

유방암에서 Insulin-like Growth Factor Binding Protein (IGFBP)-3 및 PTEN 발현의 감소와 임상병리학적 소견과의 관련성

전북대학교 의학전문대학원 ¹외과학교실, ²소아과학교실, ³임상의학연구소

정성후¹ · 윤현조¹ · 김민선^{2,3} · 김선영^{2,3} · 황평한^{2,3} · 이대열^{2,3}

Correlation between the Expression Reduction of Insulin-like Growth Factor Binding Protein (IGFBP)-3 and PTEN and the Clinicopathological Parameters in Breast Cancer

Sung Hoo Jung, M.D.¹, Hyun Jo Youn, M.D.¹, Min Sun Kim, M.D.^{2,3},
Sun-Young Kim, Ph.D.^{2,3}, Pyoung Han Hwang, M.D.^{2,3}, Dae-Youl Lee, M.D.^{2,3}

Departments of ¹Surgery and ²Pediatrics, ³Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Purpose: Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-3) and phosphatase and tensin homolog (PTEN) are tumor-suppressor genes that may be involved in breast tumorigenesis. However, the roles of these genes in the regulation of breast cancer growth or progress are unclear. In this study, we aimed to find any correlation between the reduction of IGFBP-3 or PTEN protein expression in cancer tissues and the clinicopathological parameters in breast cancer.

Methods: We collected both cancer and adjacent normal tissues from 46 breast cancer patients (from January 1 to December 31, 2006), and checked the IGFBP-3 and PTEN protein levels in cancer and adjacent normal tissues using Western immunoblot. We evaluated the correlation of reduction status of IGFBP-3 and PTEN protein expression with variable clinicopathological parameters.

Results: The frequency of IGFBP-3 and PTEN protein reduction in cancer tissue, compared to adjacent normal tissue, was 63.0% and 34.8%, respectively. And in 87.5% of patients, who showed significant PTEN reduction, IGFBP-3 protein expression was reduced in cancer tissues. In contrast, IGFBP-3 protein reduced in only 50% of patients who didn't show PTEN reduction. However, we did not find any significant correlation between reduction of IGFBP-3 or PTEN expression in cancer tissue and variable clinicopathological parameters.

Conclusion: The IGFBP-3 and PTEN genes were expressed in all breast cancer tissues. Nonetheless, we did not find any significant relationship between reduction of IGFBP-3 or PTEN expression and the clinicopathological parameters in this study. Therefore, further studies are needed to document the roles of IGFBP-3 and PTEN genes in breast cancer growth or progress. (J Korean Surg Soc 2010;79:79-85)

Key Words: Breast cancer, IGFBP-3, PTEN, Clinicopathological parameters

중심 단어: 유방암, 인슐린양 성장인자 결합단백질-3, PTEN, 임상병리학적 변수

서 론

책임저자: 이대열, 전북 전주시 덕진구 금암동 634-18
☎ 561-712, 전북대학교 의학전문대학원 소아과학교실
Tel: 063-250-1469, Fax: 063-250-1464
E-mail: leedy@jbnu.ac.kr

접수일 : 2010년 1월 21일, 게재승인일 : 2010년 4월 23일

유방암은 우리나라 여성에서 갑상선암 다음으로 흔한 암으로 발생 빈도가 계속적으로 증가하고 있고 지난 수십 년간의 노력에도 불구하고 한 번 전이가 일어나면 기존의 치

로 방법으로는 완치가 거의 불가능하다.(1) 유방암은 중요한 원인으로 알려진 에스트로겐 이외에도 여러 원인에 의해 발생하는 질환으로 매우 다양한 성질을 지니고 있는 종양으로서 같은 조직학적 유형이라도 임상 경과가 다르다.(2) 유사 분열성 성장인자들이 유방암과 관련이 있는데 이 중 insulin-like growth factor (IGF)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. IGF-I과 II는 정상 유선의 성장뿐만 아니라 유방암의 발달이나 진행과 관련이 있는 성장조절 호르몬이다.(3,4) IGF-I은 type 1 IGF-I 수용체를 통해서 작용을 하는데 이러한 IGF의 생물학적 활성도는 IGF-binding protein (IGFBP)에 의해 조절되며 여러 종의 IGFBP 중 IGFBP-3는 IGF와는 무관하게 유방암, 전립선암 등의 성장을 억제하는 것으로 알려져 있다.(5,6) 현재까지 혈중 IGF-I과 IGFBP-3 농도와 유방암 진행 정도와의 관련성에 대해 또 유방암 조직에서 IGFs와 IGFBP-3의 발현 여부와 질환과의 관련성에 대해 많은 연구들이 진행되어 왔는데 서로 상반된 결과들이 보고되었다.(7-11) 최근에 Mu 등(12)은 유방암 조직에서 높은 IGFs 및 IGFBP-3 mRNA 발현은 덜 공격적인 유방암 및 양호한 예후와 관련성이 있으나 조직에서 단백질 농도와는 관련성이 없다고 하였다.

유방암은 유전성, 가족성 및 산발성으로 분류되는데 유전성 유방암은 전체의 5~10%이며 이는 특정 유전자의 돌연변이에 기인된다. 지금까지 유전성 유방암과 관련된 고침투율 유전자로는 BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11/LKB1, CDH1 등이 있다.(13) 유방암을 비롯해서 여러 암에서 변이가 보고된 암억제 유전자인 PTEN은 암세포 성장을 비롯하여, 진행, 전이와 혈관생성을 억제시키는 매우 다양한 형태의 항암기능을 보이는데 이런 PTEN의 항암기전은 명확하게 알려져 있지는 않으나 Akt/PKB 신호전달 경로를 억제하여 항암기전을 나타내는 것으로 생각된다.(14,15) 유방암에서 PTEN 유전자 변이의 낮은 빈도는 유방암 발생에서 PTEN의 역할이 중요하지 않을 수도 있다는 것을 암시하지만 최근 연구에 의하면 PTEN 단백질의 발현이 유방암 조직 30~50%에서 감소되는 것으로 알려져 있다.(14,16) 저자들은 이전의 연구에서 위암세포에서 PTEN은 IGF-I에 의해 유도되는 세포 증식과 IGF-I과 IGF-I 수용체 발현을 억제한 반면에 여러 IGFBP중 Akt-dependent pathway를 통해서 IGFBP-3 발현을 증가시켜서 IGF-I 유발성 세포성장이 억제되었음을 밝힌 바 있다.(17) 따라서 본 연구에서는 한국인 여성에서 흔한 유방암의 조직에서 암억제 유전자인 IGFBP-3와 PTEN의 발현 감소와 여러 임상병리학적 특성의 관련성

을 알아보고자 하였다.

방 법

1) 환자 및 조직 확보

본 연구에 사용된 유방암 조직과 주위의 정상 조직은 전북대학교병원 외과에서 2006년 1월부터 2006년 12월까지 유방암으로 진단 받고 수술 받은 46명의 환자들로부터 암 조직을 얻었고 정상조직은 암조직에서 3 cm 이상 떨어진 같은 쪽에서 확보하였으며 얻은 조직은 바로 -70°C 에 실험시까지 냉동보관하였다. 이 연구는 전북대학교병원 윤리위원회의 승인을 받아 시행하였으며 이들 환자들의 나이, 유방암의 조직학적 분류, 등급, 크기, 림프절 침범, 호르몬 수용체 발현 여부, 재발 등에 관한 기록은 후향적으로 검토하였다. 유방암의 병기는 6th AJCC TNM classification에 준하여 분류하였고 조직학적 등급은 modified Scarff-Bloom-Richardson criteria에 의하였다.(18)

2) 방법

동결 건조된 유방조직을 각종 단백질분해효소 억제제가 함유된 1% NP-40 용액에 분쇄하고 Bradford assay (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 이용하여 용해질내의 단백질 농도를 측정하였고 Western blot은 이전에 기술된 방법에 준하였다.(17) 간략하면 조직 용해질에 있는 단백질을 비환원 조건하에서 12% SDS-PAGE를 시행하여 크기로 분류한 후에 nitrocellulose membrane (Hybond-N+, Amersham Pharmacia Biotech Inc, Buckinghamshire, UK)에 단백질을 전기적으로 이동시켰다. 이 membrane을 5% 탈지유가 함유된 TBS-T 용액으로 1시간 동안 차단한 후 일차 항체(polyclonal anti-IGFBP-3 and monoclonal anti-PTEN antibodies, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)로 2시간 반응시킨 후 2차 항체로 horse radish peroxidase가 결합된 anti-mouse IgG (Amersham Pharmacia Biotech Inc, Piscataway, NJ, USA)를 1 : 3,000으로 희석하여 상온에서 1시간 반응시켰다. IGFBP-3와 PTEN 단백질은 enhanced chemiluminescence 기질(Amersham Pharmacia Biotech Inc)과 1분 30초간 반응 후 X-ray 필름에 감광시켜 검색하였다.

3) 통계분석

통계분석은 SPSS Win 16.0을 이용하여 분석하였다. 암 조직에서 IGFBP-3와 PTEN 단백질의 발현의 변화는 GS-

700 Imaging Densitometer (Bio-rad, Hercules, CA, USA) 상 같은 환자의 정상 조직에 비해 20% 이상 감소한 경우를 감소 군으로, 감소 정도가 20% 이내이거나 오히려 증가한 경우를 감소가 없는 군으로 분류하였다. Fisher's exact test는 IGFBP-3과 PTEN 발현의 변화와 임상병리학적 특성과의 상관관계를 검정하기 위해 사용하였고, chi-square test는 IGFBP-3과 PTEN 발현의 변화와 연령, 병기, 암의 크기, 조직학적 등급과의 상관관계를 검증하기 위해 사용하였다. P값이 0.05 이하인 경우에 통계학적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1) 환자들의 임상병리학적 특성

진단 시 전체 환자들의 평균 나이는 49.9세(32.0~71.0)이었고 이 중 40~55세 사이가 32명(69.6%)으로 가장 많았으며

40세 이하가 4명(8.5%)으로 가장 적었다. 조직학적 유형은 관암종(ductal type)이 46명 중 42명으로 91.3%를 차지하고 있었다. 조직학적 등급은 1, 2, 3 등급이 각각 23.9%, 30.4%, 28.3%로 거의 비슷한 분포를 보였다. 유방암의 병기는 1, 2, 3이 각각 12명, 26명, 8명으로 stage 2가 가장 많았

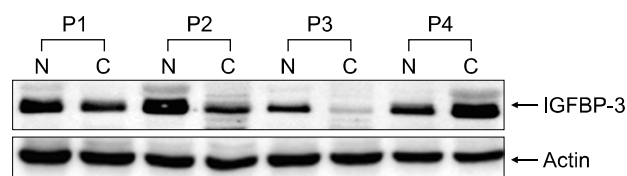


Fig. 1. Expression of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 in normal and cancer tissues in human breast cancer. Total protein from normal (N) and cancer (C) tissues from 4 individual breast cancer patients (P1 to P4) were isolated, and subjected to Western immunoblot, as described in the Methods section.

Table 1. The relationship of IGFBP-3 and PTEN protein expression reduction in breast cancer with clinicopathological characteristics

Characteristics		IGFBP-3* expression			PTEN [†] expression		
		Reduction [‡]		P-value	Reduction [‡]		P-value
		+	-		+	-	
Number		29 (63.0)	17 (37.0)		16 (34.8)	30 (65.2)	
Age (year)	<40	2 (50.0)	2 (50.0)	0.711	2 (50.0)	2 (50.0)	0.796
	40~55	20 (64.5)	11 (35.5)		9 (29.0)	22 (71.0)	
	>55	7 (63.6)	4 (36.4)		5 (45.5)	6 (54.5)	
Histology	Ductal	26 (61.9)	16 (38.1)	1.000	15 (35.7)	27 (64.3)	1.000
	Lobular (vs. ductal)	3 (75.0)	1 (25.0)		1 (25.0)	3 (75.0)	
Histological grade	1	7 (63.6)	4 (37.4)	0.704	4 (37.4)	7 (63.6)	0.723
	2	9 (64.3)	5 (35.7)		5 (35.7)	9 (64.3)	
	3	8 (61.5)	5 (38.5)		6 (46.2)	7 (53.8)	
	Nongraded	5 (62.5)	3 (37.5)		1 (12.5)	7 (87.5)	
Tumor size	<2 cm	13 (59.1)	9 (40.9)	0.555	10 (45.5)	12 (54.5)	0.221
	2~5 cm	14 (66.7)	7 (33.3)		5 (23.8)	16 (76.2)	
	≥5 cm	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)	2 (66.7)	
	<2 cm (vs. <2 cm)	16 (66.7)	8 (33.3)		6 (12.8)	18 (87.2)	
TNM stage	I	7 (58.4)	5 (41.6)	0.738	4 (33.3)	8 (66.7)	1.000
	II	15 (57.7)	11 (42.3)		9 (34.6)	17 (65.4)	
	III	6 (75.0)	2 (25.0)		3 (37.5)	5 (62.5)	
	II+III (vs. I)	21 (61.8)	13 (38.2)		12 (35.3)	22 (64.7)	
LM involvement	Negative	20 (64.5)	11 (35.5)	0.870	10 (32.3)	21 (67.7)	0.708
	Positive	9 (60.0)	6 (40.0)		6 (40.0)	9 (60.0)	
ER	Negative	15 (53.6)	13 (46.7)	0.097	12 (42.9)	16 (47.1)	0.301
	Positive	14 (77.8)	4 (22.2)		5 (27.8)	13 (72.2)	
PR	Negative	16 (59.3)	11 (40.7)	0.391	10 (37.0)	17 (63.0)	0.978
	Positive	14 (73.7)	5 (26.3)		6 (31.6)	13 (68.5)	

IGFBP = insulin-like growth factor binding protein; [†]PTEN = phosphatase and tensin homolog. [‡] >20% reduction of IGFBP-3 or PTEN protein expression in cancer tissues compared to those of normal tissues. [§]LM = lymph nodes; ^{||}ER = estrogen receptor; [¶]PR = progesterone receptor.

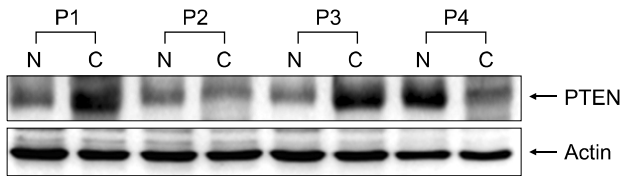


Fig. 2. Expression of phosphatase and tensin homolog (PTEN) protein in normal and cancer tissues in human breast cancer. Total protein from normal (N) and cancer (C) tissues from 4 individual breast cancer patients (P1 to P4) were isolated, and subjected to Western immunoblot.

Table 2. Relation of PTEN reduction with IGFBP-3 reduction in breast cancer

		IGFBP-3* reduction		P-value
		(+)	(-)	
PTEN reduction	(+)	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0.023
	(-)	15 (50.0%)	15 (50.0%)	

*IGFBP = insulin-like growth factor binding protein; †PTEN = phosphatase and tensin homolog.

다. 이외에도 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체는 각각 39.4%, 41.3%의 환자에서 양성을 보였다.

2) 유방암 조직과 정상 조직에서 IGFBP-3 발현의 변화

46명의 유방암 환자의 암 조직은 물론 정상 조직에서 IGFBP-3 단백질이 발현되었으며 이 중 4명의 Western immunoblot 결과는 Fig. 1에서와 같다. 전체 46명 중 29명 (63.0%)에서는 정상 조직에 비해 암 조직에서 IGFBP-3 단백질 발현이 20% 이상 감소하였고 나머지 17명(37.0%)에서는 정상이거나 오히려 증가하였다(Table 1).

3) 유방암 조직과 정상 조직에서 PTEN 발현의 변화

PTEN 단백질은 모든 환자의 암조직과 정상조직에서 발현되었으며 이 중 4명의 Western immunoblot 결과는 Fig. 2에서와 같다. 46명의 환자 중 16명(34.8%)에서는 PTEN 단백질 발현이 현저히 감소하였으며 나머지 30명(65.2%)에서는 정상이거나 오히려 증가되었다(Table 1).

4) 유방암 조직에서 IGFBP-3, PTEN 단백질 발현의 감소와 임상병리학적 소견과의 관련성

유방암 환자의 암 조직에서 정상 조직에 비해 현저한 IGFBP-3 발현의 감소와 임상병리학적 특징과의 관련성은 Table 1에서와 같다. 암 조직에서의 IGFBP-3 발현의 감소는

연령, 유방암의 조직학적 유형, 조직학적 등급, 암의 크기, 병기, 림프절 침범 여부, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 여부 등과 의미 있는 차이는 없었다. 대상환자 46명 중 대부분이 관암종이어서 관암종 환자 42명만을 대상으로 IGFBP-3 발현의 감소와 임상병리학적 특징과의 관련성을 비교하여도 특별한 상관관계가 없었다(data not shown). 이 외에도 환자를 초기(38명)와 진행성(8명)으로 나누어 비교하여도 의미 있는 상관관계를 발견할 수는 없었다(data not shown).

다음으로 유방암 조직에서 PTEN 발현의 감소와 임상병리학적 특징과의 관련성을 알아보았다(Table 1). 유방암 종양의 크기가 2 cm 이하인 경우는 45.5%, 2~5 cm 인 경우는 23.8%, 5 cm 이상인 경우는 33.3%에서 PTEN 단백질의 발현 감소가 있어서 종양의 크기가 적은 경우에 PTEN 단백질의 발현 감소가 높은 경향을 보였으나 환자 수가 적어서 통계적인 의의는 관찰할 수 없었다. 이외에도 림프절 침범 여부, 발생 연령, 조직학적 등급, 병기, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 여부와는 암 조직에서의 현저한 PTEN 단백질의 발현 감소와의 관련성을 찾아볼 수 없었다. 이외에도 조직학적 유형 중 관암종 환자만 대상으로 한 경우나 병기를 초기와 진행성으로 나누어 비교분석 하여도 특별한 상관관계는 없었다(data not shown).

5) 유방암 조직에서 PTEN 단백질 발현의 감소와 IGFBP-3 발현의 감소와의 관련성

유방암 조직에서 PTEN 발현의 감소가 IGFBP-3 발현 감소와 연관성이 있는지를 알아보았다(Table 2). 유방암 조직에서 PTEN 발현의 감소가 있는 환자 16명 중 약 87.5%에서 IGFBP-3 발현의 감소가 관찰되어 PTEN 발현의 감소가 없는 경우의 50%에 비해 현저하게 차이를 보였다($P < 0.05$).

고 찰

이번 연구에서 저자들은 암억제 유전자인 IGFBP-3와 PTEN 발현이 유방암 환자의 조직에서 감소되는지의 여부와 만약 감소가 있다면 이러한 현상과 유방암의 임상병리학적 특성과의 연관성 여부에 대해서 알아보았다.

IGF-I과 II는 유선 상피세포와 유방암 세포의 성장을 조절하는 중요한 인자로 알려져 있으며 type 1과 2 IGF 수용체가 모든 유방암 조직에서 발현된다.(3,4,19) IGF와 수용체의 결합은 여섯 종의 다른 IGF-binding protein (IGFBP-1 to

6)에 의해 조절된다. 유방암 세포는 여러 IGFBP를 분비하는데 분비되는 IGFBP 종류는 세포의 에스트로겐 수용체 상태와 관련이 있다.(19) 에스트로겐 수용체 음성(ER-negative) 세포는 주로 IGFBP-3와 -4를, 에스트로겐 수용체 양성(ER-positive) 세포는 주로 IGFBP-2와 -4를 분비한다. 이들 IGFBP가 IGF와 작용하는 기전이나 생물학적 기능에 대해서는 아직 알려져 있지 않으나 IGF 수용체와 반응하는 유리 IGF의 가용성을 조절하는 것으로 생각된다.(19) 에스트로겐 수용체 양성인 세포에서는 에스트로겐에 의해서 IGFBP-3 발현이 억제되고 항에스트로겐에 의해서는 IGFBP-3 발현이 증가된다.(6,19,20) Bruning 등(21)은 유방암 환자에서 혈청 IGF-I 농도는 증가하고 IGFBP-3 농도는 감소하는 경향이 있으며 혈청 IGFBP-3 농도의 증가는 낮은 유방암 발생과 관련성이 있다고 하였다. 또한 Renehan 등(22)의 대규모 연구에 의하면 높은 혈청 IGFBP-3 농도가 폐경 전 여자의 유방암 발생빈도의 증가와 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 지금까지의 연구는 대부분 혈중의 IGFBP-3 농도와 암발생과의 관련성에 주안점을 두었는데 최근 Ren 등(23)은 유방암과 양성 종양에서 IGFBP-3 발현을 비교 분석한 결과 양성 종양에 비해 유방암의 조직에서 IGFBP-3 발현이 감소하였고, 종양 주위의 정상 조직에서의 IGFBP-3 발현은 이와는 반대로 양성 종양의 경우에는 IGFBP-3 발현이 감소하였고 유방암에서는 오히려 증가하였다. 이외에도 Rocha 등(24)은 세포내 IGFBP-3 농도가 나쁜 예후와 관련성이 있다고 보고하여 유방암의 발생이나 전이 등에 대한 IGFBP-3의 역할을 시사해주었다. 저자들의 연구에서는 모든 환자의 암조직에서 IGFBP-3가 발현되었고 이 중 63.0%에서 IGFBP-3 발현이 현저하게 감소되었다. 그러나 IGFBP-3 발현의 감소는 환자의 연령, 조직학적 유형, 등급, 종양의 크기, 림프절 침범 등의 임상병리학적 특성과 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았다. 따라서 암 조직에서의 IGFBP-3 발현 감소와 임상병리학적 특성과의 연관성에 대해서는 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기간의 추적관찰을 통한 연구가 필요하리라 사료된다.

성장인자의 tyrosine kinase 수용체에 의해 활성화되는 Akt 신호 경로는 세포 증식, 생존과 운동성 등 다양한 생물학적 기능을 조절한다. 신호 경로의 구성 성분이 조절되지 않아 기능이 항진되거나 소실되면 종양 세포로의 전환이 유도된다.(14,15) PTEN 유전자는 Akt/PKB 신호경로에서 가장 흔하게 변이가 발생하는 것으로 종양에서 평균 변이율이 약 16%이며 자궁내막암의 경우 83%로 매우 높다.(15,16,25)

PTEN은 세포신호경로 전달체인 phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate를 탈인산화시켜 Akt/PKB 신호경로의 진행을 차단하여 세포 성장을 비롯한 암의 진행, 전이 및 혈관 형성의 억제 등 다양한 형태의 항암기능을 보인다. 최근까지 PTEN 단백질이 유방암에서 중요한 역할을 한다는 여러 연구들이 발표되고 있으며 유방암 환자의 38%에서 PTEN 단백질이 감소 내지 소실되어 있다는 것과 유방암의 발생의 초기에 관여한다고 알려져 있다.(16,25,26) 또한 PTEN 단백질은 유방암의 예후는 물론 치료에 대한 민감도를 예측할 수 있다고 알려져 있는데 Lee 등(27)은 PTEN 단백질 감소가 재발이나 전이와 상관 관계가 있다고 하였다. 본 연구에서도 전체 유방암 환자의 조직에서 PTEN 단백질이 발현되었고 34.8%의 조직에서 PTEN 단백질 발현의 현저한 감소가 관찰되어 Bose 등(28)의 보고와 비슷하였다. 그러나 저자들의 연구에서는 증례 수가 너무 적다는 한계점을 갖고 있으므로 유방암 조직에서의 PTEN 발현 변화가 유방암의 발생이나 전이 등과 관련성이 있는지를 규명하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 체계적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

저자들은 이전 연구에서 PTEN이 위암 세포에서 IGFBP-3 발현을 유도하여 세포 성장을 억제하는 새로운 암억제 기능이 있음을 밝혔다.(17) 이는 유방암 세포에서도 PTEN과 IGFBP-3가 상호조절 작용을 통해 암억제인자로 작용할 가능성을 시사해주므로 저자들은 이번 연구에서 유방암 조직의 PTEN 발현 감소가 IGFBP-3 발현 감소와 관련성이 있는지를 조사하였다. 그 결과 유방암 조직에서 PTEN 발현 감소가 있는 환자의 대부분에서는 IGFBP-3 발현 감소가 동반되었으나 PTEN 발현 감소가 없는 경우에는 별다른 차이가 없었다. 이는 유방암에서도 PTEN 유전자가 IGFBP-3 유전자의 발현에 관여할 수 있다는 가능성을 시사해주는 소견으로 이에 대한 연구가 더 필요하다.

결 론

저자들은 본 연구 결과를 통해 유방암 환자 암조직에서의 IGFBP-3 발현은 63.0%, PTEN 발현은 34.8%로 현저하게 감소해 있음을 확인하였다. 또한 PTEN 발현 감소가 있는 경우 대부분에서 IGFBP-3 발현 감소가 동반되어 있음도 확인했다. 그러나 IGFBP-3와 PTEN의 발현 감소와 여러 임상병리학적 특성과의 연관성 유무에 대해서는 의미 있는 결과를 확인할 수 없었다. 따라서 IGFBP-3나 PTEN 발현의 변

화와 유방암의 발생 또는 전이 등의 연관성을 규명하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Shin HR, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Yim SH, Lee JK, et al. Nationwide cancer incidence in Korea, 1999-2001; first result using the National Cancer Incidence Database. *Cancer Res Treat* 2005;37:325-31.
- 2) Andersen TI. Genetic heterogeneity in breast cancer susceptibility. *Acta Oncol* 1996;35:407-10.
- 3) Yee D, Paik S, Lebovic GS, Marcus RR, Favoni RE, Cullen KJ, et al. Analysis of insulin-like growth factor I gene expression in malignancy: evidence for a paracrine role in human breast cancer. *Mol Endocrinol* 1989;3:509-17.
- 4) Dhar K, Banerjee S, Dhar G, Sengupta K, Banerjee SK. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) induces WISP-2/CCN5 via multiple molecular cross-talks and is essential for mitogenic switch by IGF-1 axis in estrogen receptor-positive breast tumor cells. *Cancer Res* 2007;67:1520-6.
- 5) Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
- 6) Oh Y, Muller HL, Lamson G, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor (IGF)-independent action of IGF-binding protein-3 in Hs578T human breast cancer cells. Cell surface binding and growth inhibition. *J Biol Chem* 1993;268:14964-71.
- 7) Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Hartwick W, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 and breast cancer outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74:65-76.
- 8) Holdaway IM, Mason BH, Lethaby AE, Singh V, Harvey VJ, Thompson PI, et al. Serum insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 following chemotherapy for advanced breast cancer. *ANZ J Surg* 2003;73:905-8.
- 9) Rocha RL, Hilsenbeck SG, Jackson JG, Lee AV, Figueroa JA, Yee D. Correlation of insulin-like growth factor-binding protein-3 messenger RNA with protein expression in primary breast cancer tissues: detection of higher levels in tumors with poor prognostic features. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:601-6.
- 10) Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393-6.
- 11) Shin A, Ren Z, Shu XO, Cai Q, Gao YT, Zheng W. Expression patterns of insulin-like growth factor 1 (IGF-I) and its receptor in mammary tissues and their associations with breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:55-61.
- 12) Mu L, Katsaros D, Wiley A, Lu L, de la Longrais IA, Smith S, et al. Peptide concentrations and mRNA expression of IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in breast cancer and their associations with disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:151-62.
- 13) Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154-62.
- 14) Teng DH, Hu R, Lin H, Davis T, Iliev D, Frye C, et al. MMAC1/PTEN mutations in primary tumor specimens and tumor cell lines. *Cancer Res* 1997;57:5221-5.
- 15) Myers MP, Pass I, Batty IH, Van der Kaay J, Stolarov JP, Hemmings BA, et al. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13513-8.
- 16) Tsutsui S, Inoue H, Yasuda K, Suzuki K, Higashi H, Era S, et al. Reduced expression of PTEN protein and its prognostic implications in invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncology* 2005;68:398-404.
- 17) Yi HK, Kim SY, Hwang PH, Kim CY, Yang DH, Oh Y, et al. Impact of PTEN on the expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in human gastric adenocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330:760-7.
- 18) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
- 19) Perks CM, Holly JM. IGF binding proteins (IGFBPs) and regulation of breast cancer biology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008;13:455-69.
- 20) Pratt SE, Pollak MN. Estrogen and antiestrogen modulation of MCF7 human breast cancer cell proliferation is associated with specific alterations in accumulation of insulin-like growth factor-binding proteins in conditioned media. *Cancer Res* 1993;53:5193-8.
- 21) Bruning PF, Van Doorn J, Bonfrer JM, Van Noord PA, Korse CM, Linders TC, et al. Insulin-like growth-factor-binding protein 3 is decreased in early-stage operable pre-menopausal breast cancer. *Int J Cancer* 1995;62:266-70.
- 22) Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-53.
- 23) Ren Z, Shin A, Cai Q, Shu XO, Gao YT, Zheng W. IGFBP3 mRNA expression in benign and malignant breast tumors. *Breast Cancer Res* 2007;9:R2.
- 24) Rocha RL, Hilsenbeck SG, Jackson JG, VanDenBerg CL, Weng C, Lee AV, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 and insulin receptor substrate-1 in breast cancer: correlation with clinical parameters and disease-free survival. *Clin Cancer Res* 1997;3:103-9.
- 25) Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst*

- 2000;92:924-30.
- 26) Bose S, Crane A, Hibshoosh H, Mansukhani M, Sandweis L, Parsons R. Reduced expression of PTEN correlates with breast cancer progression. *Hum Pathol* 2002;33:405-9.
- 27) Lee JS, Kim HS, Kim YB, Lee MC, Park CS, Min KW. Reduced PTEN expression is associated with poor outcome and angiogenesis in invasive ductal carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12:205-10.
- 28) Bose S, Chandran S, Mirocha JM, Bose N. The Akt pathway in human breast cancer: a tissue-array-based analysis. *Mod Pathol* 2006;19:238-45.