

# 진행성 유방암에서 Estrogen Receptor $\beta$ , Estrogen Receptor $\alpha$ 및 Cyclooxygenase I 의 발현

백종민 · 성기영 · 이도상 · 전경화 · 이동호 · 서영진 · 최승혜 · 박유찬 · 김정수 · 송병주 · 오세정 · 김옥  
 박일영 · 장상설 · 임근우 · 원종만 · 전장수 · 이재학 · 김진아<sup>1</sup>  
 가톨릭대학교 의과대학 외과학 교실, 병리학 교실<sup>1</sup>

## Expression of estrogen receptor $\beta$ , estrogen receptor $\alpha$ and cyclooxygenase II in advanced breast cancer

Jong Min Baek, Gi Young Sung, Do Sang Lee, Kyung Hwa Chun, Dong Ho Lee, Young Jin Seo, Seung Hye Choi, Woo Chan Park, Jeong-Soo Kim, Byung Joo Song, Se Jeong Oh, Wook Kim, Il Young Park, Sang Seol Jung, Keun-Woo Lim, Jong Man Won, Chung Soo Chun, Jae Hak Lee, Jean A Kim<sup>1</sup>  
 Departments of Surgery, <sup>1</sup>Clinical Pathology, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** Although the role of the estrogen receptor $\alpha$  (ER $\alpha$ , previously called the estrogen receptor) in breast cancer is well established, that of the second human estrogen receptor (ER), estrogen receptor  $\beta$  (ER $\beta$ ), remains uncertain. The expression of cyclooxygenase II (COX II) could also be regulated by sex steroids such as estrogen and progesterone. To investigate whether the expressions of the ER $\beta$ , ER $\alpha$ , and COX II are elevated in more aggressive breast cancers, the expression of the ER $\beta$  was studied by immunohistochemical staining in 20 primary breast cancer and original breast cancer tissues from 20 recurrent cancer patients, and its associations with ER $\alpha$  and cyclooxygenase (COX) II were evaluated.

**Methods:** Paraffin tissue sections from 40 breast cancers, surgically excised at the Department of Surgery, the Catholic University of Korea, were obtained. The immunohistochemical analysis was conducted on 20 non-recurrent, and 20 recurrent primary breast cancer tissues, using polyclonal antibodies to ER $\beta$ , ER $\alpha$ , and the corresponding monoclonal antibodies to COX II.

**Results:** Of the 40 patients, 15 (37.5%) were ER $\beta$ -positive, 30 (75%) were ER $\alpha$ -positive, and 24 (60%) were COX II-positive. The ER $\beta$  status was not related to the tumor size or menopausal status, but was related to the nodal status. The status of ER $\alpha$  and COX II were not related to other clinico-pathological factors. The ER $\beta$  positivity was significantly more frequent in the study than the control group. (ER $\beta$ ,  $p = 0.0222$ ; ER $\alpha$   $p = 0.1441$ ; COX II,  $p = 1.00$ ) The presence of ER $\beta$  was significantly related to the expression of ER $\alpha$  and COX II ( $p = 0.0455$ ,  $p = 0.0381$ , respectively).

**Conclusion:** These results suggest that the expression of ER $\beta$  is associated with early recurrence in breast cancer and the expression of COX II in the

책임저자 : 원종만

420-717, 경기도 부천시 원미구 소사동 2번지 가톨릭대학교 성가 병원 외과

Tel : 032-340-7028, Fax : 032-340-7025, E-mail : jmwon@catholic.ac.kr

접수일 : 2005년 3월 30일 게재승인일 : 2005년 6월 1일

presence of ER $\beta$  implies the possibility of prognostic significance.

(J Breast Cancer 2005;8:45-51)

**Key Words** breast neoplasms, estrogen receptors beta, estrogen receptors alpha, cyclooxygenase II, recurrence

중심 단어 유방암, 에스트로젠 수용체  $\beta$ , 에스트로젠 수용체  $\alpha$ , 사이클로옥시게나제 II, 재발

## 서 론

유방암이 에스트로젠 의존적이란 사실이 폐경 전 여성의 진행성 유방암에서 난소 절제술을 시행한 후 종양이 감소하는 현상을 통해 증명된 이후, (1) 호르몬 치료는 유방암 환자의 생존에 영향을 미치는 독립 변수의 하나가 되었다. 또한 호르몬 치료의 성공은 호르몬 수용체의 발현 상태와 연관이 있어 호르몬 치료의 적정성 결정을 위해 호르몬 수용체 검사가 널리 시행되어 왔다. (2) 그러나 호르몬 수용체 즉, 에스트로젠 수용체 (이하 ER) 양성인 유방암 환자의 30-40%는 대표적인 항에스트로젠 제제인 타목시펜 치료에 반응하지 않으며 그 기전에 대해서는 아직까지도 밝혀지지 않고 있다. (3) 그 기전으로 스테로이드와 무관한 성장인자 신호 체계 (growth factor signaling)의 존재, (4) ER 유전자의 기능적 결함을 가진 변형체의 존재, (5) ER 발현의 불균질 (6) 등이 부분적으로 제시되어 왔으나 이는 타목시펜 치료에 반응하지 않는 호르몬 수용체 양성 유방암의 일부를 설명할 수 있을 뿐으로 또 다른 기전에 관한 연구가 현재 계속되고 있다. 최근에 발견된 ER $\beta$ 의 존재는 에스트로젠의 작용 기전이 예상보다 훨씬 복잡하다는 것을 암시하며 아직까지도 ER $\beta$ 의 기능에 대해서는 정확히 밝혀진 것이 거의 없다. 인간의 ER $\beta$ 는 현재 ER $\alpha$ 로 명명되는 기존의 ER과 구조적으로 유사하며 전사 과정 또한 비슷하다고 알려져 있으나, (7) 유방암 발암 및 진행 과정에 있어서의 역할은 아직 연구 중이며 결론이 나지 않은 상태이다. Power와 Thompson (8)은 ER $\beta$ 가 유방암 세포 증식의 불량한 예후 인자이고 ER $\beta$ 는 세포 증식, 또는 항에스트로젠 치료에 대한 양호한 예후 인자로 발표한 반면 Paruthiyil 등 (9)은 ER $\beta$ 가 양호한 예후 인자임을 시사하였다.

Cyclooxygenase II (이하 COX II)는 세포의 증식, 세포자멸사, 혈관 신생 등에 관여하여 대장암, 두경부암, 폐암, 방광암, 위암, 전립선암 및 유방암과 연관성이 있다고 보고되고 있다. (10) 자궁에서의 COX II의 발현은 에스트로젠과 프로게스테론에 의해 억제되며, (11) COX II에 의해 증가된 prostaglandin은 국소적으로 에스트로젠 농도를 증가시킨다. (12) 또한 COX II의 발현이 유방암에서 증가되어 있고 특히 호르몬 의존성 유방암에서 현저히 증가해 있다는 보

고 (13)는 유방암에 있어서 COX II와 에스트로젠 또는 그 수용체의 관련성을 시사하고 있다. 유방암에서 예후가 불량한 암일수록 COX II의 발현 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있으나, (14,15) 오히려 분화도가 좋은 암에서 발현이 증가한다는 보고도 있다. (16)

따라서 본 실험의 목적은 진행성 유방암에서 ER $\beta$ , ER $\alpha$ , COX II의 발현 증가 여부를 확인, 예후에 미치는 영향을 분석하여 각각에 따른 환자의 예후 예측 가능성과 상호 관계를 알아보고자 한다.

## 방 법

### (1) 연구 대상

가톨릭대학교 부속 병원에서 유방암으로 확진되고 근치적 수술을 시행하였던 환자 중, 수술 후 3년 동안 재발 혹은 전이가 없었던 환자 20예를 대조군으로 (Group 1), 수술 후 국소 재발 또는 전신 전이가 있었던 환자 중 일차 수술 병리 검사 조직이 남아 있는 환자 20예를 실험군으로 (Group 2) 분류하여, 임상 병리학적 조건은 환자의 의무 기록을 검토한 후 ER $\beta$ , ER $\alpha$ , COX II에 대해 항체를 이용한 면역조직화학 염색을 시행하였다.

유방암 환자는 40명 전원 여성이었고, 환자의 연령 분포는 최소 32세에서 최대 64세였으며 평균 연령은 48.9세였다. 원발 종양의 크기는 2 cm 이하가 3예 (7.5%), 2 cm 초과가 37예 (92.5%)였고, 림프절 전이 상태는 AJCC classification (17)에 따라 N0가 16예 (40%), N1이 14예 (35%), N2가 10예 (25%)였다. 폐경기 이전 환자가 25예 (62.5%), 폐경기 이후 환자가 15예 (37.5%)였다 (Table 1).

### (2) 연구 방법

#### 1) 항체

실험에 사용한 항체들은 ER $\beta$ 에 대한 다클론 항체 L20 (goat anti-human ER $\beta$  antibody, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA USA), ER  $\alpha$ 에 대한 다클론 항체 HC20 (rabbit anti-human ER $\alpha$  antibody, Santa Cruz Biotechnology) 및 COX II에 대한 단클론 항체 COX 229 (mouse anti-human COX II antibody, Zymed, San Francisco, CA USA)를 이용하였다.

#### 2) 면역조직화학 염색 방법

면역 화학 염색을 위해 병리 조직학적 검사를 통해 종양이 충분히 포함된 블록을 선택하여 5  $\mu$ m의 연속 절편 4장씩을 박절한 후 xylene으로 파라핀을 제거하고 에틸 알콜에서 단계적으로 탈수한 후 citrate buffer가 포함된 용기 내

에서 microwave 로 10분 간 가열하여 항원 회복을 시도하였다. 내인성 peroxidase 를 제거하기 위하여 3% 과산화수소에 5분 간 배양하고 0.1M phosphate buffer saline (PBS) 으로 수세하였다. 비특이적 배경 착색을 감소시키기 위해 염소 혈청에 5분간 배양하고 수세하지 않고 일차 항체인 L20과 HC20을 1 : 100, COX 229는 1 : 200으로 처리하여 4 ℃에서 반응시키고 다음날 수세하였다. Biotin으로 표지된 이차 항체 (Cap-Plus™ detection kit; Zymed)를 30분 간 반응시킨 후 PBS로 수세하였다. Streptavidin-peroxidase로 30분간 작용시킨 후 PBS로 수세하고 발색제인 DAB (3,3'-diaminobenzidine) 을 이용하여 1분간 반응시켜 최종적으로 발색시켰다. 그리고 Hematoxylin으로 30초 간 대조 염색한 뒤 광학 현미경으로 관찰하였다.

### (3) 면역 조직 화학 염색의 판독

면역 조직 화학적으로 염색한 조직 표본의 현미경적 관찰은 2명의 병리 전문의에 의해 시행되었다.

Harvey 등(17)의 방법을 변형하여 양성으로 염색된 종양의 비 (0, none ; 1, <1/100 ; 2, 1/100-1/10 ; 3, 1/10-1/3 ; 4, 1/3-2/3 ; 5, >2/3)와 염색강도 (0, none ; 1, weak ; 2, intermediate ; 3, strong)를 합하여 4 이상인 경우 양성으로 판정하였다.

### (4) 통계적 분석

ER $\beta$ , ER $\alpha$ , COX II의 발현 유무와 종양의 크기, 림프절 전이 상태, 폐경 유무의 관련성을 chi-square 검정법 혹은 Fisher 정밀 검정법을 이용하였고, 각 단백 발현 강도 간의 상호 관련성도 chi-square를 이용하였다. 각 단백질에 영향을 미치는 인자는 logistic regression model을 이용한 다

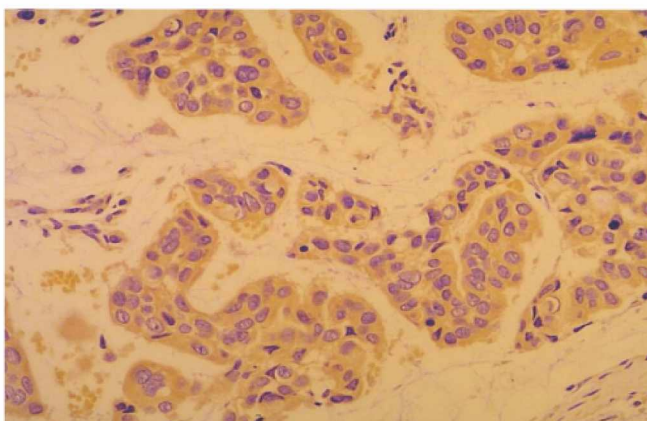
**Table 1.** The characteristics of breast cancer patients between control group (group 1, without recurrence) and study group (group 2, with recurrence).

	Total n (%)	group 1 n (%)	group 2 n (%)
<b>Tumor Size</b>			
≤ 2 cm (T1)	3 (7.5%)	2 (10%)	1 (5%)
> 2 cm (T2, T3)	37 (92.5%)	18 (90%)	19 (95%)
<b>Lymph Node status</b>			
N0	16 (40%)	14 (70%)	2 (10%)
N1	14 (35%)	4 (20%)	10 (50%)
N2	10 (25%)	2 (10%)	8 (40%)
<b>Menopausal status</b>			
Premenopausal	25 (62.5%)	11 (55%)	14 (70%)
postmenopausal	15 (37.5%)	9 (45%)	6 (30%)

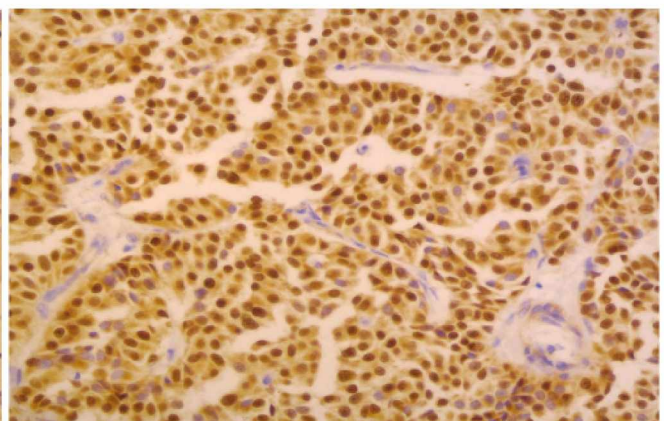
**Table 2.** Expression of ER $\beta$ , ER $\alpha$  and COX II in control group (group 1, without recurrence) and study group (group 2, with recurrence) of breast cancers.

	Total n (%)	group 1 n (%)	group 2 n (%)	p- value
<b>ER<math>\beta</math></b>				
+	15 (37.5%)	4 (20%)	11 (55%)	0.0222*
-	25 (62.5%)	16 (80%)	9 (45%)	
<b>ER<math>\alpha</math></b>				
+	30 (75%)	13 (65%)	17 (85%)	0.1441
-	10 (25%)	7 (35%)	3 (15%)	
<b>COX II</b>				
+	24 (60%)	12 (60%)	12 (60%)	1.0000
-	16 (40%)	8 (40%)	8 (40%)	

\* $p < 0.05$



**Fig 1.** Immunohistochemical staining of ER $\beta$  in sections of formalin fixed and paraffin-embedded human breast cancer tissue. Cytoplasmic expression of ER $\beta$  is detectable in invasive ductal carcinoma cell. (ABC method with diaminobenzidine as a substrate.  $\times 200$ )



**Fig 2.** Immunohistochemical staining of ER $\alpha$  Intense nuclear staining in invasive ductal carcinoma cell. (ABC method with diaminobenzidine as a substrate.  $\times 200$ )



**Table 3.** The association of ER $\beta$  with COX II and ER $\alpha$  expression in breast cancers.

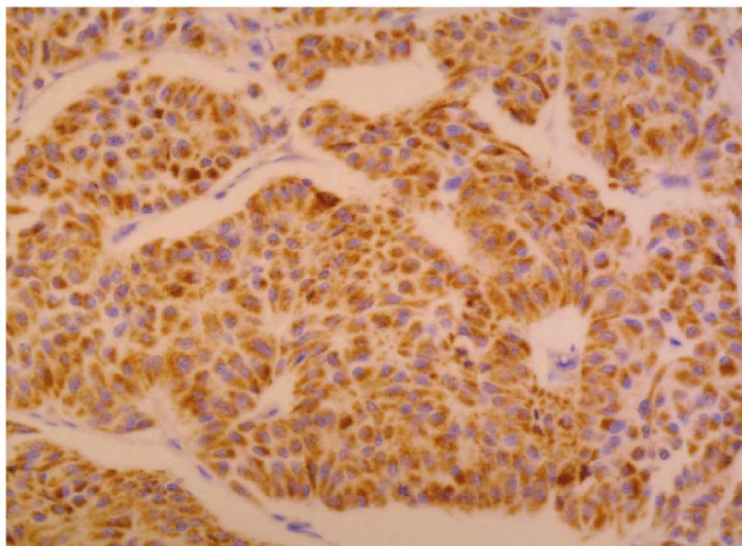
	COX II		ER $\alpha$	
	+	-	+	-
	n	n	n	n
ER $\beta$				
+	12	3	14	1
-	12	13	16	9
p-value	0.0455*		0.0381*	

\*  $p < 0.05$

**Table 4.** Correlation of ER $\beta$  with various clinico-pathologic factors in breast cancers.

Parameters	ER $\beta$		total n	p-value
	+	-		
	n	n	n	
Tumor size				
≤ 2 cm (T1)	0	3	3	0.2788
> 2 cm (T2, T3)	15	22	37	
Lymph Node status				
N0	4	12	16	0.0486*
N1	4	10	14	
N2	7	3	10	
Menopausal status				
premenopausal	10	15	25	1.0000
postmenopausal	6	9	15	

\*  $p < 0.05$



**Fig 3.** Immunohistochemical staining of COX II. The granular, cytoplasmic perinuclear pattern of immunoreactivity is evident in this breast cancer cell. (ABC method with diaminobenzidine as a substrate.  $\times 200$ )

변량 분석을 사용하였다. 모든 검정은  $p$  값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계처리는 가톨릭대학교 의과대학 통계학 교실에 의뢰하였다.

## 결 과

### (1) ER $\beta$ , ER $\alpha$ 및 COX II 발현

전체적으로 양성 발현율은 ER $\beta$ 는 37.5%, ER $\alpha$ 는 75%였으며, COX II는 60%를 보였다. 유방암에서 ER $\beta$ 의 발현은 세포질, 또는 핵에서 다양하게 관찰되었으며 (Fig 1), ER $\alpha$ 는 주로 핵에서 발현되었고 (Fig 2), COX II는 세포질 내에서 과립상의 발현을 보였다 (Fig 3).

ER $\beta$  발현은 대조군에서 4예 (20%), 실험군에서 11예 (55%)로 군 간 유의한 차이를 보였으나 ( $p = 0.0222$ ) (Table 2), 군 간 ER $\alpha$  및 COX II 발현의 차이는 없었다 (각각  $p = 0.1441$ ,  $p = 1.00$ ) (Table 2). 그러나 ER $\beta$ 의 발현은 ER $\alpha$  및 COX II의 발현과 유의한 상관 관계가 있었다 (각각  $p = 0.038$ ,  $p = 0.045$ ) (Table 3).

### (2) 임상 병리학적 인자에 따른 ER $\beta$ , ER $\alpha$ 및 COX II의 발현

ER $\beta$ , ER $\alpha$  및 COX II의 면역 화학 염색에서 원발 종양의 크기, 림프절 전이 상태, 폐경 여부에 따른 발현 결과를 도표에 정리하였다 (Table 4, 5, 6). 임상 병리학적 인자 중에서 림프절 전이 상태에 따른 ER $\beta$  발현율의 비교 결과, 전이가 없는 경우 ER $\beta$ 의 발현율이 25%, N1일 경우 28.6%, N2일 경우가 70%로 유의한 차이를 보였다 (Table 4).

기존의 임상 병리학적 인자에 따른 ER $\alpha$ 와 COX II의 발현율은 통계학적 차이를 보이지 않았다 (Table 5, 6).

## 고 찰

유방암은 여성에서 발생하는 악성종양 중 1위를 차지하는 질환으로 최근에 생활 양식과 질병 양상이 서구화되는 경향에 따라 2001년 국내에서도 여성 암 중 발생 1위로 올라섰다.<sup>(18)</sup> 유방암의 발생 및 진행과 관련하여 최근 많은 위험인자들이 거론되고 있으며 특히 유전학적 원인으로 종양 인자 및 종양 억제 인자들이 밝혀지고 있지만 아직 만족할 만한 결론을 얻지는 못하였다. 병기에 따른 차이가 있지만 임상적으로도 유방암 환자의 20-30%에서 추적 검사 중 전신 전이가 발생하며, 초기 진단 시 5-15%에서 이미 전신 전이가 있는 것이 확인되고, 40%에서는 적어도 1개 이상의 액와 림프절 전이가 있어 적절한 치료를 요하게 된다.<sup>(19)</sup> 유방암 치료에는 수술뿐만 아니라 전신 항암 화학 요법과 호르몬 요법이 근간을 이루며 보조적으로 국소적 방사선 치료도 이용되고 있다. 특히 수용체 양성 유방암 환자의 호르몬 치료에 대한 반응 지표이자 예후 인자로서 에스트로

젠 수용체와 프로게스테론 수용체의 검사는 필수적인 것으로 인정되어 왔다.

그러나 1996 년 기존의 ER $\alpha$ 와 구조적으로 유사한 두 번째 에스트로젠 수용체인 ER $\beta$ 가 발견된 이후(7) 유방암 발암 과정에서의 역할과 예후 인자로서의 가치에 대한 연구가 진행 중이나 서로 상반된 결과들을 보고하고 있다. 더욱이 널리 사용되고 있는 항에스트로젠 제제인 타목시펜의 경우 ER $\alpha$ 에는 작용하는 반면에 ER $\beta$ 에는 작용하지 않는 것으로 나타나 ER $\beta$ 가 호르몬 요법 실패의 한 요인이 아닌가 하는 의문이 꾸준히 제기되어 왔으며 수용체 양성에서 음성으로 변이하는 경우에 주요한 역할을 담당할 것이라는 의견이 제기되어 왔다.

ER $\beta$ 의 발현은 정상 유방 조직에서 현저한 것으로 알려져 있으며,(20-22) 유방암 조직에서는 정상 유방 조직 및 양성 유방 병변보다 ER $\beta$ 의 발현이 감소하는 것으로 보아 발암 억제 인자일 것이라는 보고들이 많으나,(9,23-25) 다른 연구에서는 발암 인자라는 결과도 있다.(8,26)

유방암에서 현재까지 알려진 예후 인자로는 종양의 크기, 폐경 유무, 림프절 전이 상태, 조직학적 아형 및 등급, 호르몬 수용체 유무 등이 있다.(27) 이에 따라 호르몬 수용체인 ER $\beta$ 의 예후 인자적 가치에 대한 연구가 활발한데, 발암 과정에서 억제 인자로 작용하는 것처럼 예후에 있어서도 양호한 예후 인자라는 보고와(24,28,29) 불량한 예후 인자라는 보고(8,30,31)가 공존하여 논란은 여전하다.

본 연구에서는 ER $\beta$ 의 발현이 재발한 유방암 군에서 더 높아 ER $\beta$ 발현이 공격적인 유방암에서 증가해 있고 부정적 예후 인자일 가능성을 시사하였다. 또한 림프절 전이가 심할수록 ER $\beta$ 의 발현이 더 유의하게 증가하는 것으로 나타났는데, 현재까지 알려진 유방암 예후에 관련된 임상병리 인자 중에서 종양의 크기와 림프절 전이 유무 및 전이 정도가 예후 결정에 가장 많은 영향을 미치는 인자들 중의 하나로, 각각이 많은 연구를 통해서 독립 변수로서 인정받고 있다. 본 연구에서 나타난 바와 같이 비록 후향적 연구이고 제한된 조직을 가지고 얻은 결과이라는 단점에도 불구하고 이미 확립된 예후 인자와의 연관성을 보이는 점으로 미루어 보아서 ER $\beta$ 가 발현되는 유방암인 경우에 향후 국소 및 전신 전이의 가능성이 매우 높다는 것을 의미한다고 볼 수 있다. 이는 ER $\beta$ 가 초기 진단 시 발현되는 환자에서 예후가 불량할 것을 시사하는 인자로 활용될 가능성을 보이는 것이고, 다른 기존의 확립된 예후 인자와의 관계 설정의 필요성을 나타낸다고 할 수 있다. 하지만 아직까지 이를 뒷받침할 수 있는 대규모 연구가 없었으며 이를 입증하기 위해서는 환자를 ER $\beta$  발현 양상에 따라서 두 군으로 나누어서 전향적 연구를 진행해야만 확인할 수 있다. 반면 Gustafson

과 Warner(20)는 ER $\beta$ 의 발현은 예후인자로서 작용하지 못하며 ER $\beta$  아형에 관한 연구가 필요하다고 제시하기도 하였다.

Prostaglandin은 지금까지의 연구로 최소한 16개의 서로 다른 prostaglandin이 존재함이 확인되었고, 이들을 화학 구조에 따라서 PGA에서 PGI까지 9개군으로 분류하고 있다.(32) Prostaglandin이 합성되기 위해서는 여러 가지 효소의 작용이 필요한데 그 중에서, 발암 과정에 관련된다고 여겨지는 COX II가 최근에 많은 연구의 대상이 되고 있다. 그리고 대장암의 경우에는 이미 환자를 대상으로 하는 화학예방요법을 대규모로 실시하고 있다.(33) COX II에 의한 암 발생 기전은 명확하지는 않지만 prostaglandin E2에 의해 매개되며 COX II의 과발현과 혈관 신생의 연관

**Table 5.** Correlation of ER $\alpha$  with various clinico-pathologic factors in breast cancers.

Parameters	ER $\alpha$		total n	p-value
	+	-		
	n	n		
<b>Tumor size</b>				
≤ 2 cm (T1)	2	1	3	1.0000
> 2 cm (T2, T3)	28	9	37	
<b>Lymph Node status</b>				
N0	11	5	16	0.5299
N1	10	4	14	
N2	9	1	10	
<b>Menopausal status</b>				
premenopausal	18	7	25	0.5716
postmenopausal	12	2	14	

**Table 6.** Correlation of COX II with various clinico-pathologic factors in breast cancers.

Parameters	COX II		total n	p-value
	+	-		
	n	n		
<b>Tumor size</b>				
≤ 2 cm (T1)	2	1	3	1.0000
>2 cm (T2, T3)	22	15	37	
<b>Lymph Node status</b>				
N0	10	6	16	0.9563
N1	8	16	14	
N2	6	4	10	
<b>Menopausal status</b>				
premenopausal	15	10	25	0.6733
postmenopausal	10	5	15	



성이 대장암, 위암, 유방암에서 보고되었다. 이전의 대장암에서는 prostaglandin 이 종양 세포와 염증 세포에서 모두 발견되었지만, 유방암에서 COX II 단백질이 종양 세포의 밀도가 높은 곳에 국한되어 발현되는 것으로 염증 반응의 산물만은 아님을 보여 주었다.(34) 또한 정상 조직에서는 COX II가 발현되지 않고 조직학적 등급이 높고 종양 세포의 밀도가 높은 침습적인 유방암에서 발현이 증가한다고 하였으나, 오히려 조직학적 분화도가 좋은 종양 발생의 초기에 발현이 증가한다는 상반된 결과들도 있다.(10) 그러나 이 결과는 오히려 조직학적 분화도가 좋은 종양이 좋지 않은 종양으로 전환되는 과정에 COX II가 관여할 가능성을 시사한다고 볼 수도 있어서, 동물 모델의 개발을 통한 연구가 더 필요하다.

또한 COX II의 발현은 원발 종양의 크기, 액와 림프절 전이 상태, 조직학적 등급, 호르몬 수용체 상태, p53 발현, HER-2의 증폭, 병기 등 유방암의 예후에 영향을 미치는 여러 병리학적 인자와도 연관이 있는 것으로 알려져 있다.(35) 본 연구에서 COX II 발현과 관련하여, 주목할 점은 ER $\beta$ 가 양성인 경우 COX II의 발현 빈도가 유의하게 높았다는 점이다. 이는 COX II와 ER $\beta$ 가 서로 간에 발현에 있어서 관여하거나 최소한 영향을 줄 수 있다는 가능성을 시사한다고 볼 수 있다. 기존의 ER $\alpha$  이외에 ER $\beta$ 가 유방암의 발생에 관여한다는 실험적 보고가 최근에 알려지고 있기 때문에 이에 대한 연관 여부를 증명하기 위한 추가적 연구가 필요하다. 만일 ER $\beta$ 와 COX II가 서로 상승 작용 내지는 최소한 부가작용을 한다면, COX II 저해제를 사용하는 화학 요법 내지는 화학 예방 요법의 근거가 될 수 있다. 이런 점들로 보아 본 실험의 결과에 대한 대규모 환자 조직을 대상으로 하는 검증 작업과 함께 유전자 형질 변경 동물을 이용한 생체 내 실험을 통한 ER $\beta$ 와 COX II의 관계 규명이 필요하다.

## 결 론

대조군에 비해서 ER $\beta$ 의 발현이 재발한 환자의 최초 유방암 조직에서 높았던 것으로 미루어 부정적인 예후 인자로 작용할 것으로 기대되고, ER $\beta$ 가 양성인 경우 COX II의 발현 빈도가 유의하게 높았던 것은 COX II와 ER $\beta$ 가 서로 간에 발현에 있어서 관여하거나 최소한 영향을 줄 수 있다는 가능성을 시사한다고 볼 수 있다. 따라서 ER $\beta$ 가 발현되는 환자를 중심으로 COX II의 발현은 예후가 불량할 가능성이 높다는 가정을 세울 수 있으며 장기간의 추적 조사를 포함하여 다른 예후 인자와의 관련성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1 Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:162-7.
- 2 Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-68.
- 3 Fabian C. Who should receive which selective estrogen receptor modulator for prevention of breast cancer. *Breast J* 1999;5:211-4.
- 4 Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu(c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1999;112(Suppl 1):53S-67S.
- 5 Fugua SAW. Estrogen and progesterone receptors and breast cancer. In : Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Disease of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.261-70.
- 6 Kuukasjarvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2584-9.
- 7 Mosselman S, Pohiman J, Dijkema R. ER $\beta$  : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53.
- 8 Power KA, Thompson LU. Ligand-induced regulation of ER $\alpha$  and ER $\beta$  is indicative of human breast cancer cell proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 2003;81:209-21.
- 9 Paruthiyil S, Parmar H, Kerakatte V, Cunha GR, Firestone GL, Leitman DC. Estrogen receptor  $\beta$  inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res Treat* 2004;64:423-8.
- 10 Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, Woerner BM, Nasir Khan K, Masferrer J, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer* 2000;89:2637-45.
- 11 Kang BM, Park EJ, Kim SH, Cheon DJ, Chae HD, Kim CH, et al. Regulatory Mechanism of COX-2 by Estrogen and Progesterone in Uterine Cell Lines of Rodents. *J Korean Obstet Gynecol* 2001;44:748-54.
- 12 Zhao Y, Agarwal VR, Mendelson CR. Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE2 via cyclic AMP, leading to activation of promotor II of the CYP 19 (aromatase) gene. *Endocrinology* 1996;137:5739-42.
- 13 Zhao XQ, Pang D, Xue YW. Expression of the cyclooxygenase-2 gene in human breast carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2003;41:427-9.
- 14 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.

**15** Denkert C, Winzer KJ, Muller BM, Weichert W, Pest S, Kobel M, et al. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2978-87.

**16** Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-6.

**17** Harvey JM, Clark GM, Osborne K, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474-81.

**18** Shin HR, Won YJ, Jung KW, Park JG. 2001 Annual report of the Korea Cancer Center Registry: Based on registered data from 134 hospitals. *Cancer Res Treat* 2004;36:19-30.

**19** Carter CK, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.

**20** Gustafsson JA, Warner M. Estrogen receptor  $\beta$  in the breast : role in estrogen responsiveness and development of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;74:245-8.

**21** Speirs V, Kerin MJ. Prognostic significance of estrogen receptor beta in breast cancer. *Br J Surg* 2000;87:405-9.

**22** Park BW, Kim KS, Heo MK, Ko SS, Hong SW, Yang WI, et al. Expression of estrogen receptor  $\beta$  in normal mammary and tumor tissue: is it protective in breast carcinogenesis? *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:79-85.

**23** Leygue E, Dotzlaw H, Watson PH, Murphy LC. Altered estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$ , messenger RNA expression during human breast tumorigenesis. *Cancer Res* 1998;58:3197-201.

**24** Jarvinen TA, Peltto-Huikko M, Holli K, Isola J. Estrogen receptor  $\beta$  is coexpressed with ER  $\alpha$  and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in

breast cancer. *Am J Pathol* 2000;156:29-35.

**25** Roger P, Sahla ME, Makela S, Gustafsson JA, Baldet P, Rocherfort H. Decreased expression estrogen receptor  $\beta$  protein in proliferative proinvasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001;61:1537-41.

**26** Hu YF, Lau KM, Ho SM, Russo J. Increased expression of estrogen receptor beta in chemically transformed human breast epithelial cells. *Int J Oncol* 1998;12:1225-8.

**27** Beverly JL, Donald G Jr, Joseph AH. Human DNA topoisomerase II- $\alpha$ ; A new marker of cell proliferation in invasive breast cancer. *Human Pathol* 1997;28:1180-8.

**28** Mann S, Laucirica R, Carlson N, Younes PS, Ali N, Younes M. Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *Human Pathol* 2001;32:113-8.

**29** Iwase H, Zhang Z, Omoto Y, Sugiura H, Yamashita H, Toyama T, et al. Clinical significance of expression of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  for endocrine therapy of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52(suppl 1):S34-8.

**30** Dotzlaw H, Leygue E, Watson PH, Murphy LC. Expression of estrogen receptor-beta in human breast tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2371-4.

**31** Speirs V, Parkes AT, Kerin MJ, Walton DS, Carleton PJ, Fox JN, et al. Coexpression of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$ : poor prognostic factors in human breast cancer? *Cancer Res* 1999;59:525-8.

**32** Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J. *Molecular cell biology*. 3rd ed. New York: Scientific American Books; 1995.

**33** Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitors, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.

**34** Parrett ML, Harris RE, Joarder FS, Ross MS, Clause KP, Robertson FM. Cyclooxygenase-2 gene expression in human breast cancer. *Int J Oncol* 1997;10:503-7.

**35** Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:632-5.