

## 위암에서 조직학적 특징에 따른 혈청 E-cadherin의 농도

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

허 훈 · 송교영 · 김진조 · 진형민 · 김 욱 · 박조현 · 박승만 · 임근우 · 박우배 · 김승남 · 전해명

### Concentration of E-cadherin Correlated with Pathologic Features in Gastric Cancer

Hoon Hur, M.D., Gyo Young Song, M.D., Jin Jo Kim, M.D., Hyung Min Chin, M.D., Wook Kim, M.D., Cho Hyun Park, M.D., Seung Man Park, M.D., Keun Woo Lim, M.D., Woo Bae Park, M.D., Seung Nam Kim, M.D. and Hae Myoung Jeon, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** While E-cadherin in normal cells induces calcium-dependent cell-cell adhesion, in malignant cell, it plays a role in invasion and metastasis with a reduction of adhesion. Serum soluble E-cadherin is a result of the reduction of the cellular E-cadherin molecule and is found in the circulation of normal individuals, but it is particularly known to be increased in patients with malignancies. Accordingly, through checking the level of serum soluble E-cadherin in patients with gastric cancer and analyzing it in the view of clinicopathology, we investigated whether serum soluble E-cadherin could be translated into a clinicopathologic result and used as a tumor marker.

**Materials and Methods:** The investigation targeted 88 patients who had been diagnosed as having gastric cancer by the Department of Surgery, St. Mary's Hospital, from October 1, 2002, to July 30, 2003, and who had under gone performed surgery. We measured the level of preoperative serum E-cadherin in the 88 patients by using ELISA. Among them, we collected gastric cancer tissues from 54 patients and executed immunohistochemistry for E-cadherin. The samples were compared with normal tissues in terms of both serum E-cadherin level and immunohistochemistry level, as well as

with other clinicopathologic factors.

**Result:** The mean serum E-cadherin level of the 88 patients was 4368.7 ng/ml and was significantly higher than the level in 12 normal control patients, 3335.5 ng/ml ( $P=0.016$ ). In terms of clinicopathology, the serum level of E-cadherin was significantly correlated with increasing age ( $P=0.0006$ ) and was higher in positive venous invasion patients ( $P=0.0005$ ). When the E-cadherin immunohistochemical stain was compared with the serum E-cadherin level in 54 patients, no significant statistically meaningful result was obtained ( $P=0.2881$ ). However, 4 patients with serum E-cadherin levels about 6000 ng/ml were classified into the lower expression group ( $<80\%$ ) of E-cadherin immunohistochemicals stain. In the analysis for 36 patients who were early gastric cancer patients, the serum E-cadherin level in lymph-node-metastatic patients was higher than it was in the other patients ( $P=0.0442$ ).

**Conclusion:** The serum E-cadherin level in gastric cancer patients was higher than the level in normal control patients. In advanced gastric cancer patients, that the difference was increased. Also, since the E-cadherin level correlated with the serum E-cadherin level with venous invasion, it can be used as an effective tumor marker for gastric cancer. Particularly, in that the serum E-cadherin level correlated with lymph node metastasis in early gastric cancer, it can be used when a therapeutic method for early gastric cancer is selected. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2004;4:156-163)

**Key Words:** E-cadherin, Gastric cancer, Tumor marker  
**중심 단어:** 위암, 종양표지자

### 서 론

위암은 우리나라에서 암 발생률 1위를 차지하고 있으며 암으로 인한 사망 원인 중 2위를 차지하는 가장 흔한 악성 종양이다. 따라서 지금까지 여러 가지 진단과 치료에 대한 연구들이 있어 왔다. 특히 수술방법과 림프절 절제 범위를 결정하고 수술 후 예후를 예측하기 위하여 수술 전에 종양의 상태에 대한 정확히 평가하는 것이 중요하다.(1) 이런 평가를 위해 여러 가지 방법이 사용되지만 그중 하나가 종양 표지자를 이용한 방법이다. 악성종양을 진단하여 수술하기

책임저자 : 전해명, 서울시 영등포구 여의도동 62번지  
가톨릭대학교 의과대학 성모병원 외과학교실, 150-713  
Tel: 02-3779-1175, Fax: 02-786-0802  
E-mail: hmjeon@catholic.ac.kr

접수일 : 2004년 6월 21일, 게재승인일 : 2004년 6월 28일  
본 논문은 2004년 대한위암학회에서 포스터 구연되었음.  
본 논문은 성모병원 임상의학연구비의 지원에 의해서 이루어진 것임.

전에 그 악성종양의 진행정도와 관련 있는 종양표지자가 있다면 이것이 치료방법을 선택하거나 예후를 예측하는 데 도움을 줄 수 있을 것이며 이를 밝히기 위한 몇몇 연구가 진행되어 왔다.(2,3)

E-cadherin은 암의 진행정도와 관련된 종양표지자로 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 일반적으로 E-cadherin은 정상세포에서 세포와 세포 사이의 세포간 칼슘의존성 유착의 주 조정자의 역할을 하고 있다.(4) 그러나 암세포에 있어서는 이상발현으로 유착 성질이 변하면서 침윤과 전이에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.(5) E-cadherin의 이상발현은 다양한 악성종양에서 관찰되었으며 일부는 악성종양의 예후와 관련되는 경우도 있었다.(6) 혈청에 발견되는 E-cadherin은 종양세포에서 발현되는 E-cadherin 분자의 감소의 산물이다. 이것은 정상인의 혈청에서도 발견되지만 특히 악성종양을 가진 환자에서 증가를 나타낸다. 예후와 관련성에 있어서 대장암의 경우에는 예후와 관련이 없는 것으로 입증되었으나(7) 위암의 조직학적 특징과 예후 등과 관련이 있는지에 대하여서는 논란이 있어 왔다.

저자들은 위암 환자의 혈청에서 E-cadherin의 농도를 측정하여 이것이 암의 진행여부와 관련이 있는지 알아보고 또한 조직병리적 소견에 대한 표지자가 될 수 있는지에 대하여 분석하였다.

## 방 법

### 1) 대상

2002년 10월부터 2003년 7월까지 가톨릭대학교 의과대학 성모병원 외과에서 위암으로 진단받고 수술받은 88명을 대상으로 하였다. 환자들의 수술 전 정맥혈을 얻어 혈청을 분리한 후 E-cadherin 수치를 측정하였다. 이들 중 83명은 위 전절제 혹은 아전절제와 함께 제 2 군 이상의 림프절을 절제 (일본위암연구회에 의한 림프절 분류)하는 치료적 수술이 가능하였으나 5명은 절제가 불가능한 환자들이었다. 절제가 가능했던 환자들 중 54명은 수술 직후 육안적으로 구분되는 종양조직을 얻었으며 일부 환자에서 대조군을 위해 정상 위조직을 얻어 면역화학염색을 통하여 E-cadherin의 발현정도를 확인하였다. 그리고 2003년 1월과 2월에 양성 질환으로 내원한 12명에 대하여 정맥혈을 얻어 대조군으로 사용하였다.

### 2) 혈청 E-cadherin의 농도측정

정맥혈을 수술 전의 환자로부터 채취하여 튜브에 넣고 실온에서 30분간 2,000 rpm로 원심분리하여 혈청을 얻어내었으며 이를 분석 전까지 -70°C에서 보관하였다. 혈청 E-cadherin 농도의 측정은 ELISA kit (Zymed Laboratories Inc, San Francisco, CA)를 이용하였다. 모든 혈청은 한 실험자에 의해서 측정되었으며 임상적 특징에 대한 정보 없이

시행되었다. 각각의 혈청에 대하여 두 번씩 실험하여 그 평균값을 측정값으로 하였다.

먼저 2,700 ng/ml로 되어 있는 표준용액을 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32로 각각 희석한 액을 준비하였다. 준비된 표준용액과 각각의 혈청을 10배 희석하여 준비한 혈청표본을 각 well에 100μl씩을 분주한 후 37°C에서 2시간 보온시켰다. Phosphate buffered saline (이하 PBS)완충액으로 각 well을 3회 반복세척한 후 antibody-HRP conjugate 용액을 100μl씩 분주하고 37°C에서 1시간 보온시켰다. 다시 PBS 완충액으로 각 well을 4회 반복세척한 후 Substrate 용액을 100μl씩 분주하고 실온 (20~30°C)에서 10분간 두었다. 정지 용액을 넣고 450 nm 분광광도계(Reader EL312-e, Biokinetics, Ottawa, Ontario, Canada)에서 absorbance 값을 읽고, 측정된 표준에 대한 검체의 농도를 산출하였다.

### 3) E-cadherin 면역조직화학염색

파라핀 포매조직의 면역조직화학염색은 Avidin-Biotin Complex (ABC)법을 이용하였다. 위암 환자의 위를 절제한 후 육안적으로 암이 의심되는 곳의 조직을 얻어 포르말린에 고정하고 파라핀 포매조직을 작성하였다. 대조군은 일부 환자의 정상 위 조직을 이용하였다. 4μm 파라핀 절편은 파라핀을 제거하고 수화시킨 후 실온에서 PBS완충액으로 5분씩 3회 반복세척하였다. 이후 내인성 항원에 대한 비특이적인 반응을 막기 위하여 3% 과산화수소수 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)로 15분간 반응시키고 PBS완충액으로 5분씩 3회 반복 세척한 후 blocking 혈청(5% skim milk)에 반응시켰다. 세척 후 1:100으로 희석된 E-cadherin 일차항체(BD biosciences pharmingen, San Diego, CA)를 50μl씩 첨가한 후 4°C에서 밤새 반응시켰다. PBS완충액으로 5분간 5차례 세척한 뒤 이차항체(histostain-plus kit, Zymed Laboratories Inc. San Francisco, CA)를 50μl 첨가한 후 30분간 반응시켰다. PBS완충액으로 5분간 3회 반복 세척한 뒤 HRP-conjugate 항체를 30분간 실온에서 반응시키고 PBS완충액으로 5분간 3회 세척하였다. 세척 중 AEC 발색용액(Zymed Laboratories Inc., San Francisco, CA)을 만들어 슬라이드에 염색 정도를 보아가며 약 3분간 반응을 시켰다. 이후 흐르는 물에 5분 이상 세척한 후 Mayer hemotoxylin 용액에 1~2분간 반응시키고 다시 흐르는 물에 5분 이상 세척하였다. 이를 자연 건조 후 봉입하였다. 염색정도에 대한 평가를 위하여 일차항체를 사용하지 않고 위의 염색과정을 거친 조직을 음성 대조군으로 사용하였다.

발현정도에 대한 판단은 두 사람에 의해 내려졌고 항체를 사용하지 않은 경우를 0%로 하고 정상 위암조직의 염색정도를 100%로 하여 위암조직에 대한 염색정도를 이들과 비교하여 80% 이상의 발현을 보이는 경우 정상발현(+)으로 판정하였으며 80% 미만의 발현을 보이는 경우를 저발현(-)으로 판정하였다.

4) 환자들의 병리조직소견의 분류

환자들을 나이와 성별에 따라 분류하고 AJCC (American Joint Committee on Cancer, 6th Edition) 병기 설정에 의하여 병기를 나누었다. TNM 병기설정에 의하여 위벽종양침윤의 깊이, 림프절 전이정도, 원격전이여부 등으로 분류하였다. 분화정도는 고분화와 중등도분화는 분화(differentiated)군으로 분류하고 저분화과 인환세포형은 미분화(undifferentiated)군으로 분류하였다. Lauren's 분류법에 의해서 미만형, 장형 그리고 혼합형의 세 군으로 나누었다. 또한 림프, 정맥 그리고 신경침윤 여부에 따라 구분하였다. 또한 최종 조직검사상 조기 위암으로 진단된 환자 36명을 따로 분류하여 그 조직학적 특징과 비교하였다.

5) 위암조직의 E-cadherin 면역화학염색과 혈청 E-cadherin 수치 비교

혈청 E-cadherin 분석을 시행한 환자 중 조직에 대한 E-cadherin 면역화학염색을 동시에 시행한 54명의 환자를 대상으로 그 관련성을 분석하였고 면역화학염색결과를 병리 조직학적 특징과의 비교하였다.

6) 통계분석

각 연구대상군의 혈청 E-cadherin 수치는 SAS의 one way ANOVA with mutiple comparison과 unpaired T-test로 분석하였다. 파라핀 포매조직에서 면역화학염색에 의한 E-cadherin의 발현정도 비교는 Chi-Square score 방법과 unpaired T-test에 의하여 분석하였다. Stepwise multiple regression test에 의해 다변량 분석이 시행되었다. 통계적 유의성은 P < 0.05 이하를 기준으로 하였다.

결 과

1) 대상 환자

수술 전 혈청 E-cadherin을 조사한 88명의 평균나이는 57.8세였으며 남자가 62명이고 여자가 26명이었다. 환자 중

Table 1. Serum E-cadherin at gastric cancer patients vs control patients

	Number of case	Mean level (ng/ml)	P-value
Gastric cancer	88	4368.7	P=0.016
AGCa*	52	4585.6	P=0.006
EGCa*	36	4055.4	P=0.103
Control patients	12	3335.3	

\* = Advanced gastric cancer; \* = Early gastric cancer.

에 수술 후 최종 조직검사상 조기위암으로 판명된 환자는 36명이었고 진행성위암은 52명이었으며 AJCC 분류상 IA기가 29명, IB기가 15명, II기가 10명, IIIA기가 9명, IIIB기가 4명 그리고 IV기가 21명이었으나 편의상 I, II, III, IV기로 분류하였다.

위암 조직의 E-cadherin 면역화학염색과 동시에 시행한 54명의 환자들은 AJCC 분류상 I기가 20명, II기가 8명, III기가 10명, 그리고 IV기가 16명이었다.

2) 혈청 E-cadherin의 수치 측정 결과 분석

환자들의 평균 혈청 E-cadherin 수치는 4368.7 ng/ml이었으며 최소 2007.0 ng/ml에서 최대 7979.0 ng/ml를 나타내었으며 이들은 12명의 대조군의 평균 E-cadherin 수치인 3335.5 ng/ml에 비하여 통계학적으로 의미있게 높은 수치를 나타내었다(P=0.016). 진행성위암 환자들의 평균 수치는 대조군에 비하여 의미있게 높게 나타났지만(P=0.006) 조기위암 환자에서는 의미가 없었다(Table 1)(Fig. 1).

단일변량 분석에서 혈청 E-cadherin 수치는 나이가 60세 이상일 때 의미있게 높은 양상(P=0.002)을 보였으나 성별에 따른 차이는 없었다. 혈청 E-cadherin 수치를 환자들의 병리 조직학적 특징과 비교했을 때, 종양의 크기 증가가 5 cm 이상일 때 높은 것으로 나타났으며(P=0.0012) III/IV기 환자들의 수치가 I/II기 환자들의 수치에 비하여 의미있게 높았다(P=0.0407). 종양의 정맥침윤이 있을 때 통계학적으로 의미있게 높은 수치(P=0.0005)를 보였으며 Lauren's 분류상에서 장형과 혼합형 환자의 수치가 미만형의 수치에 비하여 의

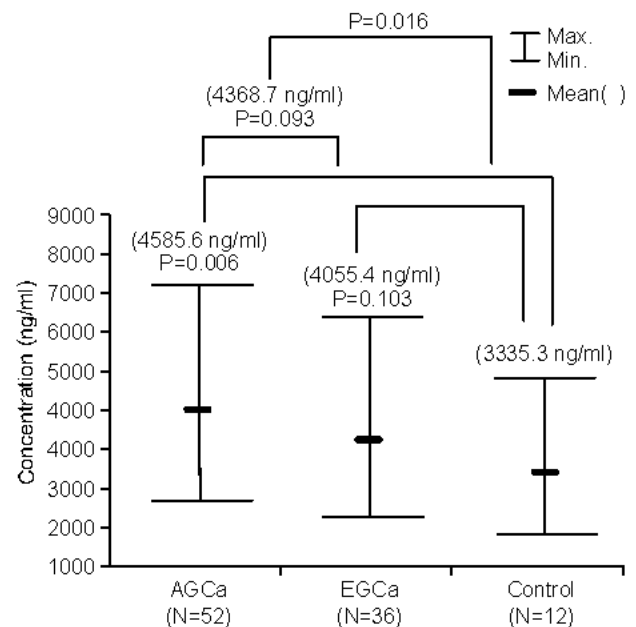


Fig. 1. Comparison serum E-cadherin between gastric cancer and normal controls patients. ( ) ; mean daia.

미있게 높았다(P=0.0279). 이를 다변량 분석했을 때 나이(P=0.0006)와 정맥침윤이 있는 경우(P=0.0005)에 상관관계가 있었다(Table 2).

3) 위암조직에서의 E-cadherin 면역화학염색결과 분석

54명의 위암조직에 대한 면역화학염색을 시행하였다. 대조군의 위조직에서는 위샘부의 세포막에 100% 염색이 되

었다(Fig. 2). 위암조직에 대한 염색에서 36명 (66.6%)이 정상조직과 차이가 있는 저발현군(<80%)에 해당되었으며 18명이 정상조직과 유사한 발현정도를 갖는 정상발현군(≥80%)에 해당되었다(Fig. 3). 위암조직에서의 E-cadherin 발현 정도와 병리조직학적 특징을 비교해 보았다(Table 3). 단일 변량 분석에서 stage III, IV에서 stage I, II에 비하여 저발현 환자들이 유의하게 많았으며(P=0.0015) T3 (장막침윤) 이상 위벽을 침윤한 환자군에서 T2 이하의 침윤을 보인 환자군보다 저발현군이 많았고(P=0.0248) 신경침윤과도 상관관계

Table 2. Clinicopathologic analysis of serum E-cadherin level by ELISA

	Number of case	Mean level (ng/ml)	Univariate	Multivariate
Sex				
Male	62	4479.0	P=0.2074	NS
Female	26	4105.6		
Age				
<60	43	3871.9	P=0.0020	P=0.0006
>60	45	4840.5		
AJCC*				
I/II	55	4140.5	P=0.0407	NS
III/IV	33	4749.0		
Size				
<5 cm	43	3936.3	P=0.0120	NS
>5 cm	39	4751.1		
Invasion of tumor				
<T2	49	4186.3	P=0.356	NS
>T3	34	4503.5		
LN metastasis				
Node (-)	44	4045.7	P=0.0698	NS
Node (+)	39	4629.0		
Lauren's classification				
Intestinal	36	4530.0	P=0.0279	NS
Mixed	22	4730.0		
Diffuse	23	3659.3		
Differentiation				
Differentiated	48	4516.6	P=0.3958	NS
Undifferentiated	40	4303.4		
Venous invasion				
vi (-)	73	4152.7	P=0.0005	P=0.0005
vi (+)	8	6019.5		
Lymphatic invasion				
li (-)	41	4077.3	P=0.1095	NS
li (+)	40	4603.3		
Perineural invasion				
ni (-)	54	4238.7	P=0.3998	NS
ni (+)	27	4533.9		

\* = American Joint Committee on Cancer, 6th Edition

Table 3. Clinicopathologic analysis of E-cadherin immunohistochemistry

	<80% Expression	>80% Expression	P-value
Sex			
Male	23	13	P=0.537
Female	13	5	
Age			
<60	10	8	P=0.5519
>60	22	10	
AJCC			
I/II	12	16	P=0.001
III/IV	24	2	
Size			
<5 cm	9	15	P=0.0001
>5 cm	27	3	
Invasion of tumor			
<T2	13	15	P=0.001
>T3	23	3	
LN metastasis			
Node (-)	13	11	P=0.084
Node (+)	23	7	
Lauren's classification			
Intestinal	5	7	P=0.227
Mixed	15	3	
Diffuse	16	8	
Differentiation			
Differentiated	17	11	P=0.359
Undifferentiated	19	7	
Venous invasion			
vi (-)	31	18	P=0.157
vi (+)	5	0	
Lymphatic invasion			
li (-)	11	10	P=0.078
li (+)	25	8	
Perineural invasion			
ni (-)	10	12	P=0.018
ni (+)	26	8	

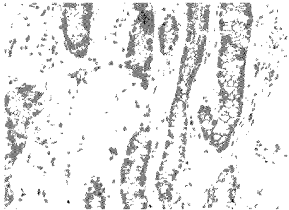


Fig. 2. E-cadherin immunohistochemistry in normal gastric tissue (ABC method) ( $\times 400$ ).

가 있었다. 또한 저발현을 보인 환자의 종양의 크기가 정상 발현을 보인 환자의 종양 크기보다 의미있게 컸다( $P=0.0003$ ). 다른 병리조직 소견과는 통계학적인 관계가 없었다.

4) 위암조직 E-cadherin 면역화학염색 결과와 혈청 E-cadherin level과의 관련성

저발현군과 정상발현군간의 혈청 E-cadherin의 수치의 병

Table 4. Comparison of E-cadherin level between high and lower expression

	<80% expression	>80% expression	
E-cadherin level	4449.8 ng/ml	3891.4 ng/ml	$P=0.2881$

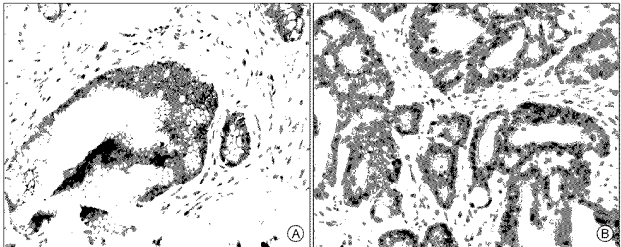


Fig. 3. E-cadherin immunohistochemistry in gastric cancer tissue (ABC method) A = normal expression gastric cancer tissue; B = lower expression gastric cancer tissue ( $\times 400$ ).

Table 5. The immunohistochemistry results of high level serum E-cadherin patients ( $>6,000$  ng/ml)

Number	Age	Sex	AJCC	Differentiation	Lauren's	E-cadherin (ng/ml)	E-cadherin expression
#1	70	M	IIIA	Tubular-Moderate	Mixed	6230	10%
#17	72	M	IIIB	Tubular-Moderate	Mixed	6770	10%
#50	46	M	IB	Tubular-Moderate	Mixed	7970	10%
#53	42	M	IV	Tubular-Poorly	Mixed	6620	20%

**Table 6.** Clinicopathologic analysis of E-cadherin level at early gastric cancer patients

	Number of Case	Mean Level (ng/ml)	Univariate	Multi-variate
<b>Size</b>				
< 2 cm	17	3679.8	P=0.1343	NS
> 2 cm	19	4391.4		
<b>Invasion of Tumor</b>				
Mucosa	15	3563.8	P=0.078	NS
Submucosa	21	4406.5		
<b>LN metastasis</b>				
Node (-)	30	3844.8	P=0.044	P=0.0442
Node (+)	6	5108.5		
<b>Differentiation</b>				
Differentiated	28	4046.9	P=0.959	NS
Undifferentiated	8	4085.0		
<b>Morphology of tumor*</b>				
Ulceration (-)	11	4040.1	P=0.9666	NS
Ulceration (+)	25	4062.1		

\* = Morphology: Ulceration (Type IIc or III; Endoscopic classification of early gastric cancer according to Japanese Research Society).

균을 비교하였다. 저발현군의 평균은 4449.8 ng/ml였으며 고발현군의 평균은 3891.4 ng/ml로 저발현군에서 더 높은 수치를 나타냈으나 통계학적인 의의는 없었다(P=0.2881) (Table 4). 그러나 54명 중 혈청 E-cadherin의 농도가 6,000 ng/ml 이상의 고농도를 보인 4명의 환자는 모두 저발현군에 속하였다(Table 5).

### 5) 조기위암 환자에서 혈청 E-cadherin 수치 분석결과 분석

조기위암 환자는 모두 36명으로 진행위암 환자들 52명의 평균 E-cadherin 수치인 4585.6 ng/ml에 비하여 4055.4 ng/ml로 낮았으나 통계학적인 의의는 없었다(P=0.093). 이들은 점막하층 침윤이 있는 환자군에서 평균수치가 높은 양상을 나타냈으나 통계학적인 의의는 없었고(P=0.078) 림프절 전이가 있는 군에서 통계학적으로 유의하게 높은 양상을 나타내었다(P=0.0442). 2 cm을 기준으로 한 종양의 크기와 분화도 그리고 내시경적 형태로 궤양 형성이 있는 경우에 따른 차이는 없었다(Table 6).

## 고 찰

위암은 병기설정의 기준이 되는 종양의 위벽 침윤도와 림프절 전이정도가 중요한 예후인자이다. 또한 수술 후 얻은 위암조직을 통하여 시행한 병리조직소견상 분화정도나

종양의 크기, 혈관이나 신경 그리고 림프침윤 정도 예후인자로 알려져 있다. 그러나 수술 전 위암의 조직병리 특징을 예상할 수 있는 종양 표지자가 있다면 이를 가지고 수술의 범위나 방법 등을 결정하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다. 그동안 이러한 표지자로 CEA, CA19-9 등이 사용되어 왔으나 병리조직과의 관련성을 입증하기에는 제한점을 가지고 있었다.(8,9) 우리가 이번 연구의 대상으로 정한 E-cadherin은 정상적으로 세포의 세포막에서 발현되지만 위암(10,11)을 비롯하여 대장암(12) 췌장암, 간암, 전립선암, 방광암, 유방암 등에서 비정상적으로 발현정도가 떨어진다고 알려져 있다.(13) 악성종양 조직에서의 E-cadherin의 발현 감소는 혈청의 E-cadherin의 증가로 이어질 수 있으며 이 과정은 트립신의 활동성이나 세포 밖의 칼슘 수치의 변화에 의해서 야기되는 E-cadherin 단백질의 안정성결여가 원인이 된다고 알려져 있다.

혈청에서 발견되는 E-cadherin은 80 kDa 크기의 펩티드로 120 kDa의 세포막에 위치한 E-cadherin 유착분자의 분해생산물로 생각된다.(14) 이는 정상인의 혈 중에서도 발견되지만 악성 종양을 가진 환자들에서 종양 자체에 저발현이 진행되면서 혈 중에서도 그 수치가 점차 증가된다고 알려져 있다.(15) 방광암의 경우의 일부 악성종양에서 분화도와 혈청 E-cadherin 수치사이의 상관관계가 입증된 바 있다.(16) 그러나 위암에서 병리조직소견과의 관련성을 나타내는 종양 표지자로서의 역할이나 예후와의 관련성에 대하여서는 논란이 많았다. 그래서 저자들은 수술 받은 환자들의 수술 후 병리조직소견과 수술 전 혈청 E-cadherin 수치를 분석하여 그 표지자로서의 역할을 연구해 보았다.

본 연구에서 위암 환자들의 혈청 E-cadherin 수치의 평균은 4368.6 ng/ml로 이전에 Juhasz 등(17)이 보고한 평균 E-cadherin 수치인 13900 ng/ml보다 낮은 값을 나타내었다. 이러한 차이는 인종간, 민족간의 E-cadherin의 수치의 차이에서 기인한 문제일 수 있다.(18)

위암 환자와 대조군간의 비교가 그동안 여러 연구자들에 의해서 있어 왔다. Velikova 등(7)은 정상군과 위암 환자군 사이에 E-cadherin의 차이를 입증시키지 못하였으나 Juhasz 등(17)은 위암을 가진 환자 114명을 분석하면서 이들의 혈청 E-cadherin 수치의 평균이 정상인 대조군 14명과 비교하여 더 높다는 결론을 얻었다. 본 연구에서도 비록 대조군의 수가 적기는 했지만(n=12) 위암 환자군에서 혈청 E-cadherin의 수치가 높았으며(P=0.016) 특히 조기위암에 비해 진행성위암의 경우 대조군과의 차이가 더욱 의미있게 증가하였다(P=0.006).

위암에서 대조군과의 차이뿐만이 아니라 수술 전 혈청 E-cadherin의 측정을 통하여 수술 전의 종양을 알 수 있는 표지자로서의 역할에 대해 관심이 있어 왔다. Chan 등(19)은 116명의 위암 환자의 혈청 E-cadherin을 분석한 결과 위 주변장기 침윤이 있는 경우나 원격전이가 있는 경우 그리

고 AJCC 병기상 III/IV기인 경우가 의미있게 높은 E-cadherin 수치를 나타내었다. 또한 크기와도 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 본 연구에서는 혈청 E-cadherin 수치는 단일변량분석에서 병기와 종양의 크기 그리고 정맥침윤여부와 관련이 있으며 다변량 분석에서는 정맥침윤과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이는 혈청 E-cadherin의 증가가 종양이 성장함에 따라 증가하는 종양세포의 turnover로부터 발생하며 이것이 이른바 “침윤 억제 분자”로서의 E-cadherin의 역할을 반영하는 것이다.(20)

Juhasz 등(17)은 Lauren's 분류상 미만형에 비하여 장형에서 혈청 E-cadherin 수치가 증가한다고 밝히고 있다. 장형 위암세포에서는 암이 진행함에 따라 암세포의 turnover가 증가하면서 혈청 E-cadherin 수치가 더욱 증가하지만 반면에 미만형 위암세포에서는 암이 진행할수록 E-cadherin의 발현 자체가 감소되면서 혈청 E-cadherin의 증가가 줄어든다고 설명하고 있다. 나이와의 관련성에 있어서 장형의 위암을 가진 환자들은 미만형 위암을 가진 환자에 비하여 나이가 더 많으며 이는 Teh와 Lee (21)가 논의한 바 있다. 본 연구에서는 단일변량 분석에서 Lauren's 분류상 장형과 혼합형에서 높은 E-cadherin 수치로 나타났으며 단일변량분석과 다변량분석 모두에서 나이와의 상관관계가 있었다. 또한 장형을 가진 환자의 나이(평균 61.0세)가 미만형을 가진 환자의 나이(평균 52.6세)보다 많았다( $P=0.028$ ). 물론 E-cadherin 수치와 나이와의 관련에 영향을 미치는 밝혀지지 않은 다른 인자가 있을 것이라고 생각되지만 Lauren's 분류와의 관계도 영향을 미쳤을 것이라고 생각된다.

위암조직에서 E-cadherin 단백질의 발현 감소와 혈청 E-cadherin 수치의 증가와의 관련성은 Gofuku 등(22)에 의해서 입증된 바 있다. 본 연구에서 54명의 환자에서 E-cadherin에 대한 면역화학염색이 시행되었으며 정상에 비해 80% 미만으로 발현이 감소된 환자가 36명(64%)이었다. 먼저 이들의 염색결과를 병리조직과 비교했을 때 발현 정도는 병기의 진행( $P=0.001$ )과 위벽침윤정도( $P=0.001$ ), 신경침윤( $P=0.018$ ) 그리고 종양의 크기( $P=0.0001$ )와 관련되며 이는 Chen 등(23)이 연구한 위암진행도와 위암조직에서의 E-cadherin 발현 저하와의 관련성과 부합되었다. 그러나 본 연구에서 저발현군의 혈청 E-cadherin 수치의 상승은 명백하지 않았으나( $P=0.2281$ ), 6,000 ng/ml 이상을 기록한 4명의 환자 모두가 저발현군(<80%)에 속하는 환자들이었다. 비록 고농도의 환자에서 저발현을 보이기는 했으나 그 상관관계는 미약하였다. 따라서 혈청 E-cadherin이 상승하는 데는 조직에서의 저발현 이외에 기여하는 다른 인자가 있을 것이라고 생각된다.

지금까지 여러 연구에서 혈청 E-cadherin 수치에 대한 연구에서 조기위암 환자를 대상으로 한 연구는 없었다. 최근 조기위암에 복강경 수술 등 최소 침습적 수술방법이 적용되면서 수술 전에 그 적응증을 세우기 위한 여러 가지 시도

가 있어 왔다. 가장 중요한 요인은 종양의 위벽 침윤 깊이와 림프절 전이여부를 아는 것으로 지금까지 컴퓨터단층 촬영이나 내시경적 초음파를 통한 분석을 시행해 왔으나(24) 아직 만족할 만하지는 못하였다. 이번 연구에서는 좀더 침습적인 위암 환자에서 수술 전 혈청 E-cadherin 수치가 증가한다는 결과를 조기위암에 적용하였다. 변량은 현재 내시경적 위점막 절제술 내지는 복강경 위절제술의 기준으로 알려진 종양의 크기, 분화도, 내시경적 형태를 기준으로 삼았다.(25) 연구결과 단일변량과 다변량 분석에서 림프절 전이와 관련이 있는 것으로 나타났으며 앞으로의 연구결과에 따라 이를 조기위암의 침윤정도와 연관지어 최소 침습 수술에 적용도 가능할 것으로 생각한다.

## 결 론

결론적으로 혈청 E-cadherin은 위암에서 상승하며 진행암일수록 그 상관관계가 뚜렷하였다. 또한 정맥침윤 등과의 관련성은 암의 침윤성과 관련된 종양표지자로서의 가치가 유용하며, 특히 조기위암에서의 림프절전이 여부와의 관련성은 수술방법 등을 결정하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 하지만 앞으로 이 환자들에 대한 추적검사를 통해 재발과 생존을 등과의 연관성에 대하여 연구해야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Kurihara N, Kubota T, Otani Y, et al. Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br J Surg* 1998;85:835-839.
2. Ramesh S, Nash J, McCulloch PG. Reduction in membranous expression of  $\beta$ -catenin and increased cytoplasmic E-cadherin expression predict poor survival in gastric cancer. *Br J Cancer* 1999;81:1392-1397.
3. Maeda K, Kang SM, Onoda N, et al. Vascular endothelial growth factor expression in preoperative biopsy specimens correlates with disease recurrence in patients with early gastric carcinoma. *Cancer* 1999;86:566-571.
4. Shimoyama Y, Hirohashi S. Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1991;51:2185-2192.
5. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991;113:173-185.
6. Takeichi M. Cadherins in cancer: Implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:806-811.
7. Velikova G, Banks RE, Gearing A, et al. Serum concentrations of soluble adhesion molecules in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1857-1863.
8. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, et al. Correlation of pre-

- operative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994;73:2703-2708.
9. Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi K, et al. Prognostic value of combination assays for CEA and CA19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1996;52:483-486.
  10. Streit M, Schemidt R, Hilgenfeld RU, Thiel E, Kreuser ED. Adhesion receptors in malignant transformation and dissemination of gastrointestinal tumors. *J Mol Med* 1996;74:253-268.
  11. Mayer B, Johnson JP, Leitl F, et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993;53:1690-1695.
  12. Dourdi S, Sheffield JP, Poulson R, Northover JM, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1993;142:981-986.
  13. Syrigos KN, Krausz T, Waxman J, et al. E-cadherin expression in bladder cancer using formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: correlation with histopathological grade, tumour stage and survival. *Int J Cancer* 1995;143:1731-1742.
  14. Wheelock MJ, Buck CA, Bechtol KB, Damsky CH. Soluble 80-kd fragment of cell-CAM 120/80 disrupts cell-cell adhesion. *J Cell Biochem* 1987;34:187-202.
  15. Katayama M, Hirai S, Kamihagi K, et al. Soluble E-cadherin fragments increased in circulation of cancer patients. *Br J Cancer* 1994;69:580-585.
  16. Griffiths TR, Brothrick I, Bishop RI, et al. Cell adhesion molecules in bladder cancer: soluble serum E-cadherin correlates with predictors of recurrence. *Br J Cancer* 1996;74:579-584.
  17. Juhasz M, Ebert MP, Schulz HU, et al. Dual role of serum soluble E-cadherin as a biological marker of metastatic development in gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2003;8:850-855.
  18. Livingstone JI, Yasui W, Tahara E, Wastell C. Are Japanese and European gastric cancer the same biological entity? An immunohistochemical study. *Br J Cancer* 1995;72:976-980.
  19. Chan AO, Lam SK, Chu KM, et al. Soluble E-cadherin is a valid prognostic marker in gastric carcinoma. *Gut* 2001; 48:808-811.
  20. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta* 1994;1198:11-26.
  21. Teh M, Lee YS. Intestinal and diffuse carcinoma of the stomach among the ethnic and dialect groups in Singapore. *Cancer* 1987;60:921-925.
  22. Gofuku J, Shiozaki H, Doki Y, et al. Characterization of soluble E-cadherin as a disease marker in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 1998;78:1095-1101.
  23. Chen HC, Chu RY, Hsu PN, et al. Loss of E-cadherin expression correlates with poor differentiation and invasion into adjacent organs in gastric adenocarcinoma. *Cancer Lett* 2003; 201:97-106.
  24. Mancino G, Bozzetti F, Schicchi A, Schiavo M, Spinelli P, Andreola S. Preoperative endoscopic ultrasonography in patients with gastric cancer. *Tumori* 2000;86:139-141.
  25. Yokota T, Kunii Y, Saito T, et al. Prognostic factors of gastric cancer tumours of less than 2 cm in diameter: rationale for limited surgery. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:209-213.