

위 샘암종에서 cyclin E, p53, E-cadherin 및 β -catenin 발현의 의의

현용배 · 이미자 · 서재홍

조선대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2004년 2월 20일
게재승인 : 2004년 7월 20일

책임저자 : 서 재 홍
우 501-759 광주광역시 동구 서석동 375
조선대학교 의과대학 병리학교실
전화: 062-230-6340
Fax: 062-234-4584
E-mail: chsuh@chosun.ac.kr

*본 논문은 2001년도 조선대학교 학술연구
비의 지원을 받아 연구되었음.

Significance of Cyclin E, p53, E-cadherin, and β -Catenin Expressions in Gastric Adenocarcinomas

Long-Pei Xuan, Mi Ja Lee and Chae Hong Suh

Department of Pathology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Background : Gastric cancer is reported to be one of the leading causes of mortality in Korea. Our aim was to evaluate the clinicopathologic usefulness of cyclin E, p53, E-cadherin and β -catenin expressions in gastric adenocarcinomas. **Methods :** Immunohistochemical staining was performed on the 40 early gastric carcinoma (EGC) cases and 69 advanced gastric carcinoma (AGC) cases to examine the relationship with the clinicopathologic parameters. **Results :** Cyclin E and p53 expressions were significantly lower in the mucosal or submucosal invasion group compared with those in the muscle invasion and subserosal or serosal invasion groups. Cyclin E expression was significantly higher in the node-positive group compared with that in the node-negative group. The loss of β -catenin expression was significantly higher in the node-negative group. p53 expression was significantly higher in the intestinal type group than that in the diffuse type group. Loss of E-cadherin expression was significantly higher in the diffuse type group. Cyclin E expression correlates with p53 expression. **Conclusions :** The depth of invasion seems to correlate with cyclin E and p53 expressions. Lymph node metastasis may correlate with loss of β -catenin expression.

Key Words : Gastric Cancer-Cyclin E-E-cadherin- β -catenin-p53

한국인의 악성 종양 중 가장 흔한 종양으로 위 샘암종을 들 수 있다.¹ 현재까지 알려진 위 샘암종 환자의 예후와 관련된 병리조직학적 인자들은 암종의 진행도, 위 내에서의 위치, 암종의 경계면이 팽창성 또는 침윤성인지 여부, 암종의 크기, 조직학적 유형이 장형 또는 미만형인지 여부, 조직학적 분화도, 염증 반응의 동반 여부, 주변 림프절 전이 여부 등이다.² 이 중 가장 중요한 인자는 암종의 진행도로서 암종의 위벽 침윤 깊이이다.³

Cyclin E는 세포주기를 활성화시키는 인자로 G₁기에서 S기로 진행하는 데 필수적이며 DNA 합성의 주 조절자이다.⁴ 종양에서 cyclin E의 역할은 특히 위장관 종양에서 종양 발생과 침윤의 깊이 및 림프절 전이와 상관관계가 있다고 보고되었다.⁵

위암의 발생과정 중에는 다양한 암유전자와 암억제 유전자가 관여하는데, 그 중 p53 유전자의 이상은 특별한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁶ p53 단백질은 세포주기의 G₁-S기 조절에 관여함으로써 세포의 과도한 성장을 막을 뿐 아니라 손상된 DNA를 수복하거나 세포자멸사를 유발하는 핵내 인단백으로 알려져 있다. 그러나 변이형 p53 단백질은 복제 단계를 촉진시킴으로써 유

전자적 불안정을 초래하는 것으로 알려져 있고,⁷ p53 유전자의 돌연변이는 인체 악성종양에서 발견되는 가장 흔한 유전적 이상으로 보고되어 있다.⁶

E-cadherin 유전자는 16번 염색체에 위치한다. 이 유전자 산물인 E-cadherin 단백질은 분자량이 120 KD인 막성 당단백으로 칼슘 의존성 작용으로 세포간 접착에 관여하여 상피세포가 상피성 구조를 정상으로 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 이는 세포질내의 catenin과 연결되어 cadherin/catenin 복합체를 형성한다.^{8,9}

Catenin은 α -catenin, β -catenin, 그리고 γ -catenin으로 명명되는 세포질에 존재하는 단백질이다. 세포내에서의 기능은 세포내 골격인 actin 섬유, 세포내 막성단백질인 Na⁺/K⁺ adenosine triphosphatase와 E-cadherin 간의 상호 연결체 역할을 하여 E-cadherin의 정상적인 기능 유지에 필수적으로 작용한다.⁸ 상피세포로 분화하는 데 세포 간 부착분자에 의한 적절한 결합은 아주 중요하다.¹⁰ 세포 간의 부착 장애는 상피내 암종에서 침윤성 암종으로 진행되는 데에 관여한다. 즉 cadherin과 catenin의 발현이나 구조에 변화가 생기면 유착접합에 장애를 유발하고 비유착성

세포나 침윤성 세포로 변형된다.¹¹ E-cadherin 발현이 소실되면 종양의 분화도가 떨어지고 원격전이가 높아지는 것으로 보아 E-cadherin은 종양의 침윤이나 전이를 억제하는 역할을 하고 있음을 알 수 있다.¹²

본 연구에서는 조기위암 40예 그리고 진행성위암 69예를 대상으로 cyclin E, p53, E-cadherin 및 β -catenin에 대한 면역조직화학염색을 시행하여 발현양상을 관찰하고, 이들의 발현 또는 발현소실이 위샘암종의 예후와 관련된 병리조직학적 특징들과 어떤 상관관계가 있는지를 알아보려고 하였다.

재료와 방법

재료

1994년 3월부터 2000년 9월까지 병원에서 위절제술로 얻은 조직 중 파라핀 보관상태가 양호한 조기위암 40예, 진행성 위암 69예를 대상으로 하였다. 선정된 증례는 남자 66명, 여자 43명이었다. 발생 연령은 25세부터 77세까지로 평균 연령은 58세였

Table 1. Clinicopathologic parameters of the patients

	No. of cases	%
Age (years)		
≤29	1	0.9
30-39	7	6.4
40-49	15	13.8
50-59	37	33.9
60-69	33	30.3
≥70	16	14.7
Gender		
male	66	55.0
female	43	45.0
Histologic types		
intestinal	92	84.4
diffuse	17	15.6
Lymph node metastasis		
negative	48	44.0
positive	61	56.0
Depth of invasion		
mucosa or submucosa	40	36.7
proper muscle	17	15.6
subserosa or serosa	52	47.7

Table 2. Immunostaining result of cyclin E and p53 according to the depth of invasion

Depth of invasion	Cyclin E					p53				
	positivity	0	1+	2+	3+	positivity	0	1+	2+	3+
Mucosa or submucosa (n=40)	31 (77.5)	9	4	21	6	20 (50.0)	20	7	9	4
Muscle (n=17)	17 (100)	0	4	9	4	13 (76.5)	4	3	5	5
Subserosa or serosa (n=52)	51 (98.1)	1	14	26	11	38 (73.1)	14	16	12	10
p value	0.001*			0.012*		0.040*			0.162	

*Statistically significant by Chi-square test.

다(Table 1).

Lauren¹³의 분류법에 따르면 장형이 92예, 미만형이 17예였다. 48예(44.0%)는 림프절 전이가 없었으며, 61예(56.0%)는 림프절 전이가 있었다. 림프절 전이 유무를 보면, 점막층 혹은 점막하층까지 침윤된 40예 중 32예(80.0%)에서는 림프절 전이가 없었으며, 8예(20.0%)에서는 림프절 전이가 나타났다. 근층까지 침윤된 17예 중 9예(52.9%)는 림프절 전이가 없고 8예(47.1%)에서 림프절 전이가 있었으며, 장막하층 혹은 장막까지 침윤한 52예 중 8예(15.4%)에서만 전이가 없었고 44예(84.6%)에는 전이가 있었다.

광학현미경 검사

포매된 조직을 4 μ m 두께로 조직절편을 만들어 H-E 염색을 실시하였다. Lauren의 분류에 따라 종양의 조직학적 분류를 하였고 림프절전이 유무 및 종양의 침윤 깊이를 관찰하였다.

면역조직화학염색

포르말린에 고정된 후 제작된 파라핀 포매 조직을 4 μ m 두께로 박절하여 통상의 탈파라핀 및 함수과정을 거쳤다. 그리고 조직절편을 citrate 완충액에 담가 5분씩 3회 microwave로 처리하였다. 0.05 M Tris buffered solution (TBS) 완충용액으로 세척한 다음 3% 과산화수소로 10분간 처리하여 조직내 내인성 과산화 효소의 활성을 차단시켰다. 단백질과 비특이성 결합을 억제시키기 위하여 차단항체로 10분간 반응시킨 후 일차항체는 cyclin E (SC-481, 1:50, Santa Cruz Biotechnology, CA, USA), p53

Table 3. Immunostaining result of E-cadherin and β -catenin according to the depth of invasion

Depth of invasion	E-cadherin		β -catenin	
	negative	positive	negative	positive
Mucosa or submucosa (n=40)	4 (10.0)	36 (90.0)	13 (32.5)	27 (67.5)
Muscle (n=17)	1 (5.9)	16 (94.1)	4 (23.5)	13 (76.5)
Subserosa or serosa (n=52)	6 (11.5)	46 (88.5)	12 (23.1)	40 (76.9)
p value	0.798		0.570	

*Statistically significant by Chi-square test.

(DO7, 1:100, Dako, Glostrup, Denmark), E-cadherin (clone 34, 1:100, BD Transduction Laboratories, Lexington, USA), β -catenin (clone 14, 1:100, BD Transduction Laboratories) 을 사용하였으며, 37°C 에서 1시간 동안 반응시킨 후 TBS 완충 용액으로 3번 세척하였다. 이를 biotin과 결합된 이차항체(Dako) 에 10분간 반응시키고 TBS로 세척 후 streptavidin-biotin conjugate에 10분간 처리하였다. 그 다음 TBS로 세척한 후 AEC (3-amino-9-ethylcarbazole, Dako)를 반응시켰으며, Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 실시한 후 crystal mount (Biomed corp, CA, USA)로 봉입하여 관찰하였다.

결과 판정

cyclin E, p53, β -catenin은 종양세포의 핵에 적갈색으로 염색된 경우를 양성 반응으로 판정하였고, E-cadherin은 세포질내에 적갈색 과립으로 혹은 세포막을 따라 적갈색으로 염색되면 양성 반응으로 판정하였다. 각 증례는 광학현미경 200배 시야에서 종양세포의 수를 세고 이들 중 양성으로 판정된 세포 수를 세어, 10% 이하인 경우는 음성, 10% 이상 30% 미만을 1+로, 30% 이상 60% 미만을 2+로, 60% 이상을 3+로 판정하였다.

통계학적 분석

통계학적 처리는 마이크로소프트사의 엑셀 프로그램을 이용하여 χ^2 -test와 Fisher's exact test를 시행하였으며, 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

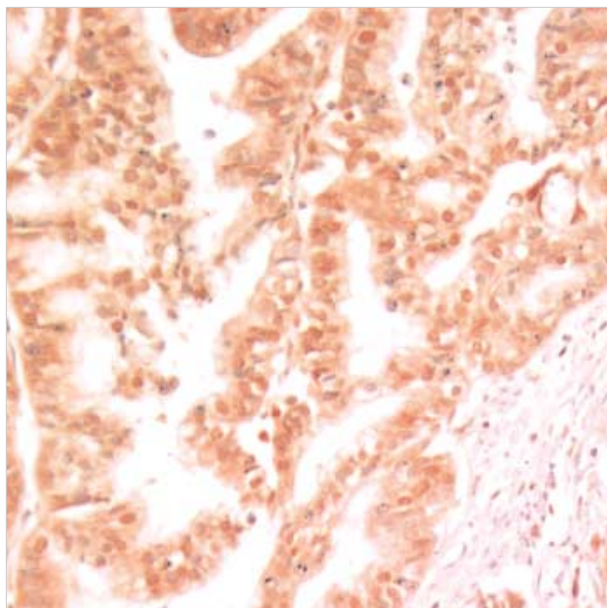


Fig. 1. Immunohistochemical staining for cyclin E shows strong nuclear reactivity in gastric adenocarcinoma.

결 과

종양세포 침윤 깊이에 따른 발현 (Table 2, 3)

Cyclin E 발현

점막층 또는 점막하층에 국한된 40예 중 31예(77.5%)에서 양성(Fig. 1)이었고 근층까지 침윤한 17예는 모두가 양성이었다. 장막하층 또는 장막으로 침윤한 52예 중 51예(98.1%)가 양성이었다. 근층, 장막하층 또는 장막까지 침윤한 경우가 점막층 또는 점막하층에 국한된 경우보다 높은 발현율을 보였으며, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.001$).

발현 강도에 따른 발현율은 침윤 깊이가 증가할수록 함께 증가하는 경향을 보였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다($p=0.012$).

p53 발현

점막층 및 점막하층에 국한된 40예 중 20예(50.0%)가 양성(Fig. 2)이었고, 근층까지 침윤한 17예 중 13예(76.5%)가 양성이었다. 장막하층 및 장막으로 침윤한 52예 중 38예(73.1%)가 양성이었다. 근층, 장막하층 또는 장막까지 침윤한 경우가 점막층 또는 점막하층에 국한된 경우보다 높은 발현율을 보였으며, 이는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.040$).

발현 강도와 침윤 깊이 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.162$).

E-cadherin 발현

점막층 또는 점막하층에 국한된 40예 중 36예(90.0%)가 양성(Fig. 3)이었고 4예(10.0%)가 음성이었으며, 근층까지 침윤한

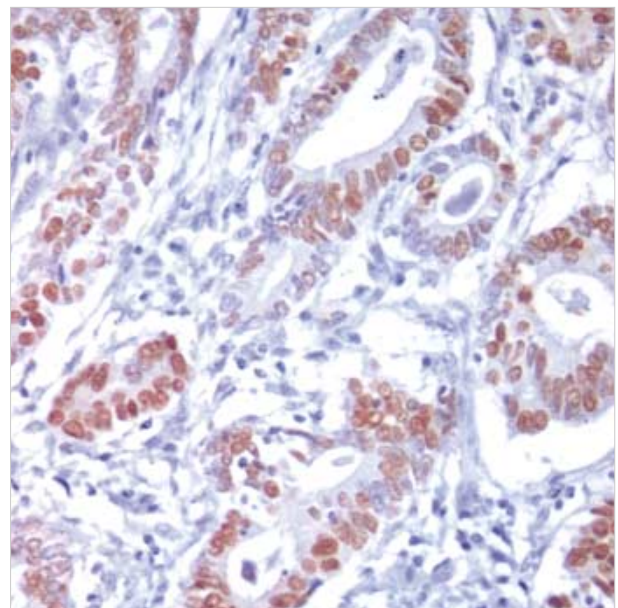


Fig. 2. Immunohistochemical staining for p53 shows strong nuclear reactivity in gastric adenocarcinoma.

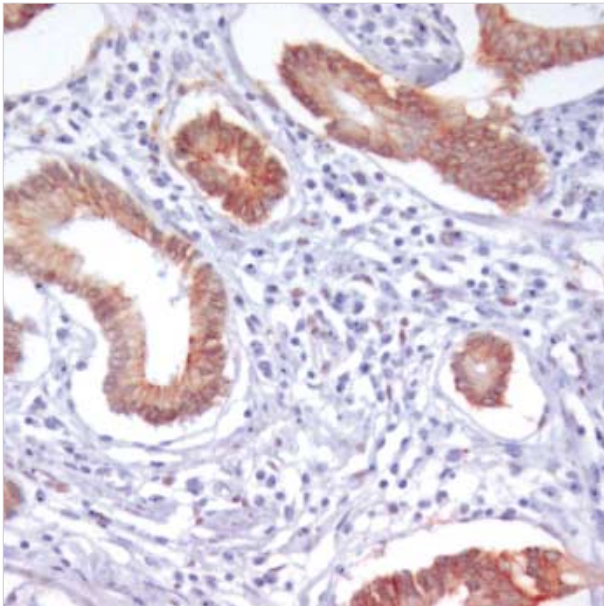


Fig. 3. Immunohistochemical staining for E-cadherin shows strong cytoplasmic reactivity in gastric adenocarcinoma.

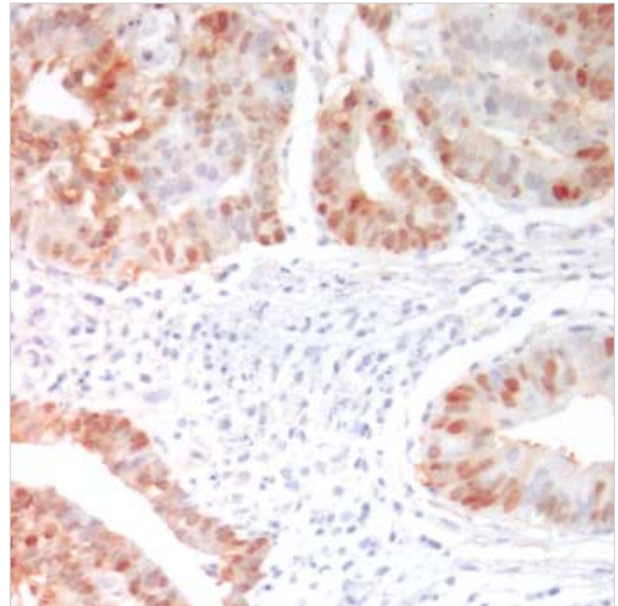


Fig. 4. Immunohistochemical staining for β -catenin shows strong nuclear reactivity in gastric adenocarcinoma.

Table 4. Immunostaining result of cyclin E and p53 according to the lymph node metastasis

Lymph node metastasis	Cyclin E					p53				
	positivity	0	1+	2+	3+	positivity	0	1+	2+	3+
Negative (n=48)	40 (83.3)	8	9	24	7	27 (56.3)	21	8	13	6
Positive (n=61)	59 (96.7)	2	13	32	14	44 (72.1)	17	18	13	13
p value	0.021*		0.096			0.127		0.146		

*Statistically significant by Chi-square test.

Table 5. Immunostaining result of E-cadherin and β -catenin according to the lymph node metastasis

Lymph node metastasis	E-cadherin		β -catenin	
	negative	positive	negative	positive
Negative (n=48)	6 (12.5)	42 (87.5)	19 (39.6)	29 (60.4)
Positive (n=61)	5 (8.2)	56 (91.8)	10 (16.4)	51 (83.6)
p value		0.531		0.012*

*Statistically significant by Chi-square test.

17예 중 1예(5.9%)가 음성이었다. 장막하층 또는 장막으로 침윤한 52예 중 6예(11.5%)가 음성이었다. 장막하층 또는 장막으로 침윤한 경우가 점막층 또는 점막하층과 근층에 국한된 경우보다 발현 감소가 컸으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.798$).

β -Catenin 발현

점막층 또는 점막하층에 국한된 40예 중 27예(67.5%)가 양성(Fig. 4)이었고 13예(32.5%)가 음성이었으며, 근층까지 침윤한 17예 중 4예(23.5%)는 음성이었다. 장막하층 또는 장막으로 침

윤한 52예 중 12예(23.1%)가 음성이었다. 점막층 또는 점막하층에 국한된 경우가 근층, 장막하층 또는 장막까지 침윤한 경우보다 발현 감소가 다소 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.570$).

림프절 전이 유무에 따른 발현 (Table 4, 5)

Cyclin E 발현

림프절 전이가 없는 48예 중 40예(83.3%)가 양성이고 림프절 전이가 있는 61예 중 59예(96.7%)가 양성이었다. 즉 림프절 전이가 있는 경우가 림프절 전이가 없는 경우보다 종양세포의 양성 발현율이 높았으며, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.021$). 그러나 림프절 전이 유무와 발현 강도에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.096$).

p53 발현

림프절 전이가 없는 48예 중 27예(56.3%)가 양성이고 림프절 전이가 있는 61예 중 44예(72.1%)가 양성이었다. 림프절 전이가 있는 경우가 림프절 전이가 없는 경우보다 종양세포의 양성

Table 6. Immunostaining result of cyclin E and p53 according to the Lauren's classification

Lauren's classification	Cyclin E					p53				
	positivity	0	1+	2+	3+	positivity	0	1+	2+	3+
Intestinal (n=92)	84 (91.3)	8	18	47	19	64 (69.6)	28	23	23	18
Diffuse (n=17)	15 (88.2)	2	4	9	2	7 (41.2)	10	3	3	1
p value	0.654		0.836			0.048*		0.138		

*Statistically significant by Chi-square test.

Table 7. Immunostaining result of E-cadherin and β -catenin according to the Lauren's classification

Lauren's classification	E-cadherin		β -catenin	
	negative	positive	negative	positive
Intestinal (n=92)	5 (5.4)	87 (94.6)	24 (26.1)	68 (73.9)
Diffuse (n=17)	6 (35.3)	11 (64.7)	5 (29.4)	12 (70.6)
p value		0.002*		0.771

*Statistically significant by Chi-square test.

발현율이 높았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었으며($p=0.127$) 림프절 전이 유무와 발현 강도사이에도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.146$).

E-cadherin 발현

림프절 전이가 없는 48예 중 6예(12.5%)가, 림프절 전이가 있는 61예 중 5예(8.2%)가 음성이었다. 림프절 전이가 없는 경우가 림프절 전이가 있는 경우보다 발현 감소가 다소 컸으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.531$).

β -Catenin 발현

림프절 전이가 없는 48예 중 19예(39.6%)가, 림프절 전이가 있는 61예 중 10예(16.4%)가 음성이었다. 즉 림프절 전이가 없는 경우가 림프절 전이가 있는 경우보다 발현 감소가 컸으며, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.012$).

Lauren의 분류에 따른 발현 (Table 6-8)

Cyclin E 발현

위샘암종의 조직학적 분류 중 장형의 경우 92예 중 84예(91.3%)가 양성되었고, 미만형의 경우 17예 중 15예(88.2%)가 양성이었다. 장형의 경우가 미만형의 경우보다 중양세포의 양성 발현율이 약간 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.654$). 발현 강도는 중양의 조직학적 분화와 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.836$). 진행성 위암 중 장형은 61예로 이 중 60예(98.4%)가 양성되었고 조기위암은 31예 중 24예(77.4%)가 양성이었다. 장형의 경우 진행성 위암이 조기위암에서보다 중양세포의 cyclin E 양성 발현율이 통계학적으로 유의하게 높았다($p=0.002$).

Table 8. Immunostaining result of cyclin E, p53, E-cadherin and β -catenin according to the tumor stage of intestinal type gastric adenocarcinoma

Tumor stage	Positive		Negative	
	Cyclin E	p53	E-cadherin	β -catenin
AGC (n=61)	60 (98.4)	47 (77.0)	3 (4.9)	15 (24.6)
EGC (n=31)	24 (77.4)	17 (54.8)	2 (6.5)	9 (29.0)
p value	0.002*	0.034*	0.550	0.802

*Statistically significant by Chi-square test. AGC, Advanced gastric carcinoma; EGC, Early gastric carcinoma.

p53 발현

p53은 장형에서 92예 중 64예(69.6%)가 양성되었고 미만형은 17예 중 7예(41.2%)가 양성이었다. 장형이 미만형의 경우보다 중양세포의 양성 발현율이 높았으며, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.048$). 발현 강도는 장형이 미만형의 경우보다 약간 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.138$). 진행성 위암 중 장형은 61예 중 47예(77.0%)가 양성되었고 장형 조기위암은 31예 중 17예(54.8%)가 양성으로, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.034$).

E-cadherin 발현

장형의 경우 92예 중 5예(5.4%)에서 음성이었고 미만형의 경우 17예 중 6예(35.3%)에서 음성이었다. 미만형이 장형에 비하여 발현감소가 높았으며, 통계학적으로 유의하였다($p=0.002$).

진행성 위암 중 장형은 61예 중 3예(4.9%)가 음성이었고 조기위암은 31예 중 2예(6.5%)가 음성이었다. 장형에서는 조기위암에서 진행성위암의 경우보다 발현 감소가 약간 컸으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.550$).

β -Catenin 발현

장형에서는 92예 중 5예(5.4%)가 음성이었고 미만형은 17예 중 6예(35.3%)가 음성이었다. 미만형이 장형의 경우보다 발현 감소가 큰 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.771$). 진행성 위암에서 장형은 61예 중 15예(24.6%)가 음성이었고 조기위암은 31예 중 9예(29.0%)가 음성이었다. 조기위암에서 진행성 위암보다 발현 감소가 약간 컸으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.802$).

Table 9. Relation of cyclin E, E-cadherin, β -catenin, and p53 positivity in gastric adenocarcinoma

		E-cadherin		β -catenin		p53	
		negative	positive	negative	positive	negative	positive
Cyclin E	negative	3	7	3	7	7	3
	positive	8	91	26	73	31	68
p value		0.062		0.724		0.031*	
E-cadherin	negative			5	6	5	6
	positive			24	74	33	65
p value				0.158		0.510	
β -catenin	negative					8	21
	positive					30	50
p value						0.464	

*Statistically significant by Chi-square test.

Cyclin E, p53, E-cadherin 및 β -Catenin 발현 사이의 상관관계 (Table 9)

Cyclin E 발현과 p53 발현 사이에 상관관계가 관찰되었다. Cyclin E 음성인 10예 중 7예(70%)가 p53에 음성이었고 cyclin E 양성인 99예 중 68예 (68.7%)가 p53에 양성을 보였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다($p=0.031$). 그 외 발현 사이에 유의 있는 관계는 관찰되지 않았다.

고 찰

최근 종양의 형성 및 성장의 기전을 세포의 비정상적인 성장에서 찾고자 하는 노력이 활발하다. 정상적인 세포에서는 세포가 내적 및 외적 자극에 의해 증식할 때 각 주기의 단계마다 특정 세포주기 조절인자가 관여한다. 이때 cyclin과 결합하는 cyclin dependent kinase (CDK)의 활성화에 의해 영향을 받는다. cyclin E와 CDK2의 복합체는 G₁기에서 S기로 진행하는 데 필수적이며, cyclin E의 발현은 세포 증식과 상관 관계가 있다.⁴ Ohtsubo 등¹⁴은 Rb 유전자에 결손이 있는 유방암 세포주에 cyclin E의 항체를 주입하여 종양세포의 증식이 억제된다는 사실을 관찰하고 cyclin E 과발현이 종양발생에 관여하는 것으로 보고하였다. Quade 등¹⁵은 조기 자궁경부암에서 cyclin E의 발현 정도는 정상 자궁경부상피에 비해 상피내 종양과 침윤성 암종에서 높다고 하였다. Yasui 등⁵은 대장 샘종 49%, 대장 샘암종 59%에서 cyclin E의 발현이 관찰되었으며, 침윤이 깊고 림프절에 전이한 종양에서 높은 발현을 보였다고 하였다. 또 Furihata 등¹⁶은 cyclin E의 발현이 신장 이행세포암의 30%에서 보이고 등급이 높은 종양에서 cyclin E와 p53 발현 사이에 상관관계를 보였다고 하였다. Sakaguchi 등¹⁷도 cyclin E 발현은 위 샘암종에서 침윤이 깊고 림프절 전이가 있는 경우, 그리고 높은 병기와 관련이 있으며 p53 발현과 상관관계를 보였다고 하였다.

본 연구에서 위암종의 cyclin E 발현은 근층, 장막하 또는 장

막까지 침윤한 경우가 점막 또는 점막하층에 국한된 경우보다 발현율이 높았고 종양의 침윤 정도에 따라 발현 강도도 높았다. 림프절 전이가 있는 경우가 없는 경우보다 발현율이 높았다. 또한 Lauren의 조직학적 분류에 따른 장형에서는 조기위암보다 진행성 위암에서 높은 발현율을 보였고, p53 발현과 상관관계를 보였다. 이는 Sakaguchi 등¹⁷ 및 Yasui 등⁵의 연구 보고와 일치하는 결과로서, cyclin E 발현은 종양의 침윤 정도와 림프절 전이에 연관되어 위 샘암종의 진행과 밀접한 관계가 있는 것으로 보인다.

p53 단백질은 세포주기 G₁기에서 S기로 넘어가는 세포의 수를 조절함으로써 세포성장을 중지시킨다. 그러나 p53 돌연변이형은 자연형과 결합하여 정상기능이 비활성화되어 세포의 이상증식을 일으키며, 다른 종양 유전자의 활성을 유발할 수 있다고 하였다.⁷ p53 유전자의 돌연변이는 인체의 종양에서 발견되는 가장 흔한 유전자적 이상이며, 특히 유방암의 경우 p53 발현 여부는 예후불량을 예시하는 여러 가지 임상적 및 병리조직학적 표지들과 밀접한 연관성을 보이기 때문에 치료방침을 결정하는 데 유용하게 이용할 수 있다고 하였다.¹⁸ 또한 p53 발현은 위암종에서 림프절 전이와 연관되어 위암의 진행과 관련이 있으며,¹⁹ Vollmers 등²⁰은 p53 발현이 미만형보다 장형의 위암종과 상관관계를 가진다고 하였다. 또한 Victorzon 등²¹은 p53 발현이 위암종의 병기, 다른 장기로의 전이 여부 및 장형 형태와 관련이 있으나, 림프절 전이와는 상관관계가 없다고 보고하였다.

본 연구에서는 p53 발현이 림프절 전이와 상관관계가 없었다. 그러나 근층, 장막하층 또는 장막까지 침윤한 진행성 암종에서 점막 또는 점막하층에 국한된 경우보다 높은 발현율을 보였고, Lauren의 조직학적 분류에 따른 장형에서 미만형의 경우보다 종양세포의 양성율이 높았다. 이는 Victorzon 등²¹의 연구와 유사한 결과로서, p53이 위 샘암종에서 종양의 진행 정도 및 조직학적 분화에 관여한다는 점을 말해주는 것이다.

암종의 침윤과 전이는 세포간 또는 세포와 기질의 상호작용에 의하여 발생한다.²² Cadherin은 기본 구조와 분자적 특성에 따라 E-cadherin, N-cadherin, P-cadherin, M-cadherin, R-cadherin 등으로 분류되는데, E-cadherin은 두경부종양,²² 식도암,²³ 대장

암,²⁴ 방광암²⁵ 등에서 분화가 나뉠수록 발현이 감소된다고 하였다. 그러나 Kinsella 등²⁶은 대장암에서 E-cadherin은 종양의 분화나 Dukes 병기와는 상관관계가 없으며 종양의 전이를 예측할 수 있는 인자로서의 가치도 없다고 하였고, Shimoyama 등⁹도 E-cadherin은 상피내 암종에서부터 전이암종까지 거의 모든 예에서 세포막을 따라 염색되어 종양의 전이나 침윤 정도와는 상관관계가 없이 예후인자로서의 역할을 하지 못한다고 추측하였다. 그러나 Mayer 등²⁷은 E-cadherin 발현의 감소는 장막 침범이나 종양의 침윤과 밀접한 관계가 있다고 보고하였다. 또한 분화가 나쁜 위 샘암종에서는 E-cadherin의 발현이 감소되어 위암종의 전이 및 예후 평가에 도움이 된다고 하였다. Shino 등²⁸도 위암종에서 E-cadherin 발현의 감소는 역분화, 종양의 침윤성 성장, 원격전이, 그리고 낮은 생존율과 관계가 깊다고 하였다.

본 연구에서 E-cadherin 발현은 Lauren의 조직학적 분류에 따른 미만형에서 장형의 경우보다 발현율이 감소되어 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 그러나 종양의 침윤 깊이 및 림프절 전이 유무와는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 본 연구에서 E-cadherin의 발현의 감소가 위샘암종의 조직학적 분류나 분화와 관계가 있다는 점은 Shino 등²⁸ 및 Mayer 등²⁷의 연구 결과와 유사하였으나, E-cadherin 발현의 감소가 종양의 침윤깊이나 림프절 전이와는 유의한 차이가 없어 Shino 등²⁸과 Mayer 등²⁷의 연구 결과와는 다르고 Kinsella 등²⁶과 Shimoyama 등⁷의 연구결과와는 일치하였다. 즉 E-cadherin은 종양의 조직학적 분류와 연관되지만 환자의 예후 판정과는 큰 상관관계가 없는 것으로 생각된다.

상피세포의 분화는 세포간의 부착분자에 의한 적절한 결합이 아주 중요하며, 세포간 부착 장애는 상피내 암종에서 침윤성 암종으로 진행되는 데 관여한다.¹¹ 즉 cadherin과 catenin의 발현이나 구조에 변화가 생기면 유착접합에 장애를 유발하고 비유착성 세포나 침윤성 세포로 변환된다. Catenin은 E-cadherin의 기능에 필수적이다. 이의 발현이나 구조에 이상이 생기면 유착접합이 해체되어 침윤성이 강해지는 결과를 초래하게 된다. 비록 E-cadherin의 발현 정도나 구조가 정상적이라 하더라도 이의 작용에 필수적인 catenin의 발현이나 구조에 이상이 발생한다면 같은 결과를 초래하게 된다.²⁹ β -catenin이 핵내로 전위를 하게 되면 *c-myc*, *c-jun*, *fra-1*, urokinase-type plasminogen activator receptor 및 cyclin D1을 포함한 여러 표적 유전자의 전사를 활성화시키는 데, 이는 β -catenin의 돌연변이, APC gene의 결실과 Wnt 통로의 활성화 등에 의하여 초래된다.³⁰

본 연구에서 β -catenin 발현 감소는 림프절 전이가 없는 경우가 있는 경우보다 높았으나, 종양의 침윤 깊이 및 조직학적 분류와는 유의한 차이가 없었다. 그러므로 β -catenin 발현은 종양의 진행 정도와 관련이 있을 것으로 판단된다.

이러한 결과로 미루어 볼 때 cyclin E, p53 및 β -catenin은 종양의 진행 정도와 연관이 있는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Ministry of Health and Social Affairs, Republic of Korea. One year's report of the cancer registry programme in the Republic of Korea, Jan 1. 1991 to Dec. 31, 1999. Seoul: Government Printing Office, 2001.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Philadelphia: Mosby, 2004; 671-2.
3. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Evaluation of the New International Union Against Cancer TNM staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1796-800.
4. Sauer K, Lehner CF. The role of cyclin E in the regulation of entry into S phase. *Prog Cell Cycle Res* 1995; 1: 125-39.
5. Yasui W, Akama Y, Kuniyasu H, *et al.* Expression of cyclin E in human gastric adenomas and adenocarcinomas: correlation with proliferative activity and p53 status. *J Exp Ther Oncol* 1996; 1: 88-94.
6. Nagafuchi A, Takeichi M, Tsukita S. The 102 Kd cadherin-associated protein: similarity to vinculin and posttranscriptional regulation of expression. *Cell* 1991; 65: 849-57.
7. Bringuier PP, Umbas R, Schaafsma HE, Karthaus HF, Debruyne FM, Schalken JA. Decreased E-cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumors. *Cancer Res* 1993; 53: 3241-5.
8. Takeichi M. Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J Cell Biol* 1977; 75: 464-74.
9. Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S, *et al.* Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissue and carcinomas. *Cancer Res* 1989; 49: 2128-33.
10. Birchmeier W, Weidner KM, Hulsken J, Behrens J. Molecular mechanisms leading to cell junction (cadherin) deficiency in invasive carcinoma. *Semin Cancer Biol* 1993; 4: 231-9.
11. Kim JH, Takahashi T, Chiba I, *et al.* Occurrence of p53 gene abnormalities in gastric carcinoma tumor and cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 938-43.
12. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-6.
13. Lauren P. Histogenesis of intestinal and diffuse type of gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 180: 160-4.
14. Ohtsubo M, Theodoras AM, Schumacher J, Roberts JM, Pagano M. Human cyclin E, a nuclear protein essential for the G1-to-S phase transition. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2612-24.
15. Quade BJ, Park JJ, Crum CP, Sun D, Dutta A. In vivo cyclin E expression as a marker for early cervical neoplasia. *Mod Pathol* 1998; 11: 1238-46.
16. Furihata M, Ohtsuki Y, Sonobe H, *et al.* Prognostic significance of cyclin E and p53 protein overexpression in carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Br J Cancer* 1998; 77: 783-8.

17. Sakaguchi T, Watanabe A, Sawada H, *et al.* Prognostic value of cyclin E and p53 expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1238-43.
18. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-53.
19. Monig SP, Eidt S, Zirbes TK, Stippel D, Baldus SE, Pichlmaier H. p53 expression in gastric cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2463-7.
20. Vollmers HP, Dammrich J, Hensel F, *et al.* Differential expression of apoptosis receptors on diffuse and intestinal type stomach carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 433-40.
21. Victorzon M, Nordling S, Haglund C, Lundin J, Roberts PJ. Expression of p53 protein as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 215-20.
22. Shiozaki H, Tahara H, Oka H, *et al.* Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991; 139: 17-23.
23. Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M, *et al.* E-cadherin and alpha-catenin expression in human esophageal cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 291-6.
24. Van Aken J, Cuvelier CA, De Wever N, Roels J, Gao J, Mareel MM. Immunohistochemical analysis of E-cadherin expression in human colorectal tumors. *Pathol Res Pract* 1993; 189: 975-8.
25. Shimazui T, Schalken JA, Girolodi LA, *et al.* Prognostic value of cadherin-associated molecules (α -, β - and γ -catenin and p120^{cas}) in bladder tumors. *Cancer Res* 1996; 56: 4154-8.
26. Kinsella AR, Green B, Lepts GC, Hill CL, Bowie G, Taylor BA. The role of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin in large bowel tumor cell invasion and metastasis. *Br J Cancer* 1993; 67: 904-9.
27. Mayer B, Johnson JP, Leidl F, *et al.* E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993; 53: 1690-5.
28. Shino Y, Watanabe A, Yamada Y, *et al.* Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinomas. *Cancer* 1995; 76: 2193-201.
29. Oyama T, Kanai Y, Ochiai A, *et al.* A truncated beta-catenin disrupts the interaction between E-cadherin and alpha-catenin: A cause of loss of intercellular adhesiveness in human cancer cell lines. *Cancer Res* 1994; 54: 6282-7.
30. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, *et al.* The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5522-7.