

# 유방암조직에서 면역화학염색법을 이용한 DAX-1 발현의 임상적 의의

이채영, 김정수, 장은덕, 김기환, 김지일, 안창혁, 박우찬, 송병주, 정상철  
가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 해부병리학 교실<sup>1</sup>

## Clinical Significance of DAX-1 Expression using Immunohistochemical Staining in Breast Cancer

Chai Young Lee, Eun Deok Chang<sup>1</sup>, Kee Hwan Kim, Ji Il Kim, Chang Hyuck Ahn, Woo Chan Park, Byung Joo Song, Sang Seul Jung, Jeong Soo Kim  
Departments of Surgery, Pathology<sup>1</sup>, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** There have been some reports that DAX-1 (Dosage-sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1) can modify the estrogen receptor- $\beta$  and the progesterone and androgen receptors. Therefore, the aims of this work were to evaluate the expression pattern of DAX-1 in human breast cancer and its relationship to the steroid hormone receptors and other prognostic factors.

**Methods:** A retrospective analysis was performed using the clinical records of 161 patients diagnosed with invasive breast cancer, and who underwent

surgical treatment and hormonal therapy between 1994 and 2004. We evaluated the presence and distribution of DAX-1 expressions in breast cancers using immunohistochemical staining.

**Results:** DAX-1 was expressed in 57 (35.4%) of the 161 cases. Also, the DAX-1 expression showed significant correlations with the size and nodal metastasis. In the androgen receptor positive cases (85 cases), the DAX-1 positive cases were statistically younger than the DAX-1 negative cases. In the progesterone receptor positive cases (81 cases), a statistical significance was noted between the DAX-1 expression and nodal metastasis.

**Conclusion:** We conclude that DAX-1 can modulate the steroid hormone receptors including the progesterone and androgen receptors, in breast cancer. It could also be assumed that the influence of DAX-1 on the prognosis of breast cancer is different according to the kind of steroid hormonal receptor expressed.

(J Breast Cancer 2005;8:52-58)

**Key Words** Breast cancer, DAX-1, androgen receptor, progesterone receptor, estrogen receptor

**중심 단어** 유방암, DAX-1, 안드로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 에스트로겐 수용체

책임저자 : 김정수

480-130, 경기도 의정부시 금오동 65-1번지 가톨릭 의과대학 의정부성모병원 외과

Tel: 031-820-3048, Fax: 031-847-2717, E-mail: drbreast@catholic.ac.kr

접수일: 2005년 4월 22일; 게재 승인일: 2005년 6월 15일

## 서론

에스트로겐 (Estrogen) 과 프로게스테론 (Progesterone),

안드로겐 (Androgen) 등의 스테로이드 호르몬들이 유방암의 증식과 진행과정에 직접 및 간접적으로 중요한 역할을 하며, 유방암 조직에서 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체, 안드로겐 수용체의 발현 여부가 타목시펜과 같은 항에스트로겐 치료의 효과 및 예후에 영향을 미치는 것으로 잘 알려져 있다.(1-10)

최근 DAX-1 (Dosage-sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia criticalregion, on chromosome X, gene 1) 이라는 orphan nuclear hormone receptor가 세포내에서 스테로이드 호르몬에 의해 활성화된 스테로이드 호르몬 수용체(Steroid Hormonal Receptor)를 조절하는 것으로 밝혀졌고, DAX-1은 유방암과 관련이 깊은 호르몬 수용체들 중에서 ER- $\alpha$ 에는 영향을 미치지 않지만, ER- $\beta$ , PrR, AR의 기능을 억제하는 것으로 알려졌다.(11-15) 따라서, 정상 유방조직에서 발현되지 않는 DAX-1이 유방암 조직에서 발현되어서 유방암 조직에서 발현된 스테로이드 호르몬 수용체에 영향을 미친다면, 결국 유방암 치료 및 예후에 영향을 줄 수 있다.

저자들은 본 연구에서 면역화학 염색법을 통해 유방암에서의 DAX-1의 발현 정도와 다른 유방암 예후인자들 즉, 나이, 폐경여부, 종양의 크기, 액와부 림파절 전이여부, 병기, p53, erbB-2, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor : ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor : PrR), 안드로겐 수용체(androgen receptor : AR)과의 상관성 여부를 알아보았다. 호르몬 수용체 양성인 유방암에서 DAX-1 발현군과 비발현군 간의 특징의 차이를 확인하고자 AR과 PrR 양성을 보이는 유방암에서 DAX-1의 발현 여부에 따른 다른 유방암 예후인자들과의 상관관계 및 재발율의 차이를 연구하여, DAX-1이 유방암의 예후 및 호르몬 치료에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

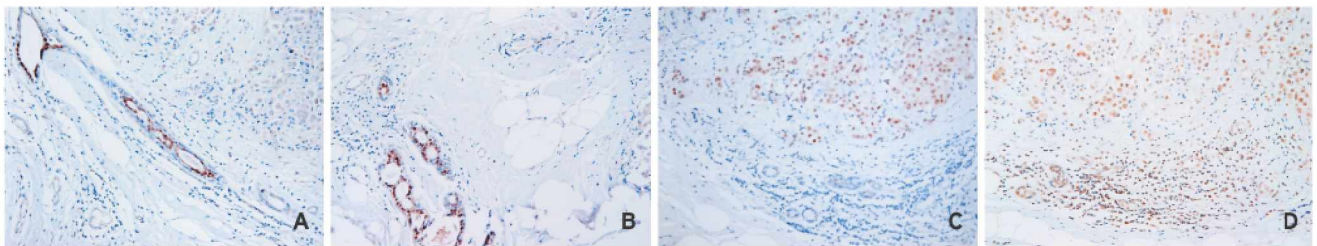
## 방 법

### (1) 연구대상

1994년부터 2004년까지 가톨릭 대학교 의과대학 의정부 성모병원에서 유방암으로 진단받고 유방절제술을 시행 받은 후 Tamoxifen 치료를 받았거나 받고 있는 환자 중 추적관찰이 가능하고, 조직 보존 상태가 양호한 161명을 대상으로 하였으며, DAX-1 면역조직 염색 결과와 함께 각 환자의 의무기록과 병리 보고서를 후향적으로 분석하였다.

### (2) DAX-1의 면역 조직 화학 염색

항 DAX-1 항체는 DAX-1 (Santa Cruz Biotechnology, Inc. USA)를 사용하였다. 면역 조직 화학 염색은 조직을 4  $\mu$ m 두께로 박절하여 유리 슬라이드에 부착시키고, xylene에 5분 간 3회 세척하여 incubation 후 파라핀 제거와 흡수과정을 거쳤다. 증류수로 5분 간 2회 세척하고, Phosphate Buffered Saline (PBS, 0.58M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.17M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.68M NaCl)에 5분 간 세척하고, anti gen unmasking을 위해 10 mM sodium citrate buffer에 넣어 전자레인지에서 10분 간 강열로 중탕한 후 실온에서 20분간 방치하였다. 이후 증류수에 5분 씩 3회 세척하고, 1% hydrogen Peroxide에 10분 간 반응시킨 후, 다시 5분 간 3회 증류수로 세척하고, PBS에 5분 간 세척하였다. 상온에서 100-400  $\mu$ l의 blocking solution (PBS에 5% horse serum)으로 각 section을 처리한 후에 blocking solution을 제거하고, 각 section에 blocking solution으로 희석한 100-400  $\mu$ l의 일차항체 (1:500)를 가하고 실온에서 1시간 동안 배양시켰다. 여분의 antibody solution을 제거하고, PBS에 5분 간 세 번 세척 후 2차 항체를 투여하고, 상온에서 30분 간 방치하였다. ABC reagent (Vectastatin ABC kit, Vector Laboratories, Inc, Burlingame, CA)로 상온에서 30분 간 반응시킨 후, 2차 항체를 제거하고,



**Fig 1.** Expression of Estrogen receptor(ER), Progesterone receptor(PrR), Androgen receptor(AR), and DAX-1 in human breast cancer tissues.(x200)  
(A) Immunohistochemistry of ER (An intense nuclear staining was observed)  
(B) Immunohistochemistry of PrR (A nuclear and cytoplasmic immunostaining of PrR was observed.)  
(C) Immunohistochemistry of AR (A nuclear and cytoplasmic immunostaining of AR in breast cancer tissue was observed.)  
(D) Immunohistochemistry of DAX-1 (An intense nuclear and cytoplasmic reaction with granular pattern was observed.)

PBS에 5분 간 3회 세척하였다. 각 section에 100–400  $\mu$ l ABC reagent를 다시 넣고, 상온에서 30분 간 반응시킨 후, ABC reagent를 제거하고, PBS에 5분 간 세 번 세척한 다음 1 mg/ml DAB (diaminobenzidine tetrahydrochloride 10 ml)로 발색한 후 Hematoxylin 염색으로 대조 염색하였다.

### (3) 판정

DAX-1 의 면역조직화학 염색의 판정은 한명의 해부병리 전문의가 유방암 세포가 granular pattern으로 핵 또는 세

포질이 10% 이상 염색된 것을 양성으로 판정하였다 (Fig 1).

### (4) 통계검정

면역조직화학 염색에 의한 DAX-1 양성 발현여부를 기존에 알려진 임상 병리학적 예후인자인 나이, 폐경여부, 종양의 크기, 액와부 임파절 전이, 병기, 호르몬 수용체 발현 유무, erbB-2, p53과 발현과 비교하였다. 통계 분석은 SPSS 10.0 통계 프로그램을 이용하여 카이제곱 검정, Fisher's exact test, likelihood ratio test, independent student t-test 등으로 분석 하였으며,  $p$  값이 0.05 이하일 때를 통계적인 유의한 차이로 판단하였다.

## 결 과

### (1) DAX-1 발현과 나이, 폐경여부의 관계

총 161명 중 57명 (35.4%) 이 DAX-1 양성 반응을 보였으며, DAX-1 음성과 양성인 평균 연령은 각각 51.34 ( $\pm$  12.85) 세와 49.33 ( $\pm$  11.55) 세로 통계적 유의성은 없었고 ( $P=0.329$ ), DAX-1 발현여부에 따라 폐경 전후에 따른 유의한 차이는 없었다 ( $p=0.456$ )(Table 1).

### (2) DAX-1 발현의 종양의 크기, 임파절 전이 유무, 병기에 따른 차이

종양의 크기가 T1 이상인( $> 2$ cm) 경우에 있어서 DAX-1가 양성인 경우 (52.6%) 가 음성인 경우 (39.2%) 보다 통계적으로 유의하게 적었으며 ( $p=0.067$ ), 액와절 임파절 전이가 있는 경우에 있어서는 DAX-1이 양성인 경우 (35.1%)가 음성인 경우 (60.6%) 보다 통계적으로 유의하게 적었다 ( $p=0.002$ ). 또한 DAX-1이 양성인 경우가 음성인 경우보다 낮은 병기 비율이 상대적으로 많았다 ( $p=0.028$ )(Table 1).

### (3) erbB-2, p53과 관계

erbB-2 및 p53 과발현과 DAX-1의 발현과는 통계적 유의성을 보이지 않았다 ( $p=0.282$ ,  $p=0.280$ )(Table 1).

### (4) DAX-1 발현과 호르몬 수용체 발현관계

ER은 총 161명 중에서 161명이 조사되었으며, PrR 은 150명이, AR은 153명이 조사되었다. ER과 PrR, AR 발현 여부와 DAX-1 발현여부는 모두 통계적으로 유의성을 보이지 않았다 ( $p=0.448$ ,  $p=0.919$ ,  $p=0.468$ )(Table 1).

### (5) AR, PrR, ER 양성인 환자에서 DAX-1의 발현 여부

#### 1) AR 양성인 경우

AR 양성을 보이는 86명의 환자의 조직 중 3명 (3.5%)

**Table 1.** Correlation between DAX-1 expression and clinicopathologic data in breast cancers.

Prognostic factor	Case No.	DAX-1 negative	DAX-1 positive	p-value
Age	161	51.34 $\pm$ 12.85	49.33 $\pm$ 11.55	0.329*
Menopause	161			
premenopause	84	52(50.0%)	32(56.1%)	0.456†
postmenopause	77	52(50.0%)	25(43.9%)	
Tumor size	161			
$\leq 2$ cm	59	32(30.8%)	27(47.4%)	0.037†
$> 2$ cm	102	72(69.2%)	30(52.6%)	
L/N metastasis	161			
(-)	78	41(39.4%)	37(64.9%)	0.002†
(+)	83	63(60.6%)	20(35.1%)	
TNM Stage	161			
I	39	19(18.3%)	20(35.1%)	0.028†
II	86	57(54.8%)	29(50.9%)	
III, IV	36	28(26.9%)	8(14.0%)	
ErbB2	158			
ErbB2(-)	74	51(50.0%)	23(41.1%)	0.282†
ErbB2(+)	84	51(50.0%)	33(58.9%)	
p53	161			
p53(-)	122	76(73.1%)	46(80.7%)	0.280†
p53(+)	39	28(26.9%)	11(19.3%)	
Hormone Receptor				
ER	151			
ER(-)	68	41(42.7%)	27(49.1%)	0.448†
ER(+)	83	55(57.3%)	28(50.9%)	
PrR	150			
PrR(-)	69	44(46.3%)	25(45.5%)	0.919†
PrR(+)	81	51(53.7%)	30(54.5%)	
AR	153			
AR(-)	68	47(46.5%)	21(40.4%)	0.468†
AR(+)	85	54(53.5%)	31(59.6%)	

LN=Lymph node; ER=Estrogen receptor; PrR=Progesterone receptor; AR=Androgen receptor.

\* independent student t-test

†  $\chi^2$ -test

‡ likelihood ratio test

이 DAX-1이 발현되었다. DAX-1 이 양성인 경우의 평균 연령이 47.23 ( $\pm 9.07$ ) 세로 DAX-1 음성인 52.52 ( $\pm 13.98$ ) 세보다 통계적으로 유의하게 낮았으나 ( $p = 0.038$ ), DAX-1 발현 여부에 따른 폐경유무, 중앙의 크기, 액와부 임파절 전이, 병기, 재발율과는 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ( $p = 0.400$ ,  $p = 0.494$ ,  $p = 0.068$ ,  $p = 0.266$ ,  $p = 1.000$ ) (Table 2).

## 2) PrR 양성인 경우

PrR 양성을 보이는 8명의 환자의 조직 중 30명 (37.0%) 이 DAX-1이 발현되었다. DAX-1 발현 여부에 따라 나이, 폐경유무, 중앙의 크기와는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ( $p = 0.252$ ,  $p = 0.298$ ,  $p = 0.096$ ) (Table 3).

DAX-1 양성인 경우에서 액와부 임파절 전이가 16.7% 로 DAX-1 음성인 경우(64.7%) 보다 통계적으로 유의하게 낮았으며 ( $p = 0.000$ ), 병기 비교에서도 DAX-1 음성인 경우에 비해 상대적으로 낮은 병기의 환자수가 더 많았다 ( $p = 0.013$ ) (Table 3).

연구대상 수가 적어서 통계적으로 유의성을 갖지는 않지만, 재발율에서도 DAX-1이 양성인 경우(3.3%) 가 DAX-1 음성인 경우(13.7%) 에 비해 낮았다 (Table 3).

## 고 찰

DAX-1은 orphan nuclear receptor 로 부신 (adrenal gland), gonads, ventromedial hypothalamus (VMH), pituitary gonadotropic cells 등에서 정상적으로 발현된다. 세포질 (cytoplasm) 과 핵 (nucleus) 사이를 이동 (shuttle) 하면서 다양한 방법으로 여러 가지 스테로이드 호르몬 수용체의 기능을 조절함으로써, 부신 및 hypothalamic pituitarygonadal axis 의 발생과 그 기능에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 DAX-1 유전자가 돌연변이로 그 기능을 잃을 때 X-linked disorder인 adrenal hypoplasia congenita (AHC) 를 유발해 adrenal insufficiency 와 hypogonadotropic hypogonadism 에 의한 이차성징 실패 (failure to undergo puberty) 를 일으킨다는 보고에서 DAX-1기능의 중요성을 알 수 있다. (12,15-22)

이러한 DAX-1이 정상 유방조직에서는 발현되지 않으나, 일부 유방암 조직에서 발현되면서, 유방암조직에서 발현될 수 있는 스테로이드 호르몬 수용체에 영향을 미쳐 유방암에 대한 호르몬 치료의 성적 및 궁극적으로 예후에 영향을 미치지 않을까 하는 의문이 제기되고 있다. (1) 유방암 조직에서 발현될 수 있는 스테로이드 호르몬 수용체를 억제하는 작용기전을 보면, Holter 등 (12)은 DAX-1이 세포

질내에서 androgen에 의해 활성화된 AR에 결합하여 AR 자체의 N-, C-terminal activation domains 간의 interaction을 방해함으로써 AR의 ligand-dependent transcriptional activation을 억제 (Nontranscriptional inhibition)하고 핵내에서 활성화된 AR의 coactivator와 competition하거나 다른 corepressors 의 동원 (recruitment) 함으로써 억제 (Transcriptional inhibition) 한다고 주장하였다. 또한 DAX-1은 활성화된 ER의 coactivator-binding surface를 direct occupation 하거나 다른 corepressors 를 동원 (recruitment) 함으로써 억제한다고 알려져 있다. AgoulNIK 등 (14)은 DAX-1이 PrR의 hormone binding domain interactions를 방해함으로써 PrR 작용을 억제한다고 하였다.

본 연구에서는 DAX-1과 AR, PrR, ER 과의 관계를 각각 나누어 조사해 보았다. 먼저 유방암 세포에서 AR의 발현 정도는 다양하게 보고되고 있는데 많게는 80% 까지 발현하는 것으로 보고되기도 한다. (1,9,10) 유방암 세포내에서 AR은 안드로겐과 결합하여 에스트로겐에 의해 유방암 세포가 성장 촉진되는 것을 막음으로써 항에스트로겐 작용을 하며, AR(+) 환자가 AR(-) 환자에 비해 호르몬요법에 더 잘 반응하는 것으로 알려져, AR 양성인 환자가 AR 음성인 환자에 비해 더 좋은 예후를 보이고 있다. (18) 그런데

**Table 2.** Correlation between DAX-1 expression and clinicopathologic data in 85 Androgen Receptor-positive Breast cancers.

Prognostic factor	Case No.	DAX-1 negative	DAX-1 positive	p-value
Age	85	52.52 $\pm$ 13.98	47.23 $\pm$ 9.07	0.038*
Menopause	85			
premenopause	47	28(51.9%)	19(61.3%)	
postmenopause	38	26(48.1%)	12(38.7%)	0.400†
Tumor size	85			
$\leq 2$ cm	37	22(40.7%)	15(48.4%)	
$> 2$ cm	48	32(59.3%)	16(51.6%)	0.494†
L/N metastasis	85			
(-)	41	22(40.7%)	19(61.3%)	
(+)	44	32(59.3%)	12(38.7%)	0.068†
TNM Stage	85			
I	24	12(22.2%)	12(38.7%)	
II	43	30(55.6%)	3(41.9%)	
III, IV	18	12(22.2%)	6(19.4%)	0.266†
Recurrence	85			
(-)	78	49(90.7%)	29(93.5%)	
(+)	7	5(9.3%)	2(6.5%)	1.000†

\* independent student t-test

†  $\chi^2$ -test

‡ likelihood ratio test

DAX-1은 이러한 AR를 세포내에서 불활성화시켜 agonist induced activity 및 antagonist induced activity 모두를 방해하는 것으로 알려져 있다. 이로서 AR이 양성인 환자에서 DAX-1이 발현된다면 항에스트로겐 작용을 막을 뿐 아니라 DAX-1이 발현되지 않은 환자에 비해 호르몬 치료가 덜 효과적이어서 예후도 더 나쁠 수 있다. (1) 저자들의 연구에서는 AR 양성을 보이는 85명의 환자의 조직 중 3명 (3.5%) 에서 DAX-1 발현을 나타내었는데, DAX-1이 양성인 환자들의 평균 연령이 낮은 것 ( $p = 0.038$ ) 을 제외하면, DAX-1 발현 여부에 따른 폐경유무, 종양의 크기, 액와부 임파절 전이, 병기, 재발율과는 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ( $p = 0.400$ ,  $p = 0.494$ ,  $p = 0.068$ ,  $p = 0.266$ ,  $p = 1.000$ ) (Table 2). 그러나, DAX-1이 예후에 미치는 영향을 알아보기 위해서는 AR 양성을 보이면서 호르몬 치료를 받는 환자들을 DAX-1 발현군과 비발현군으로 나누어 장기간 추적 관찰 통한 생존율과 무병 생존율에서 차이를 확인할 필요가 있을 것으로 생각되어진다. 두번째로 DAX-1은 PrR을 억제하는데 antagonist dependent activity에는 영향을 미치지 않고, 단지 agonist-dependent activity만을 억제하는 알려져 있다. (2,14) 따라서 유방암 세포에 대한 프로게스테론의 성장 촉진 작용을 DAX-1이 억제함으로써 오히려 DAX-1이 유방암의 예후에 좋은 영향을 줄 수

도 있다. 저자들의 연구에서는 PrR 양성을 보이는 8명의 환자의 조직 중 30명 (37.0%) 이 DAX-1을 발현하였으며 DAX-1 발현 여부에 따라 나이, 폐경유무, 종양의 크기와는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ( $p = 0.252$ ,  $p = 0.298$ ,  $p = 0.096$ ) (Table 3). 그러나 DAX-1 양성인 경우에서 액와부 임파절 전이가 16.7% 로서 DAX-1 음성인 경우 (64.7%) 보다 통계적으로 유의하게 낮았으며 ( $p = 0.000$ ), 병기에서도 DAX-1 음성인 경우에 비해 상대적으로 낮은 병기의 환자수가 더 많았다 ( $p = 0.013$ ) (Table 3). 연구대상수가 적어서 통계적으로 유의성을 갖지는 않지만, 재발율에서도 DAX-1이 양성인 경우 (3.3%) 가 DAX-1 음성인 경우 (33.7%) 에 비해 낮았다. 물론 이러한 결과만으로 PrR이 양성인 환자에서 DAX-1 발현이 예후에 좋은 영향을 준다고 할 수 없지만 전반적으로 볼 때 DAX-1이 양성인 군에서 상대적으로 예후가 좋을 수 있는 환자가 많이 분포한다고 볼 수 있다. 최종적으로 예후에 영향을 미치는지 알아보기 위해선 PrR이 양성인 환자에서도 지금까지 밝혀진 다른 유방암 예후인자들과의 다변량 분석으로서 DAX-1 발현에 대한 영향을 장기간 추적 관찰을 통한 생존율과 무병 생존율 분석에서 차이를 확인할 필요가 있을 것으로 생각되어진다. 마지막으로 DAX-1은 에스트로겐 수용체의 종류에 따라 다른 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 에스트로겐 수용체는 그 종류에 따라 ER $\alpha$ 는 여성생식기관에서 대부분 발현되는 반면 ER $\beta$ 는 여성의 비생식기관과 남성 생식기관에서 대부분 발현된다. 이 두 수용체는 각기 다른 유전자를 조절하거나, 어떤 경우에 있어선 같은 유전자에서 서로 상반되는 작용을 하기도 하는 등 많은 부분에서 서로 상이한 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다. (1,2) 유방암 조직에서는 대부분 ER $\alpha$ 가 발현되며 이러한 ER $\alpha$ 를 차단하는 항여성호르몬치료 (tamoxifen) 가 현재 유방절제술 후 보조요법이나 전이성 유방암의 일차치료법으로 사용되고 있다. (1,6) 한편 ER $\beta$ 의 경우 유방의 병리학적 기전에서 그 기능은 잘 밝혀지지 않았으나 ER $\beta$ 의 발현이 유방암에서 감소하거나 그 수가 유지되는 것으로 보아 암발생기전에서 억제작용을 하는 것으로 추정되고 있다. (1,2,4,23-25) 그런데 DAX-1은 에스트로겐 수용체중에서 ER $\alpha$ 에는 영향을 미치지 않고 ER $\beta$ 의 coactivator-binding surface를 직접 결합하거나 additional corepressors 를 subsequent recruitment 함으로써 ER $\beta$ 를 방해하여 호르몬요법에 대한 실패를 야기한다. (1) 본 연구에서 에스트로겐 수용체는 ER $\alpha$  와 ER $\beta$ 로 나누어 조사하지 못해, DAX-1과 에스트로겐 수용체와의 관계에 대한 자료는 보이지 못했지만 DAX-1이 ER $\beta$ 를 억제하여 항에스트로겐 치료 및 예후에 나쁜 작용할 것으로 생각되며 이에 대한 연구가 계속되어

**Table 3.** Correlation between DAX-1 expression and clinicopathologic data in 81 Progesterone Receptor-positive Breast cancers.

Prognostic factor	Case No.	DAX-1 negative	DAX-1 positive	p-value
Age	81	50.92 $\pm$ 11.79	47.80 $\pm$ 11.72	0.252*
Menopause	81			
premenopause	48	28(54.9%)	20(66.7%)	0.298†
postmenopause	33	23(45.1%)	10(33.3%)	
Tumor size	81			
$\leq$ 2cm	31	6(31.4%)	15(50.0%)	0.096†
$>$ 2cm	50	35(68.6%)	15(50.0%)	
L/N metastasis	81			
(-)	43	18(35.3%)	25(83.3%)	0.000†
(+)	38	33(64.7%)	5(16.7%)	
TNM Stage	81			
I	22	9(17.6%)	13(43.3%)	0.013‡
II	40	26(51.0%)	14(46.7%)	
III, IV	19	16(31.4%)	3(10.0%)	0.247§
Recurrence	81			
(-)	73	44(86.3%)	29(96.7%)	
(+)	8	7(13.7%)	1(3.3%)	

\* independent student t-test

†  $\chi^2$ -test

‡ likelihood ratio test § Fisher's exact test

야 할 것이다.

## 결 론

유방암 환자에서 DAX-1은 발현되는 호르몬 수용체의 종류에 따라서 호르몬 치료 및 예후에 다르게 작용할 수 있을 것으로 생각되며, DAX-1이 발현되는 유방암의 경우 호르몬 치료의 실패를 보일 수 있으므로 호르몬 치료 전 유방암 조직에서 DAX-1의 발현여부를 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다. AR 양성을 보이는 유방암 환자들에서 DAX-1이 발현되는 경우 안드로겐의 항에스트로겐 작용을 막고 호르몬 치료에 부정적으로 작용하여 전체 예후에 나쁘게 작용할 수 있고, PR 양성을 보이는 유방암 환자들에서 DAX-1이 발현되는 경우 유방암 세포에 대한 프로그스테론의 성장 촉진 작용을 억제함으로써 예후에 좋게 작용할 것으로 생각된다. 그러나 이러한 결론을 내기 위해선 다른 예후 인자들의 조건이 같은 상태에서 장기간의 추적 조사에 의한 DAX-1 발현군과 비발현군간의 무병생존율과 생존율의 차이를 확인하는 것이 반드시 필요할 것으로 사료되며 저자들은 이러한 연구결과를 추후 발표할 예정이다.

## REFERENCES

- Conde I, Alfaro JM, Fraile B, Ruiz A, Paniagua R, Arenas MI. DAX-1 expression in human breast cancer : comparison with estrogen receptors ER- $\alpha$ , ER- $\beta$  and androgen receptor status. *Breast Cancer Res* 2004;6:140-8.
- Lazennec G, Bresson D, Lucas A, Chauveau C, Vignon F. ER- $\beta$  inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology* 2001;142:4120-30.
- Anderson E, Clarke RB, Howell A. Estrogen responsiveness and control of normal human breast proliferation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998;3:23-35.
- Palmieri C, Cheng GJ, Saji S, Zelada-Hedman M, Warri A, Weihua Z, et al. Estrogen Receptor- $\beta$  in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002;9:1-13.
- Burak WE Jr, Quinn AL, Farrar WB, Brueggemeier RW. Androgens influence estrogen-induced responses in human breast carcinoma cells through cytochrome P450 aromatase. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:57-64.
- McGuire WL. Endocrine therapy of breast cancer. *Annu Rev Med* 1975;26:353-63.
- MacGregor JI, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 1998;50:151-96.
- Shan L, Yang Q, Nakamura M, Nakamura Y, Mori I, Sakurai T, et al. Active allele loss of the androgen receptor gene contributes to loss of androgen receptor expression in female breast cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275:488-92.
- Brys M, Wojcik M, Romanowicz-Makowska H, Krajewska WM. Androgen receptor status in female breast cancer: RT-PCR and Western blot studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:85-90.
- Isola JJ. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol* 1993;170:31-5.
- Ikeda Y, Swain A, Weber TJ, Hentges KE, Zanaria E, Lalli E, et al. Steroidogenic factor 1 and DAX-1 colocalize in multiple cell lineages: potential links in endocrine development. *Mol Endocrinol* 1996;10:1261-72.
- Holter E, Kotaja N, Makela S, Strauss L, Kietz S, Janne OA, et al. Inhibition of Androgen Receptor(AR) Function by the Reproductive Orphan Nuclear Receptor DAX-1. *Mol Endocrinol* 2002;16:515-28.
- Zhang H, Thomsen JS, Johansson L, Gustafsson JA, treuter E. DAX-1 functions as an LXXLL-containing corepressor for activated estrogen receptors. *J Biol Chem* 2000;275:39855-9.
- Irina U, Agoulnik C, William C. Krause WE, Bingman III, Hassan T. Repressors of Androgen and Progesterone Receptor Action. *J Biol Chem* 2003;278:31136-48.
- John CA, Joshua J, Meeks J, Larry J, Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:17-25.
- Lalli E, Bardoni B, Zazopoulos E, Wurtz JM, Strom TM, Moras D, et al. A transcriptional silencing domain in DAX-1 whose mutation causes adrenal hypoplasia congenita. *Mol Endocrinol* 1997;11:1950-60.
- Bae DS, Schaefer ML, Partan BW, Muglia L. Characterization of the mouse DAX-1 gen reveals evolutionary conservation of a unique amino-terminal motif and widespread expression in mouse tissue. *Endocrinology* 1996;137:3921-7.
- Ikeda Y, Swain A, Weber TJ, Hentges KE, Zanaria E, Lalli E, et al. Steroidogenic factor 1 and DAX-1 colocalize in multiple cell lineages: potential links in endocrine development. *Mol Endocrinol* 1996;10:1261-72.
- Maidic G, Saunders PT. Differential patterns of expression of DAX-1 and steroidogenic factor-1(SF-1) in the fetal rat testis. *Endocrinology* 1996;137:3586-9.
- Swain A, Zanaria E, Hacker A, Lovell-Badge R, Camerino G. Mouse DAX-1 expression is consistent with a role in sex determination as well as in adrenal and hypothalamus function. *Nat Genet* 1996;12:404-9.
- Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D,

Meindl A, et al. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994;372:672-6.

**22** Reutens AT, Achermann JC, Ito M, Gu WX, Habiby RL, Donohoue PA, et al. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:504-11.

**23** Roger P, Sahla ME, Makela S, Gustafsson JA, Baldet P, Rochefort H. Decreased expression of estrogen receptor

beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001;61:2537-41.

**24** Jarvinen TA, Peltö-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** Speirs V, Kerin MJ. Prognostic significance of oestrogen receptor beta in breast cancer. *Br J Surg* 2000;87:405-9.

---