

상피성 난소암에서의 COX-2의 발현과 예후

김원규

고신대학교 의과대학 산부인과학 교실

The Prognostic significance and the Expression of COX-2 in Epithelial ovarian cancer

Won Gyu Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background and Purpose : The prognostic factors for predicting the clinical progress in ovarian cancer have not been clear up to date. Among the several prognostic factors for ovarian cancer suggested recently, Cyclooxygenase-2(COX-2) has drawn the most attention. This study tested an hypothesis that expression of COX-2 is the indication of carcinogenesis. COX is an enzyme responsible for the production of prostaglandins from arachidonic acid. COX-2 is induced by cytokines, growth factors, and tumor promoters and it is an early response gene in inflammation, and there is a growing evidence that COX-2 expression is important in carcinogenesis. It is thought that COX-2 may regulate cell proliferation, mitosis, cell adhesion, apoptosis, immune surveillance and angiogenesis during carcinogenesis. This study was conducted to examine the relation of COX-2 to epithelial ovarian cancer and to examine its effect on the survival rate, thus proving its usefulness as prognostic factor.

Methods : Thirty-one patients with epithelial ovarian cancer who went under surgery at Kosin University Hospital from 1995 (January) to 2001 (December) participated in this study. Using the immunohistochemistry method on the tissue samples, COX-2 levels in the patients were compared with 12 other patients with benign ovarian tumor. Univariate analysis was tested with Chi-square and survival rate was tested using the Kaplan-Meier and Log-rank methods. And for the indicators that revealed a significant difference, cox-proportional hazard model was additionally used for the multivariate analysis.

Results : Five year survival rate for the 31 patients of epithelial ovarian cancer was 58.4%. Both histologic type ($p < 0.05$) and the FIGO stage ($p < 0.05$) were found to have a statistically significant relationship with the survival rate. Regarding epithelial ovarian cancer, there was a significantly higher level of COX-2 ($p < 0.05$) in the patients with cancer compared to those with benign tumor. Age as the prognostic factor was positively correlated with COX-2. The positive group of COX-2 showed significantly lower survival rate than negative group (respectively, $p < 0.05$). In the multivariate analysis only FIGO stage showed statistically significant relationship.

Conclusion : In this study COX-2 couldn't be an independent prognostic factor for ovarian cancer due to multivariate analysis, but we can suggest that COX-2 might play a role in ovarian carcinogenesis.

Key words : Epithelial ovarian cancer, Survival rate, Cyclooxygenase-2(COX-2)

서론

교신저자 : 김 원 규
주소: 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 산부인과학교실
TEL. 051-990-6227 FAX. 051-244-6939
E-mail: kwg@kosinmed.or.kr

· 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구비 일부 지원에 의해 이루어짐

Cyclooxygenase(COX)는 arachidonic acid로부터 prostaglandin 생성에 관여하는 효소로서, COX-1과 COX-2인 두개의 아형으로 구성이 된다. COX-1은 통상적으로 발현되어 항상성에 관여하고, COX-2는 cytokine, growth factor, tumor promotor들에 의해서 유도되어 통증

과 염증의 경로에 관여하며 또한 정상 배란에 중요한 기능을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ COX-2는 이미 다른 암종에서도 언급이 되어져 왔다. 역학적 연구결과들에 의하면 nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)가 대장암, 위암, 폐암의 항암작용에 효과가 있다고 한다.²⁾ 이런 효과는 COX-2의 억제제를 통해 생긴 것이라 여겨졌고 이후 다양한 암종에서 이 효소의 발현에 대한 연구들이 진행되어졌다. COX-2 발현은 대장암과 선종에는 증가되어 있었으나 과형성성 용종(hyperplastic polyp)에서는 발현의 증가가 없었다³⁾. 인간의 위, 식도, 폐, 유방 종양에서도 정상조직에 비해 COX-2 발현이 증가된 것이 발견되었다⁴⁻¹⁰⁾. 이런 결과들에 의해 COX-2의 발현이 암화(carcinogenesis)의 초기 단계일 것이 암시 되었으며 최근에는 COX-2의 발현이 세포외 매질의 접착을 증가시켜 세포가 apoptosis에 저항력이 생기게 만들어 조직의 암성 잠재력(tumorigenic potential)을 증가시킨다고 믿고 있다. 상피성 난소암의 역학적 연구결과들에 의하면 “지속적인 배란”이라는 이론에 도달하게 된다. 이것의 의미는 난포 파열시에 난소상피의 손상이 오며 이러한 손상을 교정하기 위한 지속적인 노력에 의해 난소암이 유래한다는 이론이다¹¹⁾. 이를 간접적으로 지지해 주는 것으로 피임약을 복용하는 사람은 난소암의 발생률이 낮다는 것이다. 난포의 파열을 위해서는 COX-2의 유도는 필수적이고 COX-2의 결핍시에는 무배란을 유발하기도 한다. COX-2 결핍된 쥐에서는 무배란의 결과로써 불임이 되는 것이 관찰 되어졌다¹²⁾. 이런 결과들로 미루어 볼 때 생리주기에 있어서 COX-2의 유도는 정상적이고 필수적인 생리현상으로 여겨진다. COX-2가 정상 배란에 관여하는 것으로 미루어 볼 때 COX-2는 난소암의 발생에 관여할 가능성이 존재한다고 유추된다.

이에 본 연구는 상피성 난소종양에서 COX-2의 발현유무를 조사하고 이의 발현이 생존율에 영향을 미치는지 확인하여 이들의 예후인자의 지표로서의 유용성을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1995년 1월부터 2001년 12월까지 고신대학교 복음병원

에서 수술을 시행한 상피성 난소암 31명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 임상 병리학적 인자

연구대상 환자 31명의 환자들의 연령, 조직학적 유형은 장액성 난소암, 점액성 난소암, 자궁내막성 난소암, 그 외 유형이 있다. 종양의 분화도는 Grade 1, Grade 2, Grade 3 나뉘었다. FIGO 임상병기는 1기, 2기, 3기, 4기로 나뉘고, 진단시 CA-125 측정치는 35U/ml 미만과 35~150U/ml, 150U/ml 이상으로 구분하였다. 이차추시수술 결과는 음성, 양성으로 구분하였다.

2) COX-2의 발현

A. 면역조직화학 염색

각 실험군의 종양 조직에서 COX-2(NOVOCASTRA, 1:100) 단클론 항체를 사용하여 면역조직화학 염색을 하였다. 파라핀 포매 조직을 사용하여 5 μ m 두께의 절편을 만들어 saline을 도포한 유리 슬라이드에 부착한 후 크실렌을 사용하여 탈파라핀을 하고, 100%, 95% 및 70% 알코올에서 함수과정을 거쳐서 증류수에서 5분간 수세하였다. 내인성 과산화효소의 억제를 위하여 0.3% 과산화수소수와 100% 메탄올의 혼합액에서 30분간 처리하고 증류수로 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 citrate 완충액(0.01 M, pH 6.0)에 담가 microwave로 5분간 두 차례 열을 가하여 실온에서 냉각시킨 후 인산염 완충용액(phosphate buffered saline, PBS)으로 수세하였다. 일차 항체인 COX-2(NOVOCASTRA, 1:100)는 희석하여 37°C에서 1시간 동안 반응시킨 후 PBS로 수세하였다. LSAB kit peroxidase (DAKO, USA)를 사용하여 이차항체인 biotinylated link anti-mouse antibody로 37°C에서 10분간 반응시켜 PBS로 수세하고, streptavidin biotic 합성체로 37°C에서 20분간 반응시키고 PBS로 수세하였다. Imidazol 완충용액과 3, 3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) 색소원(DAKO, USA)을 1:1로 혼합하여 발색시킨 후 증류수로 수세하고, Mayer 헤마톡실린으로 대조염색을 실시하여 광학현미경상에서 관찰하였다.

B. 면역조직화학 염색판정

종양세포의 5%이상이 적갈색으로 염색되는 경우를 양성으로 판정하였고, 양성으로 판정된 경우 염색된 범위에 따라 +1 (5-25%), +2 (26-49%), +3 ($\geq 50\%$)으로 분류하였다.

3) 통계분석

통계분석은 SPSS 11.0을 이용하여 단변량 분석은 Chi-square로, 생존율 검증은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고 환자군 간의 유의한 생존율의 차이가 있는 지표들은 cox-regression 분석을 이용한 다변량 분석을 하였다. p-value 0.05 이하를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 상피성 난소암 환자의 임상 병리학적 특성

본 연구대상 환자 31명의 환자들의 연령은 50세 미만 12례(38.7%), 50세 이상 19례(61.3%)였다. 조직학적 유형은 장액성 난소암이 18례(58.0%), 점액성 난소암이 5례(16.1%), 자궁내막성 난소암이 2례(6.5%), 그 외 유형이 6례(19.4%)였다. 종양의 분화도는 Grade 1이 8례(25.8%), Grade 2가 12례(38.7%), Grade 3가 11례(35.5%)였다. FIGO 임상병기는 1기 9례(29.0%), 2기 2례(6.5%), 3기 16례(51.6%), 4기 4례(12.9%)였다. 진단시 CA-125 측정치는 35U/ml 미만 1례(3.2%), 35~150U/ml 15례(48.3%), 150U/ml 이상 15례(48.3%)였다. 이차추시수술 결과는 음성 7례(58.3%), 양성 5례(41.7%)였다(Table 1).

Table 1. Clinicopathologic parameters of 31 patients with epithelial ovarian cancer

Clinicopathologic parameters (n=31)	NO. of pateints(%)
Age	
<50	12 (38.7)
≥ 50	19 (61.3)
Histology	
serous	18 (58.0)
mucinous	5 (16.1)
endometrioid	2 (6.5)
others	6 (19.4)
Grade	

grade 1	8 (25.8)
grade 2	12 (38.7)
grade 3	11 (35.5)
FIGO* stage	
stage I	9 (29.0)
stage II	2 (6.5)
stage III	16 (51.6)
stage IV	4 (12.9)
CA-125 level	
< 35	1 (3.2)
35 - 150	15 (48.3)
≥ 150	15 (48.3)
SLO** result(n=12)	
(-)	7 (58.3)
(+)	5 (41.7)

FIGO* ; International Federation of Gynecology and Obstetrics

SLO** ; Second look operation

2. 상피성 난소암 환자의 임상 병리학적 예후인자에 따른 생존율

31례 상피성 난소암 환자들을 연령, 조직학적 분류, 분화도, FIGO 임상병기, 진단시 CA-125 수치, 이차추시술 결과에 따라서 전체 5년 생존율을 구하였다.

연령에 따른 전체 5년 생존율은 연령 50세미만인 군 61.5%, 50세이상인 군 50.0%였다($p=0.0629$). 조직학적 유형에 따른 전체 5년 생존율은 장액성 난소암 64.7%, 점액성 난소암 80.0%, 자궁내막성 난소암 0.0%, 그 외 유형은 40.0%였다($p=0.0305$). 종양의 분화도에 따른 전체 5년 생존율은 Grade1인 경우 75.0%, Grade2인 경우 58.3%, Grade3인 경우 36.3%였다($p=0.1646$). FIGO 임상병기에 따른 전체 5년 생존율은 병기 1기 100.0%, 병기 2기 50.0%, 병기 3기 37.5%, 병기 4기 25.0%였다($p=0.0007$). 진단시 CA-125 수치에 따른 전체 5년 생존율은 35U/ml 미만은 100.0%, 35-150U/ml 사이는 53.3%, 150U/ml 이상은 53.3%였다($p=0.5280$). 이차추시수술 시행한 12례 환자의 전체 5년 생존율은 음성군 71.4%, 양성군 20.0%였다($p=0.2401$). 그리고 31례 상피성 난소암 환자의 전체 5년 생존율은 58.4%이었다 (Table 2).

Table 2. Overall survival rate according to clinicopathologic parameters in 31 patient with epithelial ovarian cancer

Clinicopathologic parameters (n=31)	NO. of pateints(%)	overall 5-years survival rate(%)	p value
Age			0.0629
<50	12 (38.7)	61.5	
≥50	19 (61.3)	50.0	
Histology			0.0305
serous	18 (58.0)	64.7	
mucinous	5 (16.1)	80.0	
endometrioid	2 (6.5)	0.0	
others	6 (19.4)	40.0	
Grade			0.1646
grade 1	8 (25.8)	75.0	
grade 2	12 (38.7)	58.3	
grade 3	11 (35.5)	36.3	
FIGO* stage			0.0007
stage I	9 (29.0)	100.0	
stage II	2 (6.5)	50.0	
stage III	16 (51.6)	37.5	
stage IV	4 (12.9)	25.0	
CA-125 level			0.5280
< 35	1 (3.2)	100.0	
35 - 150	15 (48.3)	53.3	
≥ 150	15 (48.3)	53.3	
SLO**result(n=12)			0.2401
(-)	7 (58.3)	71.4	
(+)	5 (41.7)	20.0	

FIGO* ; International Federation of Gynecology and Obstetrics

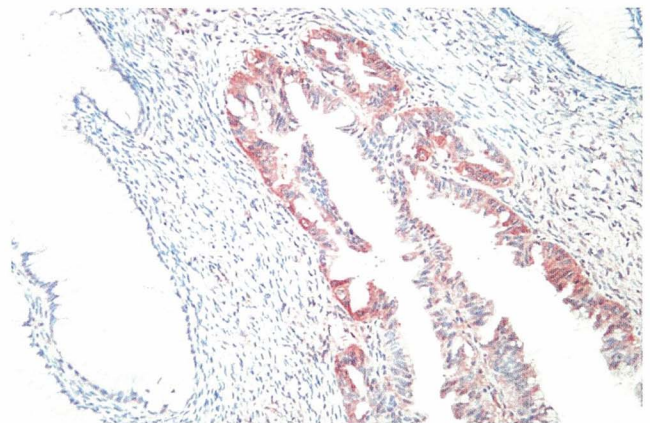
SLO** ; Second look operation

3. 상피성 난소암에서 COX-2의 발현

난소종양에서 COX-2 발현율은 악성종양은 양성인 25례(80.6%)였고, 양성종양에서 발현 양성 1례(8.3%)였다. COX-2의 양성, 악성종양에서의 발현율은 통계학적으로 많은 유의성이 있었으며, 악성종양에서는 발현시 정도가 더 강하게 나타나는 경향이 있었다($p=0.000$) (Table 3)(Figure 1).

Table 3. Expression of COX-2 in epithelial ovarian tumors

	Benign tumor (n=12)	malignant (n=31)	p value
COX-2			0.000
negative	11 (91.7%)	6 (19.4%)	
positive	1 (8.3%)	25 (80.6%)	
+1	0	5	
+2	0	10	
+3	1	10	

Figure 1. The positive expression for COX-2 in ovarian carcinoma ($\times 100$, COX-2)

Immunohistochemical staining of COX-2 in mucinous ovarian cancer cells.

Mucinous ovarian cancer cell show intense cytoplasmic positivity showing red colored pigmentation.

4. 임상 병리학적 인자들과 COX-2 발현 간의 상관관계

상피성 난소암 31례에서 임상병리학적 예후인자들과 COX-2 발현 간에 어떠한 상관관계가 있는지 교차분석을 통하여 알아보았다. COX-2와 임상 병리학적 예후인자들(연령, 조직학적 유형, 종양의 분화도, FIGO 임상병기, 진단시 CA-125 수치, 이차추시술 결과)과의 상관관계에서는 COX-2는 연령에서 통계학적으로 유의하게 50세 이상의 연령에서 COX-2의 발현이 증가되어 있었다($p=0.034$) (Table 4).

Table 4. Correlation between COX-2 expression and clinicopathologic parameters of epithelial ovarian cancer

Clinicopathologic parameters(n=31)	COX-2		p value
	(+)	(-)	
Age			0.034
<50	8	5	
≥ 50	17	1	
Histology			0.142
serous	16	2	
mucinous	2	3	
endometrioid	2	0	
others	5	1	
Grade			0.201
grade 1	7	1	
grade 2	11	1	
grade 3	7	4	
FIGO* stage			0.463
stage I	3	6	
stage II	2	0	
stage III	13	3	
stage IV	4	0	
CA-125 level			0.576
< 35	0	1	
35 - 150	13	2	
≥ 150	11	4	
SLO** result(n=12)			0.214
(-)	7	0	
(+)	3	2	

FIGO* ; International Federation of Gynecology and Obstetrics

SLO** ; Second look operation

5. 상피성 난소암의 COX-2 발현에 따른 생존율

COX-2 발현 음성 6례의 전체 5년 생존율은 60.0%였고, 발현 양성 25례의 전체 5년 생존율은 33.3%였으며, 발현 유무에 따라 통계학적으로 유의한 생존율 차이를 보였다($p=0.043$) (Table 5)(Figure 2).

Table 5. Overall survival rate according to expression of COX-2 in epithelial ovarian cancer

		Number of patient(%) (n=31)	overall 5-years survival rate(%)	p value
COX-2				0.043
(-)		6	60.0	
(+) (+1)		25	33.3	
+2		5	20.0	
+3		10	33.3	
		10	30.0	

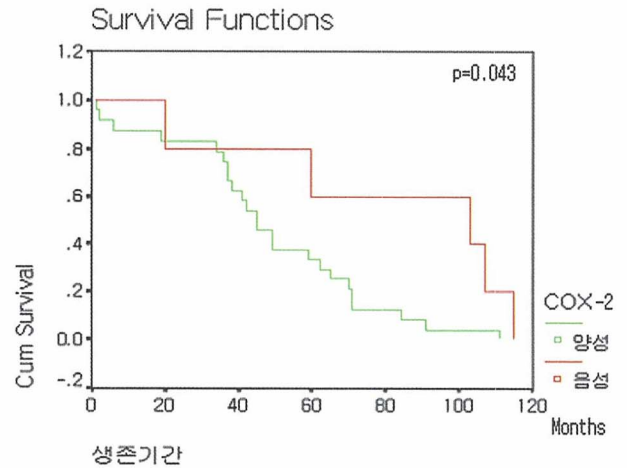


Figure 2. Survival rate by expression of COX-2 in epithelial ovarian cancer

6. 상피성 난소암 환자의 생존율의 다변량 분석

일반적으로 난소암의 예후에 영향을 주는 인자로 분화도와, FIGO 병기가 있다. 그리고 본 논문을 통해 COX-2가 생존율에 의미있게 영향을 줄 수 있는 인자로서 단변량 분석에서 밝혀진 바 이 네 가지 인자에 대해 다변량 분석을 시행하였다. 그 결과로 FIGO 병기만이 통계적으로 의미 있는 인자로 나왔다($p=0.027$)(Table 6).

Table 6. Multivariate analysis of 31 patients with epithelial ovarian cancer

multivariate analysis		
	RR(95% CI)	p value
Grade	1.208(0.506-2.883)	0.670
FIGO stage	2.558(1.114-5.875)	0.027
COX-2	1.046(0.245-4.462)	0.951

고 찰

상피성 난소암은 세계적으로 여성의 부인과암 중에서 많은 부분을 차지하는 사망 요인이다. 비록 수술방법의 발전과 platinum이나 paclitaxel을 이용한 항암치료의 도입으로 상피성 난소암의 생존율이 향상 되었지만 그 정도가 괄목하지 못한 것으로 나타났다. 대부분의 상피성

난소암이 처음에는 항암치료에 잘 반응하나 재발이 흔하고, 많은 환자에서 결국에는 표준 항암치료에 저항성을 나타낸다. 난소암은 주로 임상적인 병기가 중요한 예후 인자로 작용하고는 있지만 70%이상의 난소암 환자들은 발견 당시 인접한 또는 멀리 떨어진 장기까지의 전이가 되어 있는 경우가 많아서 임상 병기는 예후인자로써의 유용성이 적은 경우가 많다. 난소암에서 병기 외에 예후 인자로 유용하게 이용되어지는 임상병리학적 인자로는 종양의 세포분화 정도를 반영하는 분화도(histologic grade)가 있으나 그 유용성은 많이 제한되어 있는 실정이다.^{13,14)} 본 연구에서는 기존의 논문 결과들처럼 난소암의 임상적 병기와 생존율 간에는 유의한 관계가 발견되었으나 ($p=0.0007$), 난소암 환자 31명 중에서 3기 이상이 20명이었으므로 이미 보고 되었듯이 전이가 된 상태라 예후인자로써의 유용성은 떨어진다고 할 수 있다. 그리고 본 연구에서 종양의 분화도와 생존율 간에는 통계적으로 유의한 관계가 발견되지 않은 반면, 조직학적 유형과는 유의한 연관성이 있었다($p=0.0305$). 그리고 통계학적인 유의성은 없었지만 종양의 분화도에 따라 생존율은 낮아지는 결과를 보여서 기존의 논문 결과들과 비슷한 경향은 나타내고 있었다. 다만 통계적인 유의성을 보이지 않는 것은 환자수가 적은 것이 원인이 되리라 추측이 된다. 최근 분자 생물학의 눈부신 발전에 난소암의 예후를 예측하는 유용한 지표로 기존 예후인자 외에 다른 분자 생물학적 인자를 찾으려는 노력이 있어왔다. 그 중에서도 많은 관심을 끌고 있는 것은 COX-2의 발현이다.

COX-2는 cytokine, growth factor, tumor promotor들에 의해서 유도되어 통증과 염증의 경로에 관여하며 또한 정상 배란에 중요한 기능을 하는 것으로 알려져 있으며, 또한 초기 염증 반응의 유전자로써 COX-2의 발현이 암화에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.¹⁾ 소화기 암, 유방암, 두경부암, 폐암 등과 같이 다양한 상피암에서 COX-2발현이 보고 되어지고 있다. COX-2는 암화 과정에서 세포의 증식, mitosis, cell adhesion, apoptosis, immune surveillance, angiogenesis에 관여하는 것으로 여겨지며 그리고 여러 악성암에서 COX-2는 전이와 불량한 예후와 연관이 있고 방사선과 항암약물 치료의 저항성과도 연관이 있다.¹⁵⁻¹⁸⁾

난소암의 발생은 난소상피의 염증 및 배란과 관계있다

고 보고되고 있다. 역학조사에서 석면이나 활석에 노출된 사람에게서 난소암 발생율이 높았다. 이것으로 볼 때 환경적인 노출이 상피의 염증을 일으키고 그것이 다시 종양화(tumorigenesis)를 유발한다.^{19,20)} 골반염도 난소암의 발생율을 증가시키는 것으로 알려졌다.^{21,22)} 염증에 의해서 toxic oxidants가 발생하며 이것은 DNA, 단백질, 지질을 손상시켜서 암화에 작용한다.²³⁾ 그리고 난소암과 배란과의 관계는 여러 논문의 역학조사에 의하면 배란된 기간이 길수록 난소암의 위험율은 높아지고 무배란을 유발하는 피임약, 임신, 모유수유 등은 유방암의 위험율을 줄인다는 것을 알 수 있었다. 특히 그 중에서도 피임약을 지속적으로 5년 이상 복용한 경우 난소암의 예방 효과가 뛰어나다는 것을 알 수 있었다. 구체적인 기전은 밝혀진 바가 없으나 이로써 상피성 난소암은 “지속적인 배란”에 의해 발생한다는 가설에 도달하였고, 그 의미는 난포 파열시에 난소의 상피에 손상이 생겨 이의 복구과정에서 난소암이 발생했다고 추측한다.³⁾ 그리고 정상배란에 COX-2가 반드시 필요하다는 것으로 볼 때 COX-2는 난소 종양화(ovarian tumorigenesis)에 관여하리라 생각한다.

이에 따라 COX-2와 악성 난소종양과의 명백한 관계를 보여주는 연구들이 있으며 이런 연구들에서는 양성종양, 경계성 종양에서 보다 악성 난소종양에서 COX-2의 과발현이 발견되었다고 보고하였다.^{24,25)} 또한 Shigemasa 등²⁶⁾은 정상 난소에서는 COX-2 발현이 발견되지 않는다고 다른 조직유형에 비해서 난소의 endometrioid carcinoma에서 많은 발현정도를 보였다고 한다.

전향적인 연구 결과들에 의하면 소화기계 악성종양에서는 COX-2의 억제제가 유용하리라 보고 있으나 아직 논란이 되고 있는 부분이라 모든 대장암 환자들에서 사용하지는 못하고 있다.²⁷⁾ 최근의 역학적 연구에서는 COX-2 억제제인 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS)가 대장암의 발생율을 50%나 감소시킨다는 보고가 지속적으로 발표되고 있다.²⁸⁾ 한 후속 연구 결과에서 만성적인 아스피린 사용자들에게서 난소암의 발생율이 낮아졌다고 하는 보고도 있었으나 통계학적인 유의성은 없었다.²⁹⁾ COX-2와 난소종양 간의 연관성을 입증한 연구 결과들과 본 논문 결과들로 볼 때 COX-2의 억제제가 임상적으로 난소암 예방에 유용할 것이라 보고 있으나 앞으로 임상적인 적용에 대해서는 더 많은 연구가 필

요하리라 본다.

본 연구에서는 COX-2 발현이 난소의 악성종양에서 양성종양 보다 통계적으로 유의하게 증가된 발현을 보여 (80.6 vs 8.3%, $p=0.000$) COX-2 발현이 난소의 악성종양에서 유의하게 증가됨을 알 수 있었다. 또한 생존분석에서는 5년 생존율이 COX-2 양성인 군이 음성인 군 보다 통계학적으로 유의하게 생존율이 낮았다(5YRS 33.3% vs 60%, $p=0.043$). 그러나 다변량 분석에서는 통계학적 의미를 보이지 않아[RR=1.046(0.245-4.462), $p=0.951$] COX-2 발현된 종양은 불량한 예후를 보여 예후인자로서의 가능성을 보여주었으나 다변량 분석상 독립예후인자로서의 의미가 없는 것으로 나타났다. 이로써 본 연구의 결과는 COX-2와 난소의 악성종양과의 연관성의 가능성이 입증되었으며 앞으로 더 많은 환자수로 임상적인 적용에 대한 연구가 되어진다면 좋은 예후인자로서의 가능성을 보여줄 수 있으리라고 본다.

결 론

COX-2 발현은 난소암의 악성종양에서 유의성 있게 높게 나타나 이들의 발현이 난소암의 암화과정에 관여할 가능성을 시사하였으며, 악성종양에서 발현유무에 따른 생존율의 차이는 발현군에서 유의성 있게 낮게 나타나 예후인자로서의 가능성을 보여 주었다. 그러나 다변량 분석에서 FIGO 병기만이 생존율과 연관성이 있다고 나타났으며 COX-2 발현 그리고 분화정도는 크게 의미가 없는 것으로 나타났다. 이런 결과로 미루어 볼 때 COX-2가 난소암의 독립적인 예후인자라고 볼 수는 없겠으나 COX-2 발현군은 불량한 예후를 보이는 경향이 있었다. 앞으로 더 많은 환자수로 임상적인 적용에 대한 연구가 되어진다면 좋은 예후인자로서의 가능성을 보여줄 수 있으리라고 본다.

국문요약

상피성 난소암에서의 COX-2의 발현과 예후

연구배경 및 목적 : 난소암은 부인암에서 가장 예후가 높지는 암으로 최근 분자 생물학의 눈부신 발전에 난소

암의 예후를 예측하는 유용한 지표로 기존 예후인자 외에 다른 분자 생물학적 인자를 찾으려는 노력이 있어왔으며 그 중에서도 많은 관심을 끌고 있는 것이 COX-2의 발현이다. Cyclooxygenase(COX)는 arachidonic acid로부터 prostaglandin 생성에 관여하는 효소로서, COX-2는 cytokine, growth factor, tumor promotor들에 의해서 유도되어 통증과 염증의 경로에 관여하며 COX-2는 초기 염증 반응의 유전자로서 COX-2의 발현이 암화에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. COX-2는 암화 과정에서 세포의 증식, mitosis, cell adhesion, apoptosis, immune surveillance, angiogenesis에 관여하는 것으로 여겨진다. 본 연구에서는 상피성 난소암에서 COX-2의 발현과 생존율을 조사하여 이들의 예후인자의 지표로서의 유용성을 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법 : 1995년 1월부터 2001년 12월까지 고신대학교 복음병원에서 수술을 시행한 상피성 난소암 31명의 환자를 대상으로 임상병리학적 인자들에 따른 5년 생존율을 분석하였고 이들 조직표본으로 면역조직화학염색법으로 COX-2의 발현을 조사하였다.

각 실험군의 종양 조직에서 COX-2(NOVOCASTRA, 1:100) 단클론 항체를 사용하여 COX-2 발현을 면역조직화학 염색으로 검색하였다.

종양세포의 5%이상이 적갈색으로 염색되는 경우를 발현 양성으로 판정하였고, 양성으로 판정된 경우 염색 범위에 따라 +1(5-25%), +2(26-49%), +3($\geq 50\%$)으로 분류하였다.

통계분석은 Chi-square 이용하여 단변량 분석을 하였고 생존율 검증은 Kaplan-Meier 방법과 Log-rank 방법을 이용하였고 환자군 간의 유의한 생존율의 차이가 있는 지표들은 cox-proportional hazard model을 이용한 다변량 분석을 하였다. p -value 0.05 이하를 통계학적으로 의미있다고 판정하였다.

결과 : 상피성 난소암 31례의 전체 5년 생존율은 58.4%이었다. 본 연구 31례에서 임상병리학적 예후인자들과 생존율 간에 통계학적인 유의성을 보인 인자는 조직학적 유형($p=0.0305$)과 FIGO 수술병기($p=0.0007$)이었다. 상피성 난소종양(양성종양, 악성종양)에서 COX-2의 발현

은 악성종양에서 높은 발현율을 보였다(80.6% vs 8.3%, $p=0.000$). COX-2와 생존율과의 상관관계는 COX-2 발현 양성인 경우가 음성인 경우보다 생존율이 낮게 나타났다(5YSR 33.3% vs 60%, $p=0.043$). 그리고 일반적으로 난소암의 예후인자로 알려진 분화정도와 FIGO 병기, 그리고 본 논문의 예후인자들과 다변량 분석을 한 결과 FIGO 병기만 통계학적으로 유의하게 나타났다($p=0.027$)

결론 : COX-2 발현은 난소암의 악성종양에서 유의성 있게 높게 나타나 이들의 발현이 난소암의 암화과정에 관여할 가능성을 시사하였으며 역시 악성종양에서 발현유무에 따른 생존율의 차이는 발현군에서 유의성 있게 낮게 나타나 이들 인자의 예후인자로서의 가능성을 보여주었다. 그러나 다변량 분석에서 FIGO 병기만이 생존율과 연관성이 있다고 나타났으며 COX-2 발현 그리고 분화 정도는 크게 의미가 없는 것으로 나타났다. COX-2의 예후인자로서의 가치는 더 많은 임상연구가 요구된다고 사료된다.

중심단어 : 상피성 난소암, 생존율, Cyclooxygenase-2 (COX-2)

참고문헌

1. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM: Cyclooxygenases 1 and 2. *Anne Rev Pharmacol Toxicol* 38:97-120, 1998
2. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 94:252-266, 2002.
3. Maekawa M, Sugano K, Sano H, Miyazaki S, Ushima M, Fujita S, Gotoda T, Yokota T, Ohkura H, Kakizoe T, Sekiya T: Increased expression of cyclooxygenase-2 to -1 in human colorectal cancers and adenomas, but not in hyperplastic polyps. *Jpn J Clin Oncol* 28:421-426, 1998
4. Tsuji M, Kawano S, Tsuji S: Expression of cyclooxygenase-2 in gastric epithelium 70: 225-232, 1997
5. Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H, Shinomiya N: Expression of cyclooxygenase-2 protein in gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 69:168-172, 1998
6. Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H, Sipponen P, Harkonen M: Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res* 57:1276-1280, 1997
7. Liu XH, Rose DP: Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 56:5125-5127, 1996
8. Hwang D, Scollard D, Byrne J, Levine E: Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:455-460, 1998
9. Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE, Schror K: Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 59:198-204, 1999
10. Wolff H, Saukkonen K, Anttala S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimaki A: Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res* 58:4997-5001, 1998
11. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE: Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 2:170-173, 1979
12. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE: Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 12:1063-1073, 1998
13. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, Kerns B, Olt G, Kinney R, Soper R, Dodge R, Clarke-Pearson DL: Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced Epithelial ovarian cancer. *Cancer Research* 50:4087-4091, 1990
14. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al: Studies of the HER-2/neu Proto-oncogene in Human Breast and Ovarian cancer. *Science* 244:707-712, 1989
15. Gallo O, Franchi A, Magnelli L, Sardi I, Vannacci A, Boddi V: Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implication for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia* 3:53-61, 2001
16. Khuri FR, Wu H, Lee JJ, Kemp BL, Lotan R, Lippman SM: Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 7:861-867, 2001
17. Ryu HS, Chang KH, Yang HW, Kim MS, Kwon HC, Oh KS: High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 76:320-325, 2000
18. Chen WS, Wei SJ, Liu JM, Hsiao M, Kou-Lin J, Yang WK: Tumor invasiveness and liver metastasis of colon cancer cells correlated with cyclooxygenase-2(COX-2) expression and inhibited by a COX-2-selective inhibitor, etodolac. *Int J Cancer* 91:894-899, 2001
19. Ness RB, Cottreau C: Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1459-1467, 1999
20. Newhouse ML, Berry G, Wagner JC: Mortality of factory workers in east London 1933-80. *Br J Ind Med* 42:4-11, 1985
21. Shu XO, Brinton LA, Gao YT, Yuan JM: Population-based case control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 49:3670-3674, 1989
22. Risch HA, Howe GR: Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 4:447-451, 1995

23. Dreher D, Junod AF: Role of oxygen free radical in cancer development. *Eur J Cancer* 32:30-38, 1996
24. Ferrandina G, Ranelletti FO, Lauriola L, Fanfani F, Lege F, Mottolese M: Cyclooxygenase-2(COX-2), Epidermal Growth Factor Receptor, and Her-2/neu Expression in Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 85:305-310, 2002
25. Matsumoto Y, Ishiko O, Deguchi M, Nakagawa E, Ogita S: Cyclooxygenase-2 expression in normal ovaries and epithelial ovarian neoplasm. *Int J Mol Med* 8:31-36, 2001
26. Shigemasa K, Tian X, Gu L, Shiroyama Y, Nagai N, Ohama K: Expression of cyclooxygenase-2 and its relationship to p53 accumulation in ovarian adenocarcinomas. *Int J Oncol* 22:99-105, 2003
27. Williams G, Shattuck-Brandt RL, DuBois RN: The role of COX-2 in intestinal cancer. *Ann NY Acad Sci* 889:72-83, 1999
28. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S: A hypothesis: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:355-358, 1991
29. Cramer DW, Harlow BL, Titus-Ernstoff L, Bohlke K, Welch WR, Greenberg ER: Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer. *Lancet* 351:104-107, 1998