

침윤성 유방관암에서 E-cadherin의 생물학적 특성

이승근, 배정원, 김종한, 채양석, 조규란², 이재복, 손갈수, 구범환
고려대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실, ²진단방사선과학교실

Biologic Behavior of E-cadherin in Invasive Ductal Carcinoma of the Breast

Seung geun Lee, Jeoung Won Bae, Jong Han Kim, Yang Suk Chae¹, Kyu Ran Cho², Jae Bok Lee, Gil Soo Son, Bum Hwan Koo

Department of Surgery, ¹Pathology and ²Radiology Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : E-cadherin is a tumor suppressor adhesion molecule that has an anti-invasive role and it is often considered as a useful marker for differentiating the lobular types from the ductal types of breast cancer. Yet the biological functions of E-cadherin in the invasive ductal types of breast cancers are unclear.

Methods : The E-cadherin expression was assessed immunohistochemically in 84 case of surgically resected invasive ductal carcinoma. Only the membranous expression of E-cadherin was considered and its expression was categorized as positive (>95% stained) or negative (<95% stained). The relationship between the E-cadherin expression and tumor size, the lymph node status, the histologic grade, the ER and PR status, the HER2/neu and p53 expressions was studied by performing prospective aspect.

Results : We analyzed 84 invasive ductal carcinomas for the E-cadherin expressions. Variable degrees of E-cadherin expression were noted in 79 cases and the complete absence of its expression was noted in 5 cases (5.9%) which showed all HER2/neu positive and p53 negative. Positive expression of E-cadherin was noted in 66cases (78.5%). Significant associations were found between the E-cadherin expression and the tumor size and the estrogen receptor status. The expression of E-cadherin was not found to be related to the lymph node status, histologic grade, the progesteron receptor status, the HER2/neu and p53 expressions.

Conclusion: We confirmed that there was a strong correlation between the negative membrane expressions of E-cadherin and the T-stages and a negative estrogen receptor status. E-cadherin immunostaining appears to have a minimal prog-

책임저자: 배정원

136-075 서울 성북구 안암동 5가126-1

고려대학교 의과대학 외과학교실

TEL: 02-920-5305, Fax: 02-928-9231, E-mail: kujwbae@unitel.co.kr

접수일: 2006년 2월 3일, 게재승인일 2006년 4월 18일

본 연구내용은 2005년 대한외과학회 유방암추계학술대회에서 구연하였음

nostic value and it can be efficiently used for determining tumor progression of invasive ductal carcinomas of the breast.

(J Breast Cancer 2006;9: 105-109)

Key Words breast ductal carcinoma, E-cadherin, immunohistochemistry

중심단어 침윤성 유방암, E-cadherin, 면역조직화학 염색

서 론

유방암은 생물학적으로나 임상적으로 매우 다양한 양상을 보여 생물학적인 기능, 원격전이 양상과 예후에 관한 특징 등을 파악한 후 치료 계획을 수립하고 예후를 평가하는 것이 중요하다. 암종의 크기, 조직학적 분화도, 림프절 전이여부, 여성호르몬 수용체 상태, HER2/neu 및 p53 단백질상태 등이 예후인자로 잘 알려져 있으며, 이들 인자 이외에도 유방암은 이질성이 있으므로 정확한 예후를 예측하고자 여러 가지 생물학적인 인자들이 연구되고 있다.

E-cadherin (이하 E-cad)은 갈슘조절 세포면 당단백질로 세포 접합에 관여하는 16번 염색체 장원에 위치하며 정상 유방상피세포, 양성유방병변, 유방암 세포 등에 존재한다. E-cad는 세포질 내 카테닌과 액틴 세포골격 복합체를 형성하여 상피세포들이 서로 간에 접촉을 유지할 수 있게 하는 기본물질로서 종양억제인자로 작용한다. (1)

유방암에서 E-cad의 생물학적 가치와 예후에 대해서 다양하게 연구 중이며, E-cad는 종양의 침습을 감소시키고, (2) 종양의 종류에 따라서 예후인자로 작용하기도 한다. (3)

최근에는 E-cad가 유방암의 표현형 표지자로 유방관에서 발생하는 암과 유방소엽에서 발생하는 암을 구별하는 데 많

이 이용되고 있다. (4) 소엽에서 발생하는 유방암에서 E-cad의 생물학적 작용으로 종양 억제 유전자로 전이와 주변조직 침습에 관여한다고 보고 되고 있으나, (5, 6) 유방관암에서 역할은 아직 명확히 알려져 있지 않다. E-cad단백 표출이 다른 종류의 종양에서는 종양의 조직학적 분화도, 종양의 침습성 및 악성 변화등과 관계가 있다고 하나 이러한 결과는 유방 소엽암의 특성과는 차이가 있다. (7-9)

저자들은 침윤성 유방관암에서 면역조직화학적 염색으로 암세포 막에 E-cad 단백질 존재 상태와 기준에 알려진 임상 병리학적 예후 인자들과의 상관관계를 연구하여 E-cad의 생물학적 특성을 알아보고자 한다.

방 법

1)대상

2003년 1월부터 2004년 6월 까지 고려대학교 의료원 안암 병원에서 침윤성 유방관암으로 수술 받고, E-cad 검사를 시행한 환자 중 수술 후 추적 관찰된 84예를 대상으로 하였다. 수술 전 유도화학요법 및 방사선치료를 받은 예, 재발한 예 및 유방관암 이외의 다른 종류의 유방암은 연구 대상에서 제외하였다. 완발 종양의 크기, 림프절 전이, 조직학적 분화도, 호르몬 수용체 상태, HER2/neu, 및 p53의 발현 유무 등 등은 전향적으로 조사하였다.

2)면역조직화학 염색

파라핀 포매된 조직을 4 um 두께로 절박한 후, 60 °C에서 60분간 이후 37 °C에서 건조한 후 xylene으로 탈파라핀화시킨 후 알코올로 단계적으로 함수시킨다. 그 다음 endogenous peroxidase activity를 0.3% hydrogen peroxide/methanol 원충액으로 차단한 후에 0.01M citric

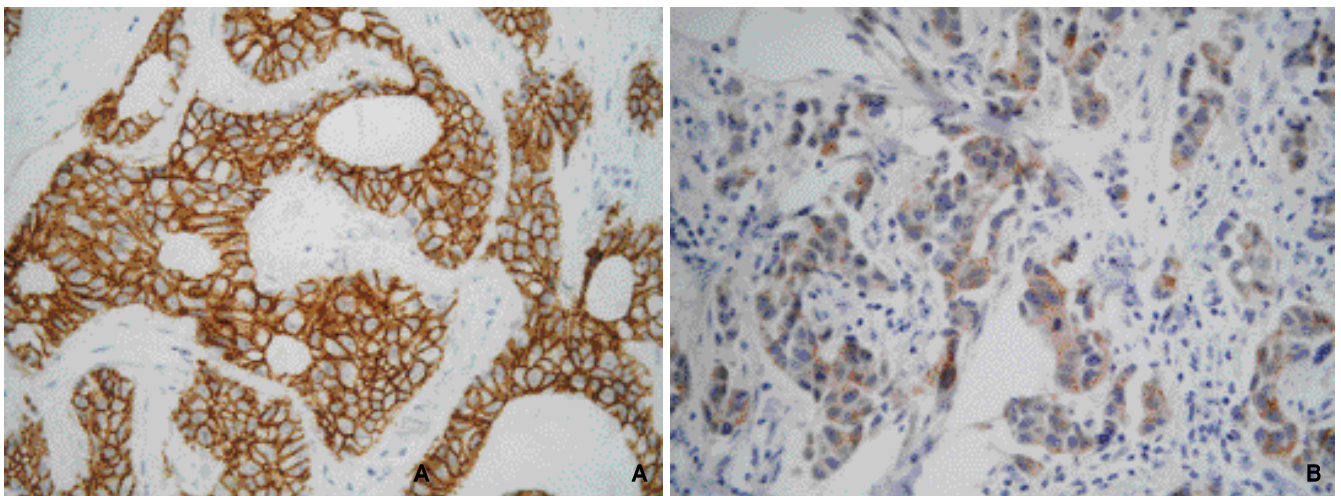


Fig 1. 침윤성 유방관암 조직의 E-cadherin 면역조직화학적 염색(x400). A는 전체암세포의 세포막에 균일하게 염색되어있는 양상을 보이며(양성발현), B는 암세포막에 거의 염색되지 않고(음성발현) 있다.

지만 침윤성 유방관암에서의 역할이나 예후에 미치는 영향은 아직까지 명확하지 않다.

침윤성 유방관암에서 E-cad 세포막 발현이 종양의 크기, 조직학적 분화도 등급, 관형성, 핵이형성, 세포분화활동성, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 상태, HER2/neu 과발현 등의 예후인자들과 상관관계가 없다는 보고도 있으나 (3,4) 종양의 분화도, 림프절 전이 여부, 에스트로겐 수용체 음성, 관형성 결핍 및 세포분화활동저하 등과 E-cad 발현 감소와 상관관계가 있다는 보고도 있다. (10-12)

종양의 크기가 증가할수록 E-cad 발현이 감소되어 서로 상관관계가 있다고 하나 (13), 종양의 크기와 상관관계가 없다는 보고도 있다. (3,10-12) 본 연구에서는 종양의 크기가 증가할수록 E-cad 발현이 감소되어 통계학적으로 유의하게 상관관계가 있었다.

Gamallo 등 (12)은 E-cad 발현 감소는 조직학적으로 나쁜 분화도와 관계가 있다고 하였으나, Lipponen 등 (3)은 파라핀포매조직을 이용하여 검사한 결과 조직학적 분화도와는 상관관계가 없다고 하였다. 또한 Brinck 등 (14)은 성장패턴과 관련 있다고 하였다. Siitonen 등 (11)은 E-cad 발현이 안 되면 침윤성 유방관암에서 침습성이 강하여 림프절 전이와 관련 있으며, 순수한 관상피내암부터 침윤성암을 거쳐 재발암에서 발현이 안되는 빈도가 점진적으로 증가하여 예후와도 관련 있다고 하였다. 본 연구에서는 파라핀 포매 조직을 이용한 E-cad 발현이 조직학적 분화도와 림프절 전이 유무와 유의한 관계가 없었다.

에스트로겐이 E-cad 발현을 조절하여 혈중 에스트로겐 농도가 감소하면 E-cad 발현이 감소되는 경향이 있다. 즉 에스트로겐 수용체 양성인 종양에서는 E-cad가 균일하게 발현되나 수용체 음성인 종양에서는 이형성으로 발현되는 경향이 있다. 침윤성 유방암에서 호르몬 수용체와 E-cad 발현과의 관계는 논란이 되고 있다. (10,11) 본 연구에서는 에스트로겐 수용체가 음성일수록 E-cad 발현이 감소하여 통계적으로 유의한 상관관계가 있었으나, 프로게스테론 수용체와는 상관관계가 없었다.

Gillett 등 (15)은 E-cad 발현 감소가 불량한 예후와 관련 있다고 하였으나, Parker 등 (16)은 예후와는 관련성이 적다고 하였으며, 다른 연구에서는 E-cad의 강한 발현이 불량한 예후와 관련 있다고 하였다. (17)

Bukholm 등 (18)은 유방암에서 E-cad가 하향조절에서 많이 발현되는 것은 E-cad locus에 가장 근접해있는 microsatellite 표지자에서 LOH (loss of heterozygosity)가 가장 많이 되어 발생되며 이는 침윤성 유방관암 보다도 침윤성 소엽암에서 의미 있게 발견된다고 하였다. 또한 p53과 HER2/neu 발현과도 상당히 밀접한 관계가 있어 p53이

E-cad 발현을 조절하는 데 중요한 역할을 하지만, E-cad 발현과 HER2/neu 과발현과는 상관관계가 없다고 하였다. 본 연구에서도 E-cad 발현과 p53 및 HER2/neu와는 상관관계가 없었으며, E-cad가 전혀 발현되지 않은 5예는 모두 HER2/neu가 과발현 되었으나 p53은 발현되지 않았다. Rakha 등 (9)은 침윤성 비소엽성 유방암에서 E-cad 발현이 안되거나 적게 발현되는 경우 종양의 크기가 크고, 세포분화도가 나쁘고, 호르몬 수용체 음성 등과 같이 이미 예후가 나쁜 인자들과 연관이 있고, 국소재발과 원격전이를 일으키는 위험성이 많으며, 무병생존율 및 전체생존율과 상관관계가 있어 예후가 나쁘다고 하였다. 비소엽성 유방암에서 행한 다른 연구들 중 일부에서 같은 결과를 보고하고 있다. (15,19,20)

Harigopal 등 (21)은 전이된 림프절에서 E-cad가 25%에서 과발현 되며 전이된 림프절에서 E-cad가 과발현 되면 생존율이 향상되나, 원발종양에서 E-cad가 과발현 되면 생존율이 저하된다고 하였다. 본 연구에서는 전이된 림프절에서 E-cad 검사는 하지 않아 결과를 얻을 수 없었다.

Elzagheid 등 (22)은 유방관암 157예를 장기추적 관찰한 결과에서 E-cad가 과발현되는 예에서 저발현 되는 예보다 장기생존율이 의미 있게 증가하였으며, 림프절전이 있는 군에서도 E-cad 과발현 되는 예에서 생존율이 향상되었다 한다. Asgeirsson 등 (23)은 유방암에서 E-cad 발현 상실은 무병생존율과 관계가 있으며, 특히 림프절전이가 없었던 예에서 무병생존율을 감소시킨다고 하였다. Kim 등 (24)은 E-cad 발현 소실여부와 생존기간 및 사망률과의 연관성이 없다고 하였다. 본 연구에서는 전향적인 조사로 추적관찰 기간이 짧아 무병생존율과 전체 생존율을 평가하기에 한계가 있었으며 지속적인 추적관찰이 요구된다.

결 론

2003년 1월부터 2004년 6월 까지 고려대학교 의료원 안암 병원에서 침윤성 유방관암으로 수술 받고, E-cad 검사를 시행한 환자 중 수술 후 추적 관찰된 84예를 대상으로 E-cad 발현 여부와 원발 종양의 크기, 림프절 전이, 조직학적 분화도, 호르몬 수용체 상태, HER2/neu, p53과의 연관성을 연구하였다. 그 결과로 E-cad 발현이 음성일수록 종양의 크기가 커지고, 에스트로겐 수용체 음성과 상관관계가 있어 예후 관여와 종양의 진행과정에 작용할 것으로 추측되며, 림프절 전이, 조직학적 등급, HER2/neu, p53등과는 연관성이 없어 정확한 예후인자로서 의의성은 없었다. 그러나 대상수가 적고 추적 기간이 짧아 무병 생존율과 전체 생존율과의 관계를 알 수 없어 향후 지속적인 연구와 추적 관찰이 필요하리라 사료된다.