The Korean Journal of Pathology
2005; 39: 229-35

간내선암종 감별을 위한 종양표지단백의 발현 양상

윤길숙 · 김미성 · 이영화 · 엄지현
김선주 · 김태숙[1] · 서인수 · 배한익

경북대학교 의과대학 병리학교실
[1]인하대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2005년 3월 19일
게재승인 : 2005년 6월 20일

책임저자 : 배 한 익
우 700-422 대구광역시 중구 동인2가 101
경북대학교 의과대학 병리학교실
전화: 053-420-4853
Fax: 053-422-9774
E-mail:baehi@knu.ac.kr

*본 연구는 2004년도 경북대학교 연구비 및 한국과학재단 목적기초연구(R05-2002-000-01071-0) 지원으로 수행되었음.

Expression Patterns of Tumor Related Proteins for Differential Diagnoses of Intrahepatic Adenocarcinomas

Ghil-Suk Yoon, Mi Sung Kim, Young Hwa Li, Ji Hyun Uhm, Sun Ju Kim, Tae Sook Kim[1], In Su Suh and Han Ik Bae

Department of Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu; [1]Department of Pathology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Background : Differential diagnoses of intrahepatic adenocarcinomas (IHAC) play an important role in the detecting primary sites and the determining type of treatment and overall prognosis of the patient. However, histopathologic findings alone have limitations of differential diagnoses of IHAC. **Methods :** To clarify which tumor related proteins (TRP) are useful for differential diagnoses of IHAC, TRP expression were investigated immunohistochemically, using MUC5AC, MUC2, mAb 91.9H, MUC1, and pS2, and by high iron diamine (HID) staining in 61 clinically confirmed IHACs. **Results :** MUC5AC (9/18, $p<0.05$) and MUC1 (17/18, $p>0.05$) displayed the most frequent expression in cholangiocarcinomas, and MUC2 (11/18, $p<0.05$), mAb 91.9H (16/18, $p<0.05$), and HID (16/18, $p<0.05$) in colorectal adenocarcinomas. pS2 (3/11, $p>0.05$) was expressed more often in pancreatic adenocarcinomas than other IHAC, while MUC2 and 91.9H were not expressed at all in pancreatic adenocarcinomas. The positivity of several TRP did not correlate with tumor differentiation. **Conclusions :** MUC5AC, MUC2, mAb 91.9H, and HID may be useful in differentiating cholangiocarcinomas from colorectal adenocarcinomas.

Key Words : Cholangiocarcinoma; Metastatic adenocarcinoma; MUC5AC; MUC2; MUC1; mAb91.9H; pS2; HID

간에 생기는 악성종양은 간 자체에서 생기는 원발성 간암종과 다른 장기에서 발생하여 간으로 전이되는 전이성 암종으로 나뉜다. 원발성 간암종은 간세포 기원의 간세포암종(hepatocellular carcinoma)과 담관세포 기원의 담관암종(cholangiocarcinoma)이 대부분이다.[1] 위장관에서 나오는 혈류는 일단 문맥을 통해 간을 거치게 되므로 대장암, 위암, 췌장암 등 각종 소화기 암들이 간에 잘 전이된다. 따라서 간은 다른 장기에서 생긴 악성종양이 전이를 가장 잘 일으키는 장기로 알려져 있고, 부검 시 관찰되는 간종양의 빈도는 전이성 암종이 원발성 암종에 비해서 5-20배 많다.[2] 국내, 외적으로 간내 암종을 진단하는 방법으로는 혈청학적 및 면역조직화학적 진단이 보편적으로 이루어지고 있다. 여러 연구에서 cytokeratin (CK), carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP)의 면역조직화학적 분석의 유용성에 대하여 지적하여 왔다.[3-6]

특히, 간내 암종이 첫 임상적 소견으로 발견되었을 경우에 원발성 암종인지 전이성 암종인지 정확히 감별해내는 것은 임상적으로 알려지지 않은 원발병소를 조기에 발견, 치료하고 예후를 결정하는 데 중요한 역할을 할 수 있다. 또한 간내 암종이 선암종으로 진단되었을 경우, 임상 정보 없이 조직학적 소견만으로 원발성 담관암종과 전이성 선암종을 감별하는 것과 전이성 선암종의 원발 장소를 추정하는 것은 많은 한계가 있다. 특히 침생검이나 쐐기 생검으로 간내선암종을 진단해야 하는 경우가 흔하기 때문에 원발성 및 전이성 간내선암종을 감별진단하는 데 유용한 종양표지단백의 면역조직화학적 분석이 유용하리라 생각된다.

본 연구는 위장관계의 여러 점액 당단백을 중심으로 감별진단을 하고자 하였다. 여러 점액 당단백 중에서 MUC2는 정상 소장과 대장 조직의 배상세포(goblet cell)에서 관찰되고, MUC5AC는 위장과 담낭의 표면 상피세포에서 발현된다. 그러나 MUC1은 다양한 상피세포에서 비특이적으로 발현되는 것으로 알려져 있다.[7-12] pS2는 protease-resistant trefoil peptides의 일종으로 위장관계의 손상된 점막에서 강하게 발현되고, 위암, 대장암, 췌장암 및 유방암에서 발현된다.[13-20] Monoclonal antibody (mAb)

91.9H와 high iron diamine (HID)는 인간 대장 점막 상피세포에서 순수 분리된 황점소(sulfomucin)로서 정상 대장 점막상피세포에서 과다 발현되고, 원발성 대장암, 전이성 대장암 순으로 그 발현 정도가 감소하는 것으로 알려져 있다.[21-26]

본 연구는 원발성 및 전이성 간내선암종을 감별진단하기 위하여 위장계의 여러 점액 당단백을 면역 조직화학적 분석을 통하여 밝혀보고, 종양표지단백으로서 유용 가능성을 알아 보고자 하였다.

재료와 방법

재료

1999년 1월부터 2004년 6월까지 간내선암종으로 침생검이나 쐐기 생검 및 종괴절제술 후 경북대학교병원 병리과에 의뢰된 61예를 대상으로 하였다. 담관암종이 18예였고, 전이성 선암종이 43예였는데, 이 중 원발암의 위치가 대장암인 증례가 18예, 위선암종인 증례가 14예, 췌장암인 증례가 11예였다.

방법

임상 및 병리학적 인자

임상병력지를 참고로 환자의 성별 및 연령, 원발암의 위치, 종양의 크기를 조사하였다. 통상의 방법으로 제작한 H&E 염색표본을 광학현미경으로 관찰하여 조직학적 소견 및 조직학적 분화도를 고분화군, 중등도 분화군, 저분화군으로 구분하였다.

면역조직화학검사

10% 중성 완충 포르말린에 고정한 후 제작된 파라핀 포매괴를 5 ㎛ 두께로 잘라서 연속절편을 만들고 이들을 슬라이드에 부착한 다음 충분히 건조시킨다. 탈파라핀 과정과 함수과정을 거친 파라핀 절편은 조직 내의 peroxidase의 활성을 제거하기 위해서 3% 과산화수소에 10분간 처리하고, 10 mM citrate buffer (pH 6.0)를 넣은 압력기구(pressure cooker)에서 10분간 끓인다. Phosphate-buffered saline (PBS)으로 2분씩 3회 세척한 후, 배경의 비특이 결합을 방지하기 위해서 blocking solution으로 10분간 전 처치하고, 일차 항체 희석액으로 다음과 같이 일차 항체를 희석하여 1시간 동안 반응시킨다. MUC2 (CCP58 monoclonal antibody, Novocastra Lab., Newcastle, U.K, 1:200), MUC5AC (CLH2 monoclonal antibody, Novocastra Lab., Newcastle, U.K, 1:400), mAb 91.9H (Granted by Gastrointestinal Research Laboratory, University of California, San Francisco, 1:400), MUC1 (HMFG2 monoclonal antibody, Novocastra Lab., Newcastle, U.K, 1:200), pS2 (BC04 monoclonal antibody, Zymed Co., San Francisco, USA, 1:200)를 이용하여 biotinylated secondary antibody, streptavidin-HRP coniugate를 각 10분간 처리하여 PBS로 2분씩 3회 세척한다. 3,3′-diaminobenzidine substrate로 발색하여 Mayer's hematoxylin로 대조 염색한다.

면역조직화학 염색 결과는 종양 내 종양세포의 세포질에서 발현되는 것을 관찰하였다. 발현 정도에 따라 종양세포의 5% 미만에서 발현되면 음성으로, 5% 이상인 경우는 양성으로 정하였다. 종양세포의 양성 발현은 400배 시야에서 양성세포가 가장 많이 분포한 부위를 선택하여 종양세포 1,000개당 포함되어 있는 양성세포를 계수하였고, 3회 반복하여 평균값을 내어 백분율(퍼센트)로 나타내었다.

High Iron Diamine (HID) 염색

탈파라핀 과정과 함수과정을 거친 파라핀 절편을 증류수에서 5분간 세척한다. 증류수에 N,N-dimethy-m-phenylenediamine · 2HCl (Sigma)과 N,N-dimethy-p-phenylenediamine · HCl (Sigma)을 녹인 후 40% $FeCl_3$ (pH1.5-1.6)를 첨가한 HID 용액에 슬라이드를 넣고 55℃에서 17시간 동안 반응시켰다. 이 슬라이드를 증류수로 세척한 다음, Alcian blue (pH2.5)로 30분 동안 대조 염색한 후 증류수에서 반응을 정지시키고, 탈수과정과 청명과정을 거친다.

통계학적 처리

간내선암종에서의 종양표지단백 발현의 차이를 환자의 연령, 성별, 종양의 크기, 조직학적 분화도와의 연관성을 χ^2 검정법으로 분석하였다. 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

임상 및 병리학적 소견

원발성 담관암종은 18예로 남자가 10예, 여자가 8예였고, 평균 연령은 57.4세였다. 담관암종의 분화도를 살펴보면 고분화군이 11예, 중등도 분화군이 5예, 저분화군이 2예였다.

전이성 대장 선암종은 18예로서 남자가 12예, 여자가 6예였고, 평균 연령은 57.1세였다. 전이성 대장 선암종의 분화도를 살펴보면 고분화군이 9예, 중등도 분화군이 8예, 저분화군이 1예였다. 전이성 위선암종은 14예로 남자가 9예, 여자가 5예였고, 평균 연령은 62.5세였다. 전이성 위선암종의 분화도는 고분화군이 2예, 중등도 분화군이 4예, 저분화군이 8예였다. 전이성 췌장선암종은 11예로서 남자가 9예, 여자가 2예였고, 평균 연령은 59.7세였다. 전이성 췌장 선암종의 분화도는 고분화군이 2예, 중등도 분화군이 4예, 저분화군이 5예였다.

간내선암종에서 MUC5AC의 발현 양상 비교

MUC5AC의 발현은 담관암종에서는 9예(9/18예, 50%)에서 양성이었고(Fig. 1), 전이성 대장선암종은 2예(2/18예, 11.11%), 전이성 위선암종은 1예(1/14예, 7.14%), 전이성 췌장 선암종은 3예(3/11예, 27.27%)에서 양성반응을 보였다. MUC5AC의 발현 정도는 담관암종에서는 전체 종양의 19.5±26.9%, 전이성 대장선암종은 0.4±1.2%, 전이성 위선암종은 3.92±14.6%, 전이성 췌장 선암종은 11.2±21.5%에서 양성반응을 보였다.

간내선암종에서 MUC2의 발현 양상 비교

MUC2의 발현은 담관암종에서는 3예(3/18예, 16.67%)에서 양성이었고, 전이성 대장선암종은 11예(11/18예, 61.11%)(Fig. 2), 전이성 위선암종은 3예(3/14예, 21.43%)에서 양성반응을 보였고, 전이성 췌장 선암종은 MUC2의 발현이 관찰되지 않았다(Fig. 3A). MUC2의 발현 정도는 담관암종에서는 전체 종양세포의 6.1±23.0%, 전이성 대장선암종은 15.8±28.4%, 전이성 위선암종은 5.42±14.6%에서 양성반응을 보이나, 전이성 췌장 선암종은 전혀 발현되지 않았다.

간내선암종에서 91.9H의 발현 양상 비교

91.9H의 발현은 담관암종에서는 7예(7/18예, 38.89%)에서 양성이었고, 전이성 대장선암종은 16예(16/18예, 88.89%), 전이성 위선암종은 3예(3/14예, 21.43%)에서 양성반응을 보였고, 전이성 췌장 선암종은 91.9H의 발현이 관찰되지 않았다(Fig. 3B). 91.9H의 발현 정도는 담관암종에서는 전체 종양세포의 10.0±15.6%, 전이성 대장선암종은 51.1±35.9%, 전이성 위선암종은 13.3±32.8%에서 양성반응을 보이나, 전이성 췌장 선암종은 전혀 발현이 되지 않았다.

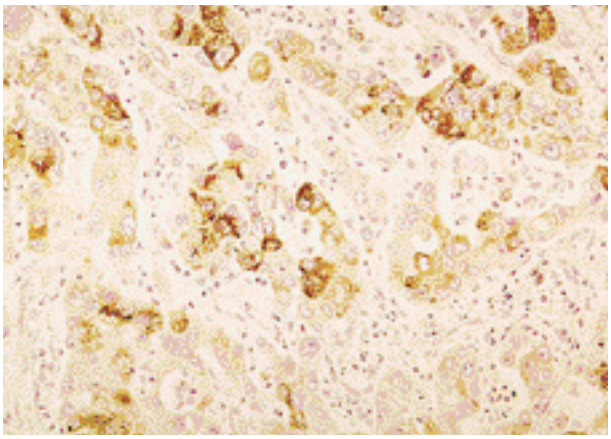

Fig. 1. By immunohistochemical stain for MUC5AC, cholangiocarcinoma shows diffuse and strong expression in the cytoplasm of carcinoma cells.

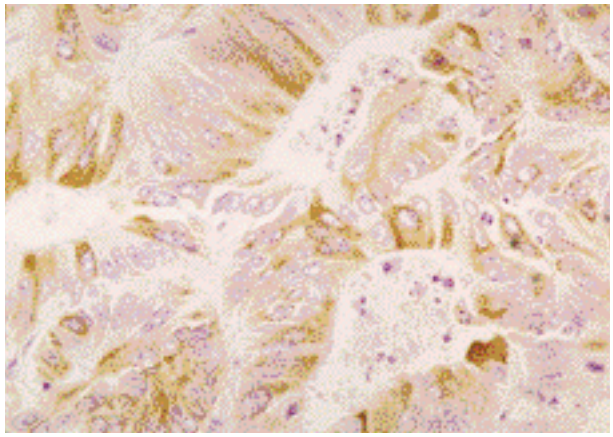

Fig. 2. In metastatic colorectal adenocarcinomas, the immunostaining for MUC2 reveals high expression in the cytoplasm of carcinoma cells.

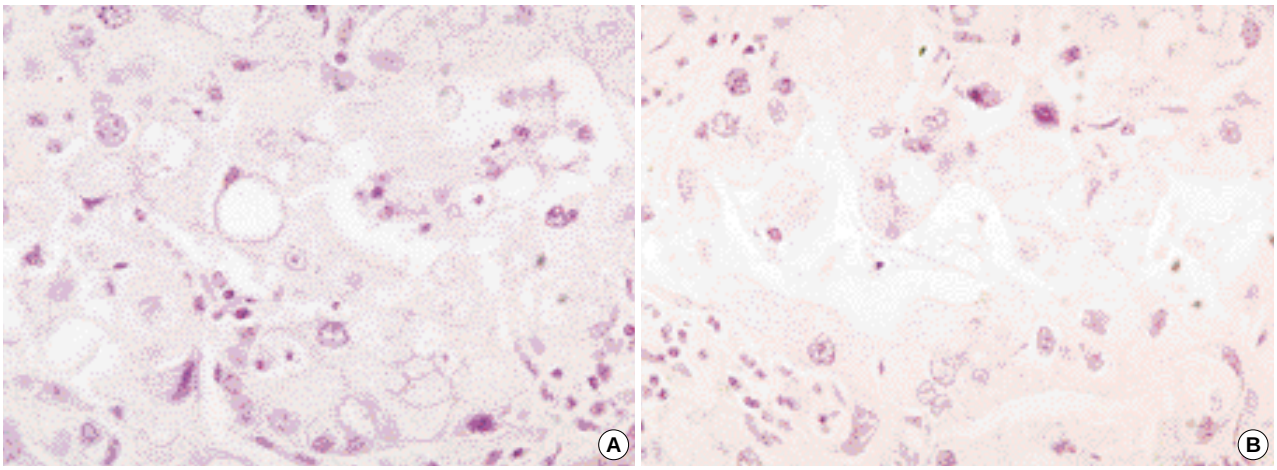

Fig. 3. In metastatic pancreatic adenocarcinomas, the immunostaining for MUC2 (A) and 91.9H (B) is completely negative.

간내선암종에서 MUC1의 발현 양상 비교

MUC1의 발현은 담관암종에서는 17예(17/18예, 94.44%)에서 양성이었고, 전이성 대장선암종은 15예(15/18예, 83.33%), 전이성 위선암종은 10예(10/14예, 71.43%)(Fig. 4), 전이성 췌장 선암종은 9예(9/11예, 81.82%)에서 양성반응을 보였다. MUC1의 발현 정도는 담관암종에서는 전체 종양세포의 49.5±34.4%, 전이성 대장선암종은 31.6±33.3%, 전이성 위선암종은 46.2±42.6%, 전이성 췌장 선암종은 64.1±40.8%에서 양성반응을 보였다.

간내선암종에서 pS2의 발현 양상 비교

pS2의 발현은 담관암종에서는 4예(4/18예, 22.22%)에서 양성이었고, 전이성 대장선암종은 3예(3/18예, 16.67%), 전이성 위선암종은 2예(2/14예, 14.29%), 전이성 췌장 선암종은 3예(3/11예, 27.27%)에서 양성반응을 보였다. pS2의 발현 정도는 담관암종에서는 전체 종양세포의 1.2±2.6%, 전이성 대장선암종은 4.5±16.9%, 전이성 위선암종은 2.1±7.4%, 전이성 췌장 선암종은 5.0±12.8%에서 양성반응을 보였다.

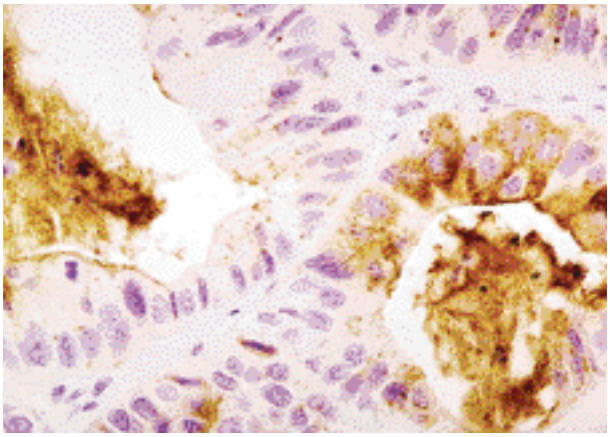

Fig. 4. In metastatic gastric adenocarcinomas, the immunostaining for MUC1 shows positive expression in both cytoplasm and cytoplasmic membrane of carcinoma cells.

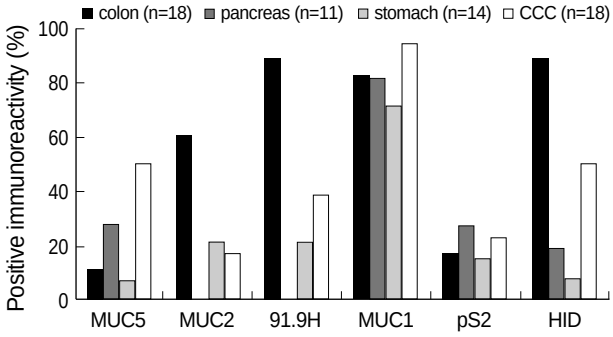

Fig. 5. Positive immunoreactivity (≥5%) for tumor related proteins in cholangiocarcinoma and metastatic adenocarcinoma.

간내선암종에서 HID의 발현 양상 비교

HID의 발현은 담관암종에서는 9예(9/18예, 50.00%)에서 양성이었고, 전이성 대장선암종은 16예(16/18예, 88.89%), 전이성 위선암종은 1예(1/14예, 7.14%), 전이성 췌장 선암종은 2예(2/11예, 18.18%)에서 양성반응을 보였다. HID의 발현 정도는 담관암종에서는 전체 종양세포의 13.4±22.7%, 전이성 대장선암종은 45.9±31.9%, 전이성 위선암종은 5.6±20.8%, 전이성 췌장 선암종은 12.2±27.3%에서 양성반응을 보였다.

원발성 담관암종과 전이성 대장선암종에서 MUC5AC/MUC2 면역표현형(immunophenotype) 비교

원발성 담관암종과 전이성 대장선암종에서 MUC5AC/MUC2 면역표현형(immunophenotype)을 구한 결과, 원발성 담관암종은 MUC5AC+//MUC2+11.11%, MUC5AC+/MUC2-38.88%, MUC5AC-/MUC2+5.55%, MUC5AC-/MUC2-44.44%였으며, 전이성 대장선암종에서는 MUC5AC+//MUC2+5.55%, MUC-

Table 1. MUC5AC and MUC2 immunophenotypes of cholangiocarcinomas and metastatic adenocarcinomas

MUC5AC/MUC2 profile	CCC	CRC	Stomach	Pancreas
MUC5AC+	9/18 (50%)	2/18 (11.11%)	1/14 (7.14%)	3/11 (27.27%)
MUC2+	3/18 (16.67%)	11/18 (61.11%)	3/14 (21.73%)	0/11 (0%)
MUC5AC+/MUC2+	2/18 (11.11%)	1/18 (5.55%)	0/14 (0%)	0/11 (0%)
MUC5AC+/MUC2-	7/18 (38.88%)	1/18 (5.55%)	1/14 (7.14%)	3/11 (27.27%)
MUC5AC-/MUC2+	1/18 (5.55%)	10/18 (55.55%)	3/14 (2.14%)	10/11 (90.90%)
MUC5AC-/MUC2-	8/18 (44.44%)	6/18 (33.33%)	10/14 (7.14%)	6/11 (54.54%)

CCC, cholangiocarcinoma; CRC, colorectal adenocarcinoma; stomach, gastric adenocarcinoma; pancreas, pancreatic adenocarcinoma.

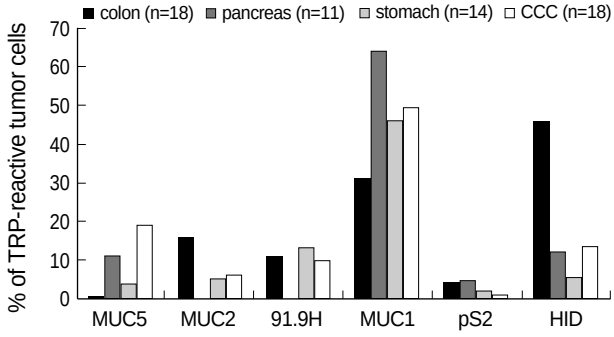

Fig. 6. Percentage of tumor related protein (TRP)-reactive tumor cells in cholangiocarcinoma and metastatic adenocarcinoma.

5AC+/MUC2-5.55%, MUC5AC-/MUC2+55.55%, MUC5AC-/MUC2- 33.33%였다(Table 1).

본 연구 결과를 종합하면 원발성 담관암종은 다른 종양표지단백에 비해 MUC5AC의 발현이 유의하게 높았으며(9/18예, 50.0%; p<0.05), MUC1의 발현도 높았으나 통계적 유의성은 없었다(17/18예, 94.4%; p>0.05). 전이성 대장선암종에서는 다른 종양표지단백에 비해 MUC2의 발현이 유의하게 높았고(11/18예, 61.1%; p<0.05), mAb 91.9H (16/18예, 88.9%; p<0.05)와 HID (16/18예, 88.9%; p<0.05)의 발현도 유의하게 높았다. 전이성 췌장 선암종에서는 pS2의 발현이 비교적 높았으나(3/11예, 27.3%; p>0.05), 통계적 유의성은 없었고, MUC2와 91.9H는 전혀 발현되지 않았다(p<0.05)(Fig. 5, 6). 전이성 위선암종은 다른 간내선암종에 비해 MUC1 (10/14, 71.4%; p>0.05)의 발현이 높았으나, 통계학적 유의성은 없었다. 종양의 조직학적 분화도에 따른 MUC5AC, MUC2, MUC1, 91.9H, pS2, HID의 발현 양상은 원발성 담관암종과 전이성 대장선암종, 위선암종 및 췌장선암종에서 별 차이가 없었다.

고 찰

간내 전이성 암종은 원발성 간암종보다 빈도가 훨씬 높다. 간내 전이성 암종의 원발 장기로는 대장, 폐, 유방, 췌장 등이 흔하나, 어느 장기에서든 간으로의 전이는 일어날 수 있다. 간내 전이성 암종은 과도한 혈액공급이 필요해 종괴 내 중심부 괴사와 간표면의 umbilication을 형성하는 경향이 있다. 간내 전이성 암종이 존재함에도, 임상적 또는 간의 진단검사의학적 검사의 이상을 초래하지 않는 경우가 흔하다.[1]

간내 암종을 우연히 발견한 경우에는 원발성 암종인지 전이성 암종인지 감별해내는 것이 중요하다. 또한 전이성 암종일 경우 임상적으로 알려지지 않은 원발병소를 추정하는 것도 임상적으로 중요하다. 특히 간내 암종이 선암종으로 진단되었을 경우, 임상 정보없이 조직학적 소견만으로 원발성 담관암종과 전이성 선암종을 감별하는 것과 전이성 선암종의 원발 장기를 추정하는 것은 많은 한계가 있다. 침생검이나 쐐기 생검으로 간내선암종을 진단해야 하는 경우가 흔하기 때문에 조직 생검에서 원발성 및 전이성 선암종의 감별진단에 종양표지단백를 이용하는 것이 진단에 유용하리라 생각된다. 국내외적으로 간내 암종을 진단하는 방법으로는 혈청학적 및 면역조직화학적 진단이 보편적으로 이루어지고 있다. 여러 연구에서 cytokeratin (CK), carcinoembryonic antigen (CEA) alpha-fetoprotein (AFP)의 면역조직화학적 분석의 유용성을 지적하여 왔다.[3-6]

본 연구는 위장관계의 여러 점액 당단백을 중심으로 감별진단을 하고자 하였다. MUC1은 세포막부착형 점액(membrane associated mucin)으로서 기관지, 대장, 회장(ileum), 폐의 정상 점막에서 발현된다. MUC1 유전자는 염색체 1번(1q21-24)에 위치해 있고, MUC1의 발현은 위암종의 발생과 진행 정도와 유관한 것으로 알려져 있다. MUC2는 분비형 점액(secretory non-membrane bound mucin)이고, 염색체 11번(11p15.5)에 위치해 있으며, 위장관계와 호흡기계의 정상적인 배상세포(goblet cells)에서 발현한다. MUC5와 MUC6는 분비형 점액(secretory mucin)으로서 염색체 11번(11p15.5)에 위치해 있다. 정상 위에서 MUC5AC는 surface/foveolar epithelium에서 발현되고, MUC6는 점액목세포(mucinous neck cells), 위전정부 및 십이비장점막하선(antral and Brunner's glands)에서 발현된다.[7-12]

pS2는 protease-resistant trefoil peptides로서 유방암세포주 MCF-7에서 estrogen에 의해 유도된 cDNA 서열에서 동정되었다. pS2는 estrogen, epidermal growth factor (EGF), tumor promoter 12-tetradecanoyl-phorbol 13 acetate (TPA), c-Ha-ras 및 c-jun protein에 반응하는 complex enhancer region을 가진다. pS2는 60개 아미노산으로 구성된 펩타이드이고, 분자량은 3.6 kD다. pS2는 위장관의 손상된 점막에서 높게 발현된다. 특히 비종양성 위점막의 표면상피세포(superficial epithelium)와 점막와세포(foveolar epithelium)에서 95% 이상 발현되나, 장생화생(intestinal metaplasia)에서는 발현되지 않는다. 위암종에서는 48% 정도로 발현이 감소하고, 대장암종에서도 비슷한 발현 양상을 보인다.[13-20]

mAb 91.9H는 정상 인간 대장 점막세포에서 분리된 황점소(sulfomucin)로서 정상 소장점막이나 위장에서는 생성되지 않는다. 그러나 대장암종 등 병적인 상태에서는 발현이 감소하며, 위장의 장형화생이나 위암종에서 발현되는 것으로 알려져 있다.[21-26]

본 연구에서 원발성 담관암종은 다른 종양표지단백에 비해 MUC5AC의 발현이 유의하게 높았으며(9/18예, 50.0%; p<0.05), MUC1의 발현도 높았으나 통계적 유의성은 없었다(17/18예, 94.4%; p>0.05). 전이성 대장선암종에서는 다른 종양표지단백에 비해 MUC2의 발현이 유의하게 높았고(11/18예, 61.1%; p<0.05), mAb 91.9H (16/18예, 88.9%; p<0.05)와 HID (16/18예, 88.9%; p<0.05)의 발현도 유의하게 높았다. 전이성 췌장선암종에서는 pS2의 발현이 비교적 높았으나(3/11예, 27.3%; p>0.05), 통계적 유의성은 없었고, MUC2와 91.9H는 전혀 발현되지 않았다(p<0.05). 전이성 위선암종은 다른 간내선암종에 비해 MUC1 (10/14, 71.4%; p>0.05)의 발현이 높았으나, 통계학적 유의성은 없었다. 종양의 조직학적 분화도에 따른 MUC5AC, MUC2, MUC1, 91.9H, pS2 및 HID의 발현 양상은 원발성 담관암종과 전이성 대장선암종, 위선암종 및 췌장선암종에서 유의한 차이가 없었다.

원발성 담관암종과 전이성 대장선암종에서의 MUC5AC/MUC2 면역표현형을 비교한 결과 원발성 담관암종의 38.88%가 MUC5AC+/MUC2- 면역표현형을 보였고, 전이성 대장선암종의 55.55%가 MUC5AC-/MUC2+ 면역표현형을 보였다. Park CK 등[5]은 원발성 담관암종의 63%가 CK7+/CK20- 면역표현형을 보였고, 전이성 대장선암종의 87%가 CK7-/CK20+ 면역표

현형을 보였다고 하였다. CK7/CK20 면역표현형이 MUC5AC/MUC2 면역표현형보다 원발성 담관암종과 전이성 대장선암종을 감별진단하는 데 더 도움이 되는 소견을 보이나, 점액 당단백을 중심으로 감별해 보았다는 점에서 의의를 찾을 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 MUC5AC, MUC2, 91.9H와 HID를 이용하면 원발성 담관암종과 전이성 대장암종을 감별하는 데 유용하리라 생각된다. 또한 전이성 췌장 선암종은 MUC2와 91.9H가 전혀 발현되지 않으므로 다른 간내선암종과 감별해내는 데 중요한 역할을 할 수 있으리라 생각한다. 본 연구에서 이용된 종양표지단백들은 여러 간내선암종을 감별하는 데 비교적 유용성이 확립되었다고 생각된다. 그래서 이러한 종양표지단백에 대해 간암종 환자의 수술 전후의 말초 혈액에서 발견될 수 있는 미세 전이 암세포의 mRNA를 실시간 정량적 역전사 중합효소연쇄반응(real time quantitative RT-PCR)을 이용하여 정량적으로 측정함으로써 미세 전이와 간내선암종 감별진단법 개발에 실험적 근거가 되리라 기대한다.

참고문헌

1. James M. Crawford. The Liver and the Biliary Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 888-91.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Heptocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129-33.
3. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 1982; 31: 11-24.
4. Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. Am J. Pathol 1992; 140: 427-47.
5. Park CK, Kim MK. Expression of cytokeratins 7 and 20 in cholangiocarcinoma and metastatic colonic adenocarcinoma of the liver. Korean J Pathol 1999 ; 33: 42-7.
6. Choi YY, Choi HJ, Jung GJ, Kim SS, Hong SH. Occurrence and prognostic implications of lymph node micrometastases in patients with dukes' B colorectal carcinoma. J Korean Soc Coloproctol 2001; 17: 141-7.
7. Baldus S, Hanisch FG. Biochemistry and pathological importance of mucin-associated antigens in gastrointestinal neoplasia. Adv Cancer Res 2000; 79: 201-48.
8. Reid CJ, Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human gastrointestinal system. Gut 1998; 42: 220-6.
9. Kim YS, Gum J Jr, Brockhausen I. Mucin glycoproteins in neoplasia. Glycoconj J 1996; 13: 693-707.
10. Cornberg M, Enss ML, Makkink MK, *et al*. Variation of human mucin gene expression in gastric cancer cell lines and gastric mucous cell primary clultures. Eur J Cell Biol 1999; 78: 832-41.
11. Buisine MP, Devisme L, Maunoury V, *et al*. Developmental mucin gene expression in the gastroduodenal tract and accessory digestive glands. I. Stomach. A relationship to gastric carcinoma. J Histochem Cytochem 2000; 48: 1657-66.
12. Kim YS, Gum Jr JR. Diversity of Mucin genes, structure, function, and expression. Gastroenterology 1995; 109: 999-1001.
13. Luqmani YA, Ryall G, Shousha S, Coombes RC. An immunohistochemical survey of pS2 expression in human epithelial cancers. Int J Cancer 1992; 50: 302-4.
14. Suarez C, Vizoso F, Rodriguez JC, *et al*. Prognostic significance of cytosolic pS2 protein content in gastric cancer. Int J Biol Markers 2001; 16: 37-44.
15. Machado JC, Carneiro F, Ribeiro P, Blin N, Sobrinho-Simoes M. pS2 protein expression in gastric carcinoma. An immunohistochemical and immunoradiometric study. Eur J Cancer 1996; 32A: 1585-90.
16. Muller W, Borchard F. pS2 protein in gastric carcinoma and normal gastric mucosa: association with clinicopathological parameters and patient survival. J Pathol 1993; 171: 263-9.
17. Shousha S, Luqmani YA, Sannino P, Rio MC, Coombes RC, Theodorou NA. pS2 immunostaining of colorectal carcinoma. Mod Pathol 1993; 6: 446-8.
18. Welter C, Theisinger B, Seitz G, *et al*. Association of the human spasmolytic polypeptide and an estrogen-induced breast cancer protein (pS2) with human pancreatic carcinoma. Lab Invest 1992; 66: 187-92.
19. Collier JD, Bennett MK, Bassendine MF, Lendrum R. Immunolocalization of pS2, a putative growth factor, in pancreatic carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1995; 10: 396-400.
20. Pallud C, Le Doussal V, Pichon MF, Prud'homme JF, Hacene K, Milgrom E. Immunohistochemistry of pS2 in normal human breast and in various histological forms of breast tumours. Histopathology 1993; 23: 249-56.
21. Azuma N, Endo T, Arimura Y, *et al*. Prevalence of Barrett's esophagus and expression of mucin antigens detected by a panel of monoclonal antibodies in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Japan. J Gastroenterol 2000; 35: 583-92.
22. Ohe Y, Hinoda Y, Irimura T, Imai K, Yachi A. Expression of sulfated carbohydrate chains detected by monoclonal antibody 91.9H in human gastric cancer tissues. Jpn J Cancer Res 1994; 85: 400-8.
23. Loveless RW, Yuen CT, Tsuiji H, Irimura T, Feizi T. Monoclonal antibody 91.9H raised against sulfated mucins is specific for the 3′-sulfated Lewisa tetrasaccharide sequence. Glycobiology 1998; 8: 1237-42.
24. Tsuiji H, Hong JC, Kim YS, Ikehara Y, Narimatsu H, Irimura T. Novel

carbohydrate specificity of monoclonal antibody 91.9H prepared against human colonic sulfomucin: recognition of sulfo-Lewis(a) structure. Biochem Biophys Res Commun 1998; 253: 374-81.
25. Matsushita Y, Yamamoto N, Shirahama H, *et al*. Expression of sulfomucins in normal mucosae, colorectal adenocarcinomas, and metastases. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 1060-7.
26. Bodger K, Campbell F, Rhodes JM. Detection of sulfated glycoproteins in intestinal metaplasia: a comparison of traditional mucin staining with immunohistochemistry for the sulfo-Lewis(a) carbohydrate epitope. J Clin Pathol 2003; 56: 703-8.