

유방암 조직의 Cox-2 발현

인제대학교 의과대학 부산백병원 외과, ¹병리과
안민성 · 김상효 · 윤혜경¹ · 김운원

Cox-2 Expression in Malignant Breast Tumors

Min-Sung An, M.D., Sang-Hyo Kim, M.D., Hye-Kyoung Yoon, M.D.¹, Woon-Won Kim, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Cox-2 expression in breast carcinoma has been reported to be related to angiogenesis, lymph node metastasis and Her-2 expression. The aim of this study is to evaluate the clinicopathologic significance of Cox-2 expression in the invasive ductal carcinomas (IDC) and intraductal carcinomas (DCIS) of the breast.

Methods: The materials were 353 IDC cases and 82 DCIS cases. Immunohistochemical stain for Cox-2 was interpreted as 1+ (weak & focal) and 2+ (diffuse), and the relationships between Cox-2 and ER, PR, Her-2, p53, Ki-67 and bcl-2 expressions were analyzed.

Results: There was no significant difference of Cox-2 expression between IDC (148/353, 41.9%) and DCIS (38/82, 46.3%). Cox-2 (2+) expression was more frequent in low grade than intermediate and high grade IDC, but the difference was not significant statistically (P=0.0833), and there were no significant differences of Cox-2 expression according to age, tumor size, nuclear grade, lymph node metastasis in IDC and DCIS cases. In IDC cases, Cox-2 (1+ and 2+) expression showed positive relationships with p53 (+) and more than 10% of Ki-67 labeling index (P=0.0029, P=0.0015), and revealed tendencies of positive relationships with ER (+) and bcl-2 (+) (P=0.0750, P=0.0776). However, no significant relationship between Cox-2 and Her-2 expressions was recognized. In DCIS cases, Cox-2 (2+) expression rate was increased in cases showing negative for Her-2 (P=0.0092) and positive for bcl-2 (P=0.0486).

Conclusion: Cox-2 expression seems to be involved in the development of breast carcinomas, but not related to the invasiveness. Cox-2 expression, especially 2+, in the DCIS cases suggest a possibility of less aggressive biological behavior. (J Korean Surg Soc 2009;77:371-377)

Key Words: Breast cancer, Cox-2

중심 단어: 유방암, Cox-2

서 론

Cyclooxygenase (Cox)는 아라키돈 산을 프로스타글란딘 (prostaglandin, PG)으로 전환하는 촉매 역할을 한다. Cox는

책임저자: 김상효, 부산시 부산진구 개금동 633-165
☎ 614-735, 인제대학교 부산백병원 외과
Tel: 051-890-6347, Fax: 051-898-9427
E-mail: hnkim80@hotmail.com

접수일 : 2009년 4월 29일, 게재승인일 : 2009년 9월 3일

두 가지 아형으로 구분되며, Cox-1은 거의 모든 정상 조직에서 발현되어 세포의 항상성을 유지하는데 관여하며, Cox-2는 PG를 통해 상피 세포의 재생이나 혈관 생성을 자극하며, 종양 형성에 관여하는 것으로 알려져 있다.(1-4) 류마티스 관절염 같은 만성 염증 질환과 대장, 두경부, 폐, 방광, 전립선, 위 등 인체에 발생한 악성 종양에서 Cox-2가 발현되며, PG 농도가 높아서 Cox-2는 항암 예방의 표적이 되었으며, Cox-2 억제제를 conventional chemotherapy에 사용한 연구결과들이 보고되었다.(1,3,5)

유방암의 예후 인자들로 종양의 크기, 조직학적 분화도, 림프절 전이 유무, Her-2 발현, ER 및 PR 발현 등이 알려져 있다.(1) 유방암에서 Cox-2가 과발현되고, Cox-2 과발현은 혈관 재생과 림프절 전이와 연관성이 있다고 하며, Cox-2 발현과 높은 PG 농도가 HER-2 발현과 연관성이 있다고 보고되어 있다.(6,7) Cox-2는 세포자멸사를 억제하여 상피성 종양 형성에 중요한 역할을 하며, Cox-2가 과발현되는 종양에서 세포자멸사를 억제하는 bcl-2 단백질 발현이 높다고 한다.(7,8) 또한 프로스타글란딘은 bcl-2 발현을 유도하여 세포자멸사를 억제하며, 아로마타제 발현을 촉진시키고 아로마타제는 안드로겐으로부터 에스트로겐을 생성하고, 에스트로겐은 ER의 활성화를 통해 유방암의 세포 재생을 증가시킨다고 한다.(6) 그러나 현재까지 유방암에서 Cox-2 발현이 종양의 크기, 조직학적 분화도, 림프절 전이뿐만 아니라 ER/PR, Her-2, bcl-2 등 종양표지자와의 연관성에 대해서 연구자에 따라 상이한 결과를 보고하고 있다.

이에 본 연구는 유방 암종에서 Cox-2 발현이 기질 침윤 유무에 따라 차이를 보이는지, Cox-2 발현이 유방암의 예후 인자 및 종양표지자와 어떠한 연관성을 보이는지 조사하였다.

방 법

1) 연구대상

2006년 1월부터 2007년 12월까지 2년간 부산백병원에서 유방암으로 수술적 치료를 받은 악성 상피성 종양 435예를 대상으로 하였다. 435예 중 침윤성 암종은 353예, 비침윤성 암종은 82예였다. 침윤성 암종의 조직학적 유형은 NOS 형이 325예로 가장 많았으며, 소엽성 암종, 점액성 암종, 유두상 암종은 연구대상에서 제외하였다. 비침윤성 암종인 관내암종은 먼포(comedo)형이 18예, 사상형(cribriform)이 15예, 유두상이 6예 순이었으며, 나머지 43예에서는 두 가지 이상 유형이 혼합된 증례였다.

2) 연구방법

(1) 임상병리학적 인자 및 종양표지자 검사결과: 증례의 병리보고서로부터 환자의 나이, 종양의 크기, 조직학적 분화도, 림프절 전이 유무를 기록하였는데, 나이는 50세 미만과 50세 이후로, 종양의 크기는 2.0 cm 이하, 2.1 cm 이상으로, 조직학적 분화도는 modified Bloom-Richardson법을 기준으로 하여 고분화군, 중등도 분화군, 저분화군으로, 림프절 전

이는 전이 유무에 따라 구분하여 표시하였다. 관내암종에서는 핵 등급에 따라 저등급 및 고등급으로 구분하였으며, 핵 등급이 혼합된 증례에서는 고등급인 병변이 10% 이상이면 고등급으로 분류하였다.

종양표지자 검사 중 ER과 PR 발현은 발현강도(약함: 1점, 중등도: 2점, 강함: 3점)와 발현세포 수(10% 미만 1점, 10% ~ 1/3: 2점, 1/3 ~ 2/3: 3점, 2/3 이상: 4점)를 기준으로 판독하여 합한 점수가 4점 이상일 때 양성으로, HER-2 발현은 전체 종양세포 중 10% 이상에서 세포막을 따라 강한 발현을 보이는, 3+에 해당되는 증례에 대해 양성으로 기록하였다. p53과 Ki-67 발현은 10% 이상의 종양 세포에서 발현을 보일 때, bcl-2는 50% 이상의 종양세포의 세포질에서 발현을 보일 때 양성으로 판독하였다.

(2) Cox-2 면역조직화학염색: 이전 종양 표지자 검사가 시행되었던 파라핀블록에서 4 μm 두께의 절편을 얻어 유리 슬라이드에 부착시키고 60°C에서 1시간 파라핀을 녹인 후 자일렌 용액에서 10분간 2회 탈 파라핀 과정과 90%, 85%, 80%, 70%, 60%, 50% 계열 알코올로 10분간 함수 과정을 거친 후 증류수로 세척하였다. 항원성 회복을 위하여 target retrieval solution (TR solution, DAKO, pH 9.0)에 슬라이드를 넣고 95~98°C로 가열시킨 수조에서 15~20분간 두었다. 항체에 대한 비특이적 반응을 억제하기 위하여 0.5% normal horse serum (Vector, USA)을 함유한 TBS용액에 30분간 실온에서 반응시킨 다음, 메탄올과 30% 과산화수소수가 9 : 1의 비율로 섞인 용액에 10분간 처리하여 내인성 과산화제를 차단한 후 Tris 완충액(10 mM Tris, 150 mM NaCl, pH 7.2)으로 3회 수세하였다. 면역염색은 자동면역기계(LabVision, USA)를 사용하여 시행하였으며, 일차항체는 Cox-2 (1 : 100, Neomarkers, San Francisco, USA)이며, 발색제로 DAB를 이용하였다. 음성 대조 표본은 일차항체 대신 Tris 완충액을 사용하여 위와 동일한 방법으로 염색하였으며, 종양 조직 중 포함된 염증 세포에서 발현되는 것을 내부 양성 대조군으로 이용하였다.

Cox-2 면역염색은 종양세포의 세포질에서 발현되는 강도와 발현 정도에 따라 50% 이상의 종양세포가 주변 염증세포의 발현에 준하는 발현을 보이면 2+로, 10% 이상 50% 미만의 종양 세포에서 발현되거나 주변 염증세포보다 약하게 발현되면 1+로, 10% 미만의 종양세포에서 발현되면 음성으로 판독하였다(Fig. 1).

(3) 통계학적 분석: 침윤성 및 비침윤성 암종 간 Cox-2 발현의 차이, 침윤성 및 비침윤성 암종에서 병리학적 예후에

측인자 및 생물학적 종양표지자와 Cox-2 발현간의 연관성을 카이 검정법으로 분석하였으며, P값이 0.05 이하일 때 통계학적으로 유의하다고 해석하였다.

Table 1. Cox-2 expression in the intraductal and invasive ductal carcinomas

	No. of cases	Cox-2 expression			P-value
		Negative	1+ (%)	2+ (%)	
IDC*	353	205	107 (30.3)	41 (11.6)	0.7554
DCIS [†]	82	44	28 (34.1)	10 (12.2)	
Total	435	249	135 (31.0)	51 (11.7)	

*IDC = invasive ductal carcinoma; [†]DCIS = ductal carcinoma in situ.

결 과

총 435예의 유방 암종 중 186예(42.7%)가 Cox-2 양성이었다. 침윤성 암종 353예 중 148예(41.9%), 비침윤성 암종은 82예 중 38예(46.3%)가 양성으로 비침윤성 암종에서 조금 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다(P=0.7554) (Table 1). Cox-2 양성인 186예 중 135예(31.0%)는 1+, 51예(11.7%)가 2+였으며, 비침윤성 암종과 침윤성 암종 간 1+ 및 2+ 발현율의 유의한 차이도 없었다.

침윤성 암종 353예에서 환자의 나이 50세를 기준으로 Cox-2 발현의 유의한 차이가 없었으며(P=0.2532), 종양의 크기(P=0.2299)나 림프절 전이 유무(P=0.5243)에 따른 유의한 차이도 없었다. 353예 중 조직학적으로 분화가 좋은 군

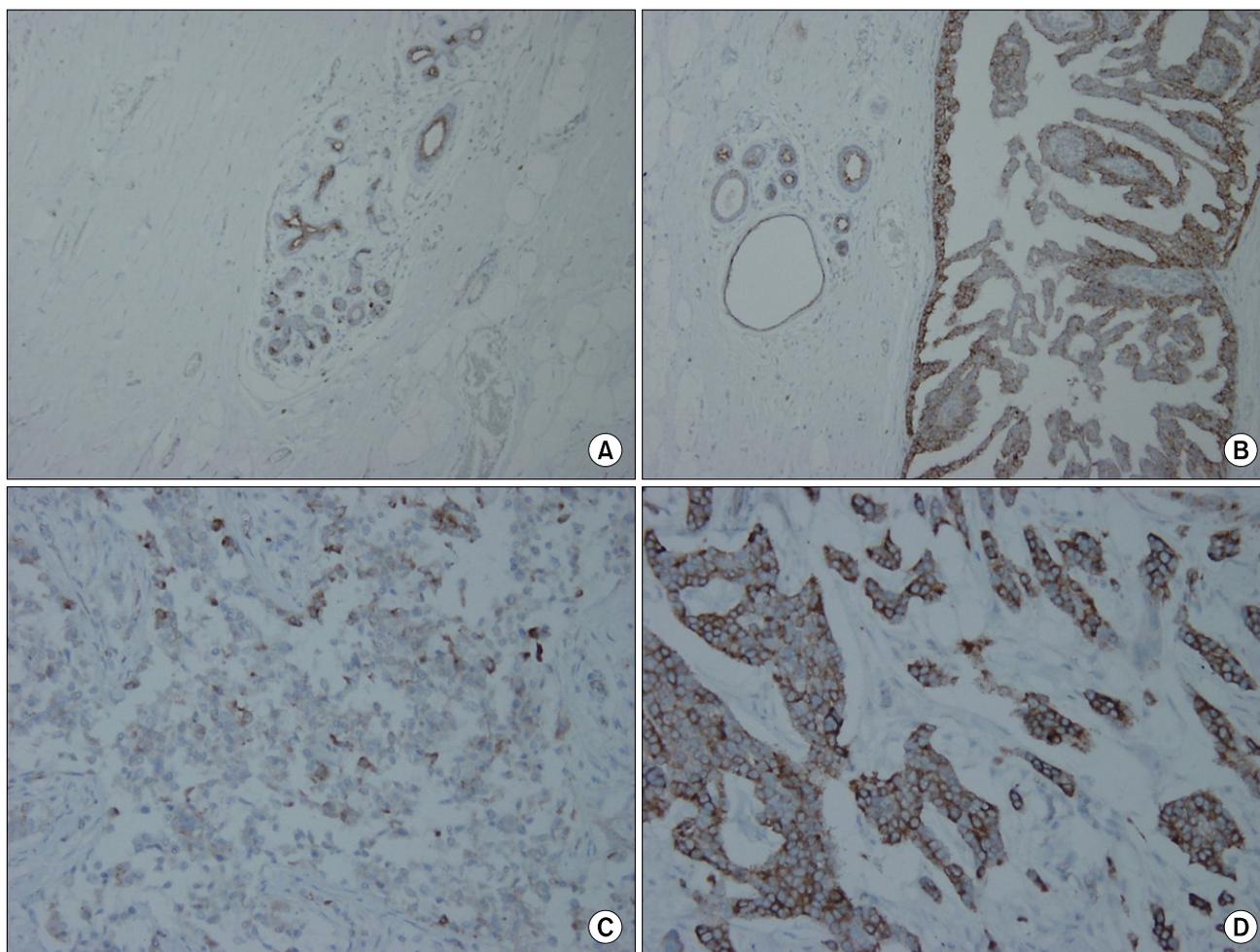


Fig. 1. Cox-2 expressions in the malignant breast lesions. Normal ductal tissue shows focal expression along the luminal borders (A, ×40). Uneven expression in ductal carcinoma in situ (B, ×100). Focal expression (C) or diffuse expression (D) in the invasive ductal carcinomas (×200).

에서 1+는 19.2%, 2+는 14.1%인 반면 중등도 분화를 보인 군에서는 1+가 36.6%, 2+는 11.6%, 분화가 나쁜 군에서는 1+가 29.0%, 2+가 10.0%로서 중등도 및 저분화군에서는 1+ 발현이, 고분화군에서는 2+ 발현이 다소 많은 경향을 보였다(P=0.0833) (Table 2).

총 82예의 비침윤성 암종에서도 환자의 나이(P=0.9769)와 종양의 크기(P=0.3117)에 따른 Cox-2 발현의 유의한 차이는 없었다. 핵 등급이 낮은 34예 중 Cox-2 발현 1+가 29.4%, 2+는 8.8%인 반면 핵 등급이 높은 48예 중 1+는 45.8%, 2+는 16.7%로서 핵 등급이 높을수록 Cox-2 발현 1+ 및 2+인 경우가 많았으나 통계학적 유의성은 없었다(P=0.3235) (Table 2).

총 353예의 침윤성 유방암 중 ER 음성일 때 보다 ER 양성일 때 Cox-2 발현 1+ 및 2+가 많은 경향을 보였으며

(P=0.0750), PR 양성이거나 Her-2 음성일 때 Cox-2 발현 1+ 혹은 2+가 많았으나 통계학적 유의성은 없었다(P=0.1447, P=0.4863). p53 양성일 때 Cox-2 발현 1+일 때가 유의하게 많았으며(P=0.0029), Ki-67 표지자수 10% 이상일 때 Cox-2 발현 1+ 및 2+가 많았으며, 그 차이는 통계학적으로 유의하였다(P=0.0015). Bcl-2 양성일 때 Cox-2 발현 1+가 많았으며, bcl-2 음성일 때는 2+가 조금 많은 경향을 보였다(P=0.0776).

총 82예의 비침윤성 암종에서 ER이나 PR 음성일 때 Cox-2 발현 1+가 많은 반면 ER이나 PR 양성일 때는 2+가 많은 경향을 보였다(P=0.0896) (P=0.0619). Her-2 음성일 때는 Cox-2 발현 2+가, Her-2 양성일 때는 1+가 많았다(P=0.0092). p53 양성일 때 Cox-2 발현 1+ 및 2+가 많은 경향을 보였으나(P=0.0506) Ki-67 발현(P=0.3797)과는 연관성이 없었다. Bcl-2 양성일 때 Cox-2 발현 2+인 경우가 많았고, bcl-2

Table 2. Relationships between Cox-2 expression and clinicopathologic parameters in malignant breast tumors

		IDC* (n=353)				DCIS [†] (n=82)			
		No. of cases	1+ (%)	2+ (%)	P-value	No. of cases	1+ (%)	2+ (%)	P-value
Age	≤50 yrs	163	52 (31.9)	23 (14.1)	0.2532	47	16 (34.0)	6 (12.8)	0.9769
	>50 yrs	190	55 (28.9)	18 (9.5)		35	12 (34.3)	5 (14.3)	
Size	≤2.0 cm	215	68 (31.6)	20 (9.3)	0.2299	50	20 (40.0)	7 (14.0)	0.3117
	>2.0 cm	138	39 (28.3)	21 (15.2)		32	8 (25.0)	4 (12.5)	
Grade	Low	78	15 (19.2)	11 (14.1)	0.0833	34	10 (29.4)	3 (8.8)	0.3235
	Intermediate	164	60 (36.6)	19 (11.6)		—	—	—	
	High	110	32 (29.0)	11 (10.0)		48	22 (45.8)	8 (16.7)	
LN [‡]	Negative	94	25 (26.6)	11 (11.7)	0.5243				
	Positive	124	40 (32.2)	17 (13.7)					

*IDC = invasive ductal carcinoma; [†]DCIS = ductal carcinoma in situ; [‡]LN = lymph node.

Table 3. Relationships between Cox-2 expression and biological tumor markers in malignant breast tumors

		IDC* (n=353)				DCIS [†] (n=82)			
		No. of cases	1+ (%)	2+ (%)	P-value	No. of cases	1+ (%)	2+ (%)	P-value
ER	—	156	42 (26.9)	15 (9.5)	0.0750	29	13 (44.8)	1 (3.4)	0.0896
	+	197	65 (33.0)	26 (13.2)		53	15 (28.3)	10 (35.7)	
PR	—	133	34 (25.6)	14 (10.5)	0.1447	22	12 (54.5)	2 (9.1)	0.0619
	+	220	73 (33.2)	27 (12.3)		60	16 (26.7)	9 (15.0)	
Her-2	—	293	87 (29.6)	32 (10.9)	0.4863	63	16 (25.4)	10 (15.9)	0.0092
	+	60	20 (33.3)	9 (15.0)		19	12 (63.2)	1 (5.3)	
p53	—	98	17 (17.3)	11 (11.2)	0.0029	30	6 (20.0)	3 (10.0)	0.0506
	+	255	90 (35.3)	30 (11.8)		52	22 (42.3)	8 (15.4)	
Ki-67	≤10%	61	9 (14.8)	4 (6.6)	0.0015	39	11 (28.2)	7 (17.9)	0.3797
	>10%	291	98 (33.7)	37 (12.7)		43	17 (39.5)	4 (9.3)	
bcl-2	—	130	30 (23.1)	17 (13.1)	0.0776	26	11 (42.3)	0 (0.0)	0.0486
	+	223	77 (34.5)	24 (10.8)		56	17 (30.4)	11 (19.6)	

*IDC = invasive ductal carcinoma; [†]DCIS = ductal carcinoma in situ.

음성일 때 Cox-2 발현 1+가 많았다($P=0.0486$) (Table 3).

고 찰

염증성 질환 뿐만 아니라 악성 종양에서 Cox-2가 발현되며, PG 농도가 정상 조직보다 더 높다고 보고되어 있으며, (1,3,5) Cox-2에 의해 형성된 PG가 P13K/AKT 신호전달체계를 통해 세포의 증식, 운동성 및 형태 발달에 영향을 미쳐서 종양 발달 과정에 관여한다고 보고되어 있다. (1,9) Cox-2는 세포자멸사를 억제하여 상피성 종양 형성에 중요한 역할을 하며, Cox-2가 과발현되는 종양에서 세포자멸사를 억제하는 bcl-2 단백 발현이 높다고 한다. (7,8) 또한 PG가 bcl-2 발현을 유도하여 세포자멸사를 억제하게 되며, 아로마타제 발현을 촉진시키는데, 아로마타제는 안드로겐으로부터 에스트로겐을 생성하고, 에스트로겐은 ER의 활성화를 통해 유방암의 세포 재생을 증가시키며, 혈관 형성에 관여하여 종양의 성장에 영향을 준다. (1,6,10-13) 유방암 중 20~30%에서 Her-2 발현이 나타나는데, Her-2 양성일 때 Cox-2 발현을 자극한다는 보고가 있다. (14)

유방암의 Cox-2 발현율은 연구자의 판독기준에 따라 다소 차이를 보여주었는데, 38~98%까지 다양하였다. (1-7,14-16) 대부분의 보고에서는 종양세포의 세포질에서 발현되는 강도와 발현되는 세포의 수(%)를 고려하여 반정량적으로 판독하여 50% 이상의 종양세포가 중등도 이상의 강도의 발현을 보이는 경우 Cox-2 발현 양성이라고 정하였는데, 상기 기준에 의한 보고들에서는 유방암의 Cox-2 발현율이 40% 전후로 나타났다. (2,4,7,14,15) 본 연구에서는 50% 이상의 종양세포가 주변 염증세포의 발현에 준하는 발현을 보이면 2+로, 10% 이상 50% 미만의 종양 세포에서 발현되거나 주변 염증세포보다 약하게 발현되면 1+로 판독한 결과 침윤성 유방암에서 Cox-2 발현 1+는 30.3%, 2+는 11.6%였으며, 전체 발현율은 41.9%였다. 다른 연구 결과에 비해 Cox-2 발현 2+는 11.6%로 다소 낮았다. 연구자간 Cox-2 발현율의 차이는 판독기준의 차이에서 비롯되었을 것으로 생각되며, 이로 인해 예후인자나 임상경과 간의 연관성 또한 차이를 가져올 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 유방암의 Cox-2 발현이 예후인자로서, 임상경과를 추정하는 인자로서 유용성을 규명하기 위해서는 표준화된 방법, 특히 동일한 판독기준의 적용이 필요할 것으로 생각된다.

Sano 등(9)은 대장암에서 Cox-2 과발현이 종양의 크기, 조직학적 분화도, 림프절 전이 유무와 연관성이 있다고 보고

하였다. 유방암의 경우 Cox-2 발현과 종양의 크기, 림프절 전이, 나쁜 분화도, 호르몬수용체, Her-2, p53, Ki-67 발현과 연관성에 대한 다양한 결과가 보고되어 있다. (1-6,14-16) Cox-2 과발현을 보이는 유방암은 나쁜 예후를 시사하는 인자들과 연관성이 있다고 보고되었으며(4,14), 이중 조직학적 분화도와 연관성이 깊다는 보고가 많았다. (2,3,16) 그러나 유방암의 Cox-2 과발현이 예후인자와 연관성이 없다는 보고도 있다. (1,15) Park 등(3)은 doxorubicin 화학요법을 실시한 유방암 환자에서 Cox-2 발현이 종양의 크기, 조직학적 분화도, ER 발현과 연관성을 보여주지 않지만 Cox-2 양성인 환자의 무병생존기간 및 생존기간이 Cox-2 음성인 환자에 비해 감소하였으므로 Cox-2 양성인 유방암은 doxorubicin 치료에 저항을 보이는 공격적 유형임을 시사한다고 보고하였다. Witton 등(6)은 Cox-2 발현이 종양의 크기, 조직학적 분화도, NPI 점수와 연관성을 보여주지 않았지만 Her-2 발현과 Cox-2 발현이 연관성을 보였으며, ER 음성인 유방암 환자에서 Cox-2 양성일 때 질병생존기간 및 생존기간이 감소하였으므로 ER 음성인 환자의 경과 관찰에 유용한 인자로 추정된다고 보고하였다. 그러나 Nassar 등(16)의 연구에서는 나쁜 예후를 나타내는 종양의 크기가 크고 조직학적 분화가 나쁠 때 Cox-2 양성인 경우가 많지만 ER이나 Her-2 발현과 연관성은 없었으며, 무병생존기간 및 생존기간과의 연관성도 없었다고 보고하였다.

본 연구에서 침윤성 암종에서 환자의 나이, 종양의 크기 및 림프절 전이 유무에 따른 Cox-2 발현의 유의한 차이는 없었으나 고분화군에서 Cox-2 발현 2+가, 중등도분화군과 저분화군에서 1+ 발현이 많은 경향을 보이므로 Cox-2 발현이 많을수록 생물학적 악성도가 낮음을 시사하였다. ER 및 PR 양성이거나 Ki-67 표지자수가 10% 이상일 때 Cox-2 발현 1+ 및 2+가 많은 반면, p53 양성이거나 bcl-2 양성일 때 Cox-2 발현 1+가 많으므로 Cox-2 발현이 이미 알려진 예후인자와 일관성 있는 연관성을 보여주지 않으므로 예후인자로서 의의는 없을 것으로 추정된다. 본 연구에서 bcl-2 양성인 침윤성 유방암에서 Cox-2 발현 1+가, 비침윤성 유방암에서는 Cox-2 발현 2+가 많았는데, 이러한 소견은 Cox-2 발현이 세포자멸사를 억제하는 bcl-2 단백 발현과 연관성이 있다는 다른 보고(7,8)의 결과에 부합하였다. 침윤성 유방암에서 ER 및 PR 양성일 때 Cox-2 발현 1+ 및 2+가 많은 점은 프로스타글란딘이 아로마타제 발현 촉진, 에스트로겐 생성, ER의 활성화, 유방암의 성장에 영향을 준다는 보고(1,6,10-13)와 부합하는 결과로 생각된다. 본 연구에서

p53 양성이거나 Ki-67 발현이 10% 이상일 때도 Cox-2 발현율이 높게 나타났는데, 이러한 소견을 통해 Cox-2 발현에 의해 생성된 프로스타글란딘이 세포자멸사 과정의 억제나 ER의 활성화를 통해 유방암의 성장에 관여할 뿐 만 아니라 p53 유전자 변이 및 세포증식 촉진 등에도 영향을 미칠 것임을 추정할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 Her-2 발현과 Cox-2 발현 간 유의한 연관성을 보여주지 않았다.

유방암 조직에서 기질 침윤 유무에 따른 Cox-2 발현의 차이를 연구한 보고(7)에서 비침윤성 암종에서는 Cox-2 발현율이 63%, 침윤성 암종에서는 43%로서 비침윤성 암종에서 Cox-2 발현율이 높은 것으로 나타나므로 Cox-2 발현이 유방암 발달 과정 중의 초기 단계에 관여할 것이라고 보고되었다. 본 연구에서도 침윤성 암종의 Cox-2 발현율이 41.9%, 비침윤성 암종에서는 46.3%로서 비침윤성 암종에서 Cox-2 발현율이 조금 높았으나 기질 침윤 여부에 따른 Cox-2 발현율의 차이나 발현 정도의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. 따라서 Cox-2 발현은 유방암 발달 과정 중 침윤과 연관된 인자는 아닐 것으로 추정된다.

비침윤성 암종에서는 환자의 나이, 종양의 크기 및 핵 등급에 따른 Cox-2 발현의 차이는 현저하지 않았고, ER 및 PR, bcl-2 음성이거나 Her-2 양성일 때 Cox-2 발현 1+가 많았던 반면 ER 및 PR, bcl-2 양성이거나 Her-2 음성일 때 Cox-2 발현 2+가 많았으므로, Cox-2 발현 2+인 비침윤성 암종은 생물학적 악성도가 낮은 것으로 추정되며, 세포자멸사 과정의 억제나 ER의 활성화를 통해 종양이 형성되었으며, p53 양성일 때 Cox-2 발현 1+, 2+ 모두 많았으므로 종양 형성 과정에 p53 유전자도 관여하였을 가능성을 시사하였다.

만성 염증성 질환뿐만 아니라 대장, 두경부, 폐, 방광, 전립선, 위 및 유방 등의 악성 종양에서 Cox-2가 발현되며, PG 농도가 정상 조직보다 더 높아서 Cox-2는 항암 예방의 표적이 되었으며, Cox-2 억제제를 항암치료제로 사용한 연구결과들이 보고되었다.(1,3,5) Cox-2 억제제인 NSAIDs를 이용한 연구 결과에 의하면 NSAIDs 사용시 유방암의 위험성을 낮춘다고 하였으며, 5년 동안 아스피린, 이부프로펜이나 다른 NSAIDs를 복용한 여성들에서 유방암의 발생 빈도가 40% 감소하였다고 보고하였다.(7,17-19) 과거력에서 NSAIDs를 사용한 경우 종양의 원격 전이의 위험성을 낮추는 것과 연관성이 있다는 보고도 있지만,(1) 유방암 환자에서 NSAIDs 사용이 유병률을 감소시키는지, 생존율이나 림프절 전이와의 연관성이 있는지에 대해서도 연구자에 따라 차이를 보

여주었다.(6) 따라서 유방암의 예방 또는 항암치료를 위한 표적으로 Cox-2가 지목되어 연구 중이며, NSAIDs를 규칙적으로 사용한 경우 유방암의 발생 빈도 및 원격 전이를 낮춘다는 보고도 있다.(4,6,7,17-19) 현재 유방암과 Cox-2 발현의 관련성에 대하여 많은 연구들이 진행 중이며, 유방암의 암 예방 또는 항암치료에 Cox-2 작용을 억제하는 NSAIDs 사용에 대하여 연구 중이다. NSAIDs의 사용이 유방암의 위험성을 감소시키지만 NSAIDs 사용 기간과 용량 등에 관한 보고를 보면 dose-response effect와는 연관성이 없다는 연구도 있다.(5)

비침윤성 및 침윤성 유방암종 중 40% 이상에서 침윤 유무와 무관하게 Cox-2가 과발현되므로 항암요법의 표적 물질로, 향후 유방암의 예방 목적으로 Cox-2 발현은 임상적 의의를 지닌 것으로 생각한다. 침윤성 유방암에서 조직학적 분화가 좋을수록 Cox-2 발현 2+가 많고, 비침윤성 유방암에서 ER 및 PR, bcl-2 양성이거나 Her-2 음성일 때 Cox-2 발현 2+가 많으므로 Cox-2 발현 2+인 유방암의 생물학적 악성도가 낮은 경향을 나타내었다. 그러나 Cox-2 발현이 유방암의 알려진 예후인자인 종양의 크기나 림프절 전이 유무와 유의한 연관성을 보여주지 않았으며, ER이나 PR, Her-2, p53, Ki-67과 일관성 있는 연관성을 보여주지 않으므로 유용한 예후인자는 아닐 것으로 생각된다. 따라서 유방암에서 Cox-2 발현의 예후인자로서의 의의를 규명하기 위해서는 Cox-2 발현에 대한 표준화된 방법 및 판독기준이 제시되어야 하고, 장기간 추적관찰을 통한 임상 결과를 추가해야 할 것이다.

결론

유방의 침윤성 암종 353예와 비침윤성 암종 82예를 대상으로 Cox-2 발현과 임상병리학적 예후인자 및 생물학적 종양 표지자와의 연관성을 분석한 결과 총 435예 중 186예(42.7%)가 Cox-2 양성이었다. 침윤성 암종은 353예 중 148예(41.9%), 비침윤성 암종은 82예 중 38예(46.3%)가 Cox-2 양성으로서 침윤 유무에 따른 Cox-2 발현의 유의한 차이는 없었다. 분화가 좋은 침윤성 유방암에서 Cox-2 발현 2+가 많은 경향을 보였으나, 침윤성 및 비침윤성 유방암에서 환자의 나이, 종양의 크기, 림프절 전이 여부와 Cox-2 발현은 통계학적으로 유의한 연관성이 없었다. 침윤성 암종에서 p53 양성일 때 Cox-2 발현 1+가 많았고, Ki-67 양성일 때 Cox-2 발현 1+ 및 2+가 많았으며, ER 양성일 때 Cox-2 발

현 2+, bcl-2 양성일 때 Cox-2 발현 1+가 많은 경향을 보였다. 비침윤성 암종에서는 HER-2 음성, bcl-2 양성일 때 Cox-2 발현 2+가 많았다.

비침윤성 및 침윤성 유방암에서 Cox-2 발현율의 차이를 보여주지 않으므로 Cox-2 발현이 침윤과 연관된 인자는 아닐 것으로 생각되며, Cox-2 발현 2+인 경우 생물학적 악성도가 낮은 유방암일 가능성을 시사한다.

REFERENCES

- 1) Kelly LM, Hill AD, Kennedy S, Connolly EM, Ramanath R, Teh S, et al. Lack of prognostic effect of Cox-2 expression in primary breast cancer on short-term follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:707-10.
- 2) 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.
- 3) Park K, Han S, Shin E, Kim HJ, Kim JY. Cox-2 expression on tissue microarray of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1093-6.
- 4) Wulfig P, Diallo R, Muller C, Wulfig C, Poremba C, Heinecke A, et al. Analysis of cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer: high throughput tissue microarray analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:375-82.
- 5) Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:1188-92.
- 6) Witton CJ, Hawe SJ, Cooke TG, Bartlett JM. Cyclooxygenase 2 (COX2) expression is associated with poor outcome in ER-negative, but not ER-positive, breast cancer. *Histopathology* 2004;45:47-54.
- 7) Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 2002;62:1676-81.
- 8) Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* 2001;276:18563-9.
- 9) Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55:3785-9.
- 10) Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:681-6.
- 11) Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:362-6.
- 12) Harris RE, Robertson FM, Abou-Issa HM, Farrar WB, Brueggemeier R. Genetic induction and upregulation of cyclooxygenase (COX) and aromatase (CYP19): an extension of the dietary fat hypothesis of breast cancer. *Med Hypotheses* 1999;52:291-2.
- 13) Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19:19-27.
- 14) Ristimaki 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.
- 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) Nassar A, Radhakrishnan A, Cabrero IA, Cotsonis G, Cohen C. COX-2 expression in invasive breast cancer: correlation with prognostic parameters and outcome. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007;15:255-9.
- 17) Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994;5:138-46.
- 18) Harris RE, Namboodiri KK, Farrar WB. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and breast cancer. *Epidemiology* 1996;7:203-5.
- 19) Sharpe CR, Collet JP, McNutt M, Belzile E, Boivin JF, Hanley JA. Nested case-control study of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on breast cancer risk and stage. *Br J Cancer* 2000;83:112-20.