

## ORIGINAL ARTICLE

# 인체 유방암 조직에서 Galectin-1 발현의 임상적 의의

문형곤, 박정인, 이종실<sup>1</sup>, 정치영, 주영태, 정은정, 이영준, 홍순찬, 최상경, 하우승, 박순태

경상대학교 의과대학 외과학 교실, <sup>1</sup>병리학 교실

## Clinical Implication of Galectin-1 Expression in Human Breast Cancer

Hyeong-Gon Moon, Jeong-In Park, Jong Sil Lee<sup>1</sup>, Chi-Young Jeong, Young-Tae Joo, Eun-Jung Jung, Young-Joon Lee, Soon-Chan Hong, Sang-Kyung Choi, Woo-Song Ha, Soon-Tae Park

Department of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, College of Medicine, Gyeongsang National University, seoul, korea

cal staining for galectin-1. The primary antibody was diluted mouse monoclonal antibody against galectin-1. The staining results were then interpreted by an experienced pathologist, and the results were compared between the groups having different pathologic variables.

**Results:** In breast cancer patients, galectin-1 was diversely expressed in the cancer tissue. Galectin-1 was expressed in both cancer cells and cancer-associated stromal cells. The levels of galectin-1 expression in cancer-associated stromal cells were higher in patients with invasive carcinoma ( $p = 0.001$ ), in patients with advanced T stages ( $p = 0.007$ ), and in patients with advanced TNM stages ( $p = 0.007$ ). The galectin-1 expression in cancer-associated stromal cells was also higher in patients with lymph node metastasis and advanced N stages, but did not reach a statistically significant level. The galectin-1 expression in cancer cell did not have any correlation with pathologic variables.

**Conclusion:** This is the first study that has demonstrated the relationship of galectin-1 expression with the tumor invasiveness and tumor progression in human breast cancer. Further large-scaled studies are needed to define the prognostic value of galectin-1 in breast cancer patients, and the exact

**Purpose:** The role of different galectins in the pathogenesis of different types of malignancy is now being intensely investigated. In this study, authors investigated the level of galectin-1 expression in human breast cancer tissue to define its relationship to the tumor invasiveness and tumor progression.

**Methods:** Formalin-fixed, paraffin-embedded tissues from 79 randomly selected breast cancer patients were used to perform immunohistochemi-

책임저자: 박순태

660-702, 경남 진주시 칠암동 90번지 경상대학교 의과대학 외과

Tel: 055-750-8096, Fax: 055-750-8732, E-mail: stpark@nongae.gsnu.ac.kr

접수일 : 2005년 4월 6일 ; 게재승인일 : 2005년 8월 20일

본 논문의 내용은 2005년 추계오미학회(대한 오미학회 추계학술대회) 발표하였음.

고 조직검사를 목적으로 절제술만 시행 받은 환자는 대상에서 제외하였다.

포르말린 고정된 후 파라핀 처리된 환자의 조직에서 탈파라핀화 작업을 거친 후 갈렉틴-1에 대한 면역화학염색을 LSAB kit (DAKO, Glostrup, Denmark)을 이용하여 시행 하였으며, 염색에 사용된 갈렉틴-1에 대한 일차 항체는 쥐에서 추출한 단일 클론 항체를 경상대학교 자연과학대학 미생물학과에서 제공 받아 1대 5,000으로 회석하여 사용하였다. 면역조직화학염색 후 조직 표본은 병리의사에 의해 염색 강도를 0에서 3+까지 등급으로 나누었으며, 일차 판독 이후 다른 병리의사에 다시 판독을 의뢰하였다. 염색 강도 0과 1+는 약염색군, 2+와 3+는 강염색군으로 분류하여 환자의 임상적, 병리학적 정보와 연관하여 분석하였고, 통계적인 분석은 SPSS ver 11.0을 사용하여  $\chi^2$  검증을 시행하였으며, 양측 분석에서  $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 결과로 판단하였다.

## 결 과

임상적, 병리학적 정보가 불충분한 8명을 제외한 71명의 환자에서 염색 강도와 병리학적 정보의 분석이 시행되었다. 연구에 포함된 환자들의 평균 연령은  $52 \pm 5$ 세였으며, 42명에서는 변형 근치적 유방절제술이, 29명에서는 유방 보존술

이 시행되었다. 전체 환자 중 12명은 상피내암으로 진단되었으며, 59명은 침습성 유방암 환자였다. 환자의 병리학적 소견은 T0 12명, T1 31명, T2 25명, T3 3명이었고, 액와부 림프절의 전이는 전체 환자 중 30명 (42.3%)에서 있었으며, AJCC에 따른 병기는 stage 0 12명 (16.9%), stage I 20명 (28.2%), stage II 22명 (31.0%), stage III 17명 (23.9%)이었다. 호르몬수용체 상태는 52명 (73.2%)이 에스트로겐수용체 양성이었으며, 56명 (78.9%)이 프로게스테론수용체 양성이었다 (Table 1). 수술 후 추적 관찰 기간은 평균 28.5개월이었으며 이 기간 동안 16명의 환자에서 유방암의 국소 혹은 전신 재발이 발생하였다.

인체 유방암 조직에서 갈렉틴-1의 발현은 환자마다 다양한 정도의 발현을 보였으며 (Fig 1), 유방암 세포와 유방암 세포 주위의 간질세포 (cancer-associated stromal cells)에서 모두 발현되었다. 유방암 세포에서 갈렉틴-1이 강하게 염색된 경우는 53명 (74.6%)이었으며, 유방암 세포 주위의 간질세포에서 강하게 염색된 경우는 42명 (59.2%)이었다. 유방암 세포의 갈렉틴-1 발현 정도는 종양의 침습성 여부, 종양의 T 병기, 종양의 TNM 병기, 액와부 림프절 전이 여부, N 병기, 호르몬수용체 여부 등의 병리학적 특성들과 연관성을 보이지 않았다. 그러나 유방암 세포 주위의 간질세포에서

**Table 2.** Galectin-1 expression in breast cancer stromal tissue according to the tumor invasiveness, T stage, and TNM stage.

Tumor pathology	Staining location	Levels of expression		Total	$p =$
		Weak (0,1+)	Strong (2+,3+)		
Tumor invasiveness	CAS cells	In situ	10(83.3%)	2 (16.7%)	12
		Invasive	19 (32.2%)	40 (67.8%)	59
	BC cells	In situ	5 (41.7%)	7 (58.3%)	12
		Invasive	13 (22.0%)	46 (78.0%)	59
T stages	CAS cells	T0	10 (83.3%)	2 (16.7%)	12
		T1	12 (38.7%)	19 (61.3%)	31
		T2	6 (24.0%)	19 (76.0%)	25
		T3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3
	BC cells	T0	5 (41.7%)	7 (58.3%)	12
		T1	8 (25.8%)	23 (74.2%)	31
		T2	5 (20.0%)	20 (80.0%)	25
		T3	0 (0%)	3 (100.0%)	3
TNM stages	CAS cells	Stage 0	10 (83.3%)	2 (16.7%)	12
		Stage I	8 (40.0%)	12 (60.0%)	20
		Stage II	5 (22.7%)	17 (77.3%)	22
		Stage III	6 (35.3%)	11 (64.7%)	17
	BC cells	Stage 0	5 (41.7%)	7 (58.3%)	12
		Stage I	3 (15.0%)	17 (85.0%)	20
		Stage II	6 (27.3%)	16 (72.7%)	22
		Stage III	4 (23.5%)	13 (76.5%)	17

CAS = Cancer-Associated Stromal; BC = Breast Carcinoma.

유방암 주위 간질세포에서의 갈렉틴-1의 발현의 정도는 침습성 종양일수록, T 병기와 TNM 병기가 진행할수록 통계적으로 유의하게 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 유방암의 병기가 진행할수록 그 발현 정도가 증가한다는 사실에서 갈렉틴-1이 유방암의 예후인자로서 의의를 가질 것으로 보이나 본 연구에서는 상대적으로 적은 수의 환자를 대상으로 하였고, 환자들의 추적관찰 기간이 짧아 통계적인 유의성을 얻을 수 없었다. 또한 본 연구에 포함된 환자들 중 현재까지 재발례는 16례에 불과하여 재발과의 연관성도 검정할 수 없었다. 따라서 갈렉틴-1의 임상적 의의를 규명하기 위해서는 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

## 결 론

본 연구에서는 유방암 조직에서 갈렉틴-1의 발현 정도가 유방암의 침습성 여부와 병기와 연관성을 가진다는 사실을 확인하였다. 본 연구를 시발점으로 하여 향후 갈렉틴-1이 유방암에서의 예후인자로서의 의미에 관해서 보다 큰 규모의 연구가 시행되어야 할 것이며, 현재 정확히 알고 있지 못한 갈렉틴의 생리학적인 작용 기전에 관한 연구 역시 반드시 필요하다고 생각된다.

## REFERENCES

- 1** Sharon N, Lis H. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology* 2004;14:53R-62R.
- 2** Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F. Introduction to galectins. *Glycoconj J* 2004;19:433-40.
- 3** Rabinovich GA, Toscano MA, Ilarregui JM, Rubinstein N. Shedding light on the immunomodulatory properties of galectins: novel regulators of innate and adaptive immune responses. *Glycoconj J* 2004;19:565-73.
- 4** Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J* 2004;19:575-81.
- 5** van den Brule F, Califice S, Castronovo V. Expression of galectins in cancer: a critical review. *Glycoconj J* 2004;19:537-42.
- 6** Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:285-93.
- 7** Castronovo V, Van Den Brule FA, Jackers P, Clausse N, Liu FT, Gillet C, et al. Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of human breast cancer. *J Pathol* 1996;179:43-8.
- 8** Idikio H. Galectin-3 expression in human breast carcinoma: correlation with cancer histologic grade. *Int J Oncol* 1998;12:1287-90.
- 9** Irie A, Yamauchi A, Kontani K, Kihara M, Liu D, Shirato Y, et al. Galectin-9 as a prognostic factor with antimetastatic potential in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:2962-8.
- 10** Hirabayashi J, Kasai K. The family of metazoan metal-independent beta-galactoside-binding lectins: structure, function and molecular evolution. *Glycobiology* 1993;3:297-304.
- 11** Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:263-73.
- 12** Lotan R, Ito H, Yasui W, Yokozaki H, Lotan D, Tahara E. Expression of a 31-kDa lactoside-binding lectin in normal human gastric mucosa and in primary and metastatic gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1994;56:474-80.
- 13** Hsu DK, Dowling CA, Jeng KC, Chen JT, Yang RY, Liu FT. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1999;81:519-26.
- 14** Schoepfner HL, Raz A, Ho SB, Bresalier RS. Expression of an endogenous galactose-binding lectin correlates with neoplastic progression in the colon. *Cancer* 1995;75:2818-26.
- 15** Sanjuan X, Fernandez PL, Castells A, Castronovo V, van den Brule F, Liu FT, et al. Differential expression of galectin 3 and galectin 1 in colorectal cancer progression. *Gastroenterology* 1997;113:1906-15.
- 16** Gabius HJ, Brehler R, Schauer A, Cramer F. Localization of endogenous lectins in normal human breast, benign breast lesions and mammary carcinomas. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1986;52:107-15.
- 17** Moon BK, Lee YJ, Battle P, Jessup JM, Raz A, Kim HR. Galectin-3 protects human breast carcinoma cells against nitric oxide-induced apoptosis: implication of galectin-3 function during metastasis. *Am J Pathol* 2001;159:1055-60.
- 18** Song YK, Billiar TR, Lee YJ. Role of galectin-3 in breast cancer metastasis: involvement of nitric oxide. *Am J Pathol* 2002;160:1069-75.
- 19** Kim HR, Lin HM, Biliran H, Raz A. Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells. *Cancer Res* 1999;59:4148-54.