

두경부 선양낭성암종에서 원격전이와 관련된 임상적, 병리학적 예측 인자

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실
김정훈 · 김광현 · 성명훈 · 권택균 · 이상준

= Abstract =

Clinicopathologic Predictors and Impact of Distant Metastasis from Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck

Jeong-Whun Kim, M.D., Myung-Whun Sung, M.D., Ph.D., Kwang Hyun Kim, M.D., Ph.D.,
Taek Kyun Kwon, M.D., Sang-Joon Lee, M.D.

Departments of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University College of Medicine,
Seoul, Korea

Background and Objectives : Adenoid cystic carcinoma (ACC) is a unique tumor characterized by frequent and delayed distant metastasis (DM) with uncommon regional lymph node metastasis. We evaluated the factors affecting DM of ACC and survival after appearance of DM.

Materials and Methods : Medical records, radiographs and pathologic slides were reviewed for 94 patients from 1979 through 2001.

Results : DM of ACC occurred in 46 patients, and developed more frequently in patients with tumors of the solid histologic subtype than in patients with tubular or cribriform subtypes. DM occurred less frequently in the sinonasal tract, and development of DM was not affected by tumor stage. Disease-specific 5- and 10-year survival rates were 88% and 72% for patients without DM, respectively and 76% and 48% for those with DM ($p=0.02$). Regarding the site of DM and its impact on outcomes, 30 patients had lung metastasis alone, 5 patients bone metastasis alone and 6 patients developed both lung and bone metastasis. Median survivals after appearance of DM among patients with isolated lung metastases and those with bone metastases with or without lung involvement were 54 and 21 months, respectively ($p=0.04$).

Conclusions : Development of DM in ACC is predicted by solid histologic subtype, and major salivary gland or oral/pharyngeal rather than sinonasal primary site. Those patients with bone involvement with or without lung metastases had worse outcomes than those with pulmonary metastasis only.

KEY WORDS : Head and neck · Adenoid cystic carcinoma · Distant metastasis · Sinonasal tract · Survival rate.

서 론

선양낭성암종은 두경부 타액선의 분비상피세포에서 유래

하는 악성종양으로 모든 두경부 악성종양의 1%미만이며 타액선 암종의 약 10%를 차지한다¹⁾. 선양낭성암종은 느린 성장속도, 다발성 국소재발, 긴 임상경과를 보이며 뒤늦게 원격 전이를 일으키기도 한다²⁻⁴⁾. 선양낭성암종에서 원격전이는 국소림프절전이보다 훨씬 흔하다.

이 질환을 가진 환자의 임상결과와 관련된 임상병리학적 예측인자를 알아내기 위한 많은 연구가 있어 왔다. 대체로, 고형(solid type)의 조직학적 양상⁵⁾⁶⁾, 절제연에 종양세포의

교신저자 : 김광현, 서울 종로구 연건동 28번지 110-744
서울대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 760-2286 · 전송 : (02) 745-2387
E-mail : kimkwang@plaza.snu.ac.kr

존재⁷⁾, 그리고 높은 종양의 병기^{2,5)}가 나쁜 예후와 관련이 있다. 그러나 원격전이가 생긴 이후의 환자의 임상결과를 분석한 연구는 거의 없다. 종양의 병기에 따라 치료방법은 달라지지만 수술과 슬루 방사선치료는 종양의 국소재발 방지를 위해 가장 많이 사용된다^{5,6)}. 그러나 종양의 국소적인 치료가 이루어진 경우에도, 선양낭성암을 가진 환자는 오랜 뒤에 원격전이를 보이기도 하고 일부는 원격전이가 발생한 이후에도 오랫동안 생존할 수 있다. 선양낭성암종에서 원격전이의 임상병리학적 예측인자와 원격전이 발생 이후의 생존율과 관련된 인자를 알아보기 위해 두경부의 선양낭성암종으로 치료를 받은 환자를 조사하였다. 이런 종양은 매우 드물고 임상경과가 길기 때문에 전향적으로 환자를 추적관찰 한다는 것은 어렵다. 비록 후향적이긴 하지만 이런 종양의 생물학적 행태를 이해하는데 중요한 몇가지 독특한 특징을 찾을 수 있었다.

대상 및 방법

1979년부터 2001년까지 서울대학교병원에서 두경부의 선양낭성암종으로 치료를 받은 94명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 남자는 44명이었고 여자는 50명 이었으며 연령분포는 20세에서 78세로 평균 44.5세였다. 추적관찰 기간은 36-241개월로 평균 76.9개월이었다.

원발 종양과 치료 결과를 평가하기 위해 환자의 의무기록과 방사선 영상을 후향적으로 조사하였다. 원격전이를 발견하기 위한 진단적인 검사로는 흉부촬영(conventional chest x-ray), 전산화 단층촬영(CT)±경피침흡입조직검사(percutaneous needle aspiration biopsy), 골스캔(bone scan), 자기공명영상(MRI)을 시행하였다.

병리슬라이드는 환자에 대한 정보를 알지 못하는 두 명의 병리학자가 종양의 성장양상, 조직학적 등급, 신경주위침범, 절제연등을 조사하였다. 각각의 종양은 관상형(tubular), 사상형(cribriform), 고형(solid)의 분포를 결정하기 위해 World Health Organization International Histological Classification of Tumor(1992)⁸⁾에 따라 조사되었다. 이 세가지 조직형 중 종양에서 가장 많은 부분을 차지하는 것을 그 종양의 조직형으로 하였다. 각각의 종양은 Greiner and associates⁹⁾의 병기체계에 따라 조직학적 등급을 분류하였다. 환자들은 임상적으로 종양의 위치에 따른 American Joint Committee on Cancer의 지침¹⁰⁾에 의해 병기를 결정하였다.

진단 당시 연령, 성별, 증상의 지속기간, 초치료 방법, 수술의 범위, 종양의 병기, 원발 부위, 국소재발, 원격전이, 병리조직학적 특징에 관한 환자들의 분포는(Table 1)과 같았다.

Table 1. Distribution of patients according to distant metastasis(DM) and various factors(n=94)

		DM(+)	DM(-)
Age(year)	≥45	23(48%)	25(52%)
	<45	23(50%)	23(50%)
Sex	Male	17(39%)	27(61%)
	Female	29(58%)	21(42%)
Symptom duration	< 12 months	33(48%)	36(52%)
	≥12 months	13(52%)	12(48%)
Primary treatment	Surgery	10(63%)	6(37%)
	RT*	8(53%)	7(47%)
	Surgery+RT	28(44%)	35(56%)
Primary surgery (n=79)	Radical	22(47%)	25(53%)
	Non-radical	16(50%)	16(50%)
Stage	I, II	24(46%)	28(54%)
	III, IV	22(52%)	20(48%)
Primary sites	Minor salivary gland	32(49%)	33(51%)
	Major salivary gland	14(48%)	15(52%)
Locoregional recurrence			
		Absent	25(45%) 31(55%)
		Present	21(55%) 17(45%)
Histologic growth pattern (n=61)			
		Tubular(31%)	8(42%) 11(58%)
		Cribriform(51%)	15(48%) 16(52%)
		Solid(18%)	7(64%) 4(36%)
Histologic grade † (n=61)			
		I (38%)	11(48%) 12(52%)
		II (33%)	11(55%) 9(45%)
		III (29%)	8(44%) 10(56%)
Perineural invasion (n=61)	Positive	12(41%)	17(59%)
	Negative	18(56%)	14(44%)
Resection margin (n=51)	Negative	8(35%)	15(65%)
	Positive	16(57%)	12(43%)

*RT : Radiation therapy ; † Histologic grading system by Greiner et al.

통계적인 분석은 SAS for windows(SAS Institute Inc. Cary, NC)로 하였다. 누적생존율, 원격전이율은 Kaplan-Meier방법에 의해 계산하였고 log-rank test로 차이가 있는지를 분석하였다. P-value 0.05이하를 유의한 것으로 생각하였다.

결 과

1. 치료실패와 생존의 예후인자

치료실패는 94명중 63명(67%)이었으며 이들의 평균 무병생존기간은 7개월에서 177개월로 평균 29개월이었다. 치료실패의 원인은 원격전이가 25명(40%), 국소재발이 17명(27%), 국소재발과 원격전이가 같이 있는 경우가 21명(33%)이었다. 경부림프절 전이는 총 3명에서 발생하였다. 누적생존

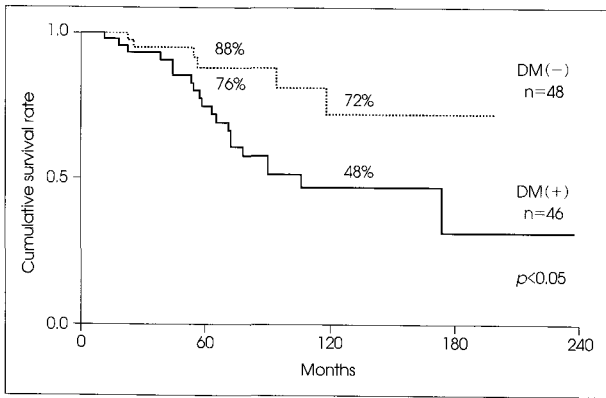


Fig. 1. Disease-specific survival rates according to distant metastasis (DM).

Table 2. Sites of distant metastasis

Site	Number
Lung	30
Bone	5
Lung and bone	5
Lung and kidney	2
Lung and brain	1
Lung and pleura	1
Lung, bone, and liver	1
Bone, brain, and pleura	1
Total	46

율은 국소전이, 원격전이, 국소전이와 원격전이가 같이 있는 경우에 관계없이 세 치료실패군에서 통계적으로 비슷하였다.

모든 환자의 질병특이 생존율(disease-specific survival)은 5년, 10년, 15년에서 각각 80%, 58%, 48%이었다. 연령, 성별, 증상의 지속기간, 원발 부위, 초치료 방법, 절제범위, 조직학적 등급, 신경주위침범여부, 절제연의 상태에 따른 질병특이 생존율의 유의한 차이는 없었다. 생존율은 조직학적 성장양상, 종양의 병기, 원격전이의 유무와 유의한 상관관계가 있었다. 고형이 사상형이나 관상형보다 예후가 좋지 않았다 ($p=0.03$). 진행된 병기(III, IV)의 경우 조기병기(I, II)의 경우보다 예후가 좋지 않았다 ($p=0.04$). 질병특이 5년, 10년 생존율은 원격전이가 없는 경우 88%, 72%이었고, 원격전이가 있는 경우는 76%, 48%이었다 ($p=0.02$) (Fig. 1).

2. 원격전이

원격전이는 46명에서 관찰되었다(Table 2). 35명(76%)은 폐 또는 골 전이가 있었고, 11명(24%)은 2군데 이상의 원격전이가 있었다. 40명에서 폐 전이가 있었고 12명에서 골 전이가 있었다. 6명은 폐 전이와 골 전이가 동시에 있었다. 5명은 폐 전이 이후에 골 전이가 있었고 1명에서는 폐 전이와 골 전이가 동시에 발견되었다. 기타 전이부위로는 신장, 뇌, 간이었다.

폐 전이가 있었던 40명중 38명(95%)은 전이가 진단될 당

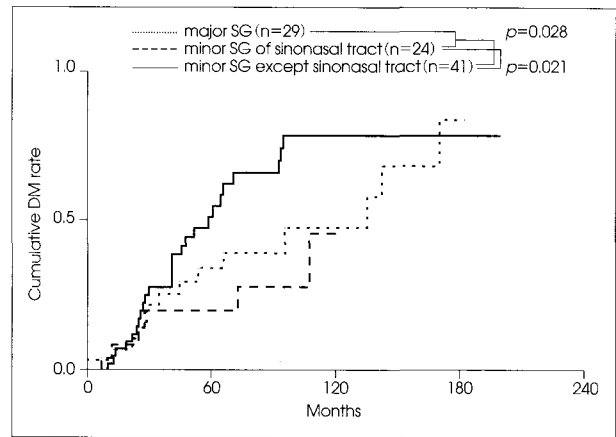


Fig. 2. Cumulative distant metastasis (DM) rate according to the primary sites of adenoid cystic carcinoma. Distant metastasis occurred less frequently in ACCs originating from the sinonasal tract than those from the major salivary glands or other minor salivary glands ($p < 0.05$).

시에 임상 증상이 없었으며 추적관찰 중 흉부 방사선 촬영에서 발견되었다. 폐 전이와 동시에 흉막침범이 같이 있었던 두 명만이 기침, 흉통, 호흡곤란의 증상이 있었다. 반면에 골 전이가 있었던 12명중 10명(83%)에서 뼈의 통증을 호소하였고 2명에서만 증상이 없었다. 신장에 전이가 있었던 2명은 혈뇨가 있었고 뇌에 전이가 있었던 2명은 심한 두통을 호소하였다.

흉부 방사선 촬영상 23명에서는 양측성 다발성 결절, 7명에서는 일측성 다발성 결절, 9명에서는 단독 결절의 소견을 보였다. 골 전이가 있었던 환자 중 증상이 있었던 10명에서는 골스캔상 통증이 있었던 동일 부위에 열결절 소견을 보였다. 골 전이는 척추(5명), 늑골(5명), 골반(2명)에서 발견되었다.

전신 전이는 초치료 후 10개월에서 171개월(평균 47.7개월) 사이에 발생하였다. 폐 전이는 12개월에서 136개월(평균 46.9개월), 골 전이는 10개월에서 171개월(50.5개월) 사이에 발생하였다. 누적 전이율은 5년, 10년, 15년에서 각각 39%, 62%, 78%이었다. 45명중 32명(71%)에서 치료 후 5년 이내, 11명(24%)에서는 5년에서 10년 사이, 2명(5%)에서는 10년 이후에 전이가 진단되었다.

종양의 병기, 연령, 성별, 증상의 지속기간, 초치료 방법, 절제범위, 조직학적 등급, 신경주위침범, 절제연의 상태에 따른 원격전이율의 유의한 차이는 없었다.

원격전이의 발생은 조직학적 성장 양상, 종양의 원발 부위와 유의한 상관관계가 있었다. 비부비동 계통(sinonasal tract)의 소타액선에서 발생한 선양양성암종이 주타액선이나 다른 소타액선에 발생한 경우보다 원격전이의 빈도가 낮았다 ($p < 0.05$) (Fig. 2). 구강이나 인두의 소타액선에서 발생한 종양에서 가장 높은 원격전이의 빈도를 보였다.

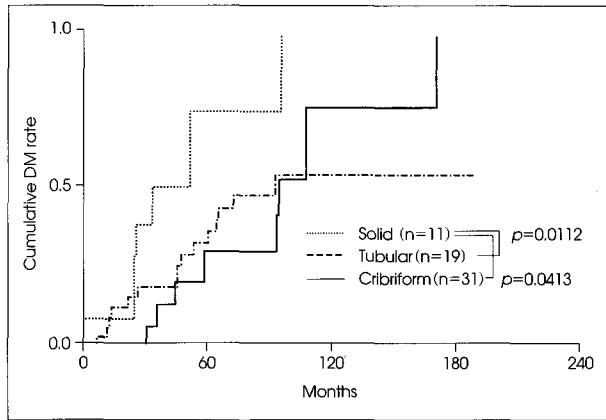


Fig 3. Cumulative distant metastasis(DM) rate according to the histologic growth pattern of adenoid cystic carcinoma. Percentages indicate distant metastasis rate at 5 years after treatment of the primary tumor. Distant metastasis occurred more frequently in solid variant than in cribriform and tubular variants($p<0.05$).

3. 병리조직학적 특징

병리 슬라이드를 재조사한 61명중 원격전이는 사상형의 경우 31명중 15명(48%), 관상형의 경우 19명중 8명(42%), 고형의 경우 11명중 7명에서 발견되었다. 누적생존율은 조직학적 아형에 유의한 차이가 있었고 고형에서 가장 높았다(Fig. 3). 반면에 국소재발율은 관상형, 사상형, 고형에서 각각 23%, 42%, 46%이었다($p>0.05$). 조직학적 등급, 신경주위침범여부, 절제연의 상태는 원격전이의 발생과 유의한 상관관계가 없었다.

4. 원격전이의 치료

원격전이가 있는 환자 46명중 21명(47%)이 전이에 대한 치료를 받았다. 이중 단 한 명 만이 폐에 전이된 절절의 다발성 분절절제술(multiple segmentectomy) 후 더 이상 전이의 증거 없이 67개월 동안 오래 생존을 하였다. 다른 20명은 항암화학요법과 방사선 치료에도 불구하고 지속적인 전이 소견을 보였다.

5. 원격전이 후의 생존율

원격전이 후의 생존기간은 1개월에서 149개월까지로 폐 전이의 경우는 1개월에서 149개월, 골 전이의 경우 2개월에서 53개월까지 분포하였다. 원격전이의 진단 후 2년, 5년 생존율은 각각 69%, 35%이었고 평균 생존기간은 38개월 이었다. 전이 위치에 따른 생존율에는 유의한 차이가 있었다. 폐 전이가 있는 환자의 2년 생존율은 74%(평균 생존기간=54개월)이었고 골 전이가 있는 환자의 2년 생존율은 겨우 38%(평균 생존기간=20개월)이었다($p=0.04$)(Fig. 4). 원격전이가 있었던 45명의 환자 중 5명(11%)은 전이가 진단된 후 1년 이내에 사망하였고 15명(33%)은 3년 이내에 사망하였다.

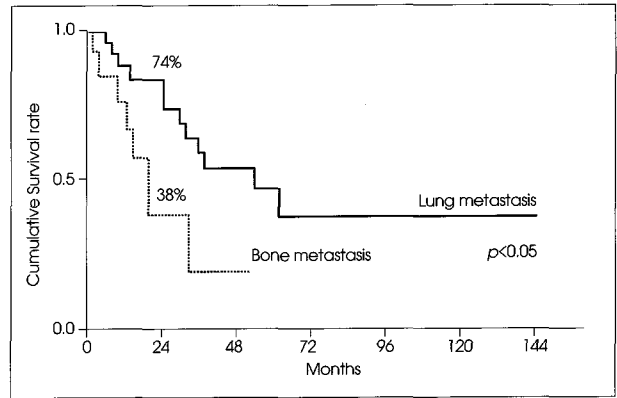


Fig 4. Survival rates after appearance of distant metastasis according to the metastatic sites. Percentages indicate survival at 2 years from the onset of distant metastasis. Metastasis to the bone was a significant poor prognosticator for survival($p<0.05$).

고 찰

본 연구에서는 원격전이가 46명(48%)이었는데 다른 보고들과 비슷한 원격전이율(22%~52%)을 보였다²⁾⁹⁾¹¹⁻¹⁴⁾. Spirao et al²⁾와 Tarpley et al¹²⁾의 연구에 의하면 선양낭성암성암종으로 사망한 환자에서 원격전이의 빈도는 71%까지 이른다. 선양낭성암성암종에서 원격전이는 여러 가지 특징이 알려져 왔다. 그러한 특징 중에 한가지는 원격전이가 원발 부위의 완전한 치료 여부와 무관하게 일어나는 것이다. Spiro et al¹¹⁾은 선양낭성암 환자의 약 1/3에서 추적 관찰 기간 중 국소 재발 없이 원격전이가 발견된다고 하였다. 본 연구에서는 원격전이가 있는 환자의 절반이 국소재발의 증거가 없었다. 그러므로 선양낭성암 환자는 중앙이 국소적으로 치료되었다고 하더라도 원격전이로 인해 여전히 높은 이환율과 사망률을 보일 수 있다.

선양낭성암종의 원격전이는 특별한 증상 없이 오랜 기간 동안 지속될 수 있다. 본 연구에서 거의 모든 환자가 폐 전이의 진단 당시 특별한 증상이 없었다. 폐 전이의 경우 증상이 진단에 별로 도움이 되지 않지만 골 전이가 있는 환자의 대부분이 골의 통증을 호소하고 있어 골의 통증은 골 전이의 진단에 매우 도움이 된다. 2명의 환자에서는 10년이 지난 이후에 전이가 일어났는데 한 명은 폐 전이, 다른 한 명은 골 전이가 있었다. 이는 두경부의 선양낭성암종은 흉부 방사선 촬영, 골스캔 등 10년 이상의 오랜 추적관찰기간이 필요함을 의미한다. 원격전이율이 조기 병기나 진행된 병기에 따라 차이가 없는데 이는 아마 원발 종양의 성장중 초기에 미세 원격전이가 일어나기 때문으로 생각된다. 그러므로 원격전이를 발견하기 위한 정기적인 추적관찰이 초기에도 필요하다.

두경부의 선양낭성암종의 연구로부터 여러 가지 예후인자

들이 제안되어 왔다. 원격전이는 선양낭성암종 뿐만 아니라 다른 악성종양에서도 생존율에 영향을 미치는 유일한 불변의 예후인자이다. 그러므로 이 질환의 예후를 예측하기 위해 원격전이와 관련된 요인을 조사해야 한다. 종양의 크기가 3cm 이상, 국소재발, 경부림프절 전이가 원격전이의 유의한 예측인자로 보고되었다¹¹⁾. 병리학적 특징 또한 원격전이에 중요하다. 고형의 종양은 가장 빨리, 자주 원격전이를 보인다. 그러나, 절제연의 상태나 경부림프절 전이여부는 원격전이의 발생과 유의한 상관관계를 보이지 않았다¹³⁾. 본 연구에서 원격전이는 조직학적 성장 양상, 종양의 원발 부위와 관련이 있었다. 종양의 병기, 조직학적 등급, 국소재발은 원격전이의 예측인자가 아니었다. 고형의 선양낭성암종은 원격전이와 낮은 생존율과 관련이 있다. 관상형, 사상형에서 원격전이를 곡선은 10년이 지나도 떨어지지 않았다. 종양의 아형에 따라 성장 속도가 다르기 때문에 원격전이가 임상적으로 발전되는 것 또한 아형에 따라 다른 속도를 보인다.

흥미로운 것은 원발 종양의 위치가 원격전이율에 영향을 미치고 있었다. 비부비동계에서 발생한 종양은 다른 부위보다 원격전이율이 낮았다. 본 연구에서 비부비동계가 낮은 원격전이율을 보이는 이유는 확실치는 않지만 아마 비부비동계에서 주변의 골이나 골막이 조기 원격전이에 장벽 역할을 하는 것으로 생각한다. 또한 비부비동계의 선양낭성암종에서 경부림프절 전이가 일어나지 않았는데 이는 비부비동계에 림프관 분포가 거의 없다는 사실과 부합된다.

전이 병변 치료의 주 목적은 폐 전이가 된 환자는 호흡기 폐쇄를 감소시키고 골 전이 환자는 심한 골의 통증을 완화하기 위한 고식적 치료이다. 원격전이에 대한 치료에도 불구하고 단지 한명을 제외하고 모든 환자에서 질병이 진행되었다. Spiro et al은 선양낭성암종이 현재의 항암약제에 반응하지 않기 때문이라고 지적하였다. 그러므로 고식적으로 치료를 해야 할 증상이 없다면 합병증의 위험이 있는 항암화학요법을 하는 것은 의미가 없다¹¹⁾. 비록 환자중 한명에서 전이병변의 절제 후 장기 생존을 하였으나 폐 전이병변의 절제 후 유의한 생존율의 증가가 있는지는 확실하지 않다.

본 연구에서는 원격전이가 진단된 후 평균 생존기간은 38개월이었으며 연구자에 따라 15개월에서 70개월까지 보고되었다⁹⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾. 또한 원격전이의 위치에 따라 생존율의 차이가 있었다. 폐 전이보다 골 전이에서 생존율의 감소가 더 빨랐다. 골 전이가 나쁜 예후와 관련된 인자로 생각된다.

결론

선양낭성암종은 국소재발 없이 뒤늦게 원격전이를 일으키므로 장기적인 추적관찰이 필수적이다. 선양낭성암종은

원격전이가 종양 성장기의 초기에 나타나므로 수술·방사선 치료를 포함한 원발종양의 완전한 치료로도 예방할 수 없다. 이러한 현상으로부터 우리는 선양낭성암종이 매우 서서히 자라지만 매우 초기에 미세 원격전이를 일으킬 가능성이 있다는 것을 알 수 있다. 병의 예후는 전이된 부위에 따라 추정할 수 있다. 골 전이가 폐 전이보다 나쁜 예후와 관련이 있다. 앞으로 두경부의 선양낭성암종에서 원격전이의 독특한 특성을 이해하기 위해서는 이 종양의 생물학적 특성을 설명할 수 있는 분자생물학적 기초연구가 필수적이다.

중심 단어 : 두경부 종양 · 선양낭성암 · 원격전이 · 비부비동계통 · 생존율.

References

- 1) Matsuba HM, Spector GJ, Thawley SE, et al : Adenoid cystic salivary gland carcinoma : A histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer*. 1986 ; 57 : 519-524
- 2) Spiro RH, Huvos AG, Strong : Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg*. 1974 ; 128 : 512-520
- 3) Takagi D, Fukuda S, Furuta Y, et al : Clinical study of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Auris Nasus Larynx*. 2001 ; 28 Suppl. : S99-102
- 4) Huang M, Ma D, Sun K, et al : Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1997 ; 26 : 435-439
- 5) Nascimento AG, Amaral ALP, Prado LAF, Klingerman J, SilveiraTRP : Adenoid cystic carcinoma of salivary glands : A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1986 ; 57 : 312-319
- 6) Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC : Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands. *Cancer*. 1978 ; 42 : 265-282
- 7) Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA : Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer*. 1984 ; 54 : 1062-1069
- 8) Seifert G, Sobin LH : *The World Health Organization's histologic classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition.* *Cancer*. 1992 ; 70 : 379-385
- 9) Greiner TC, Robinson RA, Maves MD : Adenoid cystic carcinoma : a clinicopathologic study with flow cytometric analysis. *Am J Clin Pathol*. 1989 ; 92 : 711-720
- 10) American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 5th ed. Philadelphia : JB Lippincott ; 1997
- 11) Spiro RH : Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg*. 1997 ; 174 : 495-498
- 12) Tarpley TM, Giansanti JS : Adenoid cystic carcinoma : Analysis of fifty oral cases. *Oral Surg*. 1976 ; 41 : 484-495
- 13) Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ : The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid

- cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 ; 32 : 619-626
- 14) Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H : Adenoid cystic carcinoma of the head and neck : predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 ; 125 : 149-152
- 15) Hosokawa Y, Ohmori K, Kaneko M, et al : Analysis of adenoid cystic carcinoma treated by radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 ; 74 : 251-255
- 16) Sur RK, Donde B, Levin V, et al : Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands : A review of 10 years. *Laryngoscope* 1997 ; 107 : 1276-1280