

## 유방의 침윤성 관암종에서 PTEN 단백질 발현의 감소와 임상 및 병리학적 인자들과의 연관성

중앙대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>병리학교실

박승배 · 최태용 · 차성재 · 이태진<sup>1</sup> · 박성일 · 임현묵 · 박성준 · 지경천

### Loss of Expression of the PTEN Gene Product in the Infiltrating Ductal Carcinoma of the Breast and Its Relationship with Clinicopathologic Factors

Sung-bae Park, M.D., Tae-Yong Choi, M.D., Seong-Jae Cha, M.D., Tae-Jin Lee, M.D.<sup>1</sup>, Seung-II Park, M.D., Hyun-Mook Lim, M.D., Seng-Jun Park, M.D. and Kyong-Choun Chi, M.D.

**Purpose:** PTEN is a novel tumor suppressor gene located on chromosomal band 10q23.3. The detection of PTEN mutations in Cowden disease and in breast carcinoma cell lines suggests that PTEN may be involved in mammary carcinogenesis. Among several series of breast carcinomas, the frequency of loss of flanking markers around PTEN is approximately 30 to 40% and the somatic intragenic PTEN mutation frequency is less than 5%.

**Methods:** The expression of PTEN was studied immunohistochemically in 41 invasive ductal carcinomas of the breast. We examined the correlation between PTEN expression and clinicopathologic factors such as age, tumor size, lymph node metastasis, histologic grade, nuclear grade, stage, as well as estrogen and progesteron receptors.

**Results:** Among the 41 infiltrating ductal carcinomas, studied 7 (17.1%) were immunohistochemically negative, and 19 (46.3%) demonstrated reduced expression. Among the clinicopathologic factors, tumor size, lymph node metastasis, high stage, and negative progesteron receptor displayed a significant relationship with the decrease of PTEN expression, however age, nuclear grade, and estrogen receptor had less of a relationship with PTEN expression.

**Conclusion:** These results suggest that PTEN does play some role as a prognostic factor for carcinogenesis, but this hypothesis requires further study. (*J Korean Surg Soc* 2001; 60:600-605)

**Key Words:** PTEN, Infiltrating ductal carcinoma, Breast  
**중심 단어:** PTEN, 침윤성 관암종, 유방

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, College of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

### 서 론

유방암은 여성에서 발생하는 가장 흔한 악성 종양 중 하나로 많은 연구에도 불구하고, 유방암을 유발하는 분자생물학적 기전의 이해는 아직 부족하며 현재 종양억제유전자 연구를 포함한 분자생물학적 연구가 진행 중이다. 유방암은 현재 약 5% 정도에서 가족력이 있고, 이 경우 BRCA1이나 BRCA2 종양 억제 유전자의 germ-line mutation과 연관이 있다고 보고되면서 유방암에서의 유전자변이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.(1-3) 그러나, 가족력이 없는 유방암에서는 비록 BRCA1과 BRCA2의 염색체 17q와 13q의 이형접합성 소실(loss of heterogeneity, LOH)은 발견되었지만, germ-line mutation은 거의 발견되지 않고 있다.

최근 PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)이라는 유전자가 염색체 10q23.3에서 동정되었고 종양억제유전자로서의 가능성이 연구되고 있다.(4) 이 유전자에 대한 연구결과 세포골격 단백질(cytoskeleton protein)인 tensin과 염기 서열에서 매우 유사한 동질성을 갖는 tyrosine phosphatase domain이 밝혀졌으며, PTEN 변이는 유방암을 포함한 여러 악성 종양에서 보고되고 있다.(5-8) 이러한 PTEN 종양억제 유전자의 germ-line mutation 연구에 기반 둔 연구결과에 의하면 신경교아세포종, 자궁 내막암종, 신세포암종, 악성 흑색종, 전립선암종 등에서 유전자 변이가 확인되고 있으며,(12-14) 특히 자궁 내막암종에서는 microstellite instability를 갖는 PTEN 유전자 변이가 발견되었다. 이러한 변이는 homozygous deletion과 frameshift 또는 nonsense mutation 등을 포함한다. 10q23.3의 LOH는 원발성 유방암의 50% 정도에서 발견된다고 보고되고 있다. 이 PTEN 종양 억제 유전자의 germ-line mu-

책임저자 : 박성일, 서울시 중구 필동 2가 82-1  
☎ 100-272, 중앙의대부속 필동병원 일반외과  
Tel: 02-2260-2159/2160, Fax: 02-2275-7869  
접수일 : 2001년 2월 28일, 게재승인일 : 2001년 5월 7일

tation은 Cowden disease 등에서 발견되며, 이 질환은 드문 악성종양 질환으로 상염색체 우성이며 여러 장기에서 다발성 과오종(multiple hamartoma)이 발생할 수 있으며 유방암과 갑상선암을 유발하는 질환으로 Cowden disease에서 유방암의 발생률은 50% 정도이다.(9-11) 하지만 현재까지 PTEN에 대한 연구는 종양의 세포주를 이용한 분자생물학적 기법으로 PTEN 유전자의 발현 감소에 대한 연구가 대부분이며 임상적인 유용성이나 기존에 알려진 예후인자와의 연관성에 대한 연구는 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 유방암 중 침윤성 관암중에서 PTEN 종양억제유전자의 발현을 면역조직화학적 방법을 통해 연구하여 임상병리학적 인자와의 연관성을 조사함으로써 침윤성 관암중에서의 PTEN 종양억제유전자의 발현과 병태생리학적 연관 관계를 연구하여 임상적 효용성을 알아보고자 한다.

**방 법**

**1) 연구대상**

1997년 4월부터 2000년 4월까지 중앙대학교부속 필동병원 외과학교실에서 유방암으로 수술을 받았던 환자 중 병리적으로 침윤성 관암중으로 진단 받은 예들 중에서 조직 보관 상태가 양호한 41예를 대상으로 포르말린에 고정된 파라핀 포매 조직을 이용하였다. 선택된 환자의 임상기록과 병리진단지 등을 재 검색하여 환자의 나이, 종양의 크기 및 림프절 전이 여부 등을 확인하였다.

**2) 연구방법**

(1) **병리학적 분류:** 세포의 조직학적 악성도는 Bloom과 Richardson의 방법을 Nottingham/Tenovus Breast Cancer Study에서 사용한 조직학적 등급기준을 이용하였다. 종양의 크기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 T 분류에 따라 2 cm 이하, 2~5 cm, 5 cm 이상으로 분류하였고, 림프절 전이는 그 수에 관계없이 전이 여부로 분류하였으며, 병기는 AJCC의 분류에 따랐다.

(2) **면역조직화학 염색:** 선택된 환자의 파라핀 포매조직을 4~5 μm 두께로 박절하고 자일렌으로 탈 파라핀 과정을 거친 후(5분간 3회) 무수 알코올, 90%, 75% 및 50% 에탄올에 각각 2분씩 처리하여 합수시켰다. 그 후 내인성 과산화 효소의 활성을 억제하기 위해 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리 후 증류수로 세척한 다음 50 mM Tris 완충용액(TBS, pH 7.5)으로 수세 후 비특이성 반응을 제거하기 위해 30분간 염소혈청으로 처리하고, 여분의 용액을 제거한 다음 일차항체인 PTEN (Zymed, MMAC1/TEO1, 1 : 50), 에스트로겐 수용체(ER, Zymed, ER- 7G5, 1 : 50), 프로게스테론 수용체(PR, Zymed, PR-2C5, 1 : 50)를 실온에서 2시간 작용시켰다. 일차항체 반응 후 TBS로 5분간 3회 수세한 다음 biotin이 부착된 이차항체(1 : 300, Zy-

med Co.)에 20분간 작용 후, 통상적인 avidin-biotin complex법으로 염색하였다. 발색제는 AEC를 사용하였고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색 하였다.

(3) **면역조직화학염색 결과 판정:** PTEN은 염색 강도와 분포로 나누어 판독하였으며 종양 세포의 핵과 세포질에 정상 유방의 선구조와 같은 강도로 염색이 되면 3, 중등도로 염색이 되면 2, 약하게 염색되면 1, 음성이면 0으로 하였고, 염색분포는 전체 종양 세포 중 0~5%가 염색되면 0, 5~20%가 염색되면 1, 20~50%가 염색되면 2, 50% 이상 염색이 되면 3으로 판정한 후 염색 강도와 분포의 수치를 합하여, 0~1을 (-), 2~4를 (+), 5~6를 (++)로 표기하였다(Fig. 1). ER과 PR은 종양 세포의 핵에 10% 이상 염색이 되는 경우를 양성으로 판정하였다.

(4) **통계처리:** 환자의 나이, 종양의 크기, 조직학적 등급, 핵등급, 림프절 전이 여부, 병기, ER과 PR의 발현 여부와 PTEN 발현과의 관련성을 Window용 SPSS (version 8.0) 통계 프로그램을 이용하여 Pearson Chi-Square test를 실시하였고, p값이 0.05 이하일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

**결 과**

**1) 임상소견**

환자의 연령은 30세부터 73세로 평균 47.9세였으며 39세 이하 군이 6예(14.6%), 40세에서 49세 군이 20예(48.8%), 50세에서 59세 군이 11예(26.8%), 60세에서 69세 군이 3예(7.3%), 70세 이상이 1예(2.4%)이었다(Table 1). 종양의 크기는 2 cm 이하 군이 13예(31.7%), 2.1 cm에서 5 cm 군은 23예(56.1%), 5 cm 이상 군이 5예(12.2%)이었다. 림프절 전이 여부는 전이가 있는 군이 19예(46.3%)였고, 전이가 없

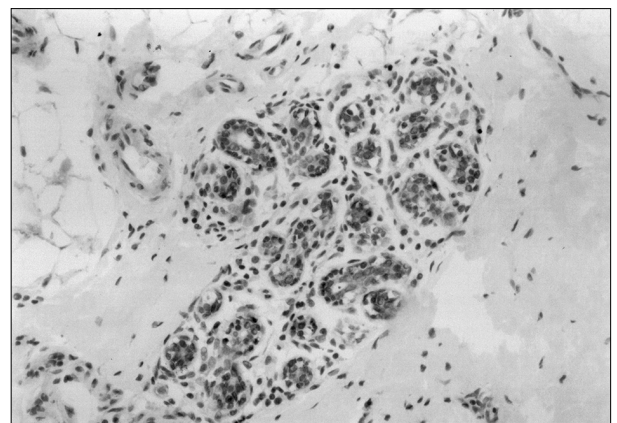


Fig. 1. Immunohistochemical staining for PTEN in the normal breast, PTEN is strongly expressed in the nuclei and cytoplasm, ×100.

**Table 1.** Association between PTEN and age

Age	(n)	PTEN		
		(-)	(+)	(++)
30~39	6	0 (0%)	4 (60%)	2 (40%)
40~49	20	2 (10%)	11 (55%)	7 (35%)
50~59	11	4 (36.4)	2 (18.2%)	5 (45.5%)
60~69	3	0 (0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
70~79	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	41	7 (17.1%)	19 (46.3%)	15 (36.6%)
p-value		0.124		

**Table 2.** Association between PTEN and tumor size

Tumor size	(n)	PTEN		
		(-)	(+)	(++)
<2 cm	13	0 (0%)	6 (46.2%)	7 (53.8%)
2.1~5 cm	23	4 (17.4%)	11 (47.8)	8 (34.8%)
>5 cm	5	3 (60.0%)	2 (40.0%)	0 (0%)
p-value		0.032		

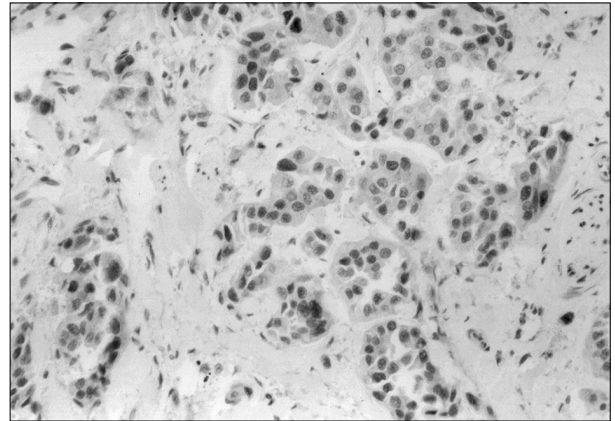
는 군이 22예(53.7%)이었다. AJCC에 의한 환자의 병기는 병기 I이 8예(19.5%), 병기 IIA가 17예(41.5%), 병기 IIB가 11예(26.8%), 병기 IIIA가 5예(12.1%)이었다.

**2) 조직학적 소견**

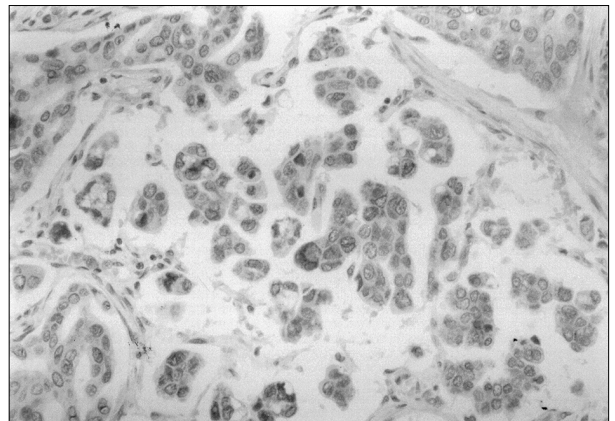
총 41예의 침윤성 관암종을 Nottingham/Tenovus Breast Cancer Study의 조직학적 등급기준의 소관 형성 정도, 핵의 다형성, 유사분열 수에 따라 조직학적인 등급을 나누었을 때 1등급이 11예(26.8%), 2등급이 18예(43.9%), 3등급이 12예(29.3%)이었다. 핵등급은 1등급이 11예(26.8%), 2등급이 20예(48.8%), 3등급이 10예(24.4%)이었다.

**3) PTEN의 발현과 예후인자와의 상관관계**

총 41예 중 PTEN에 음성을 나타낸 예가 7예(17.1%), (+)이 19예(46.3%), (++)가 17예(36.6%)로 정상 유방조직과 비교하여 발현의 감소를 보인 예가 63.4% (26예)였다. 환자 연령에 따른 PTEN 발현의 차이는 통계학적으로 유의성이 없었고(P=0.124), 종양의 크기에 따라서는 2 cm 이하 군에서 (+)가 6예(46.2%), (++)가 7예(53.8%)였고, 2.1~5 cm 군에서는 4예(17.4%)가 음성, (+)가 11예(47.8%), (++)가 8예(34.8%)였으며, 5 cm 이상 군에서 음



**Fig. 2.** Immunohistochemical staining for PTEN in the infiltrating ductal carcinoma without lymph node metastasis, PTEN is moderately expressed in tumor cells, ×200.



**Fig. 3.** Immunohistochemical staining for PTEN in the infiltrating ductal carcinoma with lymph node metastasis, PTEN is weakly expressed in tumor cells, ×200.

성이 3예(60.0%), (+)가 2예(40%), (++)가 0예로 크기가 증가함에 따라 통계학적으로 유의하게 PTEN의 발현이 감소하였다(P=0.032)(Table 2).

림프절 전이 여부에 따라서는 전이가 없는 군에서 음성이 2예(9.1%), (+)가 8예(36.4%), (++)가 12예(54.5%)였고, 전이가 있는 군에서는 음성이 5예(26.3%), (+)가 11예(57.9%), (++)가 3예(15.8%)로 전이가 있는 군에서 PTEN의 발현이 통계학적으로 유의하게 감소하였다(P=0.031)(Fig. 2, 3)(Table 3).

병기에 따라서는 병기 I의 8예 중 음성인 예는 없었고, (+)이 2예(25.0%), (++)가 6예(75.0%)로 정상과 비교하여 PTEN의 발현 감소를 보인 예가 25% (2예) 뿐이었고, 병기 IIA의 17예 중에서는 음성과 (+)가 각각 1예(5.9%)와 9예(52.9%)로 58.5%(10예)에서 발현의 감소를 보였으며, 병기 IIB의 11예 중 음성이 3예(27.3%), (+)가 7예

**Table 3.** Association between PTEN and node metastasis

Node metastasis	(n)	PTEN		
		(-)	(+)	(++)
(-)	22	2 (9.1%)	8 (36.4%)	12 (54.5%)
(+)	19	5 (26.3%)	11 (57.9%)	3 (15.8%)
p-value		0.031		

**Table 4.** Association between PTEN and stage

Stage	(n)	PTEN		
		(-)	(+)	(++)
I	8	0 (0%)	2 (25.0%)	6 (75.0%)
IIA	17	1 (5.9%)	9 (52.9%)	7 (41.2%)
IIB	11	3 (27.3%)	7 (63.6%)	1 (9.1%)
IIIA	5	3 (60.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
p-value		0.009		

(63.6%)로 90.9%(10예)에서 PTEN의 발현 감소를 보였다. 병기 IIIA의 5예 중에서는 음성과 (+)가 각각 3예(60.0%)와 1예(20.0%)로 80%에서 PTEN의 발현 감소를 보여 병기가 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 PTEN의 발현이 감소하였다(P=0.009)(Table 4).

조직학적인 등급에 따라서는 PTEN의 발현이 정상 조직과 유사한(++)군이 등급 1에서는 7예(63.6%), 등급 2에서는 5예(27.8%), 등급 3에서는 3예(25.0%)로 등급이 높아짐에 따라 PTEN의 발현이 감소하는 경향을 보이기는 했지만 통계적인 유의성은 없었다(P=0.144). 핵등급에 따른 PTEN 발현의 차이는 없었다(P=0.549)(Table 5).

호르몬 수용체의 여부에 따른 PTEN의 발현에서 에스트로겐 수용체에 따른 발현의 차이는 없었고(P=0.189), 프로게스테론 수용체에 따라서는 수용체 양성군에서 PTEN 음성과 (+)가 각각 2예(7.1%)와 14예(50.0%)였고, 수용체 음성군에서 PTEN 음성과 (+)이 각각 5예(38.5%)씩으로 프로게스테론 음성군에서 통계학적으로 유의하게 PTEN의 발현이 감소하였다(P=0.043)(Table 6).

**고 찰**

최근 보고에 의하면 Cowden 질환과 다른 여러 종양군에서 PTEN 종양억제 유전자의 변이가 진행되는 것이 확인되면서, PTEN 종양억제유전자의 변이가 유방암의 유전

**Table 5.** Association between PTEN, histologic grade, and nuclear grade

Histologic grade	(n)	PTEN		
		(-)	(+)	(++)
1	11	2 (18.2%)	2 (18.2%)	7 (63.6%)
2	18	4 (22.2%)	9 (50.0%)	5 (27.8%)
3	12	1 (8.3%)	8 (66.7%)	3 (25.0%)
p-value		0.144		
Nuclear grade	(n)	PTEN		
		(-)	(+)	(++)
1	11	2 (18.2%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)
2	20	4 (20.0%)	10 (50.0%)	6 (20.0%)
3	10	1 (10.0%)	6 (60.0%)	3 (30.0%)
p-value		0.549		

**Table 6.** Association between PTEN, estrogen receptor, and progesterone receptor

Estrogen R	(n)	PTEN		
		(-)	(+)	(++)
(-)	12	4 (33.3%)	5 (41.7%)	3 (25.0%)
(+)	29	3 (10.3%)	14 (48.3%)	12 (41.4%)
p-value		0.189		
Progesterone R	(n)	PTEN		
		(-)	(+)	(++)
(-)	13	5 (38.5%)	5 (38.5%)	3 (23.1%)
(+)	28	2 (7.1%)	14 (50.0%)	12 (42.9%)
p-value		0.043		

적 발생기전에 관여한다는 가능성이 제시되고 있다. Li등(6)은 인간 유전자 10q23에서 homozygous deletion의 mapping을 통해 종양억제유전자로서의 가능성이 있는 PTEN 유전자를 분리하면서 예비적인 실험을 통해 PTEN의 변이를 교아세포종 세포주의 31% (13/42), 전립선암종 세포주의 100% (4/4), 유방암 세포주의 6% (4/65)에서 확인하였다. 이와 함께 PTEN의 생산물은 tyrosin phosphatase 단백질의 domain을 가지며 초점성 부착에서 actin filament와 상호작용을 하는 tensin과 높은 동질성을 가지고 있으며 이 동질성으로 PTEN이 tyrosine kinase와의 길항 작용에 의해 세포 성장을 억제한다고 추정하였고, 세포부착과의 상호

작용을 통해 종양세포의 침윤성과 전이를 조절할 가능성을 제시하였다. PTEN 유전자의 구조에 근거하면 PTEN 단백질은 기본적으로 tyrosine phosphatase 단백질로 여겨졌지만 최근 연구에 의하면 PTEN 단백질은 사실상 lipid phosphatase라고 알려졌다. PTEN의 표적기질(target substrate)은 phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate(Ptd-Ins(3,4,5)P3)이다. 이 Ptd-Ins(3,4,5)P3는 세포신호전달과 세포성장에 있어 결정적인 신호전달물질이다. 그래서 PTEN의 기능은 Ptd-Ins(3,4,5)P3 pathway의 "turn off"로서 세포의 증식을 억제하는 것으로 연구되었다.(22) 초기 성장 억제는 세포주기에서 G1 cell cycle arrest에 국한되지만 지속적인 성장 억제는 G1 arrest와 세포사의 조합으로 이루어진다. Akt phosphorylation의 감소가 세포 성장 억제의 시작에 선행되기 때문에 PI3K inhibitor인 wortmannin으로 처리한 MCF-7 세포들에서 PTEN의 과발현 효과와 유사한 세포 성장 억제가 보고되어 있다. 일반적으로 PTEN 단백질 수준과 Akt phosphorylation 사이에는 역상관 관계가 있음이 유방암 세포주에서 알려진 바 있다. 그럼으로 PTEN은 세포주기의 진행과 세포사를 차단하는 PI3K의 신호체계의 down-regulation을 통해 유방암의 성장을 억제하는 것으로 알려져 있다.(3)

많은 종양에서 PTEN 종양억제유전자 변이가 종양세포 연구를 통해 밝혀지고 있지만 아직 명확한 연구 결과는 없지만 PTEN 종양억제유전자 변이는 교아세포종의 1/3에서, 자궁 내막암종의 50% 정도에서 확인되었고 전이성 전립선암종이나 악성 흑색종에서는 그보다 많은 비율의 PTEN 종양억제유전자 변이가 확인된 바 있다.(12-14) 최근 연구에서 유방암에서의 PTEN 종양억제유전자 변이의 빈도가 낮았다고 보고되고 있으며 Li등(6)은 20명의 유방암 환자에서 2명(10%)만이 PTEN 단백질 발현의 감소가 있다고 보고하였으며, Rhei등(19)의 연구에서도 PTEN 단백질 발현의 감소는 15% 정도로 발생빈도가 낮다고 보고하였다. 본 연구에서는 41명의 침윤성 관암종 환자에서 7예(17.1%)에서 (-), 19예(46.3%)에서 (+)로 정상유방조직과 비교하여 발현의 감소를 보인 예가 63.4% (26예)였다. 이러한 결과는 다른 연구결과에 비해 PTEN 단백질 발현의 감소의 빈도가 매우 높은 것으로 관찰되었다. 이는 본 연구에서는 (-)의 기준을 전혀 염색이 안 되는 경우와 함께 전체 종양 세포의 5% 미만으로 약하게 염색이 되는 경우가 포함되어 있으며 관찰자에 따라 면역조직화학 염색의 강도에 상관없이 전체 종양 세포의 5% 이상에서 염색이 되면 양성하는 경우도 있기 때문이라고 판단되며 좀더 정확한 결과를 얻기 위해서는 mRNA의 RTPCR을 통한 정량적 분석 등의 분자생물학적 기법을 통한 연구가 병행되어야 한다고 생각된다. 또한 가족력이 있는 유방암보다, 가족력이 없는 유방암에서 PTEN 단백질 발현의 빈도가 떨어 진다는 보고도 있으나,(17,20) 본 연구 대상 41명은 모두

가족력이 없는 환자로 이에 대한 연구도 필요하다고 생각 된다.

PTEN 단백질 발현 감소는 10q23의 LOH와 PTEN locus의 deletion과 관련이 있다는 보고가 있으며, HE Feilolter등(3)은 가족력이 없는 유방암 환자에서 LOH는 41%이며, Li등(6)은 50%에 달한다고 보고하였다. Feilolter등은 가족력이 없는 유방암을 대상으로 유전자 10q23에서 LOH를 검색한 결과 70예 중 27예(38.6%)에서 대립유전자 소실(allele loss)을 발견하였지만 이 부위에서 PTEN의 mutation은 발견할 수 없었다고 하면서 가족력이 없는 유방암에서 PTEN locus에서 LOH는 빈번하게 발생하지만 그것이 PTEN의 mutation은 아니라고 주장하였고, 이 위치에서 종양을 억제하는 다른 유전자의 소실이 있을 가능성을 시사한 바 있다.(3) 최근 염색체상 9q21에 위치하는 PTEN 가유전자(pseudogene)가 Rhei등(19)에 의해 보고되었으며, 이는 PTEN과 98% 정도의 동질성을 가지며, 이 가유전자가 유방암 발생에 관여한다는 보고도 있으나 아직 확실하지 않다. Aurel Perren등(2)은 PTEN 단백질 발현 감소와 관련하여 임상병리학적 연구를 진행하였고 나이, 종양의 크기, 림프절 전이, 종양 분화도, 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 등과의 관계를 연구하였다. 이 중 오직 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 만이 통계학적으로 유의성을 갖는 연관성이 있다고 보고하였다. PTEN 단백질 발현 감소 환자에서 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 음성은 67%였고, PTEN 단백질 발현 감소 환자에서 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 양성은 23%였다. 통계학적 유의성은 적지만 종양 분화도가 높을수록, 크기가 클수록(1.5 cm 이상) PTEN 단백질 발현 감소의 빈도가 높다고 보고하였다. D. Frehoff등(1)은 종양의 크기와 병기, 림프절 전이 등은 PTEN 단백질 발현 감소와 연관이 없다고 보고하였으며, Singh등은(1998) 분화도가 나쁠수록 10q23의 LOH 빈도가 높다고 보고하였다. 본 연구에서는 종양의 크기가 크고(특히 5 cm 이상), 림프절 전이가 있고, 병기가 높고, 프로게스테론 수용체가 음성일 경우 PTEN 단백질의 발현이 통계학적으로 유의하게 감소하였다( $P < 0.05$ ). 본 연구에서는 유방암 중 침윤성 관암종으로 그 대상을 한정하였고, 면역조직화학적 분석의 한계가 인정되기는 하지만 전체 환자의 17.1%에서 PTEN 단백질 발현의 음성과 63.4%의 발현 감소를 보인 점으로 이를 바탕으로 한 좀더 체계적인 연구가 필요하다고 생각되며, 기존에 알려져 있는 각 예후인자와의 연관성에 대해서도 좀더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

## 결 론

1997년 4월부터 2000년 4월까지 중앙대학교부속 필동병원 외과학교실에서 유방의 침윤성 관암종으로 수술 받은 41예를 대상으로 PTEN의 면역조직화학적 염색을 실시하

여 PTEN의 발현도를 조사하였고, 기존의 예후인자들인 환자의 나이, 종양의 크기, 림프절 전이 여부, 병기, 조직학적 등급, 핵등급, 호르몬 수용체 여부 등과의 상관성을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

총 41예 중 PTEN에 음성을 나타낸 예가 7예(17.1%), (+)이 19예(46.3%), (++)가 15예(36.6%)로 정상 유방조직과 비교하여 발현의 감소를 보인 예가 63.4%(26예)였다. 종양의 크기가 크고, 림프절 전이가 있으며, 병기가 높고, 프로게스테론 수용체가 음성인 경우 PTEN의 발현이 통계학적으로 유의하게 감소하였으며( $P < 0.05$ ), 조직학적인 등급에 따라서는 등급이 증가함에 따라 PTEN의 발현이 감소하는 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었고( $P = 0.144$ ), 환자의 연령, 핵등급, 에스트로겐 수용체 여부에 따른 PTEN의 발현 차이는 없었다( $P > 0.05$ ). 이상의 결과로 유방의 침윤성 관암종에서의 PTEN 발현 감소가 유방암 발생 기전의 인자로서의 가능성을 추정할 수 있었으며 예후인자로서 활용 가능성이 있다고 생각되었지만 향후 계속적인 연구가 필요하다고 사료된다.

#### REFERENCES

- Freihoff D, Kempe A, Beste B, Wappenschmid B, Kreyer E, Hayashi Y, et al. Exclusion of a major role for the PTEN tumor-suppressor gene in breast carcinomas. *Br J Cancer* 1998; 79:754-8.
- Aurel P, Liang-ping W, Alexander HB, Uricke Z, Kosha T, Patricia LMD, et al. Immunohistochemical evidence of loss of PTEN expression in primary ductal adenocarcinomas of the Breast. *Am J Pathol* 1999;155:1253-60.
- Feilotter HE, Coulon V, McVeigh JL, Boag AH, Dorion-Bonner F, Duboue B, et al. Analysis of the 10q23 chromosomal region and the PTEN gene in human sporadic breast carcinoma. *Br J Cancer* 1998;79:718-23.
- Chen ST, Yu SY, Matty T, Yeh KT, Wang JC, Hao MC, et al. Mutation analysis of the putative tumor suppression gene PTEN/MMAC1 in sporadic breast cancer. *Breast Cancer and Treatment* 1999;55:85-9.
- Mann GB, Borgen PI. Breast cancer genes and the surgeon. *J Surgical Oncol* 1998;67:367-74.
- Li DM, Sun H. TEPI. Encoded by a candidate tumor suppressor locus is a novel protein phosphatase regulated by transforming growth factor. *B Cancer Res* 1997;57:2124-29.
- Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WKA, Lim H, Ligon AH, et al. Identification of a candidate tumor suppressor gene. MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutation in multiple advanced cancer. *Nat Genet* 1997;15:358-62.
- Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dania PLM, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutation of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
- Marsh DJ, Dahia PLM, Coulon V, Zheng Z, Dorion-Bonner F, Call KM, et al. Allelic imbalance, including deletion of PTEN/MMAC1, at the Cowden disease locus on 10q23, in hamartomas from patients with Cowden syndrome and germline mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;21:61-9.
- Mayers MP, Stolarov JP, Eng C, Li J, Wang SI, Wigler MH, et al. PTEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual specificity phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9052-7.
- Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden disease a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 1978;41:2393-8.
- Karlbom AE, James CD, Boethius J, Cavenee WK, Collins VP, Nordenskjold M, et al. Loss of heterogeneity in malignant gliomas involves at least three distinct regions on chromosome 10. *Hum Genet* 1993;92:169-74.
- Kong D, Suzuki A, Zou TT, Sakurada A, Kemp LW, Yokohama T, et al. PTEN1 is frequently mutated in primary endometrial carcinomas. *Nature Genet* 1993;17:143-4.
- Herbst RA, Weiss J, Ehnis A, Cavenee WK, Arden KC. Loss of heterogeneity for 10q22-10qter in malignant melanoma progression. *Cancer Res* 1997;54:3111-4.
- FitzGerald MG, Marsh DJ, Wather D, Bell D, Caron S, Shannon KE, et al. Germline mutations in PTEN are an infrequent cause of genetic predisposition to breast cancer. *Oncogene* 1998;17:727-31.
- Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J, et al. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, Cowden disease, and juvenile polyposis. *Am J Hum Genet* 1997;61:1254-60.
- Bose S, Wang SI, Terry MB, Hibahoosh H. Allelic loss of chromosome 10q23 is associated with tumor progression in breast carcinoma. *Oncogene* 1998;17:123-7.
- Starink TM, van der Veen JPW, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJP, et al. The Cowden syndrome a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-33.
- Rhei E, Kang L, Bogomolny F, Federici, Borgen PI, Boyd J. Mutation analysis of the putative tumor suppressor gene PTEN/MMCA1 in primary breast carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:3657-9.
- Sato T, Tanigami A, Yamakawa K, Akiyama F, Kasumi F, Sakamoto G, et al. Allotype of breast cancer: cumulative allelic losses promote tumor progression in primary breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:7184-9.
- Nagai MA, Yamamoto L, Salaorni S, Pacheco MM, Brentani MM, Barbosa EM. Detailed deletion mapping of chromosome segment 17q12-21 in sporadic breast tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;11:58-62.
- Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-4.