

## 악성 성상세포종에서 표피성장인자 수용체 과발현의 임상적 의의

경희대학교 의과대학 방사선종양학교실, 해부병리학교실\*,  
신경외과학교실\*\*, 내과학교실\*\*\*

홍성언 · 강진오 · 이혜경 · 양문호\* · 임 언\*\* · 조경삼\*\*\*

= Abstract =

### Clinical Implications of the Epidermal Growth Factor Receptor Overexpression in the High-grade Astrocytomas

Seong Eon Hong M.D., Jin Oh Kang M.D., Hye Kyoung Lee M.D.  
Moon Ho Yang M.D.\*, Won Leem M.D.\*\* and Kyung Sam Cho M.D.\*\*\*

*Department of Radiation Oncology, Department of Anatomical Pathology\*,  
Department of Neurosurgery\*\*, Department of Internal Medicine\*\*,  
Kyung Hee University Medical School, Seoul, Korea*

**Purpose** : To determine the incidence and prognostic effects of EGFR overexpression in the high-grade astrocytomas.

**Materials and Methods** : With 23 paraffin blocks of the high-grade astrocytomas (7 anaplastic astrocytomas and 16 glioblastoma multiforme), expression of EGFR were evaluated by immunohistochemical staining employing polyclonal antibody raised to short cytoplasmic domain of the molecule.

**Result** : Two out of 7 anaplastic astrocytomas and 9 out of 16 glioblastoma multiforme patients showed overexpression of EGFR( $p=0.44$ ). Three out of 11 patients of age below 55 and 8 out of 12 patients of age over 54 showed EGFR overexpression( $p=0.141$ ). Median survival of the EGFR negative anaplastic astrocytoma patient was 37 months. Median survival of the glioblastoma multiforme patients were 11 months in EGFR negative group and 7 months in EGFR positive group. But survival difference was not significant ( $p=0.17$ ).

**Conclusion** : There was a marked trend of increasing overexpression of EGFR in older patients. But survival of the glioblastoma multiforme decreased by the overexpression of the EGFR without significant.

**Key Words** : EGF receptor, High-grade astrocytoma

## 서 론

\* 본 논문은 고창의학 연구비의 지원에 의한 것임.  
\* 본 논문은 1995년 12월 26일 접수하여 1996년 3월 17일 채택되었음.

표피 성장 인자 수용체(Epidermal Growth Factor Receptor, 이하 EGFR)는 분자량 17만 달톤의 막 투

과성 당단백으로<sup>11)</sup> 세포 외층의 배위자 부착 영역과 단일 혐기성 막 부착 영역 그리고 세포질내 타이로신 인산화 효소능을 갖는 영역으로 이루어져 있다<sup>2-4)</sup>. EGFR 발현도의 증가는 세포 분화와 관련이 있어서<sup>5)</sup> 분화중에 있는 세포에서 발현이 증가하고 최종 분화시기에 다다르면 발현이 중단되며<sup>6)</sup> 나이가 증가할수록 그 수와 표피 성장 인자에 대한 부착능도 감소한다<sup>7)</sup>. 악성 성상세포종에서 EGFR 과발현은 가장 잘 알려진 유전학적 변이 중의 하나로 Libermann등<sup>8)</sup>이 처음 보고한 이래 악성 교종에서 EGFR 유전자 증폭과 EGFR 단백질의 과발현에 관해 많은 보고들이 있었다<sup>9-12)</sup>.

EGFR의 과발현은 인체 교종의외에도 유방암<sup>13)</sup>, 폐암<sup>14)</sup>, 방광암<sup>15)</sup>, 난소암<sup>16)</sup>, 두경부암<sup>17)</sup>, 등에서도 보고되고 있으며 EGFR 양태의 변화는 몇몇 종류의 종양에서는 예후에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다<sup>18, 19)</sup>. 그러나 이러한 EGFR 과발현이 악성 성상세포종에서 조직학적인 유형을 결정 지을 수 있는지 또는 예후인

자로 작용할 수 있는지는 논란이 되어 왔다. Bigner 등<sup>20)</sup>은 EGFR 양태와 환자의 연령, 생존 기간, 치료 반응등 다른 임상적 관점에서 차이점을 보지 못하였고 보고 하였으나 Jaros등<sup>21)</sup>은 악성 성상세포종에서 EGFR 과발현은 종양의 악성도 증가와 관련이 있다고 하였고 또한 나쁜 예후와도 관련이 있다고 보고를 하였다. 저자들은 악성 성상세포종에서 EGFR 과발현의 빈도를 조사하고 아직까지 논란이 되고 있는 예후 인자로서 어떠한 의미를 갖는지 조사하기 위해서 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

1983년부터 1993년 까지 악성 성상세포종으로 진단받고 방사선 치료를 받은 환자 54명중 파라핀 블록을 얻을 수 있었던 23명의 환자를 대상으로 하였다. WHO의 뇌종양 분류<sup>22)</sup>에 따른 Grade III(역형성 성상세포종)는 7예 이었고 Grade IV(다형성 교아세포종)는

Table 1. Patient Characteristics

No.	Age	Sex	Grade	RT dose (cGy)	Performance at diagnosis*	Survival (month)	Operation	EGFR Over expression
1	72	F	III	6300	Moderate	7	Subtotal	N
2	59	F	III	6540	Poor	22	Total	N
3	28	M	III	5980	Good	37	Subtotal	N
4	42	F	III	6120	Good	39	Subtotal	N
5†	56	F	III	5540	Moderate	55	Subtotal	N
6	58	M	III	5220	Good	4	Subtotal	Y
7	58	F	III	6300	Poor	8	Subtotal	Y
8	64	M	IV	3240	Poor	5	Subtotal	N
9	48	F	IV	3060	Moderate	5	Biopsy only	N
10	52	M	IV	2700	Moderate	5	Subtotal	N
11‡	46	M	IV	720	Poor	10	Total	N
12	56	M	IV	5940	Poor	11	Total	N
13¶	32	F	IV	5940	Moderate	67	Subtotal	N
14	36	F	IV	6120	Good	70	Subtotal	N
15	70	F	IV	1260	Poor	4	Subtotal	Y
16	63	M	IV	1080	Poor	5	Subtotal	Y
17	64	M	IV	1260	Good	6	Subtotal	Y
18	22	F	IV	3060	Moderate	6	Subtotal	Y
19	68	F	IV	5760	Poor	7	Total	Y
20	58	M	IV	5940	Moderate	13	Subtotal	Y
21	42	M	IV	6480	Moderate	13	Total	Y
22	57	M	IV	6120	Good	18	Subtotal	Y
23	38	M	IV	6300	Good	20	Subtotal	Y

\* Good 80-100, Moderate 50-70, Poor 0-40 according to Karnofsky performance scale

†: NED until last follow up

‡: BCNU Chemotherapy

¶: Referred after recurrence (at postop 9 months).

16에 이었다. 남자 12명 여자 11명 이었고 55세 미만은 11명 55세 이상은 12명 이었으며 평균 연령 53세 이었다. 환자 모두 부분 또는 전절제술을 받았고 병리학적으로 악성 성상세포종으로 진단이 확정되었다 (Table 1).

파라핀 블록을 8 마이크로미터 두께로 잘라서 charged glass slide에 부착시킨 후 부착이 잘 되도록 하기 위해 -70°C에 24시간 보관하였다. 슬라이드를 꺼내어 실온에 약 20분간 방치한 후 60°C xylene에 20분간 담궜고 다시 꺼내어 20°C xylene에 10분간 처리하였다. 슬라이드를 꺼내어 100% 에탄올에 10분간 2회 처리하고 90% 에탄올에 10분간, 80% 에탄올에 10분간 처리하고 증류수로 2회 세척하였다. 슬라이드 위에 Poppen으로 조직 주변을 따라 원을 그리고 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 5분간 처리를 하였다. PBS (Phosphate buffered saline)로 2회 세척하고 0.05M TrisHCl 2.5% BSA (Bovine serum albumin)로 5분간 blocking을 시켰다. 슬라이드위에 처리된 Blocking agent를 버리고 그 위에 1차 항체(Rabbit anti-human EGFR polyclonal Ab, Santa Cruz Biotechnology, Inc. EGF(R)-(1005):cat#sc-03)를 1:50의 비율로 적용하였다. 1차 항체는 human EGFR 단백질의 1005에서 1016 residue에 대응하도록 배양된 것이다. 항체를 30분간 실온에서 반응시킨 후 PBS로 2회 세척하였다. 1차항체를 localize하기 위하여 Osborn<sup>23)</sup>의 방법을 변형시킨 삼단계의 peroxidase-antiperoxidase 과정을 LSAB kit(Dako Co./USA)를 이용하여 시행하였다. 2차 항체 (biotin conjugated-anti rabbit immunoglobulin antibody)를 10분간 적용하고 PBS로 세척한 후 avidin biotin enzyme reagent 을 10분간 적용하고 PBS로 세척하였다. AEC chromogen solution을 적용하고 5분-10분간 발색 반응을 시켰고 발색이 충분하다고 생각되는 것은 PBS로 세척하여 반응을 중지 시켰다. 대조 염색은 헤마톡실린으로 하

였고 3-5분간 반응시켰다. 반응 후 PBS로 세척하고 실온에서 약간 건조시킨 후 crystal mount로 봉입하였다. 최적의 반응 조건을 결정하기 위한 양성 대조는 정상 피부를 이용하였다. 악성 성상세포종에서 괴사된 부위를 제외한 두군데 이상의 부위에서 염색된 세포수가 전체 세포수의 10% 이상인 경우를 EGFR가 과발현 된 것으로 판정하였다.

생존 기간은 최초 진단일로부터 사망일 혹은 추적 관찰 종료일로 계산하여, 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 통계 처리하였고, 통계적 유의 검정은 log-rank test로 하였다.

### 결 과

정상 뇌신경 조직에서는 EGFR 과발현이 관찰되지 않았다. EGFR 염색은 주로 세포질에 국한되어 나타났다(Fig. 1). EGFR은 역형성 성상세포종에서는 7예



Fig. 1. a. Photomicrograph of a glioblastoma multi-forme tumor showing focal regional immunoreactivity to EGFR antibody(x100). Red colored cells are clustered in central area (arrow) that are not found in right and left lower area.

Table 2. Overexpression of the EGFR according to Grade and Age in the High-grade Astrocytomas

Characteristics	Subgroup	Positive vs Negative	p value
Pathologic grade	III (n=7)	2(28%) vs 5(72%)	0.442
	IV (n=16)	9(56%) vs 7(44%)	
Age in overall patient	54 and below (n=11)	3(27%) vs 8(73%)	0.141
	55 and over (n=12)	8(67%) vs 4(33%)	
Age in grade IV patients	54 and below (n=8)	3(37.5%) vs 5(62.5%)	0.313
	55 and over (n=8)	6(75%) vs 2(25%)	

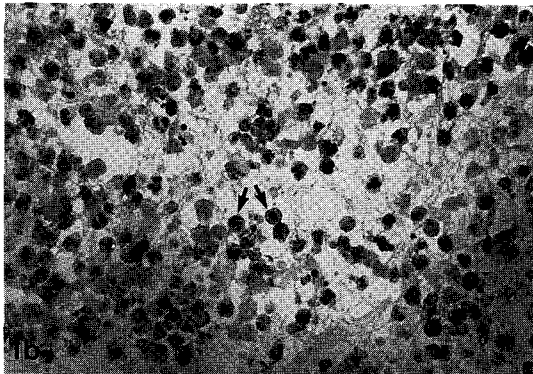


Fig. 1. b. Photomicrograph of poorly differentiated, small round glioblastoma multiforme cells showing cytoplasmic staining(arrow) (X400).

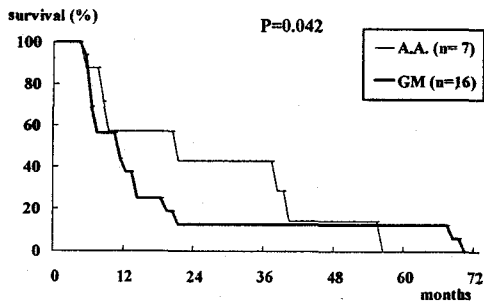


Fig. 2. Survival of malignant astrocytoma patients by pathologic grade.

중 2예에서 과발현되었고(28%), 다형성 교아세포종에서는 16예중 9예에서 과발현되었으나(56%) 양 군간 과발현 빈도의 차이는 통계적 유의성이 없었다( $p=0.44$ )(Table 2).

연령에 따라 EGFR은 55세 미만 11명중 3명에서 과발현 되었고(27%) 55세 이상 12명 중 8명에서 과발현되었다(67%)( $p=0.141$ ). 다형성 교아세포종 환자 12명 중 55세 미만에서는 8명 중 3명에서 EGFR 과발현 되었고(37.5%) 55세 이상에서는 8명 중 6명에서 과발현되었다(75%)( $p=0.313$ ).

병리 조직학적 유형에 따른 생존 양상의 차이가 관찰 되었다( $p=0.042$ )(Fig. 2).

표피 성장 인자 수용체 음성인 역형성 정상세포종 환자군(5예)의 평균 생존 기간(중앙값)은 37개월이었으며, EGFR 과발현된 2예는 생존 기간이 각각 4개월, 8개월이었다. 다형성 교아세포종 환자의 평균 생존 기간(중앙값)은 EGFR 과발현군(9예)이 7개월, 음성군(7예)은 중앙값 11개월이었으며, EGFR 양성군과 음성

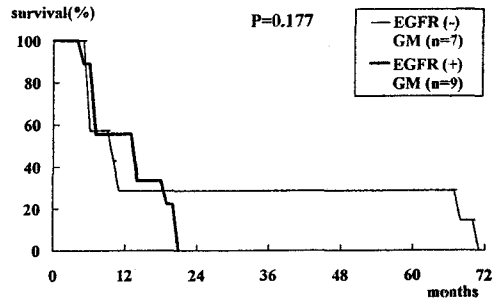


Fig. 3. Survival of glioblastoma multiforme patients by EGFR expression.

군의 생존율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.17$ ) (Fig. 3).

### 고안 및 결론

EGFR의 과발현은 A431 인체 외음부 암세포주에서 처음 보고되었고<sup>24)</sup> 이후 여러 종류의 종양에서 보고되었다<sup>13-17)</sup>. EGFR 유전자는 다형성 교아세포종에서 가장 흔히 증폭, 과발현되는 전발암 유전자로서 교종의 형성에 관여를 하고있다<sup>25-28)</sup>. 또한 인체 교종에서는 EGFR 유전자 증폭 뿐만 아니라 EGFR 유전자 재배열에 의한 과발현도 보고되었다<sup>29)</sup>.

EGFR은 EGF를 비롯한 여러 종류의 외부의 자극에 의한 성장과 분화 촉진 작용을 매개하는 역할을 한다. U 등<sup>30)</sup>은 contact inhibition을 조장하는 고형 기질에서 교원 세포에 대한 EGF의 성장 효과와 EGFR의 발현도는 관계없지만 고형 배지를 제거한 상태에서는 EGFR의 발현도와 세포의 생존, 분열 능력이 서로 연관되어 있다고 하여 EGFR 과발현이 3차원 환경에서 성장 촉진 효과를 나타냄을 확인하였다. 또 EGFR 수치가 큰 세포는 retinoic acid에 의한 성장 억제 효과에 대한 저항성이 매우 크다고 하였다. 이들은 EGFR의 과발현이 제한된 성장 인자를 포획함으로써 세포의 성장에 유리한 여건을 제공하는 것으로 이러한 현상이 악성도가 높은 정상세포종에서 EGFR 과발현의 빈도가 높은 현상을 설명 할 수 있다고 하였다.

일반적으로 EGFR 과발현의 빈도는 악성도가 낮은 정상세포종과 역형성 정상세포종에서 10% 미만으로 다형성 교아세포종에서는 25-50%으로 보고되고 있다<sup>31)</sup>. 본 연구에서 EGFR 과발현은 역형성 정상세포종에서 28%(2/7), 다형성 교아세포종에서는 56%(9/16)으로 나타나 일반적으로 보고되는 것보다 높았다. Reifenberger<sup>32)</sup>는 면역 염색법을 이용하여 high-grade

malignant glioma에서 EGFR 양성 빈도가 79% 까지 높게 나타난다고 보고하였다. 그러나 Agosti<sup>33)</sup>는 단가항체를 사용한 면역 염색과 다가 항체를 이용한 western blotting 에 의한 EGFR 과발현 빈도가 다형성 교아세포종에서는 37%이었으나 역형성 성상세포종과 low grade 성상 세포종에서는 발현을 전혀 볼 수 없으므로 EGFR의 과발현이 grade III와 IV를 나눌 수 있는 유용한 진단 방법이 될 수 있다고 보고하였다. 이렇게 악성 성상세포종에서 EGFR 발현 빈도가 논문마다 서로 다른 것은 각 연구자들이 사용한 항체의 종류 및 조직을 처리하는 방법등의 차이점에 기인 한 것으로 생각한다.

Stromer<sup>34)</sup>, Ekstrand 등<sup>35)</sup>은 southern blotting을 이용하여 악성 성상세포종에서 약 50%의 EGFR 유전자 증폭을 보고하였으며, 이들 대부분에서 EGFR mRNA가 증가되어 있어서 EGFR 유전자 증폭과 EGFR mRNA의 증가된 정도 그리고 조직 절편에서 면역 염색을 이용한 EGFR 유전자 단백질 발현은 밀접한 관련이 있다고 하였다. 이들은 mRNA의 양도 측정 비교하여 비슷한 수치를 보고함으로써 EGFR 과발현 빈도에 관한 기존 연구 중 신뢰도가 가장 높을 것으로 생각된다.

EGFR 양성 염색을 보이는 세포는 주로 작고 분화도가 나쁜 세포였지만 종종 큰 세포에서도 양성 염색을 보였다. 다형성 교아세포종 조직은 어느것도 균일하게 염색되는 성향을 보이지 않았는데 Agosti<sup>33)</sup>는 다형성 교아세포종에서 수용체 단백질의 분포에 있어서 국소적으로 비균질하게 나타나는 경향이 높다고 보고하면서 이는 EGFR 증폭이 된 세포의 clone 발현(expression)을 반영하는 것이라고 하였다.

다형성 교아세포종 환자 16명을 대상으로 EGFR 양성군과 음성군간의 생존율의 차이는 음성 환자군이 중앙값 11개월, 양성군이 7개월로 차이가 현저하였으나 통계적으로 의미있게 나타나지는 않았다(p=0.17). 이러한 결과는 전체 대상군의 수가 적기 때문으로 생각되었다. Jaros<sup>21)</sup>는 악성 성상세포종 환자에서 EGFR 양성군이 음성군에 비해 생존율이 의미있게 낮아서 EGFR 음성군이 100주간의 생존율이 60% 인데 비해 양성군은 13%라고 하였다. Hurtt<sup>36)</sup>는 천막 상부 다형성 교아세포종에서 EGFR 유전자 증폭은 증폭의 정도와는 비례하지 않지만 생존율의 감소와 관련이 있으며 조직학적으로 다른 등급의 환자에 있어서 독립적인 예후 인자로서 역할을 할 수 있다고 하였다. Hurtt<sup>36)</sup>는 예외적으로 aneuploidy로 인하여 발생한 EGFR 유전자 변이는 생존율에 영향을 주지 않는다고 하였다. 반

면 Leenstra 등<sup>37)</sup>은 EGFR 증폭만을 독립적인 변수로 하였을때 age-corrected prognostic significance 가 있었지만 10년 염색체의 LOH(loss of heterozygosity)와 EGFR 증폭을 연관지어 다변량 분석을 하였을때는 생존율의 차이가 없었다고 하였다. 10년 염색체의 LOH는 이승훈 등<sup>38)</sup>의 보고에 의하면 악성 신경교종의 특징적인 변화로 알려져 있지만, 저자들은 염색체에 대한 연구는 시행하지 못하였다.

연령 분포에 따른 EGFR 과발현의 빈도에서 EGFR 양성은 고연령 군에서 높았는데 55세 미만 환자군은 27%(3/11), 55세 이상군은 67%(8/12)로 많은 차이를 보였다. 다형성 교아세포종 환자에서 고연령의 환자가 많기 때문에 이를 보완하기 위해 각 연령군에서 다형성 교아세포종 환자만을 대상으로 EGFR 과발현의 빈도를 보았으며, 55세 미만에서는 37.5%(3/8) 55세 이상에서는 75%(6/8)로 나타나 고연령군에서 역시 EGFR 양성 빈도가 높았다. Bigner와 Vogelstein<sup>39)</sup>에 의해 제시된 악성화 진행 과정의 분자 유전학적인 모델에 의하면 low grade 성상세포종에서 17p13 또는 22 염색체의 소실이 일어나고, 10년 염색체의 소실은 역형성 성상세포종 단계에서 다형성 교아세포종으로의 진행을 의미하며, 9년 염색체 단완의 변이와 EGFR의 증폭은 그 이상 단계로의 진행을 의미한다고 하였다. EGFR 증폭은 성상세포종의 악성화 진행 과정 말기에 일어나는 것으로 저자들이 관찰한 연령에 따른 EGFR 발현도의 차이는 Bigner와 Vogelstein 등<sup>39)</sup>의 성상세포종의 악성화 모델을 부분적으로 확인할 수 있는 실제 예이다.

표피 성장 인자 수용체의 과발현은 생존기간에 미치는 예후 인자로는 의미없는 것으로 나타났으나, 이를 확인하기 위한 더 많은 수의 증례를 가진 다자간의 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

## 참 고 문 헌

1. Cohen S, Ushiro H, Stoscheck C, et al. A native 170,000 epidermal growth factor receptor-kinase complex from shed plasma membrane vesicles. J Biol Chem 1982; 257(3):1523-1531
2. Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. Nature 1984; 309(5967):418-425
3. Carpenter G, King L Jr, Cohen S. Epidermal growth factor stimulates phosphorylation in mem-

- brane preparations in vitro. *Nature* 1978; 276 (5686):409-410
4. **Ushiro H, Cohen S.** Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor-activated protein kinase in A-431 cell membranes. *J Biol Chem* 1980; 255(18):8363-8365
  5. **Osborne CK, Hamilton B, Nover M, et al.** Antagonism between epidermal growth factor and phorbol ester tumor promoters in human breast cancer cells. *J Clin Invest* 1981; 67(4):943-51
  6. **Fukuyama R, Shimizu N.** Expression of epidermal growth factor (EGF) and the EGF receptor in human tissues. *J Exp Zool* 1991; 258(3):336-343
  7. **Damjanov I, Mildner B, Knowles BB.** Immunohistochemical localization of the epidermal growth factor receptor in normal human tissues. *Lab Invest* 1986; 55(5):588-592
  8. **Libermann TA, Razon N, Bartal AD, et al.** Expression of epidermal growth factor receptors in human brain tumors. *Cancer Res* 1984; 44(2):753-760
  9. **Chaffanet M, Chauvin C, Laine M, et al.** EGF receptor amplification and expression in human brain tumours. *Eur J Cancer*. 1992; 28(1): 11-17
  10. **von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, et al.** Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 1992; 77(2):295-301
  11. **Wong AJ, Bigner SH, Bigner DD, et al.** Increased expression of the epidermal growth factor receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84(19):6899-6903
  12. **Wullich B, Sattler HP, Fischer U, et al.** Two independent amplification events on chromosome 7 in glioma: amplification of the epidermal growth factor receptor gene and amplification of the oncogene MET. *Anticancer Res* 1994; 14(2A):577-579
  13. **Perez R, Pascual M, Macias A, et al.** Epidermal growth factor receptors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4(3):189-193
  14. **Veale D, Ashcroft T, Marsh C, et al.** Epidermal growth factor receptors in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987; 55:513-516
  15. **Neal DE, Marsh C, Bennett MK, et al.** Epidermal-growth-factor receptors in human bladder cancer: Comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet*. 1985; 1(8425):366-368
  16. **Bauknecht T, Kiechle M, Bauer G, et al.** Characterization of growth factors in human ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 1986; 46(5):2614-2618
  17. **Weichselbaum RR, Dunphy EJ, Beckett MA, et al.** Epidermal growth factor receptor gene amplification and expression in head and neck cancer cell lines. *Head Neck*. 1989; 11(5):437-442
  18. **Mukaida H, Toi M, Hirai T, et al.** Clinical significance of the expression of epidermal growth factor and its receptor in esophageal cancer. *Cancer* 1991; 68(1):142-148
  19. **Lacroix H, Iglehart JD, Skinner MA, et al.** Overexpression of erbB-2 or EGF receptor proteins present in early stage mammary carcinoma is detected simultaneously in matched primary tumors and regional metastases. *Oncogene*. 1989; 4(2):145-151
  20. **Bigner SH, Burger PC, Wong AJ, et al.** Gene amplification in malignant human gliomas: clinical and histopathologic aspects. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1988; 47(3):191-205
  21. **Jaros E, Perry RH, Adam L, et al.** Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours. *Br J Cancer*. 1992; 66(2):373-385
  22. **Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW.** The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*. 1993; 3(3):255-268
  23. **Osborn M, Isenberg S.** Immunocytochemistry of frozen and of paraffin tissue sections. In: Celis JE, eds. *Cell Biology - a laboratory handbook*. New York, NY: Academic Press. 1994; 361-380
  24. **Merlino GT, Xu YH, Ishii S, et al.** Amplification and enhanced expression of the epidermal growth factor receptor gene in A431 human carcinoma cells. *Science*. 1984; 224(4647):417-419
  25. **Libermann TA, Nusbaum HR, Razon M, et al.** Amplification and overexpression of the EGF receptor gene in primary human glioblastomas. *J Cell Sci Suppl*. 1985, 3P, 161-172
  26. **Maruno M, Kovach JS, Kelly PJ, et al.** Transforming growth factor- $\alpha$ , epidermal growth factor receptor, and proliferating potential in benign and malignant gliomas. *J Neurosurg*. 1991; 75(1):97-102
  27. **Torp SH, Helseth E, Dalen A, et al.** Epidermal growth factor receptor expression in human gliomas. *Cancer Immunol Immunother*. 1991; 33(1):61-64
  28. **U HS, Kelley PY, Hatton JD, et al.** Proto-oncogene abnormalities and their relationship to tumorigenicity in some human glioblastomas. *J Neurosurg*. 1989; 71(1):83-90

29. **Libermann TA, Nusbaum HR, Razon N, et al.** Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumours of glial origin. *Nature* 1985; 313(5998):144-147
30. **U HS, Espiritu OD, Kelly PY, et al.** The Role of the epidermal growth factor receptor in human gliomas: the control of cell growth. *J. Neurosurg* 1995; 82:841-846
31. **Wong AJ, Ziltic PW, Moscatello DK.** The molecular biology and molecular genetics of astrocytic neoplasms. *Semin Oncol* 1994; 21(2): 139-148
32. **Reifenberger G, Prior R, Deckert M, et al.** Epidermal growth factor receptor expression and growth fraction in human tumours of the nervous system. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989; 414(2):147-155
33. **Agosti RM, Leuthold M, Gullick WJ, et al.** Expression of the epidermal growth factor receptor in astrocytic tumours is specifically associated with glioblastoma multiforme. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992; 420(4):321-325
34. **Strommer K, Hamou MF, Diggelmann H, et al.** Cellular and tumoural heterogeneity of EGFR gene amplification in human malignant gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 107(3-4):82-87
35. **Ekstrand AJ, James CD, Cavenee WK, et al.** Genes for epidermal growth factor receptor, transforming growth factor alpha, and epidermal growth factor and their expression in human gliomas in vivo. *Cancer Res.* 1991; 51(8):2164-2172
36. **Hurt MR, Moosy J, Donovan-Peluso M, et al.** Amplification of epidermal growth factor receptor gene in gliomas: histopathology and prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1992; 51(1):84-90
37. **Leenstra S, Bijlsma D, Troost D, et al.** Allele loss on chromosomes 10 and 17p and epidermal growth factor receptor gene amplification in human malignant astrocytoma related to prognosis. *Br J Cancer* 1994; 70:684-689
38. **이승훈, 김종현, 이창훈 등.** 원발성 악성 뇌종양에 대한 분자 유전학적 연구. *대한암학회지* 1993; 25(5):717-724
39. **Bigner SH, Vogelstein B.** Cytogenetics and molecular genetics of malignant gliomas and medulloblastoma. *Brain Pathol.* 1990; 1(1):12-18

= 국문 초록 =

### 악성 성상세포종에서 표피성장인자 과발현의 임상적 의의

경희대학교 의과대학 방사선종양학교실, 해부병리학교실\*, 신경외과학교실\*\*, 내과학교실\*\*\*

홍성언 · 강진오 · 이해경 · 양문호\* · 임 언\*\* · 조경삼\*\*\*

**목적 :** 악성 성상세포종에서 표피 성장 인자 수용체의 과발현의 빈도와 예후 인자로서 가능성을 조사하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법 :** 조직학적으로 악성 성상세포종으로 확진되고 방사선 치료를 받은 23명(역형성성상세포종 7예, 다형성 교아세포종 16예)의 파라핀 블록에 antihuman EGFR polyclonal antibody를 이용하여 면역염색을 시행하였다.

**결과 :** 표피 성장 인자 수용체는 역형성 성상세포종에서는 7예중 2예에서 양성하였고 다형성 교아세포종은 16예중 9예에서 양성으로 양군간의 발현 빈도의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ( $p=0.44$ ). 55세 미만의 환자는 11예중 3예에서 양성하였고 55세 이상은 12예중 8예에서 양성이었다( $p=0.141$ ). 표피 성장 인자 수용체 음성인 역형성 성상세포종 환자의 평균 생존 기간(중앙값)은 37개월이었다. 다형성 교아세포종 환자의 평균 생존 기간은 표피 성장 인자 수용체 음성 군은 중앙값 11개월, 양성 군은 중앙값 7개월이었으나 두 군간의 통계적인 차이는 없었다( $p=0.17$ ).

**결론 :** 55세 이상 연령군에서 표피성장인자 수용체의 과발현의 빈도가 높았다. 다형성 교아세포종 환자의 생존율은 표피성장인자 수용체 과발현에 의하여 감소하였으나 유의한 영향을 받지 않았다.