

## ORIGINAL ARTICLE

유방암의 원격전이에서 COX-2, VEGF, Cyclin D1  
의 예후인자로서의 가치

이진선 · 최정훈

충남대학교병원 외과학교실

## Prognostic Significance COX-2, VEGF and Cyclin D1 in Distant Metastasis of Breast Cancer

Jin Sun Lee, Jeong Hun Choi

Department of Surgery, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

**Purpose:** The most important independent prognostic factors of breast cancer have been reported to the tumor size and lymph node metastasis, as well as DNA ploidy, proliferation index, and various receptors, including estrogen receptor (ER) and progesteron receptor (PR) and oncogenes, such as c-erbB-2, and the tumor suppressor gene, p53. However, all these prognostic factors are still unable to exactly estimate distant metastasis for breast cancer. Based on this, our aim was to study for the prognostic factors that associated distant metastasis of breast cancer with cyclooxygenase-2 (COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF), which are related to angiogenesis, and Cyclin D1, which participates in cell proliferation in breast cancer.

**Methods:** A retrospective study was carried out on 95 patients, who has undergone an operation for breast cancer, with or without metastasis between January 1993 and July 2001, at the Department of Surgery, Chungnam National University Hospital. The study was based on the immuno-histochemical staining of primary tumors for COX-2, VEGF, Cyclin D1, ER, PR and c-erbB-2, which were obtained from tissue samples of 45 and 50 patients with and with no distant metastatic breast cancer. SPSS for Windows, Version 10.0 was used for the statistical analyses.

**Results:** The expressions of COX-2, VEGF and Cyclin D1 were statistically significant in distant metastatic breast cancer. The clinicopathological parameters associated with distant metastasis were the tumor size and histological grade, and lymph node metastasis, lymphovascular invasion, ER and PR. There were positive correlations between 1) COX-2 and VEGF, 2) COX-2 and Cyclin D1, 3) c-erbB-2 and Cyclin D1 and 4) VEGF and Cyclin D1, COX-2 also had positive relationships with the tumor size and c-erbB-2, VEGF had positive relationships with lymph node metastasis, histological grade and lymphovascular invasion, as well as with ER and PR. The overexpressions of COX-2, VEGF and Cyclin D1 shortened the disease-free survival and survival period.

**Conclusion:** The overexpressions of COX-2, VEGF and Cyclin D1 were considered poor prognostic factors for the induction of distant metastasis. Therefore, COX-2, VEGF and Cyclin D1 could be used in the prevention of distant metastasis, and prescribed for the treatment of metastatic breast cancer. (*J Breast Cancer 2007;10:10-8*)

Key Words : Breast cancer, Distant metastasis, COX-2, VEGF, Cyclin D1

중심단어 : 유방암, 원격전이, COX-2, VEGF, Cyclin D1

책임저자 : 최정훈

301-721 대전광역시 중구 대사동 640, 충남대학교병원 외과

Tel: 042-220-7175, Fax: 042-257-8024

E-mail : leejin123@hanmail.net

접수일 : 2006년 10월 7일 게재승인일 : 2007년 2월 20일

\*This abstracts was presented at the Korean Breast Cancer Society Spring Science Meeting in 2005.

## 서론

유방암에서 가장 중요한 예후인자로 종양의 크기와 림프절 전이유무 등이 알려져있다. 최근의 연구에서 부가적인 예후인자로 DNA 배수성, 증식 계수, 에스트로겐 수용체(ER)와 프로그레스테

론 수용체(PR), c-erbB-2와 같은 암유발유전자, p53과 같은 암 억제유전자 등이 보고되고 있다.(1) 그러나 이러한 예후인자들만으로 전이성 유방암을 정확하게 평가할 수 있는 것은 아니다. 원격전이를 일으키는 장기는 일차적으로 혈액공급을 많이 받는 골, 간, 폐, 뇌 등이 있다. 다른 장기로의 원격전이는 종양세포의 탈착(detachment), 색전(embolization), 부착(adhesion)의 과정을 통해서 이루어진다. 이런 과정은 종양의 크기, 액와림프절 전이, 호르몬 수용체, c-erbB-2, p53 등과 같은 여러 예후인자들과의 상관관계만으로 모두 설명되지는 않는다. 원격전이는 종양의 혈관신생과 주변 미세환경에 더 큰 영향을 받는다. 최근 Cyclooxygenase-2 (COX-2)와 vascular endothelial growth factor (VEGF)가 종양 신생혈관과 관련된 인자로 관심을 받고 있다. 이에 저자는 종양의 침윤과 혈관신생과 관련이 깊은 COX-2와 VEGF, 세포증식에 관여하는 Cyclin D1이 전이성 유방암 환자의 예후인자로서의 가치에 대해 평가하고, COX-2, VEGF, Cyclin D1의 발현과 다양한 조직학적 조직임상병리학적 변수(병기, 무병생존

율, 생존기간, 나이, 종양크기, 조직학적 등급, 림프혈관의 전이, 림프절 전이수, 호르몬 수용체, c-erbB-2)를 비교하였다.

## 방 법

### 1. 연구대상

1993년 1월부터 2001년 7월까지 충남대학교병원 외과에서 유방암으로 근치적 수술을 시행 받았거나 전이성 유방암으로 진단을 받은 95명의 환자를 대상으로 의무기록과 병리보고서를 중심으로 후향적 연구를 시행하였다. 본 연구는 환자를 국소재발과 원격 전이가 없는 'A군' 50명과 원격전이가 있는 'B군' 45명을 대상으로 하였다. 전이군에서 2명은 원발병소를 조직검사로 확인하지 못했고, 1명은 간세포암으로 확인되어 제외하였고, 1명은 수술을 거부하여 연구대상에서 제외하였다. 비전이군에서 6예, 전이군에서 3예에서 원발병소 조직의 소실로 면역조직화학염색을 시행하지 못했다.

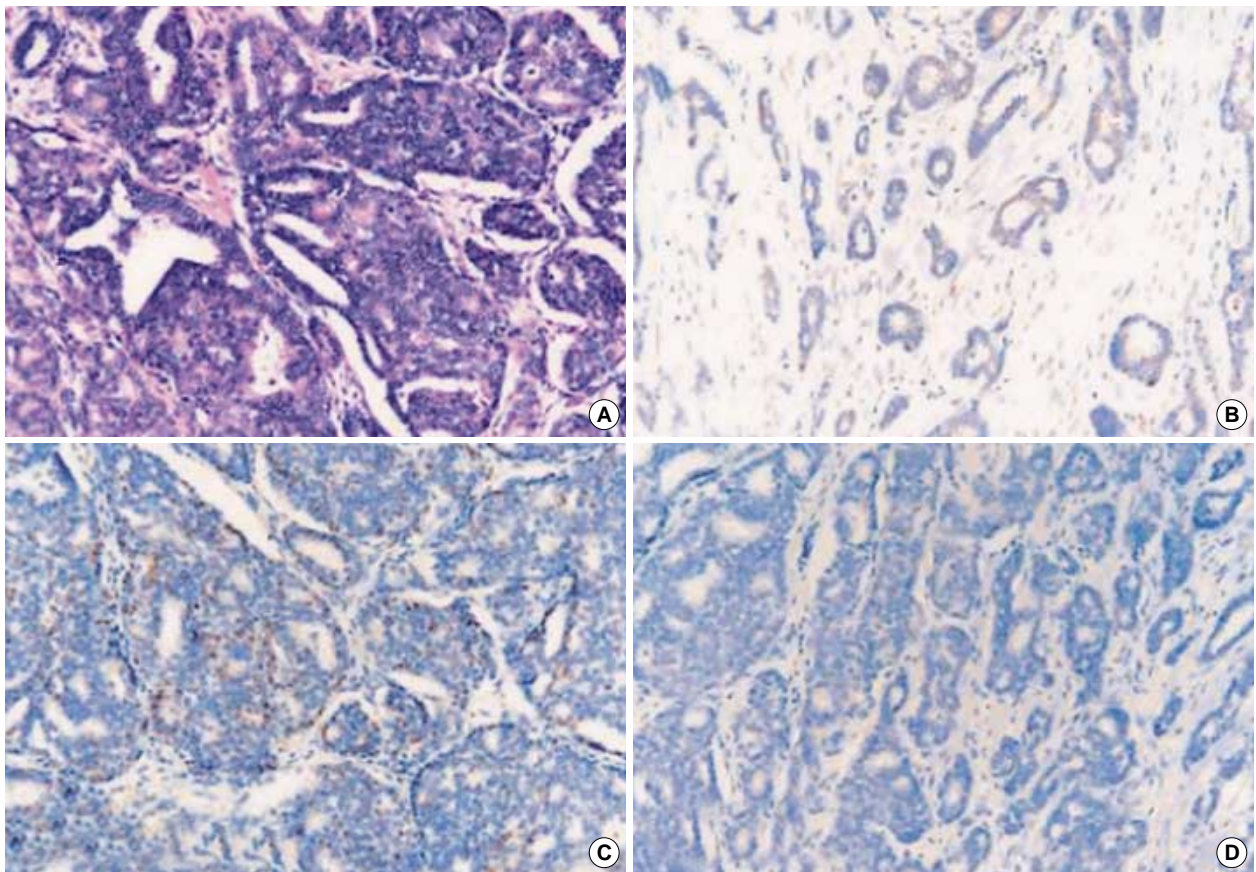


Fig 1. Group A; Invasive ductal carcinoma without distant metastasis, well differentiated primary breast tumor. (A) H&E staining ( $\times 200$ ), (B) Immunohistochemical stains of VEGF (weakly positive), (C) Immunohistochemical stains of Cyclin D1 (++), and (D) Immunohistochemical stains of COX-2 (negative).



## 2. 통계적 분석

자료의 통계 처리는 Window용 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 10.0 통계 프로그램을 이용하였고, Pearson Chi-square test와 Pearson correlation을 이용하여 두 군에서 전이와 관련된 인자를 분석하고, 다른 임상병리학적 변수들과 COX-2, VEGF, Cyclin D1의 발현정도를 비교하였다. Kaplan-Meier법으로 생존율을 구하고 두 군간의 비교는 log-rank test를 이용하였다.  $p$  값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 3. 면역조직화학염색

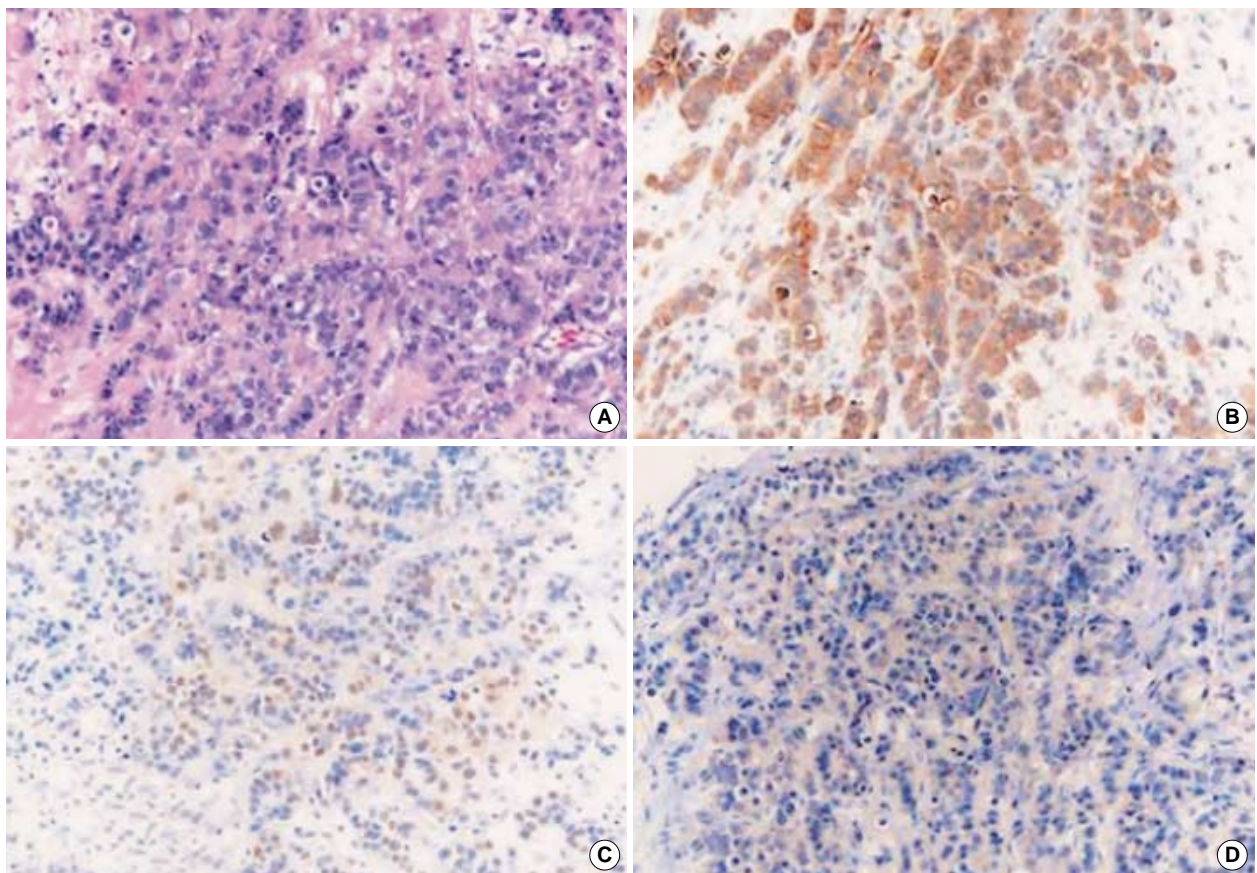
조직을 포르말린 고정 후 제작된 파라핀 포매조직을 4  $\mu$ m 두께로 얇게 잘라서 ER (Zymed Lab., San Francisco, CA, USA), PR (Novocastra Lab., Newcastle, UK), COX-2 (Assay Designs, Ann Arbor, MI, USA), VEGF (Santa Cruz, USA), Cyclin-D1 (Novocastra Lab., Newcastle, UK), c-erbB-2 (Dako, Denmark)에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다(Table

1). 항원-항체반응도는 diaminobenzidine을 사용하여 관찰하였고, Meyer's Hematoxylin을 이용하여 대조염색하였다.

**Table 1.** Summary of immunohistochemical staining protocols

Primary antibody	Company (Country)	Dilution	Reaction time (min)	Pretreatment (Temp [°C], time [min])
c-erbB-2	Dako (Denmark)	1:150	70	Autoclave (121, 10)
Cox-2	Assay Designs (USA)	1:50	60	Autoclave (121, 10)
Cyclin D1	Novocastra (UK)	1:30	30	Microwave (4 min)
ER	Zymed Lab. (USA)	1:70	90	Autoclave (121, 10)
PR	Novocastra (UK)	1:150	90	Autoclave (121, 10)
VEGF	Santa Cruz (USA)	1:70	60	Microwave (4 min)

COX-2=cyclooxygenase-2; ER=estrogen receptor; PR=progesteron receptor; VEGF=vascular endothelial growth factor.



**Fig 2.** Group B; Invasive ductal carcinoma with distant metastasis, poorly differentiated primary breast tumor. (A) H&E staining ( $\times 200$ ), (B) Immunohistochemical stains of VEGF (strongly positive), (C) Immunohistochemical stains of Cyclin D1 (++), and (D) Immunohistochemical stains of COX-2 (weakly positive).

ER, PR, Cyclin D1에 대한 면역조직화학 염색의 양성판정은 세포핵의 5% 이상에서 염색이 되는 경우로 정의하였다. 약양성(+1)은 핵염색이 5-10%일 경우, 중등도 양성(+2)은 11-15%에서 핵염색이 될 경우, 강양성(+3)은 50% 이상에서 핵염색이 될 경우

**Table 2.** Characteristics of patients in no distant metastatic breast cancer (Group A) and distant metastatic breast cancer (Group B)

	Group A (n=50)	Group B (n=45)	p-value*
Age			
<40	11	14	0.125
40-50	28	14	
51-60	6	11	
>60	5	6	
Operation method			
BCS	22	11	0.240
MRM	28	33	
Tumor size (T)			
<2 cm	17	5	0.047
2-5 cm	28	26	
>5 cm	5	10	
Lymph node (n) metastasis			
0	27	8	<0.001
1-3	14	6	
4-7	4	10	
>7	5	17	
Initial stage			
I	13	3	<0.001
II	26	10	
III	11	28	
Histologic grade			
1	18	1	<0.001
2	27	24	
3	5	13	
Lympho-vascular invasion			
Negative	11	0	0.020
Positive	39	39	
ER			
Negative	17	25	0.053
Positive	27	17	
PR			
Negative	18	27	0.030
Positive	26	15	
c-erb B2 expression			
Negative	30	19	0.139
+1 positive	8	12	
+2 positive	3	8	
+3 positive	3	3	
First metastatic organ			
Bone		25	
Lung		12	
Liver		7	
Brain		1	

BCS=breast conserving surgery; MRM=modified radical mastectomy; ER=estrogen receptor; PR=progesteron receptor.

\*Pearson Chi-square test.

로 정의하였다. COX-2와 VEGF의 양성 판정은 세포질내 COX-2와 VEGF의 염색이 전체 세포의 5% 이상에서 관찰될 경우로 정의하였으며, 약양성은 5-49%일 경우로, 강양성은 종양세포의 50% 이상에서 염색되는 경우로 정의하였다. c-erbB-2는 Dako Hercept test (Dako Cpr[pratom, CA, USA)을 이용한 염색에서 세포막 염색의 정도를 보고 정도를 구분하였으며, 양성은 중등도나 강양성인 경우로 종양세포의 10% 이상의 세포막에서 염색이 될 경우로 정의하였다. 종양세포의 10% 미만에서 염색이 되거나 세포질이 염색될 경우는 음성으로 판정하였다(Fig 1, 2).

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자의 나이는 25-76세(평균 46.1세)로 두 군은 서로 유사한 분포를 보였다. A군에서 44%에서 유방보존술을 시행하였고, 56%에서는 변형근치유방전절제술을 시행하였고, B군에서는 25%에서 유방보존술을 시행하였고, 변형근치유방전절제술은 75%에서 시행하였다. A, B 두 군을 여러 임상병리학적 변수와 비교한 결과 종양의 크기( $p=0.047$ ), 액와림프절 전이정도( $p<0.001$ ), 임상적 병기( $p<0.001$ ), 조직학적 등급( $p<0.001$ ), 림프혈관 침범( $p=0.02$ ), PR ( $p=0.03$ )은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었으나, ER과 c-erbB-2의 발현 정도는 두 군간에 차이가 없는 것으로 나타났다. B군에서 최초로 원격전이가 발견된 장기는 골 전이가 25명(55.6%)로 가장 많았고, 폐 12명(26.7%), 간 7명(15.5%), 뇌 1명(2.2%)순으로 많았다(Table 2).

**Table 3.** The expressions of COX-2, VEGF and Cyclin D1 in no distant metastatic breast cancer (Group A) and distant metastatic breast cancer (Group B)

	Group A (n=44)	Group B (n=38)	p-value*
COX-2			
0	27	13	0.004
+1	16	16	
+2	1	9	
VEGF			
0	7	0	<0.001
+1	28	5	
+2	9	33	
Cyclin D1			
0	33	17	0.007
+1	9	9	
+2	2	9	
+3	0	3	

COX-2=cyclooxygenase-2; VEGF=vascular endothelial growth factor.

\*: Pearson Chi-square test.

## 2. COX-2, VEGF, Cyclin D1의 발현

COX-2, VEGF, Cyclin D1에 대한 각각의 면역조직화학염색을 시행하여 발현정도를 관찰한 결과 COX-2 ( $p=0.004$ ), VEGF ( $p<0.001$ ), Cyclin D1 ( $p=0.007$ )이 B군에서 모두 발현율이 높게 나타났다(Table 3).

### 1) COX-2와 VEGF, COX-2와 Cyclin D1, VEGF와 Cyclin D1 발현의

#### 상관관계(Table 4)

COX-2와 VEGF의 발현은 양의 상관관계를 보였으며, 이런 연관성은 염색강도(staining intensity)와도 상관관계를 보였다( $p<0.05$ ). COX-2와 Cyclin D1는 서로 양의 상관관계를 가지며, COX-2의 발현율이 높으면 Cyclin D1의 발현도 높았다. COX-2의 발현이 양성이면 Cyclin D1의 과발현을 동반하고, 이때 염색

**Table 4.** The interrelation among COX-2, VEGF and Cyclin D1 in breast cancer

	COX-2			VEGF		
	0 (n=40)	+1 (n=32)	+2 (n=10)	0 (n=7)	+1 (n=33)	+2 (n=42)
COX-2						
0				5*	17	18
+1				2	15	15
+2				0	1	9
Cyclin D1						
0 (n=50)	29 <sup>†</sup>	18	3	7 <sup>†</sup>	21	22
+1 (n=18)	7	9	2	0	10	8
+2 (n=11)	4	5	2	0	2	9
+3 (n=3)	0	0	3	0	0	3

COX-2=cyclooxygenase-2; VEGF=vascular endothelial growth factor.

\*: statistically significant  $p<0.05$ ; <sup>†</sup>: statistically significant  $p<0.01$ .

**Table 5.** The interrelation among COX-2, VEGF, Cyclin D1 and other prognostic factors of breast cancer

	COX-2			p-value	VEGF			p-value	Cyclin-D1				p-value
	0	+1	+2		0	+1	+2		0	1	2	3	
Age													
<40	6	9	3	0.321	1	5	13	0.240	13	3	1	2	0.543
40-50	22	11	5		2	20	16		23	7	6	1	
51-60	8	7	0		2	6	7		7	6	2	0	
>60	4	5	1		2	2	5		7	1	2	0	
Tumor size													
<2 cm	14	3	2	0.035*	4	7	8	0.073	16	2	0	1	0.191
2-5 cm	18	26	5		3	23	23		27	13	8	1	
>5 cm	8	3	2		0	3	10		7	2	3	1	
LN metastasis													
0	18	10	2	0.596	5	15	10	0.039*	22	5	3	0	0.056
1-3	8	8	2		2	9	7		11	6	0	1	
4-7	6	4	3		0	4	9		7	2	2	2	
>7	8	10	2		0	5	15		10	4	6	0	
Histologic grade													
1	8	6	1	0.912	4	9	2	0.004*	14	1	0	0	0.196
2	23	19	15		2	20	25		25	13	7	2	
3	9	6	3		1	4	13		11	3	3	1	
LVI													
-	5	3	0	0.527	0	8	0	0.002*	8	0	0	0	0.149
+	35	28	9		7	25	33		42	17	10	3	
ER													
-	21	14	6	0.607	3	10	28	0.010*	28	7	5	1	0.403
+	17	17	4		2	22	14		19	11	6	2	
PR													
-	20	16	7	0.569	4	10	29	0.003*	27	7	7	2	0.479
+	18	15	3		1	22	13		20	11	4	1	
c-erb B2													
0	23	21	4	0.029*	5	19	24	0.360	31	12	4	1	0.001*
+1	6	6	3		0	8	7		7	2	6	0	
+2	8	2	0		0	2	8		5	4	1	0	
+3	1	2	3		0	3	3		4	0	0	2	

COX-2=cyclooxygenase-2; VEGF=vascular endothelial growth factor; LN=lymph node; LVI=lymphovascular invasion; ER=estrogen receptor; PR=progesteron receptor.

\*: Pearson Chi-square test.

강도도 양의 상관관계를 보였다( $p < 0.01$ ).

## 2) COX-2, VEGF, Cyclin D1의 발현과 임상병리 인자들과의 상관관계 (Table 5)

COX-2의 발현은 종양의 크기, c-erbB-2의 발현과 유의한 상관관계를 보이지만, 나이, 액와림프절 전이, 조직학적 등급, 림프혈관 침범, ER이나 PR과는 유의한 상관관계가 없었다. COX-2의 발현이 양성인 경우, 특히 강양성을 보이는 경우에는 더 높은 c-erbB-2 발현을 보이며, 종양의 크기가 더 큰 것으로 나타났다. VEGF의 발현과 림프절 전이, 조직학적 등급, 림프혈관 침범, ER이나 PR 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지만( $p < 0.05$ ), 나이, 종양의 크기, c-erbB-2와는 통계적 유의성이 없었다. 특히 VEGF에 강양성을 보이면 액와림프절 전이의 정도가 심

하고, 높은 조직학적 등급을 가지며, 림프혈관 침범을 보이고, ER과 PR이 음성일 가능성이 높았다. Cyclin D1과 c-erbB-2 발현사이에 통계적으로 유의한 상관관계가 존재했으며( $p < 0.05$ ), Cyclin D1의 발현이 강양성이면 c-erbB-2가 더 높은 발현을 보였다.

## 3. COX-2, VEGF, Cyclin D1의 발현과 무병생존율 사이의 연관성 (Fig 3)

COX-2와 VEGF의 염색정도에 따라 무병생존율과 관련이 있으며, 발현이 증가할수록 무병생존율이 감소하였다. COX-2와 VEGF의 발현에 따른 무병생존기간은 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ). 장기 추적관찰결과 COX-2와 VEGF의 발현 음성인 경우 32.9%와 85%이지만, 약양성(+)이면 19.5%와 31.4%이었다. 강양성(+)이면 1.2%와 10.9%이었다. 무병생존율은 Cy-

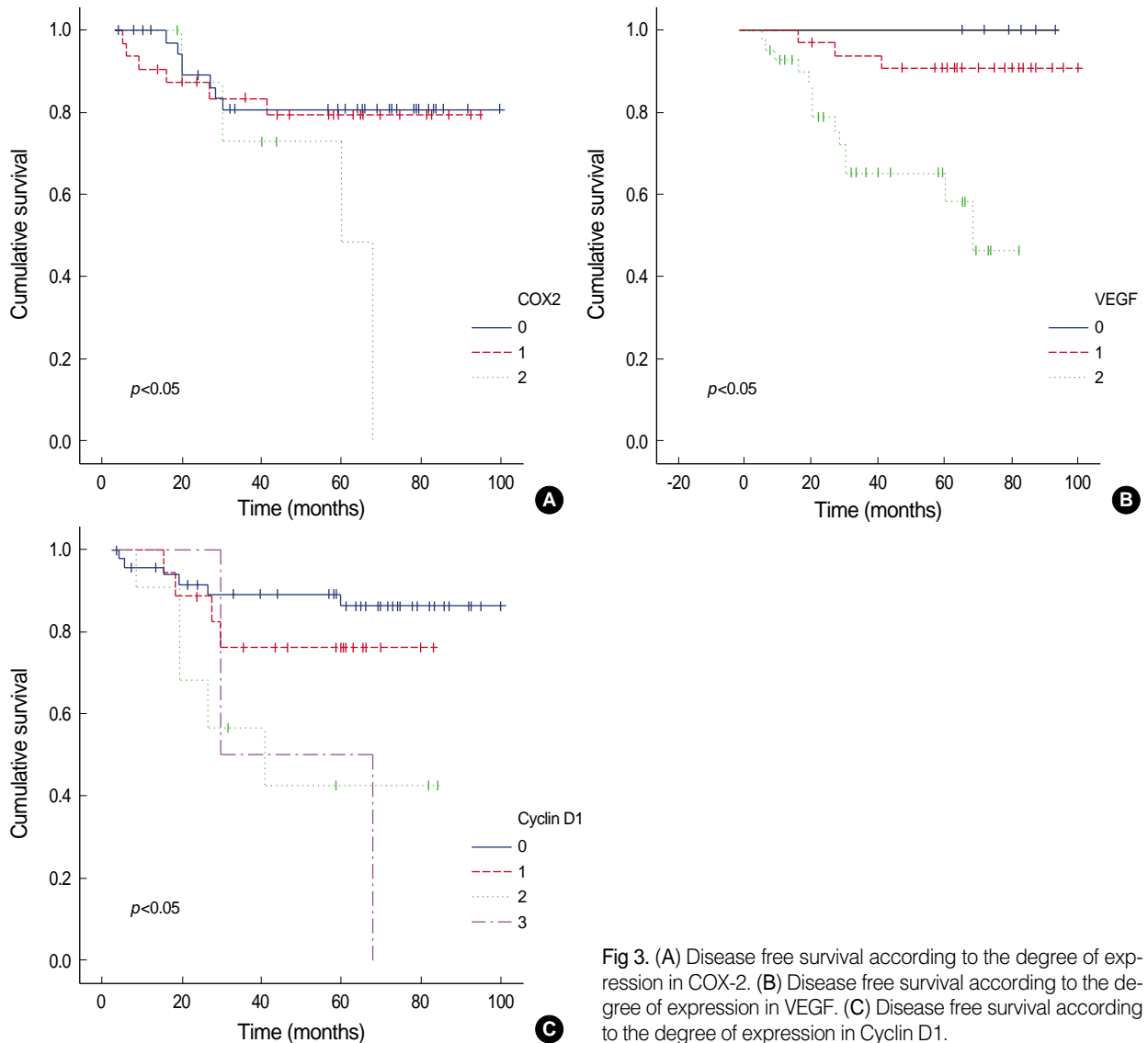


Fig 3. (A) Disease free survival according to the degree of expression in COX-2. (B) Disease free survival according to the degree of expression in VEGF. (C) Disease free survival according to the degree of expression in Cyclin D1.

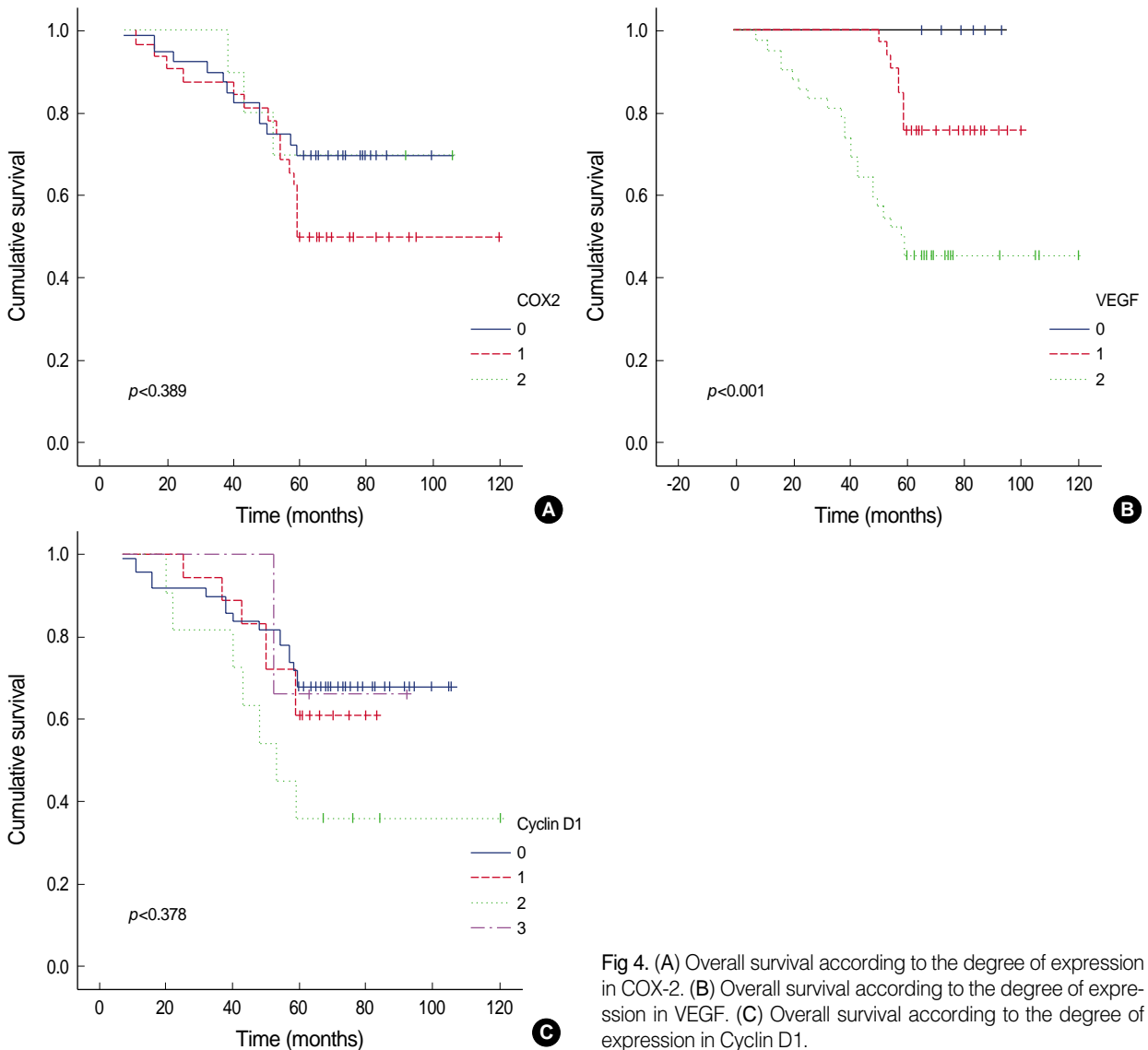


Fig 4. (A) Overall survival according to the degree of expression in COX-2. (B) Overall survival according to the degree of expression in VEGF. (C) Overall survival according to the degree of expression in Cyclin D1.

clin D1의 발현과도 통계적 관련이 있었다( $p=0.0083$ ). 무병생존율은 Cyclin D1의 발현이 음성이면 40.2%, 약양성(+1)이면 10.9%, 중등도양성(+2)이면 2.4%, 강양성(+3)이면 0%였다.

#### 4. COX-2, VEGF, Cyclin D1 발현과 생존율의 상관관계(Fig 4)

COX-2의 염색정도는 생존율과의 관련성에서 약간의 차이를 보였다. 생존율은 COX-2의 발현정도가 양성일수록 감소하는 것으로 보이나 통계적 유의성은 관찰할 수 없었다. 그러나 VEGF의 발현정도는 생존율과 유의한 관련성이 있었다( $p<0.05$ ). 장기경과 관찰결과를 보면 VEGF가 음성일 경우 생존율은 85%였으나, 약양성(+1)이면 36.6%, 강양성(+2)이면 26.8%였다. Cyclin D1의 경우도 음성이면 50%, 약양성(+1)이면 14.6%, 중등도양성(+2)이면 6.1%, 강양성(+3)이면 1.2%으로 나타났다.

## 고 찰

Cyclooxygenase-1 (COX-1)은 Prostaglandin (PG)의 생성에 있어 '살림(housekeeping)' 역할을 담당하여 위에서의 세포보호, 혈소판의 응집 조절, 신혈류의 조절과 같은 정상적인 생리기능을 담당할 수 있게 한다. 반면, COX-2는 염증이나 신생물에서 성장인자, 암유발유전자, 종양 촉진염기서열, 세포호르몬 등에 의해 강력하게 세포 활성을 유발한다. 또한 COX-2는 악성종양에서 세포의 증식, 돌연변이의 생성, 세포자멸사와 혈관신생에 관여한다. COX-2는 유방암에서 항암치료 및 화학예방을 위한 효과적인 표적으로 관심을 받고 있다.(2) 림프혈관침윤은 COX-2의 과발현과 중요한 연관성이 있다. COX-2는 성장인자, 종양 촉진염기서열, 세포호르몬과 c-erbB-2와 같은 몇몇 암유발유전



자와 관련된다. c-erbB-2의 과발현이나 c-erbB-2에 의해 유도된 신호전달 물질에 의해 유방암에서 COX-2의 발현은 영향을 받을 수 있다.(2) COX-2 양성 유방암은 p53의 발현과 관련이 있으며, 이는 암억제유전자의 비활성화가 COX-2의 발현을 간접적으로 조절하기 때문인 것으로 보인다. 또한 p53과 c-erbB-2 양성인 환자에서 COX-2의 발현이 증가하면 종양의 지속적인 성장이 제한되지 않는다. 이는 활성화된 Ras, 과발현된 Src, Wnt, 표피성장인자 수용체와 다른 요소들의 과발현과도 관련된다.(3) COX-2는 arachidonic acid에서 여러 종류의 PG를 합성하여, 세포 증식, 종양세포에 대한 면역반응억제, 세포자멸을 촉진하여 암의 성장을 촉진한다.(1, 4, 5) 유방암에서 특히 전이성 유방암에서는 증가된 PG 수치는 COX-2의 발현이 증가되었다는 것을 의미한다.(6) COX-2의 발현은 종양 크기의 증가, 높은 조직학적 등급, 호르몬 수용체 음성, 높은 증식률, p53 과발현, c-erbB-2 과증식, 액와림프절 전이, 이 중 조직학적 유형과 관련이 있다.(1) COX-2는 종양 침윤에 유리한 세포 구조를 제공하여 기질반응과 PG의 상승을 유도하여 종양세포의 색전과 림프절 전이를 일으켜 활성화된 종양 확산을 유도한다.

Tsujii 등(7)은 VEGF가 COX-2의 자가분비와 주변분비에 의해 증가되며, 내피세포의 세포질막에 존재하는 VEGF 수용체와 결합하여 내피세포의 촉진염기서열로 작용한다고 하였다. VEGF는 주로 COX-2의 자가분비나 주변분비 효과에 영향을 받으며 높은 조직학적 등급, 액와림프절 전이, 림프 침윤, 호르몬 수용체 음성과 관련이 있다. VEGF는 34-42 kDa의 헤파린 결합, 이황화 결합 당단백질(disulfide-bonded glycoprotein)로 내피세포에 직접적으로 작용한다. Tyrosin-kinase domain을 가진 두 가지 VEGF 수용체가 있는데, 하나는 VEGF와 강한 결합성을 가져 과투과성과 연관되며, 또 다른 수용체는 인간 내피세포에서 발견되며 혈관신생과 관련이 깊다.(1, 8) 강력한 투과성 인자로서 VEGF는 혈장 섬유소원의 유출을 촉진하여 섬유소 침착을 일으켜 종양 세포외기질을 변화시킨다. 또한 VEGF는 선택적 내피세포 성장 인자로 내피세포의 증식을 촉진한다. 종양의 미소혈관은 대부분의 정상세포에 비해 과투과성이기 때문에 체액과 혈장단백질은 고형암의 간질에 축적된다. 종양세포에서 VEGF의 발현은 종양 미세환경에 중요한 결과를 보인다. 결국 VEGF는 세포의 기질을 변형하여 직접적으로 혈관내피세포의 성장을 촉진하여 종양세포의 성장과 침윤을 촉진하는 다기능의 세포호르몬으로 정의할 수 있다.(6, 9)

본 연구에서 원격전이군에서 COX-2와 VEGF의 과발현이 관찰되었는데 이는 위의 두 인자가 유방암의 전이에 있어 중요한 역할을 담당한다는 것을 암시한다. COX-2와 VEGF의 발현은 PG 생성과 과투과성, 혈관신생에 중요한 역할을 한다. COX-2와

VEGF는 중요한 양의 상관관계를 보이며 COX-2의 발현은 종양의 크기와 c-erbB-2의 발현과도 양의 상관관계를 보인다. COX-2의 발현은 c-erbB-2 발현정도와 양의 상관관계를 보이는데 이는 COX-2가 c-erbB-2 신호전달체계를 유도하여 COX-2를 활성화시키기 때문인 것으로 보인다. COX-2, VEGF의 과발현과 관련된 요소는 종양의 크기, 액와림프절 전이, 높은 조직학적 등급, 림프혈관 침윤, 호르몬 수용체 음성, c-erbB-2 등이 있다. VEGF와 COX-2의 발현은 종양세포와 그 주변의 기질을 변화시키고 세포부착성의 소실, 과투과성과 섬유소의 침착과 분해, 종양 세포의 색전을 유도한다.

COX-2에 의해 생성된 PG와 VEGF는 기질 반응, 섬유소 침착, 혈관신생, 과투과성으로 주변 미세환경이 변화되어 원격전이를 유도한다. Cyclin D1은 11q13 염색체에 위치하며 CCND1 유전자를 암호화한다. 이 유전자는 유방, 폐, 방광암의 발암유전자로 여겨지며 세포주기 G1기에서 S기로의 이행을 조절한다.(10) Cyclin D1 유전자의 증식은 유방암에서 약 10-20%에서 관찰되며, 35-80%에서 과발현된다.(2, 10) Cyclin D1 단백질의 과발현은 유전자의 증폭의 정도와 깊은 관련이 있으며, 이는 다른 유전자 증폭에 의해 유도되거나 돌연변이나 염색체 전이에 의해 발생할 수 있다. 특히 에스트로겐과 같은 호르몬에 대한 민감도가 증가되어 이 유전자의 변화가 유도될 수 있다. Cyclin D1의 발현은 유전자 증식 없이도 Cyclin D1이 더 많이 생성될 경우 에스트로겐 수용체 양성인 세포에서 유도될 수 있다. 에스트로겐 수용체 양성인 환자에서 타목시펜 치료에 저항성을 보이는 것은 Cyclin D1의 과발현의 결과 호르몬 치료에 대한 저항성을 보이기 때문인 것으로 보인다. Cyclin D1의 과발현은 에스트로겐 수용체 양성 세포와 상관관계를 보이며 Cyclin D1 과발현이 에스트로겐 유도 Cyclin D1의 활성화에 의해 유도된다.(1, 10) 몇몇 연구에서는 Cyclin D1의 발현이 에스트로겐 수용체의 발현과 상관관계가 있으며, 좋은 예후와 관련이 있는 것으로 보고되었지만,(1) 본 연구에서는 Cyclin D1의 발현이 원격전이가 있는 군에서 발현이 높았으며, 결과적으로 Cyclin D1의 과발현이 유방암의 나쁜 예후와 관련이 있는 것으로 나타났다. 몇몇 연구에서는 Cyclin D1의 발현이 c-erbB-2와 관련이 있으며 나쁜 예후와 연관된 것으로 보고하였다.(11, 12) 본 연구에서는 Cyclin D1과 c-erbB-2 사이에 양의 상관관계가 있으며, Cyclin D1의 과발현이 나쁜 예후와 관련이 있었다.

## 결론

본 연구에서는 전이성 유방암 환자에서 COX-2, VEGF, Cyclin D1의 발현과 다른 예후인자와의 상관관계에 대하여 살펴



았다. 원격전이와 관련된 임상병리학적 인자는 종양의 크기, 액와 림프절 전이유무, 조직학적 등급, 림프혈관 침범, PR의 상태였고, COX-2, VEGF, Cyclin D1도 원격전이와 관련된 예후인자로서의 기능을 하는 것으로 보인다.

COX-2와 VEGF, COX-2와 Cyclin D1, VEGF와 Cyclin D1은 서로 양의 상관관계가 있었으며, COX-2는 종양의 크기, c-erbB-2와 양의 상관관계를 보였다. VEGF는 액와림프절 전이, 조직학적 등급, 림프혈관 침범, ER이나 PR과 양의 상관관계가 있으며, Cyclin D1은 c-erbB-2와 양의 상관관계가 있었다. COX-2, VEGF, Cyclin D1의 과발현군은 전이암에서 무병생존율을 감소시키는 것으로 보이며, 과발현이 나쁜 예후인자로서의 가치를 지닐 수 있어, 유방암의 전이를 예방할 수 있는 중요한 역할을 담당할 수 있을 것으로 보인다.

### 참고문헌

1. Lim SC. Role of COX-2, VEGF and cyclin D1 in mammary infiltrating duct carcinoma. *Oncology Reports* 2003;10:1241-9.
2. Wülfing P, Diallo R, Müller C, Wülfing C, Poremba C, Heinecke A, et al. Analysis of cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer high throughout tissue microarray analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:375-82.
3. Ristmäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:632-5.
4. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett* 1995;372:83-7.
5. Goodwin JS, Ceuroens J. Regulation of the immune response by prostaglandins. *J Clin Immuno* 1983;3:295-314.
6. Rolland PH, Martin PM, Jacquemier J, Rolland AM, Toga M. Prostaglandin in human breast cancer: evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1061-70.
7. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493-501.
8. Costa C, Soares R, Reis-Filho JS, Leitao D, Amendoeira I, Schmitt FC. Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:429-34.
9. Senger DR, Van de Water L, Brown LF, Nagy JA, Yeo KT, Yeo TK, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev* 1993;12:303-24.
10. Kenny FS, Hui R, Musgrove EA, Gee JM, Blamey RW, Nicholson RI, et al. Overexpression of cyclin D1 messenger RNA predicts for poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:2069-76.
11. Lebeau A, Unholzer A, Amann G, Kronawitter M, Bauerfeind I, Sendelhofert A, et al. EGFR, HER-2/neu, Cyclin D1, p21 and p53 in correlation to cell proliferation and steroid hormone receptor status in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:8-9.
12. Hwang TS, Han HS, Hong YC, Lee HJ, Paik NS. Prognostic value of combined analysis of Cyclin D1 and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Pathol Int* 2003;53:74-80.