

# 분자생물학적 표지자의 임상적용

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 이비인후과학교실  
김 상 윤

과거 20년 동안 두경부암의 치료방법에 많은 발전이 있었으나 아직까지 생존율의 향상은 미미하다. 이와 같은 결과는 암의 예후에 관여하는 가장 중요한 인자가 치료 방법 보다는 암 자체의 생물학적 특성이 중요하리라는 것을 뜻한다. 특히 두경부암은 치료방법을 선택하데 이차원발암의 발생이 중요한 요소로 작용한다.

Quality of Life(QOL)의 개념이 소개되고 발암기전에 대한 유전적 변화의 역할이 밝혀지면서 새로운 진단법과 치료방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이와 같은 연구 중 고위험군을 선별하고, 초기에 진단하며, 진행된 암에서 치료방법에 따른 예후를 예측할 수 있는 분자생물학적 표지자를 발견은 두경부암의 새로운 치료전략을 세우는데 중요한 정보를 제공할 수 있다. 아직까지 두경부암에 특이한 분자생물학적 표지자는 발견하지 못했으나, 현재 활발히 진행되는 연구의 이해는, 향후 생존율을 향상시키고 치료 후 발생할 수 있는 미용적 혹은 기능적 장애를 최소화하는 치료법의 개발에 도움을 줄 것이다.

## 1. Definition of Biological and Clinical Cancer Markers

- 1) Risk Markers : To assesses the risk or relative probability of appearance of a tumor in a population exposed to the factor compared to general population
- 2) Diagnostic Markers : To detect a new tumor or a relapse in preclinical stage
- 3) Prognostic Markers : To assesses the biological aggressiveness of a tumor
- 4) Predictive Markers : To predict the effectiveness of a specific therapy

## 2. Circulating Biomarkers ; Putative Diagnostic Markers

- 1) SCC Antigens
- 2) Circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA in nasopharynx Cancer(Lo YM et al 1999)
- 3) Microsatellite alterations in serum DNA(Nawr-

oz H et al 1996)

- 4) Mitochondrial DNA mutations in tumors and bodily fluids(Fliss MS et al 2000)

## 3. DNA Contents ; Putative Prognostic Markers

DNA Aneuploidy가 림프절 전이와 나쁜 예후와 연관이 있다는 보고가 많으나 DNA Ploidy를 단독으로 예후인자로 사용할 수는 없다.

## 4. Chromosomal Abnormality

- 1) Loss of chromosomes : 3p, 5q, 8p, 9p, 18q, 21q
- 2) Amplification : 3q, 5p, 7p, 8q, 11q13
- 3) Multiple chromosomal breakpoints : 1p22, 3p21, 8p11
- 4) Putative prognostic markers : Loss of chromosome 2q, 9p21, 10q23, 11q23, 14q, 18q
- 5) Putative risk markers : Loss of chromosome 9p 21 and/or 3p14 was associated with malignant transformation of leukoplakia
- 6) Putative predictive markers : Loss of chromosome 9p or 17p was associated with drug resistance

## 5. Proliferation Markers ; Putative Prognostic Markers

- 1) PCNA or Ki67
- 2) Flow cytometry-determined S-phase
- 3) Bromodeoxyuridine labelling

## 6. Proto-oncogenes

- 1) Ras gene family : 21kDa GTP-binding proteins으로 mutation과 amplification이 낮은 빈도로 작용하므로 biomarker로서의 가치가 적다.
- 2) EGF and EGFR ; Putative Risk and Prognostic Markers
- 3) Cyclin D1 ; Putative Prognostic and Predictive Markers

### 7. Tumor Suppressor Genes(TSG)

- 1) *p53*(17p13) : Putative Predictive Marker
- 2) *p21<sup>WAF1/CIP1</sup>* ; *p53*에 의해 발생하는 TSG로 biomarker로서의 가치가 적다.
- 3) *P16/MTS1/CDKN2*(9p21) : Putative Prognostic Marker
- 4) *P27<sup>Cip1</sup>* ; Putative Prognostic Marker

### 8. Proteinases

Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase

MMP-1 : Putative Prognostic and Predictive Marker

MMP-3 : Putative Prognostic Marker

MMP-9 and lack of TIMP-1 : Putative Prognostic Marker

*cancer at the Millennium. Oral Oncol. 1999 ; 35 : 590-596*

- 2) Fliss MS, Usadel H, Caballero OL et al : *Facile detection of mitochondrial DNA mutations in tumors and bodily fluids. Science. 2000 ; 17(287) : 2017-2019*
- 3) Liu M, Weynand B, Delos M, Marbaix E : *Prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. Acta Oto Rhino Laryngol Belg. 1999 ; 53 : 155-160*
- 4) Lo YM, Chan LY, Chan AT et al : *Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res. 1999 ; 59 : 5452-5455*
- 5) Nawroz H, Koch W, Anker P, Stroun M, Sidransky D : *Microsatellite alterations in serum DNA of head and neck cancer patients. Nat Med. 1996 ; 2 : 1035-1037*
- 6) Papadimitrakopoulou VA, Shin DM, Hong WK : *Molecular and cellular biomarkers for field cancerization and multistep process in head and neck tumorigenesis. Cancer Metast Rev. 1996 ; 15 : 53-76.*
- 7) Rassekh CH, Johnson JT, Eibling DE : *Circulating markers in squamous cell carcinoma of the head and neck : A review. Oral Oncol. 1994 ; 30B : 23-28*
- 8) Tralongo V, Rodolico V, Luciani A, Marra G, Daniele E : *Prognostic factors in oral squamous cell carcinoma. A review of literature. Anticancer Res. 1999 ; 19 : 3503-3510*

### REFERENCES

- 1) Chiesa F, Mauri S, Tradati N et al : *Surfing factors in head and neck*