

비소세포폐암에서 MUC1과 CD44s의 발현

부산대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실*, 방사선과학교실†, 병리학교실‡

박혜경, 이지석, 이준희, 이정옥, 김윤성, 이민기
김영대*, 이형렬*, 김건일†, 이창훈‡, 박순규

= Abstract =

The Expression of MUC1 and CD44s in Non-small Cell Lung Cancer

Hye Kyung Park, M.D., Ji Seok Lee, M.D., Jun Hee Lee, M.D.,
Jung Wook Lee, M.D., Yun Seong Kim, M.D., Min Ki Lee, M.D.,
Young Dae Kim, M.D.*, Hyung Ryul Lee, M.D.*, Kun Il Kim, M.D.,
Chang Hun Lee, M.D.‡, Soon Kew Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Thoracic Surgery*, Radiology†, Pathology‡,
Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Background : MUC1 mucin is a heavily glycosylated large glycoprotein and is expressed aberrantly in carcinoma. CD44 is polymorphic family of cell surface glycoproteins participating in cell-cell adhesion and modulation of the cell-matrix interaction. MUC1 mucin and CD44 expression have been implicated in a tumor invasion and metastasis in certain malignancies. In this study, the expression of MUC1 and the standard form of CD44 (CD44s) was examined in non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods : Immunohistochemical staining using monoclonal antibodies including MUC1 glycoprotein and CD44s was performed on 80 NSCLC surgical specimens. The association between MUC1 and CD44s expression and the histological type and tumor stage was investigated.

Results : Depolarized MUC1 expression in more than 10% of cancer cells was found in 12 (27.9%) out of 43 squamous cell carcinomas (SCCs) and 12 (32.4%) out of 37 adenocarcinomas (ACs). It was not associated

*본 논문의 요지는 2001년도 결핵 및 호흡기학회 추계 학술대회에서 구연발표 되었음.

Address for correspondence :

Min Ki Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine
1-10, A mi-Dong, Suh-Gu, Busan 602-739, Korea

Phone : 051-240-7216 Fax : 051-254-3127 E-mail : leemk98@yahoo.com

with the tumor histological type and the TNM-stage in SCCs. Depolarized MUC1 expression correlated with the N-stage in ACs ($p=0.036$). CD44s was expressed in 36 (83.7%) out of 43 SCCs and 14 (37.8%) out of 37 ACs. Reduced CD44s expression correlated with the N-stage ($p=0.031$) and the TNM-stage ($p=0.006$) in SCCs.

Conclusions : Depolarized MUC1 expression was related to the nodal stage in NSCLC adenocarcinoma. Reduced CD44s expression was related to nodal involvement and the TNM-stage in squamous cell carcinoma. This suggests that MUC1 and CD44s expression in NSCLC might play important roles in tumor progression and can be used as prognostic variables. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 117-127)

Key words : MUC1, CD44s, Immunohistochemistry, NSCLC

서 론

원발성 폐암은 전세계적으로 암으로 인한 사망 중 가장 중요한 원인 중의 하나로 미국에서는 남녀 모두에서 암으로 인한 사망 원인 중 1위이며¹, 우리 나라에서도 1999년 암 사망 원인질환 중 위암에 이어 2위로 보고되었고², 최근 발생률이 크게 증가되고 있는 추세이다. 비소세포폐암은 뚜렷한 임상병리학적 이질성 (heterogeneity)을 보이는 종양군으로서 전체 원발성 폐암의 약 75%를 차지하며 주로 편평상피암종과 선암종으로 구성되어 있다³. 폐암의 수술 방법, 방사선 요법의 기술적인 발전과 항암화학요법의 발전에도 불구하고 수술적으로 치료한 비소세포폐암의 5년 생존율은 25-40%, 폐암 전체의 5년 생존율은 평균 14%로 폐암의 예후는 좋지 않아, 예후를 예측하기 위해 여러 인자들이 이용되고 있다^{1,4}. 현재까지는 종양의 TNM-병기의 해부학적 병기, 조직병리학적 소견, 환자의 performance status 등의 생리적 병기가 폐암에서 예후를 예측하는 인자로 주로 이용되어 왔으나⁵, 최근 분자생물학의 발전으로 세포의 분열과 증식, 신생혈관형성, 세포부착인자 (cell adhesion molecules) 등 생물학적 특성을 반영하는 인자들을 이용하여 예후를 예측하려는 시도가 이루어지고 있다⁶⁻⁹. 세포부착의 장에는 종양이 전이하는 데 있어 필수적인 요소로 현재까지 cadherins, integrins, immunoglobulin superfamily, cluster of differentiation 44

(CD44) 등이 관계되는 것으로 알려져 있으며, 최근에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

Mucin은 고분자량의 당단백으로 mucin core protein의 종류에 따라 MUC1에서 MUC7까지 분류되었다^{10,11}. 이 중 MUC1은 세포막 내에 위치하며 정상적으로 대부분의 선상피세포의 선단부에서 발현된다¹²⁻¹⁴. 종양세포에서는 MUC1의 발현이 현저히 증가하거나 발현형태가 세포막 전체에 걸쳐서 나타나는데, MUC1은 세포부착을 방해하는 역할을 하여 종양의 침습과 전이에 관여한다¹⁵. 유방암과 대장암에서 MUC1의 과발현은 전이와 관련되며, 예후 인자의 하나로 알려져 있다^{19,20}.

CD44는 세포막의 hyaluronate 수용체와 세포부착인자로 작용하는 당단백¹⁶으로 variant exon의 alternative splicing에 의해 standard form과 variant isoforms로 나누어진다¹⁹. CD44의 standard form (CD44s)은 CD44 중 가장 많은 형태로 정상 조직과 종양에서 다양한 발현 형태를 보인다. 위암과 유방암에서 CD44s의 발현의 증가는 종양의 침습과 전이와 관련된다고 알려져 있다^{19,20}. 비소세포폐암에서도 CD44s의 발현이 증가된다고 알려져 있으나²¹, CD44s의 발현과 종양의 침습능, 전이, 예후와의 관계는 다양한 결과들이 보고되고 있다.

저자들은 비소세포폐암에서 세포부착인자의 발현 이상이 종양의 침습과 전이에 미치는 영향을 평가하기 위해 수술적으로 치료한 비소세포폐암 80예를 대상으

로 하여 MUC1과 CD44s의 발현을 면역조직화학적 방법으로 검사하여 비소세포폐암의 조직형에 따른 분포 정도와 TNM-병기와의 관계를 조사하여 예후 인자로서의 가능성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1990년 1월에서 2000년 5월까지 부산대학교병원에서 수술적 방법으로 얻어진 비소세포폐암 중 80예의 파라핀 포매 조직절편을 이용하여 면역조직화학염색을 시행하였다. 이 중 편평상피암종이 43예(54%), 선암종이 37예(46%)였고, 80예 중 66예는 남성, 14예는 여성이었으며 대상군의 평균 연령은 58.2세(27-73세)였다(Table 1).

2. 면역조직화학염색

1) MUC1

비소세포폐암에서 MUC1의 발현정도를 평가하기 위해 일차항체로 MUC1 당단백에 대한 생쥐 단클론성 항체(Ma695; Novocastra Laboratories, Newcastle, UK)로 universal labelled streptavidin biotin (LSAB) kit (Dakopatts, Glostrup, Denmark)를 이용하여 염색하였다. 파라핀 블록을 4 μ m 두께로 잘라 파라핀 조직을 poly-L-lysine으로 코팅된 슬라이드에 부착시켜 탈파라핀과 함수과정을 거친 후 0.01M의 sodium citrate buffer (pH 6.0)에 넣어 처리한 후 5분간 TBS buffer (Tris-buffered saline, pH 7.6)로 세척하였다. 조직내 내인성 과산화수소의 활성을 막기 위해 3% hydrogen peroxidase와 10분간 반응시킨 후, 증류수와 TBS buffer로 세척하였다. 일차항체를 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 60분간 반응시킨 후 TBS buffer로 5분간 2회 세척한 후 이차항체에 30분간 반응시키고, TBS buffer로 5분간 2회 세척한 후 enzyme conjugate로 30분간 반응시키고,

Table 1. Patient and tumor characteristics

No. of patients	80
Male : Female	66 : 14
Age, years	
Median	58.2
Range	27-73
Histology	
Squamous cell carcinoma	43
Adenocarcinoma	37
T-stage	
T1	14
T2-4	66
N-stage	
N0	44
N1-2	36
TNM stage	
Stage I	35
Stage II/III	45

TBS buffer로 5분간 2회 세척하였다. 이후 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC)로 발색시킨 후 Mayer hematoxylin으로 대조염색을 시행하였다. 양성 대조군으로 MUC1 양성인 유방암 조직을 이용하였다.

2) CD44s

일차항체로 CD44s에 대한 단클론성 항체(156-3C11; NeoMarkers, Union city, CA, USA)를 1:100으로 희석하여 이용하였다. 각 증류에서 블록을 선택한 후, 4 μ m 두께로 절편을 잘라 파라핀 조직을 poly-L-lysine으로 코팅된 슬라이드에 부착시켜 탈파라핀과 함수과정을 거친 후 증류수와 PBS buffer (phosphate buffered saline, pH 7.2)로 세척하였다. 조직내 내인성 과산화수소의 활성을 막기 위해 3% hydrogen peroxidase와 20분간 반응시킨 후, 증류수와 PBS buffer로 세척하였다. 이후의 과정은 Histostain[®]-plus kits (Zymed, South San Francis-

co, USA)를 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. 일차항체를 첨가하여 반응시킨 후 PBS buffer로 20분간 세척하고, 이차항체에 15분간 반응시켰다. PBS buffer로 5분간 2회 세척하고, AEC로 발색시킨 후 Mayer Hematoxylin으로 대조염색을 시행하였다. 양성 대조군으로 종양 조직내의 림프구를 이용하였다.

3. 염색결과의 판독

1) MUC1

MUC1은 종양세포의 세포막과 세포질에서 적갈색의 염색 반응을 보일 때 양성으로 판정하였다. 정상 상피에서 MUC1은 선상피의 선단부와 세포질의 vacuoles에 발현하는데, 이를 polarized pattern으로, 세포막 전체와 세포질 내에 미만성으로 발현하는 경우를 depolarized pattern이라고 정의하였다. 두 명의 판독자가 광학현미경의 저배율 시야에서 먼저 염색 양성을 보이는 부위를 선별한 후, 200배 시야에서 depolarized pattern으로의 발현을 확인하였다. 종양세포 전체 중 depolarized pattern이 10% 이상인 경우를 'MUC1 양성'으로 판정하였다.

2) CD44s

종양세포의 세포막을 따라 적갈색의 염색 반응을 보일 때 CD44s에 대한 양성 반응으로 판정하였다. CD44s의 염색 범위에 따라 전체 종양 세포 중 10% 이하에서 양성을 보일 때 1+, 10-60% 일 때 2+, 60% 이상일 때 3+로 판정하였고, 염색 강도에 따라 약한 염색 반응을 보일 때 1+, 중등도로 염색 반응을 보일 때 2+, 강한 염색 반응을 보일 때 3+로 판정하였다. 이 두 수치를 합하여 5 이상일 때, 'CD44s 양성'으로 정의하였다.

4. 통 계

통계 프로그램은 SPSS 10.0을 이용하였고, 조직형에 따른 MUC1, CD44s의 발현은 Pearson Chi

Square, 각 조직형의 TNM-병기에 따른 MUC1, CD44s의 발현은 Fisher's exact test를 이용하여 평가하였다. $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 정상 폐조직에서 MUC1과 CD44s의 발현

MUC1은 기관지 상피세포의 세포막과 세포질에서 염색되었고, 세포막에서는 polarized pattern으로 발현되었다. CD44s는 기관지 상피세포의 기저층과 림프구, 폐포 대식세포에서 양성 반응을 보였다.

2. 비소세포폐암의 조직형에 따른 MUC1과 CD44s의 발현

MUC1은 편평상피암종의 15/43예 (34.9%), 선암종의 26/37예 (70.3%)에서 염색되어 선암종에서 높은 빈도로 염색되었다. 그러나, 전체 종양세포의 10% 이상에서 MUC1의 depolarized pattern이 발현되는 경우, 즉 MUC1 양성은 편평상피암종에서 12/43예 (27.9%, Fig. 1-A), 선암종에서 12/37예 (32.4%, Fig. 1-B)로 조직형에 따른 차이를 보이지 않았다($p=0.660$). CD44s는 편평상피암종의 36/43예 (83.7%, Fig. 2-A), 선암종의 14/37예 (37.8%, Fig. 2-B)에서 양성으로 선암종에 비해 편평상피암종에서 발현이 높았다($p < 0.001$, Table 2).

3. 비소세포폐암의 각 조직형에서 TNM-병기에 따른 MUC1의 발현

편평상피암종에서 T-병기, N-병기, TNM-병기의 진행에 따라 MUC1 depolarized pattern의 양성율은 높았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 3). 선암종에서 T-병기에 따른 MUC1 양성율은 T1-2에서 T3-4보다 높았지만, 통계적 유의성은 없었다($p=0.051$). 선암종에서 N-병기에 따른 MUC1 양성율은

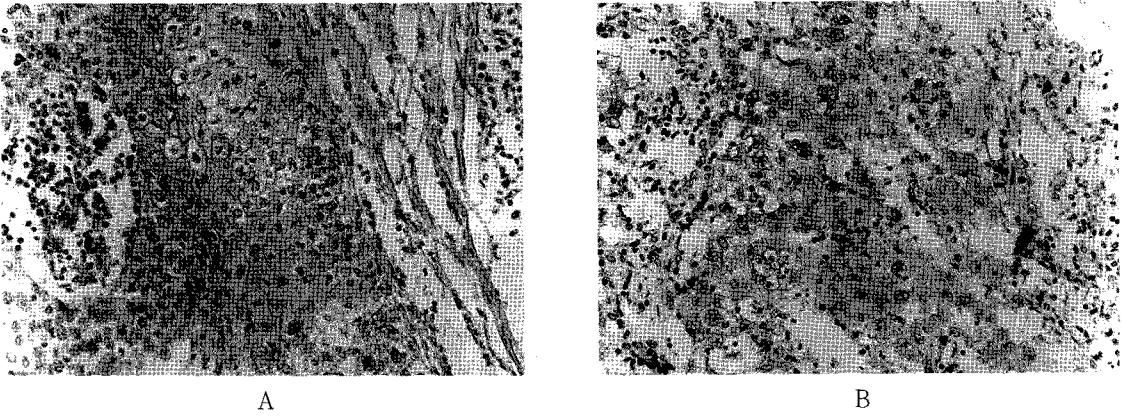


Fig. 1. The immunostaining for MUC1 shows cell membrane positivity in tumor cells of squamous cell carcinoma (A) and of adenocarcinoma (B) (Immunostain, $\times 200$).

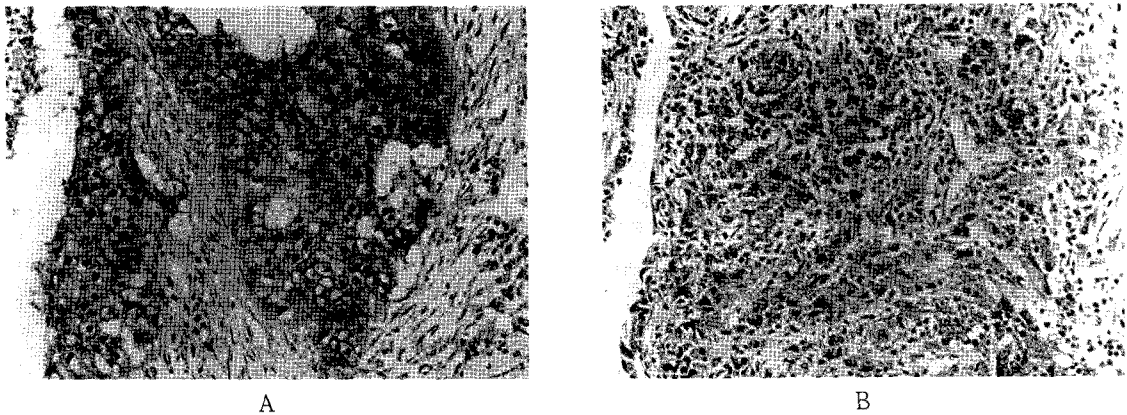


Fig. 2. The immunostaining for CD44s shows cell membrane positivity in both the tumor cells and the lymphoid cells scattered through the stroma of squamous cell carcinoma (A) and of adenocarcinoma (B) (Immunostain, $\times 200$).

N0에서 18.2%, N1-2에서 53.3%로 MUC1의 de-polarized pattern은 림프절 침범과 관련하여 유의하게 증가되었다($p=0.036$). 선암종에서 TNM-병기에 따른 MUC1 양성율은 I기에서 17.6%, II-III기에서 45.0%로서 병기가 높을수록 MUC1 양성율이 높은 경향을 보였지만 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

4. 비소세포암의 각 조직형에서 TNM-병기에 따른 CD44s의 발현

편평상피암종에서 CD44s의 발현은 T-병기에 따른

유의한 차이는 없었으나, N-병기에서는 N0기에서 16/21예 (72.7%), N1-2기에서 9/22예 (38.1%)로 CD44s의 발현은 림프절 침범과 반비례하여 유의한 감소를 보였다($p=0.031$). 편평상피암종의 TNM-병기에 따른 CD44s 양성율은 I기에서 15/18예 (83.3%), II-III기에서 10/25예 (40%)로 CD44s 발현의 감소와 TNM-병기 사이에 유의한 상관관계를 보였다($p=0.006$, Table 5). 선암종에서 CD44s의 발현은 TNM-병기와 유의한 상관관계가 없었다 (Table 6).

Table 2. Immunohistochemical results of MUC1 and CD44s according to histologic type of non-small cell lung carcinoma

	Total (No. of Cases)	Results (%)	
		MUC1 (+)*	CD44s (+) †
Squamous cell carcinoma	43	12 (27.9)	36 (83.7)
Adenocarcinoma	37	12 (32.4)	14 (37.8)
Total	80	24 (30.0)	50 (62.5)

*, $p=0.660$; †, $p<0.001$

Table 3. Relationship between MUC1 positivity and TNM-parameters in squamous cell carcinoma

TNM parameters	MUC1, No. (%)		Total, No.	p value
	Negative	Positive		
T-stage				
T1-2	20 (66.7)	10 (33.3)	30	0.742
T3-4	8 (61.5)	5 (38.5)	13	
N-stage				
N0	16 (76.2)	5 (23.8)	21	0.438
N1-2	15 (68.2)	7 (31.8)	22	
TMN stage				
Stage I	15 (83.3)	3 (16.7)	18	0.853
Stage II/III	16 (64.0)	9 (36.0)	25	

Table 4. Relationship between MUC1 positivity and TNM-parameters in adenocarcinoma

TNM parameters	MUC1, No. (%)		Total, No.	p value
	Negative (%)	Positive (%)		
T-stage				
T1-2	5 (19.2)	21 (80.8)	26	0.051
T3-4	6 (54.5)	5 (45.5)	11	
N-stage				
N0	18 (81.8)	4 (18.2)	22	0.036
N1-2	7 (46.7)	8 (53.3)	15	
TMN stage				
Stage I	14 (82.4)	3 (17.6)	17	0.094
Stage II/III	11 (55.0)	9 (45.0)	20	

Table 5. Relationship between CD44s positivity and TNM-parameters in squamous cell carcinoma

TNM parameters	CD44s, No. (%)		Total, No.	p value
	Negative(%)	Positive(%)		
T-stage				
T1-2	4 (13.3)	26 (86.7)	30	0.655
T3-4	3 (23.1)	10 (76.9)	13	
N-stage				
N0	5 (23.8)	16 (76.2)	21	0.031
N1-2	13 (59.1)	9 (40.9)	22	
TMN stage				
Stage I	3 (16.7)	15 (83.3)	18	0.006
Stage II/III	15 (60.0)	10 (40.0)	25	

Table 6. Relationship between CD44s positivity and TNM-parameters in adenocarcinoma

TNM parameters	CD44s, No. (%)		Total, No.	p value
	Negative(%)	Positive(%)		
T-stage	17 (64.3)			
T1-2	6 (54.5)	9 (34.6)	26	0.713
T3-4		5 (45.5)	11	
N-stage				
N0	16 (72.7)	6 (27.3)	22	0.635
N1-2	11 (73.3)	4 (26.7)	15	
TMN stage				
Stage I	14 (82.4)	3 (17.6)	17	0.288
Stage II/III	13 (65.0)	7 (35.0)	20	

고 찰

종양이 침습, 전이하는 데에는 맥관 형성, 내피세포의 이동, 세포-세포간 및 세포-기질간 부착능의 소실 등 여러 과정이 필요하다. 이 중 세포-세포간 및 세포-기질간의 부착은 세포부착인자를 통해 이루어지는데, 이러한 세포부착인자의 장애는 종양이 전이하는 과정에 있어 필수적인 요소이다^{22, 23}. 최근 종양의 전이와 관련된 여러 인자들에 대한 활발한 연구가 이루어지면서 생화학적, 유전학적으로 다른 여러 세포부착인자들이 알려져 있다. 본 연구에서는 이러한 세포부착인자

들의 발현과 비소세포폐암의 생물학적 특성과의 관계를 알아보기 위해, 세포부착을 방해하는 인자로 알려진 MUC1과 세포부착인자 중의 하나인 CD44s의 비소세포폐암의 조직형, 병기에 따른 발현을 면역조직화학적 방법으로 조사하였다.

MUC1(Episialin, CA 15-3)은 extensive O-glycosylated core protein을 가지는 고분자량의 당단백으로 정상적으로 상피세포에서 내강을 둘러싸는 선단부에서 발현된다^{12-14, 24-26}. 그러나, 종양세포에서는 이러한 발현 형태가 소실되어 종양세포의 세포막 전체에 걸쳐서 발현되거나 세포질에 미만성으로 발현

되고, MUC1의 발현이 증가된다¹⁵. MUC1은 그 자체가 negative charge를 띄고 있고, 길이가 100-200nm로 대부분의 다른 membrane molecule의 5-10배 정도로 길며, 그 구조가 rigid하여 종양세포에서 발현 형태가 극성을 소실한 경우 세포부착을 방해하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다²⁴. 최근까지 여러 암종에서 MUC1의 발현과 림프절 전이, 예후와의 관련성에 대해 연구되고 있는데, 유방암¹⁵, 대장암¹⁶, 전립선암²⁷ 등에서 MUC1의 발현이 증가된 경우, 림프절 침범이 증가하고 예후가 나쁘다고 보고되고 있다. 비소세포폐암에서도 MUC1과 림프절 전이, 예후와의 관련성에 대한 여러 보고들이 있다. Ohgami 등⁴은 MUC1의 과발현이 I기 폐 선암종에서 초기 재발과 혈행성 전이와 관련된다고 보고하였고, Cuddo 등³도 면역조직화학적 방법을 이용하여, 비소세포폐암에서 MUC1의 발현은 예후와 관련되며 비소세포폐암에서 T-병기, N-병기와는 독립적인 예후인자가 된다고 하였다. 비소세포폐암에서 MUC1의 발현이 종양의 침습과 전이에 관련되는 것으로 생각되지만, 각 보고마다 조직형에 따른 상관성은 그 결과가 상이하며, 림프절 침범과의 연관성에 대해서도 다른 결과를 보이고 있다. 본 연구에서는 편평상피암종에 비해 선암종에서 MUC1 양성의 비율이 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았고, 선암종에서 MUC1의 발현은 림프절 전이와 유의한 상관성을 가지는 것으로 나타났다. 선암종에서 TNM-병기에 따른 MUC1 양성율은 I기군에 비해 II기 이상인 군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었는데, 이는 I기 환자군의 수가 적었기 때문으로 생각된다.

CD44는 정상적으로 조혈모세포, 상피세포, 중피세포 기원의 여러 세포에 분포하는 막내 당단백으로, 11번 염색체에 존재하는 20 exons을 가지는 유전자에서 유래하며²⁸, standard form(CD44s)과 exon 5에서 16사이에 존재하는 10 exons (exon v1-exon v10)의 alternative splicing과 posttranslational modification에 의한 variant isoforms(CD44v)이 존재한다¹⁹. CD44s는 정상적인 폐조직에서 기관지 상

피세포, 폐포 대식세포, 림프구, 폐포 세포에서 발현되고²⁸, 기관지 상피세포에서의 CD44s, CD44v의 발현은 기저층에서 나타나는데^{19,29}, 악성 종양에서는 이러한 발현 형태가 소실된다. 여러 종양에서 CD44의 발현 양상과 생물학적 특성에 관한 연구 결과가 보고되고 있는데, 비호치킨림프종³⁰, 유방암²¹에서 CD44s의 발현이 증가된 경우 종양의 침습능이 증가된다고 보고되었으나, 자궁내막암³¹에서는 CD44의 발현이 감소된 경우 종양의 진행이 증가된다고 보고되고 있다. 비소세포폐암에서도 CD44s, CD44v의 발현과 림프절 침범 여부, 예후와의 관련성에 대해 여러 다른 결과들이 보고되고 있다^{28, 32-35}. Pirinen 등³³은 233예의 비소세포폐암을 대상으로한 연구에서 CD44s, CD44v6의 발현 감소가 림프절 전이와 관계되며, CD44s의 발현 감소는 TNM-병기의 진행과 관련된다고 보고하였다. 반면, Tran 등²⁸은 비소세포폐암 98예를 대상으로 면역조직화학염색을 시행하여 CD44s와 variant isoforms의 발현을 조사하여 CD44s와 variant isoforms의 발현은 종양의 병기와 재발, 예후와 유의한 상관관계가 없다고 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 CD44s의 발현이 편평상피암종에서 현저히 높게 나타났다. 또한 편평상피암종에서 CD44s의 발현의 감소는 림프절 침범과 유의한 상관관계를 보였고, TNM-병기의 진행과 관련되었다. 이상의 결과를 보면, MUC1은 비소세포폐암 선암종에서 림프절 침범과 유의한 상관관계를 보여 림프절 침범과 관련될 것으로 생각되며, CD44s의 발현의 감소는 편평상피암종에서 림프절 침범과 TNM-병기의 진행과 관련됨을 알 수 있었다. 이를 토대로 비소세포폐암에서 MUC1과 CD44s의 발현은 종양의 침습능이나 전이능을 평가하는데 이용될 수 있을 것으로 생각되며, 림프절 침범이 비소세포폐암의 중요한 예후인자임을 고려할 때, 비소세포폐암에서 MUC1과 CD44s의 발현은 예후를 예측하는 인자의 하나로 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 하지만, 본 연구가 후향적으로 시행되어 대상군의 일부가 추적 관찰 중 방사선 치료나 항암화학요법 등 다른 치료 방법을 시행받았고, 추적 관찰

중 소실된 예도 있어 MUC1과 CD44s의 발현과 생존 기간과의 직접적인 연관성에 대해서는 평가하지 못하였다. 추후 더 많은 대상군으로 전이와 관련된 다른 인자들을 함께 이용하여, 비소세포폐암에서 MUC1과 CD44s의 발현에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배 경 :

MUC1은 고분자량의 당화 당단백으로 정상적으로 선상피의 선단부에서 발현되나, 종양세포에서는 비정상적인 발현 양상을 보인다. CD44는 세포-세포간 부착, 세포-기질간 부착에 관여하는 당단백이다. 일부 종양에서 MUC1과 CD44는 종양의 침습과 전이에 관계한다고 알려져 있다. 본 연구에서는 비소세포폐암에서의 MUC1과 CD44의 standard form (CD44s)의 발현과 조직형, TNM-병기와의 상관성을 조사하였다.

대상 및 방법 :

수술적 방법으로 얻은 비소세포폐암 80예의 파라핀포매 조직절편을 대상으로 하여 MUC1과 CD44s에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다.

결 과 :

MUC1은 편평상피암종의 12/43예 (27.9%), 선암종의 12/37예 (32.4%)에서 양성으로 조직형에 따른 차이는 보이지 않았다($p=0.660$). CD44s는 편평상피암종의 36/43예 (83.7%), 선암종의 14/37예 (37.8%)에서 양성으로 선암종에 비해 편평상피암종에서 발현이 유의하게 높았다($p<0.001$). 편평상피암종에서 TNM-병기에 따른 MUC1의 양성율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 선암종에서 MUC1 양성은 N0에서 4/22예 (18.2%), N1-2에서 8/15예 (53.3%)로 림프절 침범과 관련되었다($p=0.036$). 편평상피암종에서 CD44s의 발현은 T-병기에 따른 의미있는 차이는 없었으나, N0기에서 16/21예 (72.7%), N1-2기에서 9/22예 (38.1%)로

CD44s의 발현의 감소는 림프절 침범과 관련되었다($p=0.031$). 편평상피암종의 TNM-병기 I기에서 15/18예 (83.3%), II-III기에서 10/25예 (40.0%)에서 CD44s 양성으로 CD44s 발현의 감소는 TNM-병기의 진행과 관련되었다($p=0.006$).

결 론 :

비소세포폐암에서 MUC1과 CD44s는 종양의 조직형에 따라 다른 발현 양상을 보이고, 각각은 종양의 침습과 전이에 관여하는 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Minna JD : Neoplasm of the lung. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds.) Harrison's of principles of internal medicine, 15th ed., P562, New York, McGraw-Hill 2001
2. 사망원인 통계연보 (1999년). 통계청, 2000년
3. Cuddo F, Giatromanolaki A, Patriarca C, Hilkenes J, Reina C, Alfano RM, et al. Depolarized expression of episialin (EMA, MUC1) in lung adenocarcinoma is associated with tumor progression. *Anticancer Res* 1998;18:1915-20.
4. Ohgami A, Tsuda T, Osaki T, Mitsudomi T, Morimoto Y, Higashi T, et al. MUC1 mucin mRNA expression in stage I lung adenocarcinoma and its association with early recurrence. *Ann Thorac Surg* 1999;67:810-4.
5. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR, Xiu LZ, Wang LJ, Zhao S, et al. Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;23:143-52.
6. O'Byrne KJ, Cox G, Swinson D, Richardson D, Edwards JG, Lolljee J, et al. Towards a biological staging model for operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:S83-9
7. D'Amico TA, Aloia TA, Moore MH, Conlon DH,

- Herndon II JE, Kinch MS, et al. Predicting the sites of metastases from lung cancer using molecular biologic markers. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1144-8
8. Junker K. Prognostic factors in stage I/II non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;33 (Suppl.1):S17-24
9. Niklinski J, Niklinska W, Laudanski J, Chychezwska E, Chychezwski L. Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:S53-8
10. Carraway KL, Fregien N. Mucin structure and function : Insights from molecular biology. *Glycosci Glycotechnol* 1995;33:31-44
11. Kim YS. Diversity of mucin genes, structure, function, and expression. *Gastroenterology* 1995; 109:999-1013
12. Taylor-Papadimitriou J, Burchell J, Miles DW, Dalziel M. MUC1 and cancer. *Biochim et Biophys Acta* 1999;1455:301-13.
13. Nguyen PL, Niehans GA, Cherwitz DL, Kim YS, Ho SB. Membrane-bound (MUC1) and Secretory (MUC2, MUC3, and MUC4) mucin gene expression in human lung cancer. *Tumor Biol* 1996;17:176-92.
14. Cuddo F, Giatromanolaki A, Koukourakis MI. MUC1 (episialin) expression in non-small cell lung cancer is independent of EGFR and c-erb B-2 expression and correlates with poor survival in node positive patients. *J Clin Pathol* 1998;51:667-71.
15. Lightenberg MJ, Buijs F, Vos HL, Hilken J. Suppression of cellular aggregation by high levels of episialin. *Cancer Res* 1992;52:2318-24
16. McGuckin MA, Walsh MD, Hojn BG, Wad BG, Wright RG. Prognostic significance of MUC1 epithelial mucin expression in breast cancer. *Hum Pathol* 1995;26:432-9.
17. Matsuda K, Masaki K, Watanabe T, Kitayama J, Nagawa H, Muto T, et al. Clinical significance of MUC1 and MUC2 mucin and p53 protein expression in colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30(2):89-94.
18. Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, Underhill CB, Seed B. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990;61(7):1303-13.
19. Naor D, Sionov RV, Ish-Shalom D. CD44: Structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 1997;71:241-319
20. Joensuu H, Klemi PJ, Toikkanen S, Jalkaren S. Glycoproteins CD44 expression and its association with survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1993;143:867-74
21. Peno MB, August JT, Baylin SB, Mabry M, Linnoila RI, Lee VS, et al. Expression of CD44 in human lung tumors. *Cancer Res* 1994;54(5): 1381-7.
22. Sulzer MA, Leers MP, van Noord JA, Bollen EC, Theunissen PH. Reduced E-cadherin expression is associated with increased lymph node metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Respir Care Med* 1998;157: 1319-23.
23. Beavon IR. The E-cadherin catenin complex in tumor metastasis : structure, function and regulation. *Eur J Cancer* 2000;36:1607-20.
24. Taylor-Papadimitriou J, Burchell J, Miles DW, Dalziel M. MUC1 and cancer. *Biochim et Biophys Acta* 1999;1455:301-13.
25. Nguyen PL, Niehans GA, Cherwitz DL, Kim YS, Ho SB. Membrane-bound (MUC1) and Secretory (MUC2, MUC3, and MUC4) mucin gene expression in human lung cancer. *Tumor Biol*

- 1996;17:176–92.
26. Cuddo F, Giatromanolaki A, Koukourakis MI. MUC1(episialin) expression in non-small cell lung cancer is independent of EGFR and c-erb B-2 expression and correlates with poor survival in node positive patients. *J Clin Pathol* 1998;51:667–71.
27. Zhang S, Zhang HS, Reuter VE, Slovin SE, Scher HI, Livingston PO. Expression of potential target antigens for immunotherapy on primary and metastatic prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1998;4:295–302
28. Tran TA, Kallakury BVS, Sheehan CE, Ross JS. Expression of CD44 standard form and variant isoforms in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol* 1997;28(7):809–14.
29. Ariza A, Mate JL, Isamat M, Lopez D, Von Uexkull-Guldeband C, Rosell R, Fernandez-Vasalo A, Navas-Palacios JJ. Standard and variant CD44 isoforms are commonly expressed in lung cancer of the non-small cell type but not of the small cell type. *J Pathol* 1995;177:363–8.
30. Jaknen S, Joensuu H, Soderstrom KO, Klemi P. Lymphocyte homing and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Invest* 1991;87:1835–40
31. Fujita N, Yaegashi N, Ide Y, Sato S, Nakamura M, Ishiwata I, et al. Expression of CD44 in normal human versus tumor endometrial tissues : Possible implication of reduced expression of CD44 in lymph-vascular space. *Cancer Res* 1994;54:3922–8
32. Hirata T, Fukuse T, Naiki H, Hitomi S, Wada H. Expression of CD44 variant exon 6 in stage I non-small cell lung carcinoma as a prognostic factor. *Cancer Res* 1998;15(58):1108–10.
33. Pirinen R, Hirvikoski P, Bohm J, Kellokoski J, Moisio K, Viren M, Johansson R, Hollmen S, Kosma VM. Reduced expression of CD 44v3 variant isoform is associated with unfavorable outcome in non-small cell lung carcinoma. *Hum Pathol* 2000;31(9):1088–95.
34. Fasano M, Sabatini MT, Wieczorek R, Sidhu G, Goswami S, Jagirdar J. CD44 and its v6 spliced variant in lung tumors. A role in histogenesis?. *Cancer* 1997;80(1):34–41.
35. Fukuse T, Hirata T, Naiki H, Hitomi S, Wada H. Expression of proliferating cell nuclear antigen and CD44 variant isoforms in the primary and metastatic sites of non-small cell lung carcinoma with intrapulmonary metastases. *Cancer* 1999;86(7):1174–81.