malignancy. *Cancer Res* 47 : 1981, 1987
 13. Sozzi G, Miozzo M, Tagliabue E : Cytogenetic abnormalities and overexpression of receptors for growth factors in normal bronchial epithelium and tumor samples of lung cancer patients. *Cancer Res* 51 : 400, 1991
 14. Hendler FJ, Ozanne BW : Human squamous cell lung cancers express increased epidermal growth factor receptors. *J Clin Invest* 74 : 647, 1984
 15. Dazzi H, Hasleton PS, Thatcher N : Expression of epidermal growth factor receptor [EGF-R] in non-small cell lung cancer. Use of archival tissue and correlation of EGF-R with histology, tumour size, nodal status, and survival. *Br J Cancer* 59 : 746, 1989
 16. Gamous S, Hunts J, Harigai H : Molecular evidence for the lack of epidermal growth factor receptor gene expression in small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 47 : 2668, 1987
 17. Falco JP, Baylin SB, Lupu R : V-ras induces non-small cell phenotype, with associated growth factors and receptors, in a small cell lung cancer cell line. *J Clin Invest* 85 : 1740, 1990
 18. Cerny T, Barnes DM, Hasleton P : Expression of epidermal growth factor receptor [EGF-R] in human lung tumours. *Br J Cancer* 54 : 265, 1986
 19. Veale D, Ashcroft T, Marsh C : Epidermal growth factor receptors in non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 55 : 513, 1987
 20. Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T : Immunohistochemical evidence of autocrine growth factors in adenocarcinoma of the human lung. *Cancer Res* 50 : 7077, 1990
 21. Kaseda S, Ueda M, Ozawa A : Expression of epidermal growth factor receptors in four histologic cell types of lung cancer. *J Surg Oncol* 42:16, 1989
 22. Dittadi R, Gion M, Pagan V : Epidermal growth factor receptor in lung malignancies. Comparison

- between cancer and normal tissue. *Br J Cancer* 64 : 741, 1991
23. Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T : Prognostic implication of transforming growth factor alpha in adenocarcinoma of the lung an immunohistochemical study. *Br J Cancer* 63 : 130, 1991
 24. Veale D, Kerr N, Gibson GJ : The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in non-small cell lung cancer to long term survival. *Br J Cancer* 68 : 162, 1993
 25. Meyers MB, Merluzzi VJ, Spengler BA : Epidermal growth factor receptor is increased in multidrug-resistant chinese hamster and mouse tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 5521, 1986
 26. Fan Z, Baselga J, Masui H : Anti-tumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cisdiamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 53 : 4637, 1993
 27. Lee M, Draoui M, Zia F : Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies inhibit the growth of lung cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 13 : 117, 1992
 28. Divgi CR, Welt S, Kris M : Phase I and imaging trial of indium ¹¹¹-labeled anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 in patients with squamous cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 83 : 97, 1991