The Korean Journal of Pathology
2005; 39: 41-7

유방암종에서 p130Cas 및 FHIT의 발현과 예후인자와의 상관성 연구

최현주 · 정지한 · 유진영 · 강석진
강창석

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실

접 수 : 2004년 11월 27일
게재승인 : 2005년 1월 25일

책임저자 : 유 진 영
우 442-723 경기도 수원시 팔달구 지동 93
성빈센트병원 임상병리과
전화: 031-249-7593
Fax: 031-244-6786
E-mail: jinyyoo@vincent.cuk.ac.kr

*본 논문은 2002년도 가톨릭대학교 성빈센트병원 임상의학연구비로 이루어졌음.

Expressions of p130Cas and FHIT, and Their Relationships with Prognostic Factors for Breast Carcinomas

Hyun Joo Choi, Ji Han Jung, Jinyoung Yoo, Seok Jin Kang and Chang Suk Kang

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : BCAR1/p130Cas protein is the human homologue of rat p130Cas protein, and it is a docking protein involved in the intracellular signaling pathways. This protein also causes the proliferating human breast cancer cells to be resistant to antiestrogen drugs. The fragile histidine triad (FHIT) protein is presumed to have a tumor suppressor function in a number of human tumors. The aim of this study was to investigate expressions of p130Cas and FHIT in breast carcinomas and to evaluate their relationship with the clinicopathological prognostic factors. **Methods :** A total of 93 cases of invasive breast carcinomas was retrospectively reviewed. The expressions of p130Cas and FHIT were examined by immunohistochemical methods. **Results :** p130Cas expression was observed in all breast carcinomas: p130Cas immunoreactivity was strongly positive in 39 cases (41.9%), moderately positive in 49 cases (52.7%) and weakly positive in 5 cases (5.4%) of 93 cases. It was statistically correlated with the p53 (p=0.035) and *c-erbB-2* (p=0.024) expressions. The FHIT protein expression was markedly reduced or completely negative in 59 cases (63.4%), but it was not correlated with the clinicopathological prognostic factors. There was no significant correlation between p130Cas and FHIT expressions. **Conclusions :** This study seems to provide meager information on whether these proteins may be useful prognostic factors, and so this topic needs further study.

Key Words : p130Cas; FHIT; Carcinoma; Breast; Immunohistochemistry

유방암종은 우리나라의 경우 80년대까지만 해도 발생률 3위였던 암종이었으나 90년대 들어 유방암종 발생률이 급격히 증가하여, 여성에게서 가장 많은 악성 종양이 되었다.[1] 유방암종에서 지금까지 알려진 기존의 예후인자로는 환자의 나이, 종양의 크기, 세포의 조직학적 악성도, 림프절 전이 여부, 임상 병기, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), p53 단백 및 *c-erbB-2*의 발현 등을 들 수 있다. 특히, ER 및 PR의 발현을 조절하거나 이들과 연관이 있는 암유전자나 다른 예후인자를 밝혀내는 것은 유방암종의 발생기전을 확실히 규명하고 예후판정과 치료방침 결정에 많은 도움을 줄 수 있을 뿐만 아니라 암 발생의 예방이나 조기발견 등에도 기여할 수 있을 것이다.

BCAR1/p130Cas (breast cancer antiestrogen resistance 1/p130 Crk-associated substrate)는 쥐의 p130Cas에 대한 인간 상동체인데, p130Cas는 세포내 신호전달에 관여하는 분자량 130 kDa의 결합 단백으로 인테그린 매개 세포 유착,[2] 세포 생존,[3] 세포 이동 및 침입,[4] 세포골격 구성,[5] 성장 요소 매개 신호전달,[6] 심혈관계 발달[7] 및 세균 감염[8]과 같은 생물학적 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한, 시험관내에서 사람의 유방암 세포가 항에스트로겐 약제인 타목시펜 치료에 잘 반응하지 않게 하는 물질 즉, 항에스트로겐 저항성 물질로도 알려져 있다.[9]

FHIT 유전자는 사람의 염색체 3p14.2에 위치하고 있으며 여러 종양에서 결손에 의해 흔히 불활성화 된다.[10] FHIT 유전자의 비정상적 전사는 식도, 위, 대장 등 소화기 암종과 폐, 상기도 등 호흡기 암종에서 45-55%로 발견된다.[10] 또한 최근에는 유방,[11] 두경부,[12] 신장,[13] 자궁 경부,[14] 췌장[15] 등 여러 암종에서도 보고되고 있어, 이 FHIT 단백은 아마도 종양억제기능을 가지고 있는 것으로 생각된다. 따라서 이 FHIT 기능의 소실은 종양발생에 매우 중요하게 작용할 것으로 여겨진다.

이에 저자들은 유방암종에서 면역조직화학 염색을 통한 p130 Cas 및 FHIT 단백의 발현 정도를 분석하고 나이, 종양 크기, 림프절 전이 수, 조직학적 분화도, 핵 등급, 임상 병기, ER, PR, p53, *c-erbB-2*, 폐경 유무, 타목시펜 치료 유무 및 재발 유무 등과의 연관성을 조사하여 임상적 예후인자로서의 유용성이 있는지를 알아보고자 하였다.

재료와 방법

연구 대상

가톨릭대학교 성빈센트병원에서 1999년 1월부터 2001년 12월까지 3년 동안 유방암종으로 진단받고 외과적으로 절제된 예 중 수술 전 방사선 요법이나 약물 요법 등의 보조적 치료를 받지 않았고, 파라핀 포매 조직 중 블록 보존 상태가 양호하고 정상 조직을 포함하고 있으며 환자의 임상 자료의 검색이 가능한 침윤성 관암종 93예를 선택하였다.

방법

임상 및 병리학적 분류

환자의 임상 기록과 병리 검사 결과를 재검토하여 나이, 종양 크기, 림프절 전이 수, 조직학적 등급, 핵 등급, 임상 병기, ER, PR, p53, *c-erbB-2*, 폐경 유무, 타목시펜 치료 유무 및 재발 유무 등을 조사하였다. 조직학적 등급은 Bloom과 Richardson의 분류 방법에 근거한 Elston-Ellis의 변형적 방법[16]을 사용하였고, 핵 등급은 Black과 Speer가 제안한 내용을 Fisher 등[17]이 수정한 분류법을 이용하였다. 임상 병기는 AJCC (American Joint Committee on Cancer)의 TNM 병기에 따라 분류하였다.

면역조직화학염색

10% 중성 완충 포르말린에 고정한 후 파라핀에 포매한 유방의 침윤성 관암종 93예의 조직을 4-5 μm 두께의 연속 조직 절편을 얻어 poly-L-lysine이 도포된 슬라이드에 부착시켰다. 조직 절편을 56℃ 오븐에 15분간 넣은 후 크실렌으로 60℃에서 2분간 4회 반복 처리하여 파라핀을 제거하였다. 100% 알코올로 10초간 3회 처리하여 크실렌을 완전히 제거한 후, 95%, 80%, 70% 알코올 순서로 각각 2회씩 처리한 다음 1차 증류수로 함수시켰다. 항원을 회복시키기 위해 10 mM의 citrate 완충용액(pH 6.0)에 슬라이드를 넣고 마이크로파 전자렌지의 90℃에서 10분 동안 처리하여 실온에서 식혔다. 그 다음 phosphate-buffered saline (PBS)로 5분씩 3회 세척하였다. 조직내의 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위하여 3% 과산화수소수를 이용하여 45℃에서 4분 동안 처리한 후 PBS로 2-3회 세척하였다. 비특이적 항체의 결합을 방지하기 위하여 정상 차단 양혈청(DAKO kit, 1:5, USA)으로 전처리한 후, 일차 항체로 1:100 희석된 p130Cas (mouse monoclonal antibody, Neomarkers, USA)와 1:200 희석된 FHIT (primary rabbit anti-glutatione S transferase-fhit polyclonal antibody, Zymed, San Francisco, USA)를 실온에서 60분간 반응시켰다. PBS로 다시 세 번 수세하고, LSAB kit (DAKO, USA)를 이용하여 biotin이 부착된 이차 항체와 표지 항체인 streptavidin을 순서대로 실온에서 30분간 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. Diaminobenzidine (DAB)로 5-10분간 발색시켜 흐르는 물에 수세하고, Mayer 헤마톡실린으로 대조 염색하여 비수용성 봉입제로 봉입한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

염색 결과의 판독

ER, PR 및 p53 발현은 10% 이상의 종양세포의 핵에서 발현을 보이면 양성으로 판독하였다. *c-erbB-2* 발현 정도에 대해서는 종양세포의 세포막에 갈색으로 염색되는 정도에 따라 다음과 같이 점수를 주었다. 음성 반응을 나타내거나 10% 미만의 암 세포에서 약하게 염색되는 경우를 0, 암 세포의 10% 이상에서 염색은 되었으나 세포막의 일부가 약하게 염색된 경우를 1+, 암 세포의 10% 이상에서 세포막의 전체가 중등도로 염색된 경우를 2+, 암 세포의 10% 이상에서 세포막의 전체가 강하게 염색된 경우를 3+로 판독하였다. 그 중 염색 점수가 0 및 1+인 경우를 합쳐서 음성(-)으로, 염색 점수가 2+ 및 3+인 경우를 합쳐서 양성(+)으로 재구성하였다. 양성 대조군으로는 p130Cas는 유방암세포를, FHIT는 유방의 정상 관상피세포를 이용하였고, 음성 대조군으로는 기질세포를 이용하였다. p130Cas 및 FHIT 발현 정도의 차이는 광학현미경 시야에서 종양세포 세포질의 염색 강도에 따라 3단계로 나누어 음성 또는 약양성을 1+, 중간양성을 2+, 강양성을 3+으로 점수화하여 판독하였다.

통계 분석

p130Cas 및 FHIT 각각의 발현 양상과 예후인자와의 상관성 뿐만 아니라, p130Cas와 FHIT 발현과의 상관관계에 대해서 SPSS (version 10.0) 통계 프로그램을 이용하여 카이제곱 검정으로 분석하였다. 유의 수준은 $p<0.05$로 정하였다.

결 과

임상 및 병리조직학적 소견(Table 1)

전체 93예의 유방 침윤성 관암종 중, 환자의 나이는 50세 미만이 52예(55.9%), 50세 이상이 41예(44.1%)였다. 종양의 크기는 2 cm 미만이 24예(25.8%), 2-5 cm가 55예(59.1%), 5 cm 이상이 14예(15.1%)였다. 림프절 전이 여부는 림프절 전이가 없는 군이 53예(57.0%), 1개에서 3개까지가 23예(24.7%), 4개

Table 1. Relationship between expressions of p130Cas, FHIT and clinicopathologic factors in breast carcinoma

Clinico-pathologic factors	No. of cases	p130Cas expression			p-value	FHIT expression			p-value
		1+	2+	3+		1+	2+	3+	
Age (years)					0.511				0.801
<50	52 (55.9%)	4	26	22		34	16	2	
≥50	41 (44.1%)	1	23	17		25	15	1	
Size (cm)					0.721				0.124
<2	24 (25.8%)	2	10	12		16	8	0	
2-5	55 (59.1%)	2	31	22		34	20	1	
>5	14 (15.1%)	1	8	5		9	3	2	
Node metastasis					0.835				0.725
0	53 (57.0%)	3	26	24		33	18	2	
1-3	23 (24.7%)	1	12	10		13	9	1	
≥4	17 (18.3%)	1	11	5		13	4	0	
Histologic grade					0.643				0.272
I	23 (24.7%)	0	12	11		16	7	0	
II	39 (41.9%)	3	22	14		20	17	2	
III	31 (33.3%)	2	15	14		23	7	1	
Nuclear grade					0.11				0.062
I	8 (8.6%)	0	1	7		7	1	0	
II	68 (73.1%)	4	38	26		40	27	1	
III	17 (18.3%)	1	10	6		12	3	2	
Stage					0.565				0.807
I	23 (24.7%)	2	8	13		15	8	0	
II	51 (54.8%)	2	30	19		30	19	2	
III	18 (19.4%)	1	10	7		13	4	1	
IV	1 (1.1%)	0	1	0		1	0	0	
ER					0.28				0.312
-	64 (68.8%)	2	33	29		42	19	3	
+	29 (31.2%)	3	16	10		17	12	0	
PR					0.712				0.455
-	63 (67.7%)	3	35	25		40	20	3	
+	30 (32.3%)	2	14	14		19	11	0	
p53					0.035*				0.986
-	66 (71.0%)	2	40	4		42	22	2	
+	27 (29.0%)	3	9	15		17	9	1	
c-erbB-2					0.024*				0.177
-	74 (79.6%)	2	43	29		47	26	1	
+	19 (20.4%)	3	6	10		12	5	2	
Menopause					0.508				0.645
-	51 (54.8%)	4	26	21		34	16	1	
+	42 (45.2%)	1	23	18		25	15	2	
Tamoxifen					0.644				0.255
-	54 (58.1%)	2	28	24		35	16	3	
+	39 (41.9%)	3	21	15		24	15	0	
Recur					0.399				0.555
-	91 (97.8%)	5	47	39		57	31	3	
+	2 (2.2%)	0	2	0		2	0	0	

*: p<0.05.

이상이 17예(18.3%)였다. 조직학적 등급은 I이 23예(24.7%), II가 39예(41.9%), III이 31예(33.3%)였다. 핵 등급은 I이 8예(8.6%), II가 68예(73.1%), III이 17예(18.3%)였다. 임상 병기는 병기 I이 23예(24.7%), 병기 II가 51예(54.8%), 병기 III이 18예(19.4%), 병기 IV가 1예(1.1%)였다. 폐경 유무는 폐경이 안 된 군이 51예(54.8%), 폐경인 군이 42예(45.2%)였고, 타목시펜 치료 유무에 대해서는 치료 안 한 군이 54예(58.1%), 치료한 군이 39예(41.9%)였다. 재발 유무는 재발한 경우가 단지 2예(2.2%)였다.

Table 2. Relationship between expressions of p130Cas and FHIT in breast carcinoma

FHIT	p130Cas		
	1+	2+	3+
1+	3	30	26
2+	2	16	13
3+	0	3	0

p=0.578.

면역조직화학염색 결과와 예후인자와의 상관관계

ER, PR, p53 및 *c-erbB-2* 단백의 발현 양상

ER 및 PR은 비종양성 조직 및 종양조직에서 상피세포의 핵에 국한하여 골고루 염색되었다. ER 발현은 음성이 64예(68.8%), 양성이 29예(31.2%)였고, PR 발현은 음성이 63예(67.7%), 양성이 30예(32.3%)였다. p53 단백은 암종 세포의 핵에만 염색되었고 주변 정상 조직의 세포는 염색되지 않았으며, 음성이 66예(71.0%), 양성이 27예(29.0%)였다. *c-erbB-2*가 음성인 군은 74예(79.6%), 양성인 군은 19예(20.4%)였다.

p130Cas 및 FHIT의 발현과 다른 예후인자들과의 상관관계(Table 1)

p130Cas 발현은 종양세포의 세포질에서 관찰되었다. 총 93예 중 1+가 5예(5.4%), 2+가 49예(52.7%), 3+가 39예(41.9%)로 모든 유방암종에서 다양하게 발현되었고(Fig. 1), p53 (p=0.035) 및 *c-erbB-2* (p=0.024)와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다. 그러나 ER (p=0.28) 및 타목시펜 치료 유무(p=0.644)와의 상관관계에서는 통계학적 유의성이 없었다.

FHIT 발현은 세포질에서 관찰되었으며, 정상 관 상피 및 소엽 상피에는 강한 양성 반응을 보였다. 그러나 종양세포에서는 1+가 59예(63.4%), 2+가 31예(33.3%), 3+가 3예(3.2%)로 과발현보다는 발현 감소나 소실을 보이는 예가 많았고(Fig. 2), 예후인자 중에서 조직학적 분화도(p=0.272), 핵 등급(p=0.062), 종양 크기(p=0.124) 및 *c-erbB-2* (p=0.177)와 역상관관계를 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

p130Cas와 FHIT 단백 발현과의 상관관계(Table 2)

p130Cas와 FHIT 단백 발현 간에 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다(p=0.578).

고 찰

유방암에서 에스트로겐은 종양세포의 증식을 유발하는 역할을

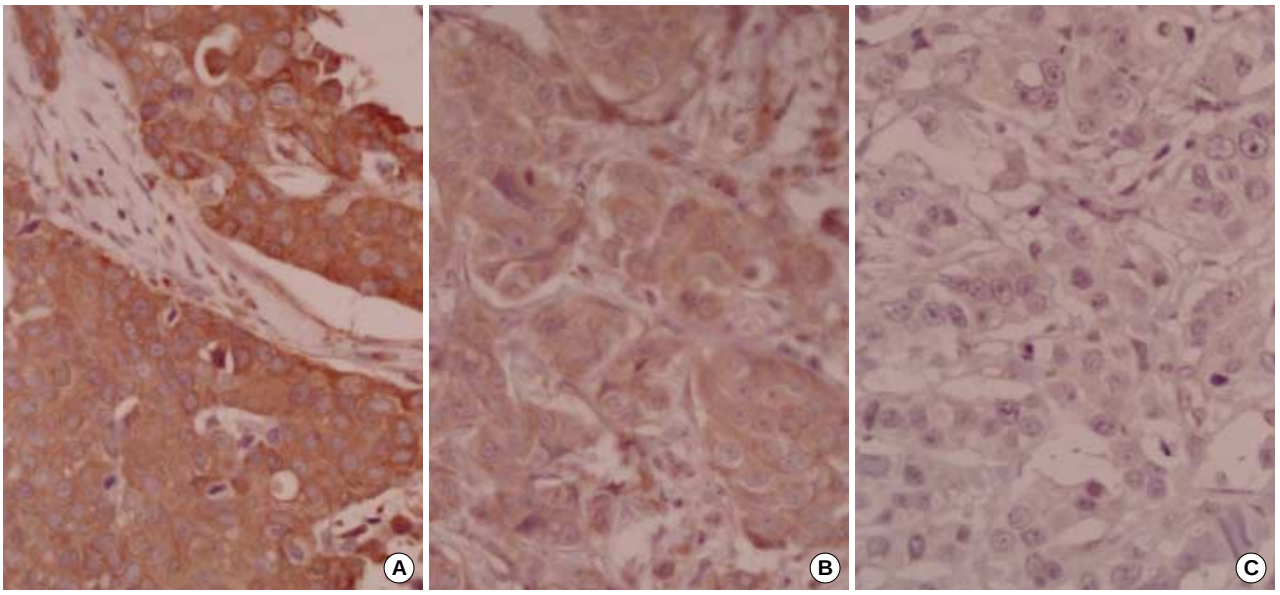

Fig. 1. Immunohistochemical staining for p130Cas in invasive ductal carcinoma of the breast. The p130Cas protein demonstrates a variable expression in the cytoplasm of malignant breast epithelial cells. The p130Cas expression represents strong (A), moderate (B) and weak immunoreactivity (C).

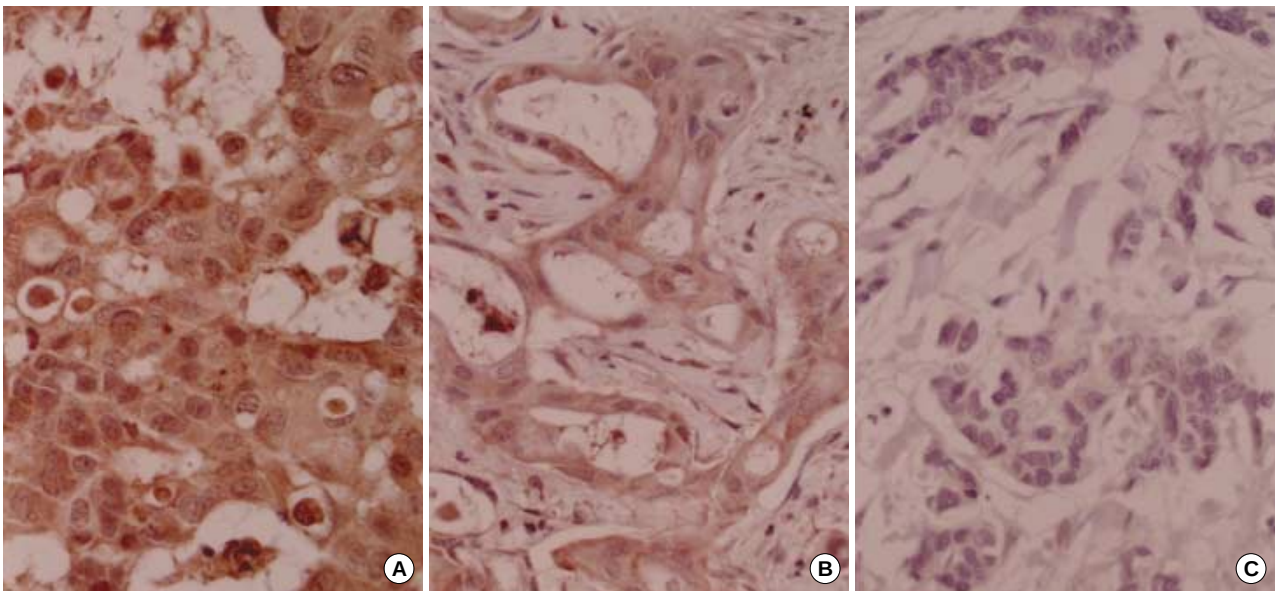

Fig. 2. Immunohistochemical staining for FHIT in invasive ductal carcinoma of the breast. The FHIT expression represents strong (A), moderate (B) and weak immunoreactivity (C).

하는 것으로 알려져 있다. 이를 억제하기 위하여 ER 양성 유방암 환자에게 보조치료제로서 항에스트로겐 약제인 타목시펜이 널리 사용되고 있다.[18] 타목시펜은 ER 양성인 유방암 환자의 약 반수에서 아주 좋은 치료 결과를 보이고 있다. 그러나 ER 양성인 환자 중에도 타목시펜에 잘 반응하지 않는 환자가 약 40%나 되고(내인저항), 타목시펜에 잘 치료되다가도 어느 정도의 시기가 지나면 잘 반응하지 않고 종양이 재발하거나 전이를 하는 경우가 있다(획득저항).[19] 이는 아마도 타목시펜에 저항성을 보이는 단백이 있어 이를 저지하는 것으로 생각된다. Dorssers 등[20-22]은 인간에서 ER 의존성 유방암 세포주인 ZR-75-1 내에 항에스트로겐 저항을 일으키는 결손 레트로 바이러스 유전체(defective retrovirus genome)를 삽입시켜, 엑손 포착(exon trapping)과 보체 DNA 은행 선별검사(complementary DNA library screening)를 통해 BCAR 유전자좌를 찾았다. 그 중 항에스트로겐 약제 저항성 표현형과 연관되어 있는 첫 유전자좌인 BCAR1을 확인하였다.[9,20] BCAR1 유전자는 p130Cas로 알려져 있는 쥐 결합

단백의 인간 상동체로서, 염색체 16q23.1에 위치하며 7개의 엑손을 갖고 있다.[9] BCAR1/p130Cas cDNA를 ZR-75-1 세포 내로 핵산전달 감염시켰더니 항에스트로겐 약제의 존재 하에서도 종양세포의 증식이 지속됨을 확인할 수 있었다.

Flier 등[23]이 유방암종 세포질내의 BCAR1/p130Cas 단백 정도를 Western blot 분석을 통해 측정해 본 결과, BCAR1/p130Cas 단백 발현이 ER 양성 유방암종 환자에게서 첫 번째 타목시펜 치료 후의 빠른 재발률과 관련이 있어 악성 유방암종의 진행에 기여하는 독립적인 예후인자일 수 있다고 하였다. Tamura 등[4]은 BCAR1/p130Cas가 세포 이동과 침입에 관여한다고 보고하였다. 또한 Ishida 등[24]은 BCAR1/p130Cas 단백이 양성 및 악성 유방조직의 혈관내피세포와 평활근세포에도 발현되어 p130Cas는 아마도 수축, 이동 및 증식과 같은 기능에 관여할 것이라고 하였다.

유방암에서 항에스트로겐, 특히 타목시펜에 대한 저항성은 여러 가지 기전에 의한 결과일 수 있다. 여기에는 수많은 원인들, 즉 ER의 구조와 기능의 변화에 의한 유전적 변화 및 타목시펜의 흡수, 분포, 대사 과정의 변화 등이 포함된다.[25] 따라서 타목시펜 저항성의 기전을 밝히는 것은 암 생물학에서 중요하다. 그러나 항에스트로겐 저항성 물질로 알려진 BCAR1/p130Cas 단백의 정확한 경로는 아직 불분명하다. BCAR1/p130Cas가 잔류 티로신과 인산화될 수도 있고 SH2 영역을 포함하는 많은 단백과 연관성이 있을 수도 있다.[26] 또한, BCAR1/p130Cas의 SH3 영역이 프롤린 함유 표적 서열을 통한 다른 단백과 연관성이 있을 수도 있다.[27] BCAR1/p130Cas는 다양한 세포 과정에 작용하는 단백과 연락을 취하는 연결 단백으로 여겨진다. 이러한 상호작용은 유전자 발현 조절과 세포주기를 조절하는 신호 전달 과정 중 연쇄 증폭 반응의 한 부분일 수 있다.

본 연구에서도 종양 주변의 혈관내피세포와 평활근세포에 양성 반응을 보여 Ishida 등[24]의 보고와 같은 결과를 보였다. 이에 따라 저자들도 p130Cas가 수축, 이동 및 증식과 같은 기능으로 인하여 종양세포의 증식뿐만 아니라 이동과 침입에 관여할 가능성이 있다고 생각하였다. 유방암에서 항에스트로겐에 대한 저항성의 기전은 아직 알 수 없으나, ER의 구조와 기능의 변화를 일으키거나 그 주변 환경과 종양세포 사이의 변화에 의한 것으로 추측하였다. 그러나 본 연구 대상에서는 2예만이 재발을 보였고, p130Cas 발현 정도는 각각 3+와 2+였으며 2예 모두 ER 발현이 없었고 타목시펜 치료를 하지 않았다. 또한, 환자 전부가 현재 생존해 있기 때문에 임상병리학적 인자와 재발률 및 생존율과의 연관성에 대하여 통계학적 처리를 하기에는 부적합하였다. 그러나 고등급 및 전이성 유방암종에서 높게 발현되는 p53 및 *c-erbB-2*와 통계학적 유의성을 보여, p130Cas가 예후인자로서 사용될 수 있을 가능성을 배제할 수 없다고 생각하였다.

Ohta 등[10]은 상피세포암 세포주로부터 가족성 신세포암의 염색체 전위와 관련된 변곡점(breakpoint)인 3p14.2에 위치하는 유전자를 위치 클로닝한 결과, 이 유전자는 아미노산 상동성 분석상에서 히스티딘 잔기 3개(histidine triad)가 잘 보존된다는 사실을 알게 되었다. 이 점에 착안하여 염색체 절단 부위라는 의미의 조각(fragile)인 첫 글자 "F"를 붙여 FHIT (fragile histidine triad)로 명명하고, 이 유전자가 약 50%의 소화기암에서 비정상적인 mRNA를 만든다는 것을 처음 보고하였다.

Gatalica 등[28]은 유방암 환자의 72%에서 FHIT 발현의 감소나 소실이 있음을 보였고 유방암종의 악성도의 증가와 역상관관계가 있다는 것을 확인하고, FHIT가 종양억제유전자로서의 역할을 하리라고 주장하였다. Sevignani 등[29]은 FHIT의 역할과 FHIT 유전자 치료에 대한 가능성을 알아보기 위하여 유방암 세포에서 바이러스-매개 FHIT 유전자를 핵산전달 감염시켜 FHIT 발현을 재생시켰더니, 세포자멸사를 유발하였을 뿐만 아니라 종양발생 가능성을 감소시켰다고 보고하였다. 여러 문헌에 의하면, 폐와 위종양의 대부분에서 FHIT 발현의 소실을 보였고 이 소실은 균질하게 나타났으며, 유방암에서는 약 40%의 예에서 FHIT 소실이 이질적으로 나타났다.[11] 췌 종양의 대부분이 FHIT에 대하여 음성인 반면,[15] 신장의 투명신세포암종은 50%에서 FHIT 발현이 음성이었고 35%는 음성인 것과 양성인 것이 섞여 있는 것으로 나타났다.[13] 이와 같은 결과에 대하여 Capuzzi 등[30]은 폐, 위, 췌가 FHIT/FRA3B 손상을 유발하는 발암물질에 직접적으로 노출되어 초기 단계에서 FHIT 손상을 받을 것으로 해석하였다. 반대로, 유방암 조직은 일차적으로 다른 종양억제 유전자가 손상을 받아 염색체가 불안정해지고 이차적으로 취약 부위가 불안정하게 될 것으로 추측하였다. 신세포암종은 FHIT 소실이 초기 단계에서 나타나는 것과, 다른 종양억제 유전자가 손상을 받은 다음 후기 단계에서 나타나는 것이 동시에 나타날 것으로 생각하였다. 또한 위종양에서의 FHIT 발현이 대부분 균질하게 나타나는 것도 FHIT 소실이 초기 단계에서 나타나며, 아마도 FHIT 음성인 종양이 FHIT 양성인 종양으로부터 발생하지 않는다는 것을 의미하는 것이라고 하였다.

본 연구에서는 환자의 63.4% (59예)에서 FHIT 발현의 감소나 소실을 보여, 과발현 보다는 발현 감소나 소실을 보이는 예가 많았다. FHIT 단백 발현의 소실 정도는 조직학적 분화도, 핵 등급 및 *c-erbB-2*와 경계역의 상관관계를 보였으므로, 통계학적 유의성은 없었지만 예후인자로 사용할 수 있는 가능성이 있다고 생각하였다. 또한, 유방암에서 FHIT 발현이 대부분 균질하게 관찰되어 Capuzzi 등[30]의 주장과는 다른 결과를 보였다. 또한 본 연구에서 항에스트로겐 저항성 물질로 알려져 있는 p130Cas와 암억제 유전자로 생각되고 있는 FHIT 단백 발현 사이에는 의미 있는 연관성을 발견할 수 없었다.

결론적으로 93예의 유방 침윤성 관암종에서 면역조직화학 염색을 통한 p130Cas 및 FHIT 단백의 발현 정도를 분석하고 임상병리학적 예후인자들과의 연관성을 조사한 결과, p130Cas 발현은 p53 및 *c-erbB-2* 발현과 통계학적으로 유의한 연관성을 보이고 FHIT 단백 발현은 조직학적 분화도, 핵 등급 및 *c-erbB-2* 발현과 역 상관관계를 보였으므로, 이 두 단백은 예후 인자로서

사용할 수 있는 가능성이 있다고 생각한다.

참고문헌

1. Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare Republic of Korea. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry; 2003 Feb.
2. Nojima Y, Morino N, Mimura T, *et al*. Integrin-mediated cell adhesion promotes tyrosine phosphorylation of p130Cas, a Src homology 3-containing molecule having multiple Src homology 2-binding motifs. J Biol Chem 1995; 270: 15398-402.
3. Weng LP, Wang X, Yu Q. Transmembrane tyrosine phosphatase LAR induces apoptosis by dephosphorylating and destabilizing p130Cas. Genes Cells 1999; 4: 185-96.
4. Tamura M, Gu J, Takino T, Yamada KM. Tumor suppressor PTEN inhibition of cell invasion, migration, and growth differential involvement of focal adhesion kinase and p130Cas. Cancer Res 1999; 59: 442-9.
5. Nakamura I, Jimi E, Duong LT, *et al*. Tyrosine phosphorylation of p130Cas is involved in actin organization in osteoclasts. J Biol Chem 1998; 273: 11144-9.
6. Ojaniemi M, Vuori K. Epidermal growth factor modulates tyrosine phosphorylation of p130Cas-involvement of phosphatidylinositol 3'-kinase and actin cytoskeleton. J Biol Chem 1997; 272: 25993-8.
7. Honda H, Oda H, Nakamoto T, *et al*. Cardiovascular anomaly, impaired actin bundling and resistance to Src-induced transformation in mice lacking p130Cas. Nat Genet 1998; 19: 361-5.
8. Black DS, Montagna LG, Zitsmann S, Bliska JB. Identification of an amino-terminal substrate-binding domain in the Yersinia tyrosine phosphatase that is required for efficient recognition of focal adhesion targets. Mol Microbiol 1998; 29: 1263-74.
9. Brinkman A, Van der Flier S, Kok EM, Dorssers LC. BCAR1, a human homologue of the adapter protein p130cas and antiestrogen resistance in breast cancer cells. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 112-20.
10. Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, *et al*. The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3:8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. Cell 1996; 84: 587-97.
11. Ingvarsson S, Agnarsson BA, Sigbjornsdottir BI, *et al*. Reduced Fhit expression in familial and sporadic breast carcinomas. Cancer Res 1999; 59: 2682-9.
12. Geurts JM, Schoenmakers EF, Roijer E, Stenman G, Van deVen WJ. Expression of reciprocal hydrid transcripts of HMGIC and FHIT in a pleomorphic adenoma of the parotid gland. Cancer Res 1997; 57: 13-7.
13. Hadaczek P, Siprashvili Z, Markiewski M, Domagala W, Druck T, McCue PA. Absence or reduction of Fhit expression in most clear cell renal carcinomas. Cancer Res 1998; 58: 2946-51.
14. Birrer MJ, Hendricks D, Farley J, *et al*. Abnormal Fhit expression in malignant and premalignant lesions of the cervix. Cancer Res 1999; 59: 5270-4.
15. Sorio C, Baron A, Orlandini S, Zamboni G, Pederzoli P, Huebner K. The FHIT gene is expressed in pancreatic ductular cells and is altered in pancreatic cancers. Cancer Res 1999; 59: 1308-14.
16. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19: 403-10.
17. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A Syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). Cancer 1975; 36: 1-85.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451-67.
19. Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. Cancer 1977; 39: 1289-94.
20. Dorssers LC, Van Agthoven T, Dekker A, Van Agthoven TL, Kok EM. Induction of antiestrogen resistance in human breast cancer cells by random insertional mutagenesis using defective retroviruses: identification of bcar-1, a common integration site. Mol Endocrinol 1993; 7: 870-8.
21. Dorssers LC, Veldscholte J. Identification of a novel breast-cancer-anti-estrogen-resistance (BCAR2) locus by cell-fusion-mediated gene transfer in human breast-cancer cells. Int J Cancer 1997; 72: 700-5.
22. Van Agthoven T, Van Agthoven TL, Dekker A, Van der Spek PJ, Vreede L, Dorssers LC. Identification of BCAR3 by a random search for genes involved in antiestrogen resistance of human breast cancer cells. EMBO J 1998; 17: 2799-808.
23. Van der Flier S, Brinkman A, Look MP, *et al*. Bcar1/p130cas protein and primary breast cancer: prognosis and response to tamoxifen treatment. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 120-7.
24. Ishida T, Ishida M, Suero J, Takahashi M, Berk BC. Agonist-stimulated cytoskeletal reorganization and signal transduction at focal adhesions in vascular smooth muscle cells require c-Src. J Clin Invest 1999; 103: 789-97.
25. Osborne CK, Coronado E, Allred DC, Wiebe V, DeGregorio M. Acquired tamoxifen resistance: correlation with reduced breast tumor levels of tamoxifen and isomerization of trans-4-hydroxyta-

moxifen. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 1477-82.
26. Burnham MR, Harte MT, Richardson A, Parsons JT, Bouton AH. The identification of p130cas-binding proteins and their role in cellular transformation. Oncogene 1996; 12: 2467-72.
27. Garton AJ, Burnham MR, Bouton AH, Tonks NK. Association of PTP-PEST with the SH3 domain of p130cas; a novel mechanism of protein tyrosine phosphatase substrate recognition. Oncogene 1997; 15: 877-85.
28. Gatalica Z, Lele SM, Rampy BA, Norris BA. The expression of fhit protein is related inversely to disease progression in patients with breast carcinoma. Cancer 2000; 88: 1378-83.
29. Sevignani C, Calin GA, Cesari R, *et al*. Restoration of fragile histidine triad (FHIT) expression induces apoptosis and suppresses tumorigenicity in breast cancer cell lines. Cancer Res 2003; 63: 1183-7.
30. Capuzzi D, Santoro E, Hauck WW, *et al*. Fhit expression in gastric adenocarcinoma: correlation with disease stage and survival. Cancer 2000; 88: 24-34.