

# 유방암종에서의 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실

김진아 · 김원일 · 심상인 · 강창석 · 이교영 · 김영신

## Expression of the nm23 and E-cadherin Proteins in Breast Carcinoma

Jeana Kim, Won Il Kim, Sang In Shim, Chang Suck Kang, Kyo Young Lee, and Young Shin Kim

Department of Clinical Pathology, Catholic University Medical College, Puchun 421-050, Korea

Expression of the nm23 and E-cadherin proteins has been studied in a number of tumors. Reduced expression of the nm23 and E-cadherin proteins seems to be associated with metastasis or disease progression in some tumors, including breast carcinoma. To assess the role of nm23 and E-cadherin in tumor differentiation and metastasis of breast carcinoma, immunohistochemical staining for the nm23 and E-cadherin proteins was performed in paraffin embedded tumor samples from 86 breast carcinomas. The results were as follows: 1) Expression of the nm23 protein in breast carcinoma was strong positive in 32 cases (37.2%), weak positive in 26 cases (30.2%), and negative in 28 cases (32.6%) of the cases. Expression of the nm23 protein in breast carcinoma decreased according to histological grade and lymph node metastasis, but was not statistically significant. 2) Expression of the E-cadherin protein in breast carcinoma was strong positive in 50 cases (58.1%), weak positive in 24 cases (27.9%), and negative in 12 cases (14%) of the cases. Expression of the E-cadherin protein in breast carcinoma decreased according to histological grade and lymph node metastasis, but was not statistically significant. 3) There was a statistically significant correlation between the expression of the nm23 protein and the E-cadherin protein in breast carcinoma ( $p < 0.05$ ). These results suggest that the expression of the nm23 and E-cadherin proteins is related to tumor differentiation, and may also be an useful prognostic factor in breast carcinoma. (Korean J Pathol 1998; 32: 29~34)

**Key Words:** nm23, E-cadherin, Breast carcinoma

### 서 론

유방암종은 우리나라 여성 암 중 세번째를 차지하고 있는 중요한 질환으로써, 최근 그 빈도가 증가하고 있다.<sup>1</sup> 유방암의 발생원인은 크게 유전학적, 호르몬, 그리고 환경 등의 복합적인 요인으로 알려져 있고, 종양 발생과 주변조직 침윤 그리고 전이에 관여하는 종양 유전자의 분자유전학적 연구들이 많이 진행되고 있다. 특히 종양의 전이는 악성 종양 환자의

중요한 예후인자로서 전이의 예견이나 임상적으로 파악되지 않은 전이 존재의 파악이 환자의 치료나 예후에 매우 중요하다.<sup>2</sup> 따라서 전이를 예측할 수 있는 요소들을 찾기 위해 많은 노력을 기울이고 있다.<sup>3</sup> 최근의 연구에 의하면 nm23 유전자와 E-cadherin adhesion molecule 등이 유방암의 진행과 전이 억제에 관여한다고 알려져 있다.<sup>4-7</sup>

nm23 유전자는 1988년 Steeg등<sup>4,5</sup>이 murine 1735 악성 흑색종 세포에서 처음 발견한 후, 종양의 전이 억제 유전자로 주목받기 시작하였다.<sup>8</sup> nm23 유전자는 17번 염색체의 장완에 위치하고 있고, 88%의 상동성을 갖고 있는 nm23-H1과 nm23-H2의 두가지가 있는데, 이들은 각각 사람의 nucleoside diphosphate kinase (NDPK) A와 B와 같은 것으로 밝혀졌다.<sup>9</sup> 인체의 암

접 수: 1997년 3월 10일, 게재승인: 1997년 10월 9일

주 소: 경기도 부천시 소사동 2, 우편번호 421-050

가톨릭의과대학 부속 성가병원 해부병리과, 김진아  
본 논문은 가톨릭중앙의료원 학술연구조성비로 이루어졌음.  
ISSN : 0379-1149

종에 대한 연구에서는 nm23 유전자의 역할이 상이하하여, nm23 유전자의 정확한 작용 및 전이 억제 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 그럼에도 불구하고, 난소암, 전립선암, 췌장암, 위암 등 많은 종류의 암에서 nm23 유전자의 이상이 보고되어 있으며 특히 유방암에서의 그 역할이 강조되고 있다.<sup>9-13</sup>

Cadherin은 척추동물에서 발견된 120 kD의 막성 당단백질로서, 칼슘이온-의존성의 동종친화성 상호작용으로 세포들을 연결시킴으로서 태생기의 발달과 성인의 조직 구조 유지에 주된 역할을 한다. 여러 종류의 cadherin분자들이 존재하는데,<sup>6,7</sup> 그중 E-cadherin은 거의 모든 상피세포들 사이에 작용하여 유착 접합부 (adherens junctions) 형성에 관여한다. 종양조직에서 세포간의 분리가 종양의 침윤과 전이에 일차적이며 필수적인 과정이므로 E-cadherin의 발현이 감소하는 경우에는 암종세포의 분화가 나빠지며 전이를 잘한다고 한다. 하지만 분화가 나쁜 종양에서도 발현되었다는 보고가 있어 E-cadherin이 종양의 세포간의 부착기능의 저해와 연관성이 있는 것으로 생각된다.<sup>14,15</sup> 간세포암, 방광암, 대장암 등을 포함한 많은 종류의 암에서 E-cadherin 단백질이 감소하며 유방암에서도 중요시 취급되고 있다.<sup>16,17</sup>

nm23 및 E-cadherin 단백질은 정상 조직에서 발현되며 종양 발생시에 그리고 분화가 나빠질수록 발현율이 감소하고 주위 조직으로의 침윤이 있거나 림프절이나 타장기로의 전이가 있는 경우에 발현율이 더욱 감소하거나 발현이 안되는 것으로 보아, 두 단백질은 종양의 발생과 진행 그리고 전이에 밀접한 관계가 있는 것으로 생각된다. 저자들은 유방암종조직에서 nm23과 E-cadherin단백질에 대한 면역조직화학적 염색방법을 이용하여 종양의 조직학적 분화도와 림프절 전이에 따른 두 단백질의 발현을 비교하고, 이들간의 상관관계를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

가톨릭 대학교 의과대학 부속 성모병원에서 1987년 4월 부터 1996년 5월까지 침윤성 유방암종으로 진단된 파라핀 포매 유방암 조직 86예를 연구대상으로 하였다. 이 중 64예는 근치적 절제술을 시행한 예였으며 그 중 병리조직학적으로 림프절 전이 여부를 판독 할 수 있었던 예가 56예 었다. 나머지 22예는 단순절제만 시행한 예로서 림프절 전이 여부를 판단할 수 없었다. 상피내암과의 비교를 위해 단순 절제로 상피내암으로 진단된 파라핀 포매 조직 5예를 이용하였고, 종양 주변의 정상 유방조직을 대조군으로 하였다.

## 2. 방 법

1) 유방암종 조직의 유형분류: 육안적으로 종양의 크기를 측정하였고, 종양의 크기가 2 cm이하인 예를 T1, 2 cm에서 5 cm사이인 예를 T2, 그리고 5 cm이상인 예를 T3으로 분류하였다. 종양의 조직학적 분화도는 선 형성 양상, 핵의 다형성 및 유사분열수 등을 고려하여 분화가 좋은형 (well differentiated type)은 I등급, 중등도의 분화형 (moderately differentiated type)은 II등급 그리고 분화가 나쁜형 (poorly differentiated type)은 III등급으로 분류하였다. 림프절 전이 여부가 판독 가능 했던 56예 중 림프절 전이가 없었던 예를 N0, 1~3개의 림프절에 전이한 예를 N1, 4개 이상의 림프절에 전이한 예를 N2로 하였다.

2) nm23 과 E-cadherin 단백질에 대한 면역조직화학 염색: 총 86예의 파라핀 포매조직으로부터 5 µm 두께로 절편을 얻어 통상의 방법에 따라 탈파라핀 한 후 nm23-H1 (nm301) mouse 단클론항체 (Santa Cruz Biotech. Inc., U.S.A.)과 E-cadherin Ab-1 mouse 단클론항체 (Neomarkers, U.S.A.)를 항체 희석액 (Research genetics, U.S.A.)과 1:50으로 희석한 용액에 40°C에서 15분간 작용시켰다. Streptavidin HRP detection system (Research genetics, U.S.A.)을 이용하여 통상의 avidin-biotin complex (ABC)법에 따라 진행하였고 AEC (3-amino-9-ethylcarbazole, Zymed Lab. Inc., U.S.A.)로 발색시킨 후 Meyer's hematoxylin (Zymed lab. Inc., U.S.A.)으로 대조염색하였다.

3) nm23 및 E-cadherin 단백질의 양성 판단 기준: 면역조직화학 염색이 끝난 조직 표본 슬라이드를 광학 현미경하에서 관찰하여 양성 세포들의 염색 강도와 상대적인 염색정도 (relative abundance)에 기초한 반정량적인 평가를 이용하였다. 강도는 0 (주변의 기질과 동일한 염색강도)에서 3 (정상 상피조직과 동일한 염색강도)로 나누어 판독하였다. 상대적인 양은 양성세포의 수를 0 (<5%), 1 (5~25%), 2 (26~50%), 3 (51~75%), 4 (76~100%)로 나누어 판독하였다. 염색강도와 상대적인 양의 합을 구하여 합이 6에서 7인 경우에는 강양성(++)으로 판독하였으며, 5인 경우에는 약양성(+)으로, 그리고 0에서 4는 음성(-)으로 판독하였다.<sup>1,16</sup>

4) 통계학적 분석: 임상적 및 병리학적 예후인자들과 유방암 세포의 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현 빈도의 차이는 카이제곱검정 (Chi-Square test) 방법을 사용하였고, 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. 임상 및 병리학적 소견 (Table 1)

대상 환자들의 연령 분포는 29세부터 77세까지였고 평균연령은 47.1세였다. 병리조직학적 진단은 침

**Table 1.** Relationship between nm23 and E-cadherin proteins expression and clinicopathologic parameters in breast carcinoma(%)

	No.	nm23			p value	E-cadherin			p value
		-	+	++		-	+	++	
Total	86	28(32.6)	26(30.2)	32(37.2)		12(14.0)	24(27.9)	50(58.1)	
Age(year)	86								
< 45	36	10(27.8)	7(19.4)	19(52.8)	0.033	4(11.1)	9(25.0)	23(63.9)	NS
> 45	50	18(36.0)	19(38.0)	13(26.0)		8(16.0)	15(30.0)	27(54.0)	
Tumor size(cm)	64								
< 2 (T1)	19	5(26.3)	6(31.6)	8(42.1)	NS	0(0)	8(42.1)	11(57.9)	NS
2~5 (T2)	35	10(28.6)	1(31.4)	14(40.0)		5(14.3)	8(22.9)	22(62.9)	
> 5 (T3)	10	0(0)	5(50.0)	5(50.0)		0(0)	2(20.0)	8(80.0)	
Histologic grade	86								
I	13	3(23.0)	5(38.5)	5(38.5)	NS	3(23.1)	3(23.1)	7(53.8)	NS
II	64	19(29.7)	20(31.2)	25(39.1)		6( 9.4)	20(31.2)	38(59.4)	
III	9	6(66.7)	1(11.1)	2(22.2)		3(33.3)	38(59.4)	5(55.6)	
LN metastasis	56								
N0	15	3(20.0)	9(60.0)	3(20.0)	NS	0(0)	5(33.3)	10(66.7)	NS
N1	19	4(21.1)	5(26.3)	10(52.6)		0(0)	7(36.8)	12(63.2)	
N2	22	5(22.7)	6(27.3)	11(50.0)		3(13.6)	4(18.2)	15(68.2)	

-; negative, +; weak positive, ++; strong positive, NS; not significant, LN; lymph node

윤성 관암종이 80예로 대부분을 차지하였고, 침윤성 소엽암종이 3예, 수질성암종, 점액암종 그리고 염증성암종 등이 각각 1예이었다. 종양의 크기를 알 수 있었던 64예중 종양의 크기가 2 cm이하인 예 (T1)가 19예 (29.7%), 2 cm에서 5 cm사이인 예 (T2)가 35예 (54.7%), 그리고 5 cm이상인 예 (T3) 10예 (15.6%)였다. 림프절 전이 여부를 병리조직학적으로 판독 가능했던 56예 중 림프절 전이가 없었던 예 (N0)는 15예 (26.8%), 1~3개의 림프절에 전이한 예 (N1)가 19예 (33.9%), 4개 이상의 림프절에 전이한 예 (N2)가 22예 (39.3%)이었다. 병리조직학적 등급은 I등급이 13예 (15.1%), II등급은 64예 (74.4%), 그리고 III등급이 9예 (10.5%)이었다.

## 2. nm23 단백질 발현 (Table 1)

침윤성 유방암종에서 nm23 단백질의 발현빈도는 86예중 강양성 반응을 보인 예가 32예 (37.2%), 약양성 반응을 보인 예는 26예 (30.2%)였고, 음성 반응을 보인 예는 28예 (32.6%)였다. 발현 양상을 보면 세포질에 균등하게 염색되었으며 특히 핵 주위가 진하게 염색되었다 (Fig. 1). 주변의 정상 조직과 5예의 상피

내암 모두에서 강양성 반응을 보였다. 환자의 연령에 따른 nm23 단백질의 발현빈도는 낮은 연령군에서는 36예 중 19예 (52.8%), 높은 연령군에서는 50예 중 13예 (26.0%)에서 강양성으로 발현되어 연령이 많아 질수록 유의하게 낮아졌다 ( $p=0.033$ ). 종양의 크기와 nm23 단백질의 발현빈도 사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다. 조직학적 분화도에 따른 nm23 단백질 발현은 I등급은 강양성과 약양성이 각각 5예 (38.5%), 음성이 3예 (23.0%) 였고, II등급은 각각 25예 (39.1%), 20예 (31.2%), 19예 (29.7%) 였으며, III등급은 2예 (22.2%), 1예 (11.1%), 6예 (66.7%) 로 분화가 나뉠수록 nm23 단백질의 발현율이 감소하는 경향이 있었으나 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다 ( $p=0.219$ ). 림프절 전이 여부를 병리조직학적으로 판단할 수 있었던 56예에서 nm23 단백질의 발현빈도는 림프절 전이가 없었던 (N0군) 15예 중 12예 (80.0%)였으며 N1군 19예 중 15예 (78.9%), N2군 22예 중 17예 (77.3%)로 nm23 단백질의 발현은 림프절 전이와 통계학적인 유의성이 없었다 ( $p=0.204$ ).



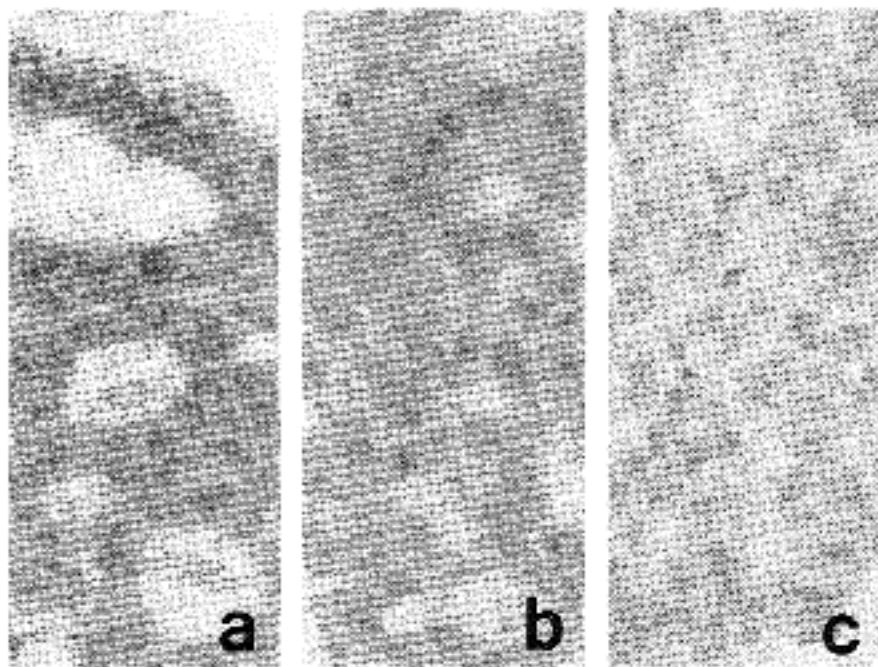


Fig. 1. Immunohistochemical staining of nm23 protein show strong positive(a), weak positive(b) and negative(c) immunoreactivity in the cytoplasm of tumor cells of invasive ductal carcinoma.

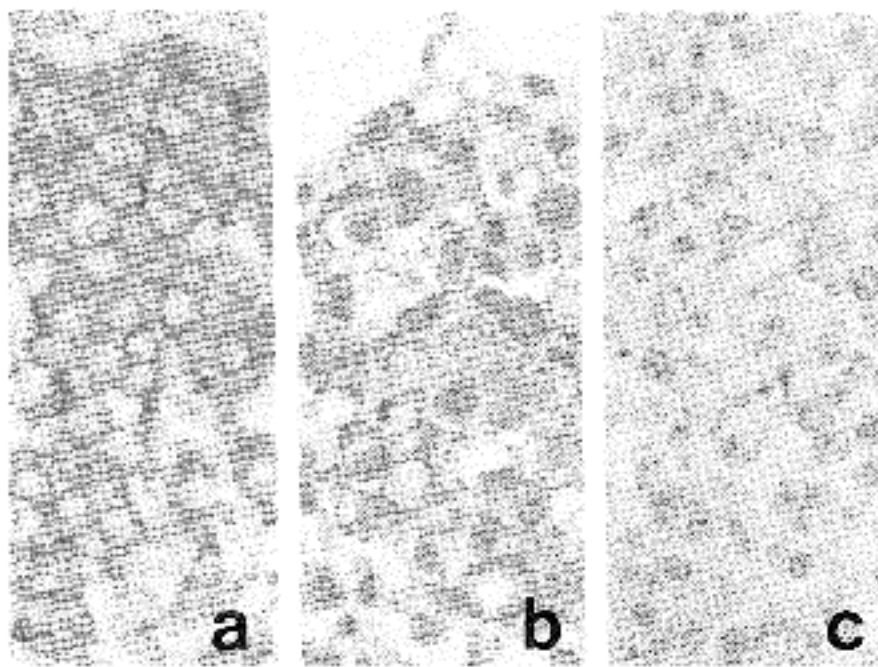


Fig. 2. Immunohistochemical staining of E-cadherin protein show strong positive(a), weak positive(b) and negative(c) immunoreactivity in the cytoplasmic membrane.

3. E-cadherin 단백질 발현 (Table 1)

침윤성 유방암종에서 E-cadherin 단백질의 발현빈도는 86예 중 강양성 반응을 보인 예가 50예 (58.1%), 약양성 반응을 보인 예는 24예 (27.9%)였고 음성 반응을 보인 예는 12예 (14.0%)였다. 발현양상을 보면 대부분 세포막을 따라 선상으로 염색되었으며 간혹 세포질에도 염색되었다 (Fig. 2). 주변의 정상 조직과 5예의 상피내암 모두에서 강양성 반응을 보였다. 연령에 따른 E-cadherin 단백질의 발현빈도는 낮은 연령군에서는 36예 중 23예 (63.9%), 높은 연령군에서는 50예 중 27예 (54.0%)에서 강양성으로 발현되어 연령이 많아질수록 E-cadherin 단백질의 발현이 낮아

Table 2. Comparison of expression between nm23 and E-cadherin proteins in breast carcinoma

nm23	E-cadherin			Total
	- (%)	1 (%)	1 (%)	
-	11(12.8)	9(10.5)	8(9.3)	28(32.6)
+	1(1.1)	11(12.8)	14(16.3)	26(30.2)
+ -	0(0)	4(4.6)	28(32.6)	32(37.2)
Total	12(13.9)	24(27.9)	50(58.2)	86(100.0)*

p=0.001

졌지만 통계학적으로 유의하지 않았다 (p=0.638). 종양의 크기와 E-cadherin 단백질의 발현빈도 사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다. 조직학적 분화도에 따른 E-cadherin 단백질의 발현빈도는 등급에 따라 I등급은 강양성이 7예 (53.8%), 약양성이 3예 (23.1%), 음성이 3예 (23.1%)였고, II등급은 각각 38예 (59.4%), 20예 (31.2%), 6예 (9.4%)였으며, III등급은 5예 (55.6%), 1예 (11.1%), 3예 (33.3%)로 분화도가 나뉠수록 E-cadherin 단백질의 발현빈도가 감소하는 경향이 있었으나 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다 (p=0.240). 림프질 전이 여부를 병리조직학적으로 판단할 수 있었던 56예에서 유방종양에 대한 E-cadherin 단백질은 림프질 전이가 없었던 (N0군) 15예 중 15예 (100.0%), N1군 19예 중 19예 (100.0%), N2군 22예 중 19예 (86.4%)에서 양성으로 nm23 단백질의 발현은 림프질 전이의 통계학적인 유의성이 없었다 (p=0.204).

4. nm23과 E-cadherin 단백질 발현간의 연관성 (Table 2)

총 86 예의 유방암종 조직에서 nm23과 E-cadherin 단백질의 발현을 비교하면 두 단백질 모두 발현된 경우는 57예 (66.3%)이며 두 단백질 모두 발현되지 않은 예는 11예 (12.8%)로 모두 68예 (82.6%)에서 nm23 및 E-cadherin 단백질의 염색결과가 일치하였고, 나머지 18예에서는 두 단백질 중에 한 단백질이 양성, 다른 단백질이 음성으로 침윤성 유방암에서 nm23 과 E-cadherin 단백질의 발현을 비교하면 통계학적으로 유의한 연관성이 있었다 (p=0.001).

고 찰

인체 암을 대상으로 한 연구에서 nm23-H1 유전자의 결손이 전이와 연관이 있다는 실험 결과는 nm23이 종양의 발생이나 종양의 성장 말기에 전이와 연관되어 작용하는 유전자임을 시사하였다.<sup>18</sup> 그렇지만, nm23이 어떤 기전으로 또 어떤 과정에서 전이 억제 기능에 관계하는지는 아직 알려지지 않았으

며 *in vivo*와 다른 종류의 암종의 실험에서는 오히려 반대의 결과가 보고가 되어<sup>19</sup> nm23의 전이 억제 인자로서의 역할이 아직도 논란에 여지가 있다.

E-cadherin은 세포의 유착에 관여하는 분자로서 E-cadherin의 소실이 종양세포들 간의 유착성 감소를 일으키고, 이로 인해 종양세포의 침윤성이 생기며 전이의 능력도 증가하게 된다고 보고되어 있다.<sup>16,20</sup> 정확한 기전은 아직 잘 모르지만 아마도 E-cadherin 유전자의 변이나 소실에 의한 단백질 생산의 감소 또는 그 기능상의 장애로 기인한다거나, 매개체 역할을 하는 catenin의 감소 또는 기능의 결함에 의한 cadherin-catenin 유착복합체의 형성 장애 때문에 E-cadherin의 발현이 안되는 것으로 생각되어지고 있다.<sup>6,21</sup>

유방암종에서의 nm23단백질의 발현 빈도는 81.2%<sup>22</sup>에서 90.1%<sup>1</sup>로 비교적 높은 것으로 보고 되어 있는데 본 연구에서는 67.4%로 약간 낮았다. 유방암종에서의 E-cadherin단백질의 발현 빈도는 47%<sup>16</sup>에서 78%<sup>23</sup>로 비교적 다양하게 보고되어 있지만 본 연구에서는 86.0%로 약간 높았다. 이렇게 발현 빈도가 보고자 마다 다른 이유는 사용하는 항체의 종류가 각기 다르며 판독 방법이 각기 다르기 때문이라고 생각된다. 유방암종에서의 두 단백질 발현의 상호관계에 대한 보고가 없지만 본 연구에서는 nm23과 E-cadherin 단백질 모두 강양성을 보인 예가 28예 (32.6%), 약양성을 보인 예와 음성을 보인 예가 각각 11예씩 (12.8%)으로 50예 (58.2%)에서 두 단백질이 동일한 발현양상을 보여 두 단백질의 발현간에 유의한 상관관계가 있었다 ( $p=0.001$ ). 비록 nm23 유전자와 E-cadherin 모두 종양의 진행과 전이에 관여하지만, 작용기전이 서로 다르므로 두 단백질의 발현 양상의 결과만으로는 두 단백질 간의 직접적인 연관성은 알 수 없었다.

암의 조직학적 분화도와 각각의 단백질 사이의 관계에 대하여 몇몇 저자들이<sup>1,22,23</sup> 보고하였지만 통계학적으로 유의한 결과는 없었는데, 본 연구에서는 유방암종의 조직학적 분화도와 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현 사이에는 마찬가지로 통계학적으로 유의한 수준은 아니었지만 분화가 나쁠수록 두 단백질의 발현이 감소하는 경향을 나타내어 암의 조직학적 분화도가 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현과 연관이 있을 것으로 생각되었다.

림프절의 전이가 있는 경우 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현이 감소한다고 보고되었지만,<sup>16,22</sup> 유방암종을 비롯한 많은 암종의 연구들에서 뚜렷한 관계를 볼 수 없었다. 본 연구에서는 림프절 전이에 따른 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현을 비교한 결과, 통계학적으로 상관관계가 없어 전이와는 뚜렷한 상관관계를 보여주지 못했다. 앞으로 전이과정에서의 두 단백질의 역할에 대해서 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

여러 예후인자들과 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현과의 관계는 문헌마다 다양한데, 송등<sup>1</sup>과 Sawan 등<sup>22</sup>은 림프절 전이 유무를 제외한 환자의 연령, 종양의 크기 등이 nm23 단백질의 발현과 상관관계가 없다고 보고하였으며 Oka 등<sup>16</sup>은 상기의 모든 예후인자들이 E-cadherin 단백질의 발현과 유의한 상관관계가 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 환자의 연령과 nm23 단백질 사이에는 유의한 상관관계가 있어 연령이 많을수록 nm23 단백질의 발현이 감소하였고, E-cadherin 단백질은 유의한 수준은 아니었지만 연령이 많을수록 발현이 감소하였다.

유방암종의 전이와 nm23 및 E-cadherin 단백질 발현과의 상관관계를 분석한 결과가 아직 없었기 때문에 과거 보고들과의 결과 비교 및 분석이 어렵다. 그렇지만 nm23 유전자와 E-cadherin이 정상상피와 상피내암조직에서는 발현되지만, 종양에서 발현이 감소하면 분화가 나빠지며 주위조직으로 침윤을 잘하고 전이가 더 잘 되어 환자의 예후에 영향을 미치게 되는 것으로 생각된다. 비록 기전은 다르다 하더라도 두 단백질이 모두 암의 전이를 억제하는 인자로서 서로 깊은 연관성이 있을 것으로 생각되며 앞으로 두 단백질이 유방암종의 진행과 전이 그리고 예후에 어떻게 작용을 하는지에 대한 연구와 다른 인자들과의 연관성에 대한 연구가 되어야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

저자들은 유방암종 86예를 대상으로 파라핀 포매 조직에서 nm23 및 E-cadherin 단백질을 면역조직화학적 염색을 시행하여 두 단백질의 발현과 종양의 진행과 전이간의 상관관계를 알아보고 여러 예후 인자들과의 관계를 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 침윤성 유방암종 조직에서 nm23 단백질의 발현이 강양성 반응을 보인 예는 37.2%, 약양성 반응을 보인 예는 30.2%, 음성 반응을 보인 예는 32.6%였으며 통계학적으로 유의한 수준은 아니었지만 유방암종의 병리조직학적 분화도가 나빠질수록 nm23 단백질의 발현빈도는 감소하는 경향을 보였고, 림프절 전이와는 통계학적으로 유의한 연관성이 없었다.

2) 침윤성 유방암종 조직에서 E-cadherin 단백질의 발현이 강양성 반응을 보인 예는 58.1%, 약양성 반응을 보인 예는 27.9%, 음성 반응을 보인 예는 14.0%였으며 통계학적으로 유의한 수준은 아니었지만, 유방암종의 병리조직학적 분화도가 나빠질수록 E-cadherin 단백질의 발현빈도는 감소하는 경향을 보였고, 림프절 전이와는 통계학적으로 유의한 연관성이 없었다.

3) 침윤성 유방암종 조직에서 nm23과 E-cadherin 단백질의 발현간에는 통계학적으로 유의한 연관성이 있었다.

이상의 결과를 분석하면 유방암종에서의 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현이 림프절 전이와의 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었지만 유방암종의 병리조직학적 분화도가 나빠질수록 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현이 감소하는 경향을 보였으며 이 두 단백질 사이에 유의한 연관성이 있어 이 두 단백질이 비록 기전은 다르지만 유방암종의 진행을 억제하는데 연관성이 있는 것으로 생각되며 유방암종의 좋은 예후 지표로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. 송상용, 지제근, 한세화, 최국진. 유방암의 nm23 단백 발현-면역조직화학적 연구. 대한병리학회지 1995; 29: 469-77.
2. Hennessy C, Henry JA, May FEB, et al. Expression of the antimetastatic gene nm23 in human breast cancer: an association with good prognosis. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 281-5.
3. Bevilacqua G, Sobel ME, Liotta LA, Steeg PS. Association of low nm23 RNA levels in human primary infiltrating ductal carcinomas with lymph node involvement and other histopathological indicators of high metastatic potential. Cancer Res 1989; 49: 5185-90.
4. Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 200-4.
5. Steeg PS, Bevilacqua G, Pozzatti R, et al. Altered expression of nm23, a gene associated low tumor metastatic potential, during adenovirus 2 Ela inhibition of experimental metastasis. Cancer Res 1988; 48: 6550-4.
6. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. Science 1991; 251: 1451-5.
7. Takeichi M. Cadherins: A molecular family important in selective cell-cell adhesion. Ann Rev Biochem 1990; 59: 237-52.
8. Kantor JD, McCormick B, Steeg PS, Zetter BR. Inhibition of cell motility after nm23 transfection of human and murine tumor cells. Cancer Res 1993; 53: 1971-3.
9. Royds JA, Stephenson TJ, Rees RC, et al. nm23 protein expression in ductal in situ and invasive human breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 727-31.
10. Barnes R, Masood S, Barker E, et al. Low nm23 protein expression in infiltrating ductal breast carcinomas correlated with reduced patient survival. Am J Pathol 1991; 139: 245-50.
11. Hirayama R, Sawai S, Takagi Y, et al. Positive relationship between expression of anti-metastatic factor(nm23 gene product or nucleoside diphosphate kinase) and good prognosis in human breast cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1249-50.
12. Yamashita H, Kobayashi S, Iwase H, et al. Analysis oncogenes and tumor suppressor genes in human breast cancer. Jpn J Cancer Res 1993; 84: 871-8.
13. Simpson JF, O'Malley F, Dupont WD, Page DL. Heterogenous expression of nm23 gene product in noninvasive breast carcinoma. Cancer 1994; 73: 2352-8.
14. Frixen U, Behrens J, Sachs M, et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. J Cell Biol 1991; 113: 173-85.
15. Shiozaki H, Tahara H, Oka H, et al. Expression of immuno-reactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. Am J Pathol 1991; 139: 17-23.
16. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, et al. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. Cancer Res 1993; 53: 1696-701.
17. Gamallo C, Palacios J, Suarez A, et al. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. Am J Pathol 1993; 142: 987-93.
18. Cohn KH, Wang FS, Desoto-LaPaix F, et al. Association of nm23-H1 allelic deletions with distant metastases in colorectal carcinoma. Lancet 1991; 338: 722-4.
19. Nakamori S, Ishikawa O, Ohigashi H, et al. Clinicopathological features and prognostic significance of nucleoside diphosphate kinase/nm23 gene product in human pancreatic exocrine neoplasm. Int J Pancreatol 1993; 14: 125-33.
20. Pignatelli M. E-cadherin: a biological marker of tumor differentiation. J Pathol 1993; 171: 81-2.
21. Vermeulen SJ, Bruyneel EA, Bracke ME, et al. Transition from the noninvasive to the invasive phenotype and loss of  $\alpha$ -Catenin in human colon cancer cells. Cancer Res 1995; 55: 4722-8.
22. Sawan A, Lascu I, Veron M, et al. NDP-K/nm23 expression in human breast cancer in relation to relapse, survival, and other prognostic factors: an immunohistochemical study. J Pathol 1994; 172: 27-34.
23. Moll R, Mitze M, Frixen UH, Birchmeier W. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. Am J Pathol 1993; 143: 1731-42.