

제1기 비소세포폐암 환자의 수술적 절제 후 Matrix Metalloproteinase-2 활성도에 따른 재발 및 예후

김상희* · 홍영숙** · 이진선* · 손대순* · 임유성* · 송인승*
이혜숙* · 김도훈*** · 김진국*** · 최용수***

Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and its Significance after Resection of Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Sang Hui Kim, B.S.*, Young-Sook Hong, Ph.D.**, Jinseon Lee, Ph.D.*, Dae-Soon Son, M.S.*,
Yu-Sung Lim, B.S.*, In-Seung Song*, Hye-Sook Lee, Ph.D.*, Do Hun Kim, M.D.***,
Jhingook Kim, M.D.***, Yong Soo Choi, M.D.***

Background: Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) is a class of proteolytic enzymes that digest collagen type IV and other components of the basement membrane. It plays a key role in the local invasion and the formation of distant metastases by various malignant tumors. The aim of this study was to evaluate the activity of MMP-2 and its significance as a prognostic marker in resected stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). **Material and Method:** In this study we obtained fresh-frozen samples of tumor and non-tumor tissues from 34 patients with stage I NSCLC who underwent resection without preoperative radiotherapy or chemotherapy. After the extraction of total protein from tissue samples, MMP-2 activities were assessed by gelatin-substrate-zymography. The activities were divided into the higher or lower groups. **Result:** The MMP-2 activities were higher in tumor tissues than in non-tumor tissues. The MMP-2 activity of non-tumor tissues in recurrent group was higher than in non-recurrent group ($p < 0.01$). Also the patients with higher MMP-2 activity of non-tumor tissues showed poor 5 year survival ($p < 0.01$). **Conclusion:** This result indicates that the higher level of MMP-2 activity in the non-tumor tissue is associated with the recurrence and survival after the resection of stage I NSCLC. Therefore, MMP-2 activity in the non-tumor tissue could be used as a potential prognostic marker for the resected stage I-NSCLC.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:38-43)

- Key words:**
1. Lung neoplasms
 2. Cell biology
 3. Neoplasm proteins
 4. Neoplasm outcomes

*삼성생명과학연구소 임상의학연구소 암연구센터
Cancer Research Center, Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute

**이화여자대학교 의과대학 생화학교실
Department of Biochemistry, College of Medicine, Ewha Womans University

***성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 흉부외과
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

†이 연구는 삼성생명과학연구소 연구비(C-A4-234-1)의 보조로 이루어졌음.

논문접수일 : 2004년 9월 2일, 심사통과일 : 2004년 11월 4일

책임저자 : 최용수 (135-710) 서울특별시 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 흉부외과

(Tel) 02-3410-6542, (Fax) 02-3410-6540, E-mail: ysooyah@medimail.co.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

종양의 전이는 주로 기저막의 단백분해로 인한 결손으로 시작되는데, 종양세포나 주변 간질세포는 여러 종류의 단백분해효소를 분비하는 것으로 보고되고 있다[1]. 이 중 기질금속단백분해효소(matrix metalloproteinase, 이하 MMP)가 세포 외 기질 분해에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 현재까지 많은 연구들에서 MMP 발현이 증가함에 따라 종양 침윤 및 전이가 증가하는 것을 생체 외 실험과 생체 내 동물 모델을 통해 증명하였고[2-4], 특히 MMP-2의 발현이 증가하면 여러 종양에서 전이가 증가함을 발견하였다[5-10]. 폐암에서도 MMP의 발현이 증가함에 따라 전이가 증가한다는 보고가 있었으나[7,8], 면역조직화학염색법[11,12]이나 인 사이투 하이브리드 형성법[13]을 활용하였던 기존의 연구에서는 활성형과 비활성형 MMP를 따로 분석할 수 없었다. 이에 착안하여 저자들은 비소세포폐암에서 활성형 MMP를 측정하기 위하여 MMP-2에 대한 젤라틴-기질-단백분해효소 분석법을 시행하였으며, 폐암의 다른 예후인자에 의한 영향을 최소화하기 위하여 제1기 비소세포폐암 환자만을 대상으로 하여 MMP-2 활성도가 재발이나 생존에 미치는 영향을 분석하였다.

대상 및 방법

1) 연구대상

1996년 2월부터 2002년 5월까지 원발성 폐암으로 진단되어 근치적 폐절제술을 시행받은 환자들 중 수술 후 병리조직검사상 제1병기 비소세포폐암으로 확진된 환자를 대상으로 하였다. 수술 전 검사(흉부컴퓨터 단층촬영, 복부초음파 검사, 골스캔 검사, 뇌자기 공명영상, 양전자 단층 촬영)에서 원격전이가 없음을 확인하였고, 절제 범위는 폐엽 절제술 이상의 절제를 시행하였고, 종격동림프절 절제술을 모든 환자에서 시행하였다. 수술 전 화학요법 또는 방사선요법이 시행된 환자 및 추적조사에서 소실된 환자들은 포함 기준에서 제외하였고, 신선동결조직의 채취가 가능하였던 34명의 환자를 대상으로 하였다.

2) 연구방법

(1) **전체 단백질의 추출:** 폐 절제술을 시행한 후 환자의 절제 폐엽에서 종양 부위 및 폐암 부위로부터 6 cm 이상 떨어진 비(非)종양 부위에서 각각 조직을 채취하였다. 액체질소를 이용하여 조직을 급속히 동결시킨 후 막자 사발

을 이용하여 가루로 만들었다. 미리 차갑게 해둔 인산염-완충 생리식염수(phosphate-buffered saline)로 한번 헹군 후, 4°C, 7,000 rpm, 3분간 원심 분리하였다. 상층액을 제거하여 얻은 조직에 20배의 단백 추출 용액(50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 150 mM NaCl, 1% nonidet P-40, 0.1% sodium dodecyl sulfate (SDS), 1 mM PMSF protease inhibitor)을 넣어 균질화시킨 후 4°C에 30분간 방치하였다. 균질 현탁액을 4°C, 13,000 rpm, 30분간 원심 분리하여 상층액을 획득한 후 -80°C에 보관하였다.

(2) **젤라틴-기질-단백분해효소 분석법:** 젤라틴-기질-단백분해효소 분석법은 대상 환자의 생존 유무를 포함한 임상 자료에 대한 정보를 모르는 상태에서 실험을 진행하였다. 신선동결조직으로부터 얻어진 전체 단백을 열처리나 변형 없이 바로 1 mg/ml 젤라틴(Type B: Bovine Skin Gelatin, 225 Bloom (G 9391; Sigma Chemical Co, St Louis, MO)) 기질이 함유된 8% SDS-PAGE gel에 각 밀폐용기 당 8 µg의 전체 단백을 적재하였다. 20 mA의 전류로 1시간 30분간 4°C 냉장실에서 전기영동한 후, 젤에 포함되어 있는 SDS를 제거하기 위해 2.5% Triton X-100으로 각 30분간 두 번 씻어주었다. 그리고 젤에 분리되어 있는 MMP-2를 노출시키기 위해 배양용액(500 mM Tris buffer (pH 7.6), 5 mM CaCl₂, 200 mM NaCl, 0.2% (v/v) Brij-35, 0.02% NaN₃)에 넣어 37°C 배양기에서 18시간 동안 배양하였다. 배양 용액에서 젤을 꺼내어 흐르는 물에 한번 씻어준 후, 40% methanol과 10% acetic acid를 포함한 0.25% Coomassie Brilliant Blue R-250을 이용하여 3시간 동안 젤을 염색하였다.

(3) **활성형, 비활성형 MMP-2의 정량:** 젤라틴-기질-단백분해효소법을 이용하여 실험을 수행하면 기질 단백질이 포함되어 있는 젤의 배경은 파랗게 염색되고, 활성형(66 kDa), 비활성형(72 kDa) MMP-2의 밴드는 하얗게 남게 되므로, 하얗게 남은 밴드의 흡광도를 GS-800 calibrated densitometer (Quantity One 4.2.2, Bio-Rad Laboratory)을 이용하여 그레이 스케일로 변환한 후, 각 밴드의 흡광도를 측정하였다. MMP-2의 활성도는 활성형 MMP-2의 흡광도를 전체 MMP-2의 흡광도로 나눈 수치를 사용하였다.

(4) **분석 및 통계학적 처리:** 환자의 임상기록지와 병리조직판독지로부터 임상자료를 후향적으로 분석하였고, 통계적 분석은 SAS (Release 8.2, SAS Institute, Cary, NC) 프로그램을 사용하였다. 재발군과 비재발군 간의 MMP-2 활성도 차이분석은 t-test와 Wilcoxon test 기법을 사용하였고, 환자들의 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였으며 log rank test로 생존율을 비교하였다. 유의수준은 5%로 하였다.

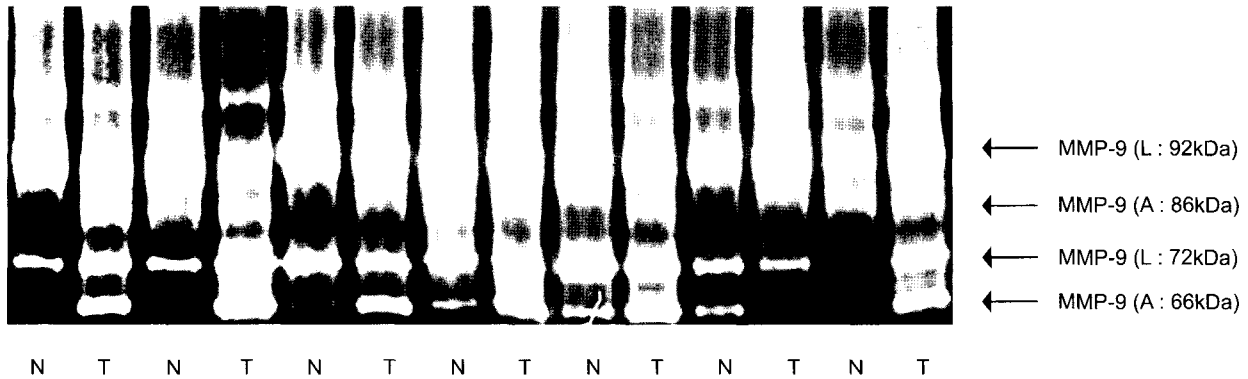


Fig. 1. MMP-2 activity of non-tumor tissue (N) and tumor tissue (T) shown by substrate-gelatin-zymography. Latent form (L) of 72 kDa and active form (A) of 66 kDa of MMP-2 were identified.

Table 1. Clinicopathological characteristics of 34 lung cancer patients

Variables		Number (%)
Sex	Male	25 (73.5)
	Female	9 (26.5)
Histology	Adenocarcinoma	16 (47.0)
	Squamous cell carcinoma	14 (41.2)
	Large cell carcinoma	4 (11.8)
Tumor status	pT1	8 (23.5)
	pT2	26 (76.5)
Degree of differentiation	Well	8 (23.5)
	Moderate	19 (55.9)
	Poor	7 (20.6)
Total		34 (100)

결 과

1) 임상적 양상

총 34명의 환자 중 남자는 25명, 여자는 9명이었으며, 평균 연령은 62세(범위: 43~80세)였다. 폐암의 TNM 병기 분류상 T1N0M0가 8명, T2N0M0가 26명이었고, 종양의 조직학적 분류상 편평상피세포암은 14명, 선암은 16명, 대세포암이 4명이었다. 조직학적 분화도의 정도에 따른 분포는 고분화 암종 8명, 중분화 암종 19명, 저분화 암종 7명이었다(Table 1). 중앙추적기간 49.8개월(3.8~84.4개월) 동안 34명의 환자 가운데 22명은 다른 장기로의 전이, 혹은

재발이 일어났고, 12명은 전이가 발견되지 않았다. 전체 34명의 5년 생존률은 67.26%이었다.

2) 제1기 비소세포폐암환자의 종양 및 비종양 조직에서의 MMP-2의 발현

대상 환자 34명의 젤라틴-기질-단백분해효소법 결과 MMP-2, -9의 활성형과 비활성형이 각각 분리되어 밴드로 나타남을 확인하였다. 비종양 조직과 종양조직에서 밴드의 발현 양상이 다름을 알 수 있었다(Fig. 1).

3) MMP-2 활성도와 재발, 생존율과의 연관성 분석

MMP-2 활성도와 환자의 재발과의 연관성 검정을 수행하였다. 대상 환자의 종양 조직을 이용하여 분석한 결과, 비재발군과 비교해 재발군에서 MMP-2의 활성도가 높았으나, 통계적인 유의성은 부족하였다($p=0.08$). 비종양 조직에서도 역시 비재발군에 비해 재발군에서 MMP-2의 활성도가 높았으며 통계적으로도 유의하였다($p=0.004$)(Fig. 2). 또한 34명 환자의 종양 조직, 비종양 조직에서의 MMP-2 활성도의 중앙값을 기준으로 하여 중앙값보다 높은 군과 낮은 군으로 각각 구별하였다. 각 군의 생존율을 비교한 결과, MMP-2 활성도가 높은 군이 MMP-2 활성도가 낮은 군에 비해 생존율이 낮았으며, 역시 종양 조직에서는 통계적 유의성은 부족했고($p=0.3$) 비종양 조직에서는 통계적 유의성이 있었다($p=0.007$)(Fig. 3). MMP-2의 활성도와 제1기 비소세포폐암 환자의 다른 임상요인과의 연관성이 있는가를 살펴보기 위하여 t-test를 이용하여 확인한 결과, 성별($p>0.05$), 나이($p>0.05$), 조직학적 형태($p>0.05$), 병리학적 병기($p>0.05$), 분화도($p>0.05$) 등의 임상 요인과 MMP-2 활성도는 통계적인 연관성이 없음을 확인하였다.

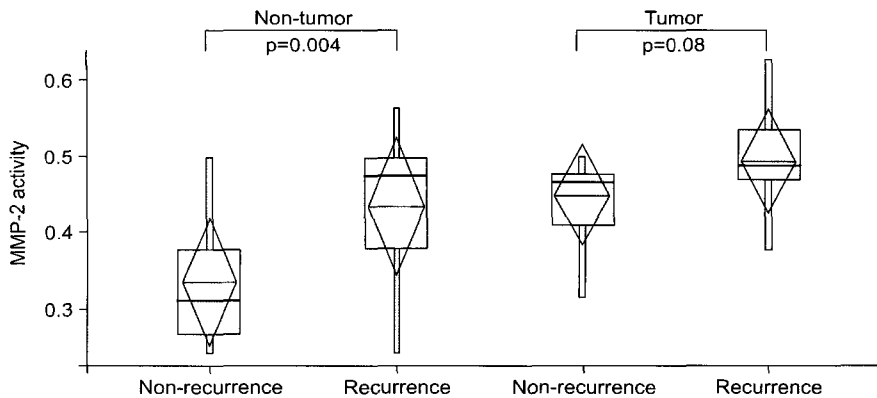


Fig. 2. MMP-2 activity of non-tumor or tumor tissues from the patients with non-recurrence or recurrence.

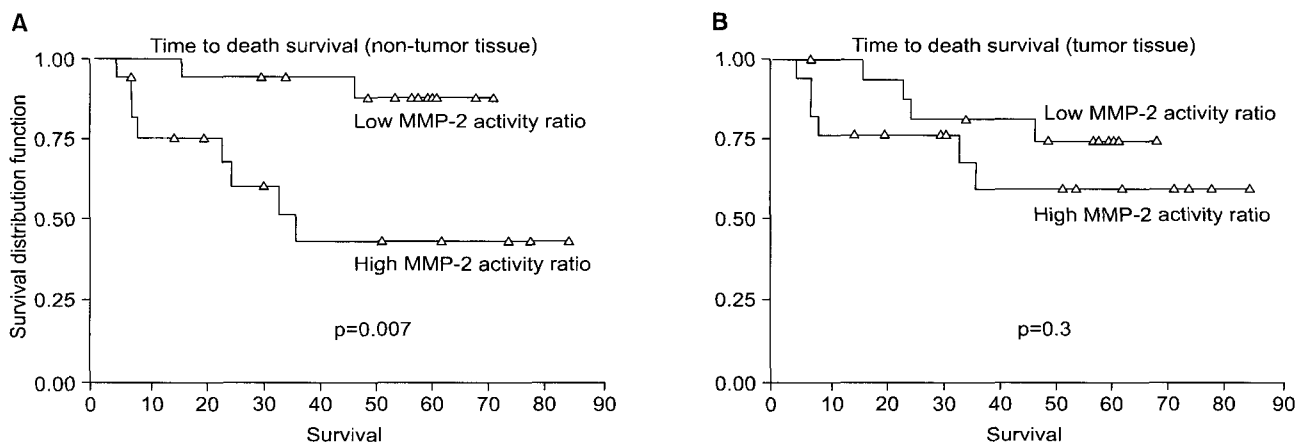


Fig. 3. Overall survival according to MMP-2 activity in non- tumor tissue (A) or tumor tissue (B).

고 찰

제1기 비소세포폐암은 수술적인 절제로써 비교적 높은 생존률을 보이지만 일부 환자들은 재발로 인하여 사망에 이르게 된다. 기존의 TNM 병기 분류만으로는 이러한 불량 예후를 보이는 환자들을 구별할 수 없었던 바, 분자생물학적 측면에서 여러 예후인자들이 연구되어 왔다. 암 전이의 기전을 규명하고, 예후 예측 및 치료를 위한 이들 연구 중 MMP는 종양 전이에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 종양의 성장과 파급에는 종양세포의 증식뿐만 아니라 종양세포가 자라는 주변조직의 반응이 중요한데, 특히 암 전이에 있어서는 종양 침윤이 암세포와 기저막의 상호작용으로 시작된다고 알려져 있다[14]. 이 과정은 세 단계로 요약될 수 있는데 첫째, 종양세포가 세포 외 기질에 붙게 되고, 둘째, 세포 외 기질의 단백분

해로 인한 결손이 생기게 되고, 셋째, 그 결손 부위를 통해 종양세포가 이동하게 된다. 종양세포나 주변 간질세포는 여러 종류의 단백분해효소를 분비하는 것으로 보고되고 있다[15]. 이 중 MMP는 태생기 발달이나 면역세포의 이동 등과 같은 생리학적 상태, 류마티스 관절염 같은 병리 상태, 그리고 암 전이시 세포 외 기질의 단백분해에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[16]. MMP는 세포 외 기질을 용해하는 효소로서 암의 전이와 관련하여 처음에는 주로 기저막 용해등 혈관외 유출에 관여할 것으로 생각되었으나[17], 최근에는 일차성 및 전이성 종양의 증식 및 혈관생성에 직접 관여하며 광범위하게 전이에 영향을 미칠 것이라는 개념이 세워지고 있다[18]. MMP는 현재까지 20여종 이상이 알려졌으며, 대부분의 경우 pro-MMP 형태로 분비된다[19]. 모든 MMP들은 특징적인 아미노산 배열 (PRCGVPD)을 지니고 있는데 이 배열 내의 시스테인(Cys)은 pro-MMP의 잠복을 유지하도록 하는 촉매인 아연과 결

합하는데 필요하다[20]. 비활성 형태로 분비된 MMP는 세포 밖에서 활성화 과정을 거친 후 세포 외 기질을 분해하게 된다[21,22]. MMP 중 type IV collagenase, 즉 MMP-2와 MMP-9은 종양 침윤에 가장 중요한 역할을 하는데 이는 기저막이 주로 type IV collagen으로 형성되어 있기 때문이다[1]. 기존 MMP의 연구는 일반적으로 면역조직화학염색법이나 인 사이투 하이브리드 형성법등의 기법을 이용하여 단백질이나 MMP 유전자의 mRNA 등의 전체 발현량에 초점을 맞추었다. 하지만 MMP와 같은 단백분해효소들은 단백질이 만들어진 이후에도 단계적으로 절단되면서 활성화 과정을 밟는 것으로 알려져 있다. 여러 연구에서 MMP와 폐암의 예후와의 연관성을 증명하지 못하였던 근본적인 이유 중 하나가 MMP의 활성도를 고려하지 않은 실험 구상 때문일 수 있다. 저자들은 본 연구 전에 면역조직화학염색법이나 인 사이투 하이브리드 형성법 방법으로 MMP 실험 및 임상 분석을 하였으나 예후 인자로서의 통계적 의미를 찾을 수 없었다. 따라서 MMP의 특성상 단백질의 발현 양보다는 단백질이 가지고 있는 활성도가 중요할 것으로 판단하였고, 과연 효소활성도가 암 전이에 있어 좀 더 중요한 의미를 갖는지 알아보고자 하였다. 본 연구에서는 MMP의 활성형과 비활성형을 구분할 수 있는 실험 기법인 젤라틴-기질-단백분해효소법을 이용하여 분석하였고, MMP-2 활성도가 폐암 제1기 수술환자의 재발이나 생존과 연관이 있음을 확인할 수 있었다. 제 1기 폐암의 경우 수술적인 완전절제로 완치를 기대하게 되나 실제로는 재발 및 전이로 사망하는 환자들이 적지 않다. 이는 보통의 광학현미경 소견에 따른 병리학적 정상부위가 분자수준에서는 정상이 아닐 수 있음을 의미한다. 이에 착안하여 본 연구에서는 종양으로부터 최소한 6 cm 이상 떨어진 병리학적 정상부위를 종양부위와 함께 검체로 선정하게 되었고 그 결과에서 특히 비종양 조직에서 재발군의 MMP-2 활성도가 비재발군보다 통계적으로 의미 있는 수준까지 증대되어 있었다. 폐암에서 폐절제술 시에 하나의 폐엽 이상을 절제하게 되는데, 본 연구결과를 통해 종양 부위에서 떨어진 부위가 육안적, 현미경적으로는 정상이라고 하더라도 분자생물학적인 측면에서도 정상인지는 알 수 없다는 것을 암시한다. 종양 부위에서의 MMP 활성뿐만 아니라 결국 종양이 파급되어 새로이 자라게 되는 곳에서의 MMP 활성이 암 전이에서 중요하게 작용함을 예상할 수 있다. 따라서 비종양 부위 폐 조직의 MMP-2 활성도가 높은 경우 재발의 가능성이 높고 예후가 불량한 본 연구 결과는 암 전이의 기전상 설명이 불가능하지 않

을 것으로 생각된다. MMP-2의 활성도를 종양치보다 큰 군과 작은 군으로 나누어, 생존률을 분석한 결과에서도 비종양 조직의 MMP-2 활성도가 의미 있었던 바, 이는 재발과의 연관성 분석 결과와 일치한다. 향후 MMP-2 활성도를 더욱 정량적으로 계측하고, 더 많은 환자에서 연구를 수행한다면 폐암의 전이 기전을 규명하는 데 도움이 되리라 생각된다.

결 론

본 연구에서는 외과적으로 절제된 제1기 비소세포폐암 환자의 종양 조직과 비종양 조직에서 젤라틴-기질-단백분해효소법을 이용하여 MMP-2의 활성도를 측정하고, 비종양 조직에서의 MMP-2 활성도가 재발과 생존율에 연관성이 있음을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Lyons JG, Birkedal-Hansen B, Moore WG, O'Grady RL, Birkedal-Hansen H. *Characteristics of a 95-kDa matrix metalloproteinase produced by mammary carcinoma cells.* Biochemistry 1991;30:1449-56.
2. Sreenath T, Matrisian LM, Stetler-Stevenson W, Gattoni-Celli S, Pozzatti RO. *Expression of matrix metalloproteinase genes in transformed rat cell lines of high and low metastatic potential.* Cancer Res 1992;52:4942-7.
3. Powell WC, Knox JD, Navre M, et al. *Expression of the metalloproteinase matrilysin in DU-145 cells increases their invasive potential in severe combined immunodeficient mice.* Cancer Res 1993;53:417-22.
4. Polette M, Clavel C, Muller D, Abecassis J, Binniger I, Birembaut P. *Detection of mRNAs encoding collagenase 1 and stromelysin 2 in carcinomas of the head and neck by In situ hybridization.* Invasion Metastasis 1991;11:76-83.
5. Liabakk NB, Talbot I, Smith RA, Wilkinson K, Balkwill F. *Matrix metalloprotease 2 (MMP-2) and matrix metalloprotease 9 (MMP-9) type IV collagenases in colorectal cancer.* Cancer Res 1996;56:190-6.
6. Shima I, Sasaguri Y, Kusakawa J, et al. *Production of matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-3 related to malignant behavior of esophageal carcinoma. A clinicopathologic study.* Cancer 1992;70:2747-53.
7. Passlick B, Siemel W, Seen-Hibler R, et al. *Overexpression of matrix metalloproteinase 2 predicts unfavorable outcome in early-stage non-small cell lung cancer.* Clin Cancer Res 2000;6:3944-8.

8. Delebecq TJ, Porte H, Zerimech F, et al. *Overexpression level of stromelysin 3 is related to the lymph node involvement in non-small cell lung cancer.* Clin Cancer Res 2000;6:1086-92.
9. Mackay AR, Gomez DE, Cottam DW, Rees RC, Nason AM, Thorgeirsson UP. *Identification of the 72-kDa (MMP-2) and 92-kDa (MMP-9) gelatinase/type IV collagenase in preparations of laminin and Matrigel.* Biotechniques 1993;15:1048-51.
10. Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Kleiner DE Jr. *Extracellular matrix 6: role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis.* FASEB J 1993;7:1434-41.
11. Thomas P, Khokha R, Shepherd FA, Feld R, Tsao M. *Differential expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in non-small cell lung cancer.* J Pathol 2000;190:150-6.
12. Cox G, Jones JL, O'Byrne KJ. *Matrix metalloproteinase 9 and the epidermal growth factor signal pathway in operable non-small cell lung cancer.* Clin Cancer Res 2000;6:2349-55.
13. Michael M, Babic B, Khokha R, et al. *Expression and prognostic significance of metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with small-cell lung cancer.* J Clin Oncol 1999;17:1802-8.
14. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. *Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation.* Cell. 1991;64:327-36.
15. Tryggvason K, Höyhty M, Pyke C. *Type IV collagenase in invasive tumors.* Breast Cancer Res Treat 1993;24:209-18.
16. Ray JM, Stetler-Stevenson WG. *The role of matrix metalloproteases and their inhibitors in tumour invasion, metastasis and angiogenesis.* Eur Respir J 1994;7:2062-72.
17. Moses MA. *The regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases & their inhibitors.* Stem Cells 1997;15:180.
18. Chamber AF, Matrisian LM. *Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis.* J Natl Cancer Inst 1997;89:1279.
19. Nagase H, Woessner JF Jr. *Matrix metalloproteinases.* J Biol Chem 1999;274:21491.
20. Van Wart HE, Birkedal-Hansen H. *The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family.* Proc Natl Acad Sci U.S.A 1990;87:5578.
21. Crawford HC, Matrisian LM. *Mechanisms controlling the transcription of matrix metalloproteinase genes in normal and neoplastic cells.* Enzyme Protein 1996;49:20-37.
22. Nakagawa T, Kubota T, Kabuto M, et al. *Production of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 by human brain tumors.* J Neurosurg 1994;81:69-77.

=국문 초록=

배경: 기질금속단백분해효소-2 (MMP-2)는 기저막과 세포 외 기질의 분해에 작용하여 악성종양의 국소침윤 및 원격전이에 중요한 역할을 담당한다. 본 연구는 수술적인 절제를 시행 받은 제1기 비소세포폐암에서 MMP-2의 활성도를 측정하고 예후인자로서의 의미를 분석하고자 하였다. 대상 및 방법: 수술 전 방사선 또는 항암제 요법을 시행하지 않은 병리학적 제1기 비소세포폐암 환자 34명을 대상으로 하였다. 폐엽 절제 조직에서 종양 조직과 비종양 조직의 단백질을 각각 추출하여 젤라틴-기질-단백분해효소 분석법을 시행하였다. 결과: MMP-2 활성도는 비종양 조직보다 종양 조직에서 높았다. 종양 조직, 비종양 조직 모두에서 비재발군에 비해 재발군의 MMP-2 활성도가 높았으나 비종양 조직에서의 차이가 통계적 유의성이 있었다($p < 0.01$). 생존율 분석에서도 MMP-2 활성도가 높을 경우 불량한 생존을 보였으며 역시 비종양 조직에서 통계적인 의미가 있었다($p < 0.01$). 결론: 제1기 비소세포폐암 환자의 절제 폐엽 조직 중 비종양 조직에서의 MMP-2 활성도는 재발 및 생존과 연관성이 있으며 예후 인자로서의 가능성이 있다.

- 중심 단어 : 1. 폐암
2. 세포생물학
3. 세포 신호전달 단백질
4. 폐암성적