대한산부회지 제44권 제3호 2001
Vol. 44 No. 3 March 2001

자궁경부 신생물에서의 티미딘 인산화제의 발현 및 임상적 예후인자와의 관련성

연세대학교 의과대학 산부인과학 교실, 병리학 교실*
최은경 · 김재욱 · 이윤정 · 이정건 · 김영태 · 김동규 · 조남훈*

=ABSTRACT=

Expression of thymidine phosphorylase in cervical neoplasia : correlation with clinicopathological prognostic factors

Eun Kyoung Choi, M.D., Jae Wook Kim, M.D., Yun Jung Lee, M.C.
Jung Gun Lee, M.D., Dong Kyu Kim, M.D., Young Tae Kim, M.D.
Nam Hoon Cho, M.D.*.
Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology,*
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : Angiogenesis is a critical factor in the progression of solid tumors, including cervical cancer. However, the association between the expression of thymidine phosphorylase(TP) and clinicopathological factors has scarcely been examined in cervical neoplasia. This study was performed to evaluate the level of TP expression in cervical intraepithelial neoplasia(CIN) and invasive cancer respectively, and to observe the relationship between expression of TP and various clinicopathological factors of cervical cancer.

Patients and Methods : Total 81 cervical biopsy specimens obtained from Jan. 1995 to Aug. 1996 at YUMC were evaluated for the expression of TP : among these, 9 were pathologically confirmed as benign, 6 as CIN I, 11 as CIN II, 12 as CIN III, and 43 as invasive squamous cell carcinoma(SCC) of uterine cervix. These specimens were immunostained to examine the expression of TP and the results of immunostaining were correlated with various clinicopathological factors of cervical cancer.

Results : TP expression progressively increased along a continuum from normal epithelium to invasive SCC($p<0.05$) and TP expression in cancer cells was well correlated with pelvic lymph node metastasis($p<0.01$), large tumor size($p<0.05$) and advanced stage($p<0.05$). Overall survival rate for 28 patients with TP-positive cervical cancer was significantly lower than that of 15 patients with TP-negative cervical cancer.

Conclusions : With this study, we can speculate that TP might play a role in the growth and metastatic process of cervical neoplasia and be a possible prognostic factor of cervical cancer.

Key Words : thymidine phosphorylase, cervical neoplasia

맥관형성 (Angiogenesis), 즉 새로운 혈관을 만들어내는 과정은 고형성 종양 (solid tumor)의 성장 및 전이 과정에 있어 매우 중요하다[1]. 즉, 종양이 2-3 mm 이상으로 자라기 이전까지는 필요한 요소들을 외부에서부터 직접 확산과정을 통해 얻을 수 있으나 그 이후 종양의 크기가 커짐에 따라 양분 및 산소의 요구량이 커지고 확산만을 통해서는 그 요구량을 맞출 수 없게 되면서 새로운 혈관들을 형성하여 성장에 필요한 성분들을 공급받아야만 종양이 성장할 수 있다는 점, 그리고 나아가 신생혈관은 정상혈관에 비해 구조적으로 취약하므로 종양세포가 보다 쉽게 침윤하여 원위부로의 전이를 일으킨다[2,3]는 점에서 맥관형성은 종양의 자연사에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 생각된다. 맥관형성에 있어서는 많은 성장인자 (growth factor)들이 관여하는데, 종양세포 및 종양주위의 기질세포에서는 실제로 다양한 맥관형성 인자들이 형성되어 외부로 분비되며 여기에는 basic fibroblast growth factor (bFGF), angiogenin, transforming growth factor-β(TGF-β), vascular endothelial growth factor

접수일 : 2000. 12. 5.
주관책임자 : 김재욱

(VEGF) 등이 있다[4-6]. 이들은 혈관내피세포의 증식과 이동을 유도하여 결국 신생혈관을 형성하나 아직까지 각각의 종양의 종류에 따라 어떤 맥관형성인자가 주된 역할을 하는지에 대해서는 알려진 바가 거의 없다.

티미딘 인산화제 (thymidine phosphorylase)는 인간 혈소판에서 분리된 유명한 맥관형성인자 (angiogenic factor)로서 분자량 약 45 kD의 폴리펩티드이다[7]. 이들은 이전에 혈소판 기원 내피세포 성장인자 (platelet-derived endothelial cell growth factor)라고 알려졌던 인자와 동일한 물질로 추측되며 혈관내피세포의 성장을 방해하는 인자인 티미딘의 세포내 농도를 낮춤으로써 혈관내피세포의 성장 및 화학적 주성을 촉진하여 생체내 및 실험실내 환경 하에서 맥관형성을 유도하고 그 대사산물인 2-deoxy-D-ribose 역시도 맥관형성을 유도할 수 있는 것으로 알려져 있다[8-11]. 최근에 티미딘 인산화제는 유방, 소화기계, 여성생식기계 등 많은 종양에서[12-16] 과발현되며, 과발현시 환자의 예후에 좋지 않은 영향을 미친다는 설이 대두되고 있어 종양학과 관련되어 많은 연구가 이루어지고 있는 맥관형성인자중 하나이다. 자궁경부암에 있어서도 역시 티미딘 인산화제의 과발현은 임상적으로 진행된 병기 및 림프절 전이, 불량한 예후와 관계된다는 주장이 몇몇 논문에서 전개되고 있다[16-22].

본 연구는 자궁경부의 상피내암 및 침윤성 편평상피암 조직에서의 티미딘 인산화제의 발현도를 조사하여 자궁경부암의 진행과정에 있어서의 티미딘 인산화제의 역할을 평가하고 자궁경부 편평상피암의 여러 가지 임상적 병리학적 예후인자 및 환자의 생존율과 연관시켜 보아 추후 티미딘 인산화제의 발현정도가 자궁경부 편평상피암에 있어서 독립적인 예후인자로서 가치를 가질 것인지 여부를 알아보고자 계획되었다.

대상 환자 및 방법

1. 대상 환자 및 조직표본

1995년 1월에서 1996년 8월까지 연세의료원 산부인과에서 자궁경부 상피내 종양 및 침윤성 자궁경부암으로 진단 받은 환자의 조직표본 72예를 대상으로 실험을 진행하였으며 동일 기간에 자궁경부 질세포진 정상소견하에 양성 자궁병변 때문에 자궁적출술을 받은 환자의 조직표본 9예를 대조군으로 하였다. 72예의 조직 중 6예는 자궁경부 상피내 종양 경증, 11예는 자궁경부 상피내 종양 중등증, 12예는 자궁경부 상피내 종양 중증, 43예는 침윤성 편평상피암이었으며 침윤성 편평상피암 환자군의 특징은 Table 1과 같다. 대상 환자들은 모두 질확대경하에서 자궁경부조직을 생검하여 조직병리상으로 병변을 진단받았으며 필요하면 자궁경부 원추형절제술을 시행하였다. 침윤성 자궁경부암으로 진단 받은 환자들은 병기결정을 위한 기초검사들을 시행하여 병기를 결정한 후 결정된 병기에 따라 각기 수술 또는 방사선을 통하여 치료하였으며 환자의 추후관찰기록을 참조하여 현재의 상태 및 예후를 판정하였다. 림프절 전이소견은 수술을 시행한 경우에는 조직학적 소견에 기초하였으며 수술을 시행하지 않은 환자의 경우에는 치료전에 기초검사 단계에서 시행한 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상진단의 결과를 바탕으로 판정하였으며 병변의 침윤 깊이나 림프-혈관계 침윤은 병리보고서에 언급이 되어 있는 경우만을 본 연구에 포함시켰다.

Table 1. Characteristics of patients with invasive cervical cancer

	No. of patients	Percent	Cum. percent
FIGO stage			
Ⅰ	10	23.3	23.3
Ⅱ	21	48.8	72.1
Ⅲ	10	23.3	95.3
Ⅳ	2	4.7	100.0
Tumor size			
≤4cm	28	65.1	65.1
>4cm	15	34.9	100.0
Lymph node metastasis			
(-)	26	60.5	60.5
(+)	17	39.5	100.0
Parametrial involvement			
(-)	14	32.6	32.6
(+)	29	67.4	100.0
Depth of invasion			
<5 mm	12	44.4	44.4
5 mm - 10 mm	6	22.2	66.7
>10 mm	9	33.3	100.0
Lymphovascular permeation			
(-)	13	54.2	54.2
(+)	11	45.8	100.0

조직표본은 포르말린에 고정한 후 파라핀에 박아 넣은 상태로 조직학적 판정을 위해 H & E 염색을 하였으며 이에 다시 면역조직화학염색을 하여 티미딘 인산화제의 발현을 조사하였다. 조직의 상태는 대체로 양호하여 결과판정에 방해가 될 정도의 자가용해를 보이지는 않았다.

2. 티미딘 인산화제의 면역조직화학 염색

실험은 streptavidin-biotin indirect immunoperoxidase 방법에 의한 면역형광화학 염색에 의해 이루어졌다. 파라핀 절편 상태인 대상 환자의 자궁내막 조직을 4 ㎛ 두께로 잘라 50분간 55°C에서 가열한 후 2시간 동안 실온에서 xylene 처리하여 파라핀을 제거하였으며 실온에서 30분간 3% H_2O_2 처리하여 내인성 peroxidase를 불활성화한 조직을 실온에서 30분간 1:20으로 희석된 normal rabbit serum처리하여 비특이적 반응을 억제한 후 일차항체와 4°C에서 하룻밤동안 배양해 항원항체반응을 유도하였