

T2 대장암에서 E-cadherin과 β -catenin 복합체 발현의 임상적 의의

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹내과학교실, ²병리학교실

김진수 · 고용택 · 허 혁 · 민병소 · 김남규 · 손승국 · 조장환 · 안중배¹ · 김호근²

Clinical Significance of E-cadherin and β -catenin Complex Expression in T2 Colorectal Cancer

Jin Soo Kim, M.D., Yong Taek Ko, M.D., Hyuk Hur, M.D., Byung Soh Min, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Seung Kook Sohn, M.D., Chang Hwan Cho, M.D., Choong Bae Ahn, M.D.¹, Hoguen Kim, M.D.²

Departments of Surgery, ¹Internal Medicine and ²Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Expression of adhesion molecules is significantly correlated with the invasion and the metastasis of colorectal cancer. The aim of this study is to identify the importance of the expressions of E-cadherin and β -catenin as a prognostic factor in T2 colorectal cancer. **Methods:** Forty-five cases of primary T2 colorectal cancers were selected between February 1997 and February 2000. We evaluated the membranous expressions of E-cadherin and β -catenin by using immunohistochemistry and analyzed the relationship with various clinicopathologic parameters. **Results:** Loss of membranous E-cadherin was significantly associated with histologic differentiation ($P=0.023$), vascular invasion ($P<0.001$), lymphatic invasion ($P<0.001$), and lymph-node metastases ($P=0.001$). Similar patterns were observed in the expression of β -catenin. The correlation between the E-cadherin and the β -catenin expressions was statistically significant ($P<0.001$). In the multivariate analysis, neither the loss of expression of E-cadherin nor β -catenin is a risk factor affecting lymph-node metastasis in T2 colorectal cancers. However, there were significant differences in the 5-year disease-free survival rates between the positive (\pm , +) and the negative (−) expression groups of E-cadherin and β -catenin ($P=0.015$, 0.03). **Conclusions:** This study suggests that loss of

membranous expression of E-cadherin and β -catenin molecules correlates with poor prognostic factors and indicates invasion and metastasis in T2 colorectal cancer, which, therefore, might be predictive of short survival in these patients. **J Korean Soc Coloproctol 2008;24: 91-99**

Key Words: E-cadherin, β -catenin, Colorectal cancer, Lymph-node metastasis
이카데린, 베타카테닌, 대장직장암, 림프절 전이

서 론

대장암은 일반적으로 소득수준이 높은 국가에서 발생률이 높아 소위 ‘선진국형 암’으로 알려져 있고 서양에서는 암 중에서 2번째로 흔한 암으로 전체 암 중에서 약 15%를 차지하고 있다. 우리나라에서는 전체 암 중에서 위암, 폐암, 간암 다음을 차지하고 있으며, 생활 수준의 향상과 더불어 매년 발병횟수가 증가하는 추세이다. 그러나 대장암 수술 술기의 발달과 방사선 치료, 항암 치료 등의 보조적 치료요법이 향상되었음에도 불구하고 수술 후 재발률이 높고 재발된 경우에는 근치적 절제율이 어렵다. 특히 조기 대장암인 1기에 해당하는 경우 전체 대장암 환자들 중 약 25%를 차지하는데¹ 이 중 약 10~15%의 환자들이 재발하며 직장암인 경우에는 약 16~23%의 환자들이 5년 내에 사망에 이른다.^{2,3} 이는 조기 대장암인 1기에서 근치적 절제를 하더라도 재발에 대한 위험인자가 있는 것으

접수: 2007년 7월 30일, 승인: 2008년 3월 13일
책임저자: 김남규, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2117, Fax: 02-313-8289
E-mail: namkyuk@yuhs.ac

Received July 30, 2007, Accepted March 13, 2008
Correspondence to: Nam Kyu Kim, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-2117, Fax: +82-2-313-8289
E-mail: namkyuk@yuhs.ac

로 볼 수 있고 이런 재발에 대한 위험인자를 예측하는 것은 중요한 치료효과를 가질 것이다.⁴

재발이나 전이에 대한 위험인자를 밝히기 위하여 연구가 진행되고 있는데 암태아성항원의 증가(CEA > 5 ng/ml), 림프절 및 혈관침윤, 불량한 세포분화와 묘신의 생산 등이 나쁜 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 대장암에서는 이런 임상지표들 이외에도 분자생물학적 표지자가 예후인자로서의 가능성이 있는지에 대해서도 많은 연구가 이루어지고 있다. 그러나 micro satellite instability (MSI)나 18q loss of heterozygosity (LOH)를 사용하는 등 유전자를 이용하는 연구에도 불구하고 수술 전 치료지침에 대한 기준은 여전히 많은 논란이 되고 있다.⁷

최근 세포의 부착, 이동, 이주, 성장, 분화 등을 조절하는 세포의 부착물질이 암세포의 침윤과 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지면서 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁸ 이 중에서도 세포-세포 부착을 매개하는 cadherin과 catenin에 대한 관심이 고조되고 있다. 세포막의 cadherin은 세포골격 내의 actin filament와의 결합으로 세포 사이의 강력한 부착이 이루어는데 이때 세포질 단백질인 α -catenin과 β -catenin은 E-cadherin의 세포질부분에 결합하여 actin filament와의 결합을 매개하는 역할을 한다.^{9,10} 이런 E-cadherin-catenin 복합체 구조의 이상은 식도암, 위암, 유방암, 결장직장암, 췌장암 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹⁵ 특히, E-cadherin의 발현감소는 위암이나 유방암, 식도암에서 종양세포의 나쁜 분화도와 침윤도, 원격전이와 관련이 있다고 보고되었다.¹⁶⁻¹⁸ 대장암에서 T2 병기는 림프절 전이가 없는 경우 1기에 해당되므로 추가적인 보조적 치료요법을 시행하지 않으나 림프절 전이가 있는 경우는 3기에 해당하여 보조적 치료요법을 시행하게 된다. 그러나, 림프절 전이가 없는 환자라도 재발 및 전이의 위험이 있다면 보조적 치료요법을 시행하여 재발 및 잠재적인 전이를 예방해야 할 것이다. 만약 대장암에서 부착 물질의 발현 양상에 따라 재발 및 전이의 위험도를 예측할 수 있다면 이는 대장암의 치료방향 결정에 도움을 주고 나아가 환자의 예후를 향상시킬 수 있을 것이다. 이에 저자들은 외과적인 근치 절제술을 시행 받은 T2 병기의 결장직장암 환자들을 대상으로 림프절 전이가 있는 군과 없는 군으로 나눈 후 두 군에서 E-cadherin과 β -catenin의 발현 양상을 비교하여 이 두 물질의 발현 정도가 림프절 전이 및 생존율과 상관관계가 있는지를 확인함으로써 예후인자로서의 가능성을 살펴보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상

환자는 1997년 2월부터 2000년 2월까지 본원에서 대장 및 직장암으로 진단받고 근치적 수술을 시행한 환자로 림프절 전이와 상관없이 T2 (근육층을 침범하였으나 장막층을 침범하지 않은)에 해당하고 항암치료나 방사선 치료를 받지 않은 환자 중 수술 후 조직보존 상태가 양호한 45예를 대상으로 하였다. 장내 재발 여부를 확인하기 위해 대장내시경검사나 바륨대장조영술을 사용하였고, 국소 및 원격전이를 확인하기 위해 흉부 X-선 촬영, 복부초음파검사, 복부 컴퓨터단층촬영을 시행하였다. 연구 대상 환자의 의무기록을 검토하여 나이, 성별, 종양위치를 조사하고 병리조직검사 결과지를 검토하여 분화정도, 혈관침윤, 림프관침윤, 주변신경침윤, 림프절 전이를 조사하였다.

2) 면역조직화학염색

면역조직화학염색은 avidin-biotin indirect immunoperoxidase법을 사용하였다. 종양을 대표할 수 있는 부위를 골라 파라핀 포매 블록을 선택하였다. 선택된 파라핀 포매 블록을 6 μ m 두께로 박절한 후 약 3~5분 동안 xylene으로 전 처리하여 탈파라핀 과정을 거친 다음 100%, 95%, 75%의 에탄올로 가수하고 증류수로 세척하였다. 이후 차가운 acetone에 고정하였고, 내인성 peroxidase를 제거하기 위해 3% 과산화수소를 이용하여 20분간 처리한 후 PBS (phosphate buffered saline)로 세척하였다. 이 절편을 pH 7.6인 tris-buffered saline (TBS)에 항E-cadherin (HECD-1) 단클론항체(R & D System Europe, Abingdon, UK)를 1 : 200으로 희석하고, 항 β -catenin 단클론항체(Transduction Laboratories, Lexington, KY, USA)는 1 : 100으로 희석한 후 4°C에서 overnight로 반응시켰다. 이를 biotin이 결합된 이차항체인 항mouse 단클론항체(Amersham Life Sciences, UK)를 첨가한 후 TBS로 세척하였다. ABC 시약에 0.01% hydrogen peroxide가 첨가된 diaminobenzidine chromogen을 이용하여 발색시킨 후 조직 내부의 정상 대장장피세포의 발현을 대조염색으로 하여 그 결과를 판독하였다.

3) 염색의 판독

염색의 판독은 환자의 임상정보를 모르는 1명의 병리 의사가 광학현미경으로 검사하고 각 절편의 세포

막 발현을 기준으로 염색 양상을 결정하였다. 암 세포에서 90% 이상 발현되고, 정상 세포 접막에서 보이는 강도와 유사한 염색을 양성(+)으로 분류하였고(Fig. 1), 암 세포의 10~90%에서 발현되고 정상 세포에서 보이는 강도보다 감소된 염색을 약양성(\pm), 암 세포의 10% 미만에서 발현되고 거의 염색이 되지 않는 경우를 음성(-)으로 분류하였다(Fig. 2).

4) 통계적 방법

대상 환자들을 림프절 전이의 유무에 따라 두 군으로 나눈 후 각각의 임상적 차이를 비교 분석 하였다. 또한 림프절 전이와 상관없이 암조직에서의 E-cadherin과 β -catenin의 발현 정도에 따라 나누어 각 군의 임상적 차이를 비교 분석하였다. 림프절 전이 여부에 따른 무병생존

율과 발현 정도에 따른 무병 생존율을 구하여 생존율의 차이를 분석하였다. 임상적 차이의 비교는 t-test, chi-square test, Fisher's exact test를 이용하였고, 무병 생존율은 Kaplan-Meier method, 생존율 차이의 비교는 log-rank 검정법을 사용하였다. 모든 통계적 분석은 양측 검정을 사용하였으며 P값이 0.05 이하인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 환자의 임상적 특징

총 45명의 환자 중 남자가 23명, 여자가 22명이었고, 평균 연령은 56.4세(28~80세)였으며 중앙 추적관찰기간은 61개월(범위, 9~122개월)이었다. 수술방법은 복

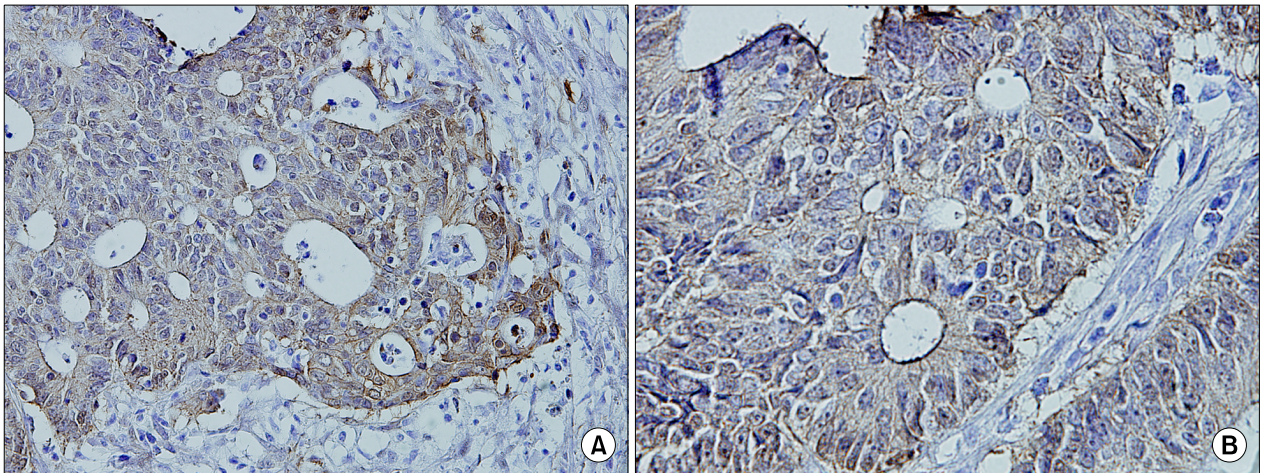


Fig. 1. Strong membranous expression of E-cadherin (A, immunoperoxidase, $\times 200$) and β -catenin (B, immunoperoxidase, $\times 400$) in colorectal carcinoma.

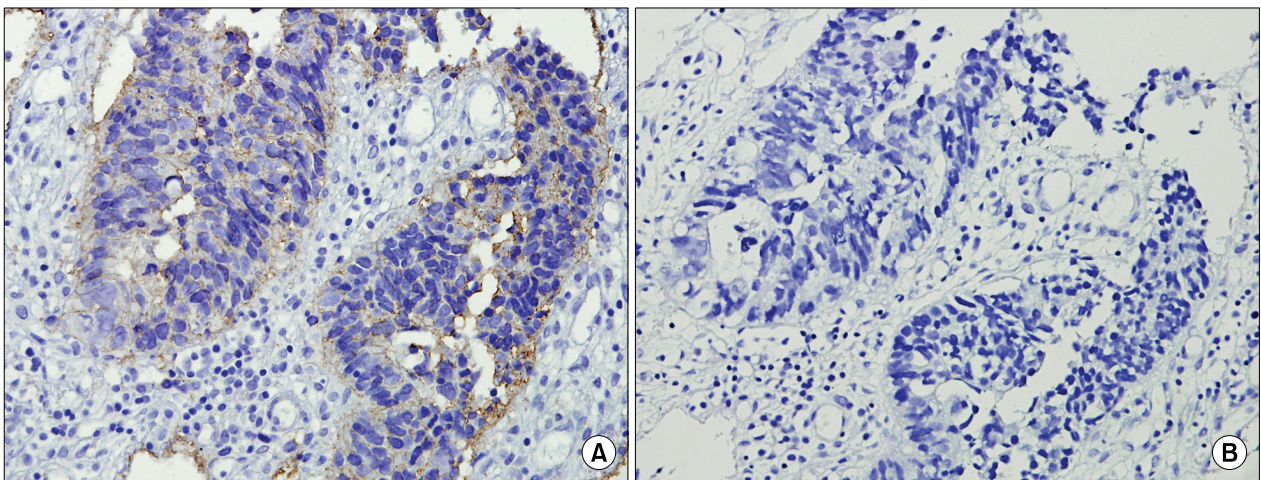


Fig. 2. Negative membranous expression of E-cadherin (A) and β -catenin (B) in colorectal carcinoma (immunoperoxidase, $\times 200$).

회음절제술이 12예, 저위전방절제술이 17예, 전방절제술이 5예, 우측결장절제술이 5예, 초저위전방절제술이 2예, 전 결장직장절제술이 1예, 하트만 술식이 1예, 분절 절제술이 2예였다. 평균 종양의 크기는 3.9 ± 1.9 cm 였고, 림프절 전이는 22명(49%)의 절제 조직에서 발견되었으며, 원격전이는 발견되지 않았다. 수술 전 CEA의 중앙값은 3.8 ng/ml (range 0.2~588)였다. 종양의 분화도는 고분화가 13예, 중분화가 26예, 저분화가 6예가 있었는데 림프절 전이에 따른 분류에서 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 혈관침윤이 13예(29%), 림프관 침윤이 21예(47%), 주변신경침윤이 2예(4%) 있었고 이 중 림프관 침윤이 림프절 전이에 따른 두 군의 비교에서 유의한 차이가 있었다. 12명에서 재발이 있었고, 이 중 7명은 국소재발, 4명은 전신재발이었고 1명은 국소 및 전신 재발이었다.

Table 1. Dermographic finding of 45 patients

	No lymph node metastasis n=23	Lymph node metastasis n=22	P-value
Age	56.0±8.8	56.8±11.2	0.809*
Sex			
Male	13	10	0.556
Female	10	12	
Primary cancer			
Colon	7	9	0.542
Rectum	16	13	
Size	3.6±1.8	4.2±2.1	0.339*
Histologic grade			
WD [†]	8	5	0.512
MD [‡]	13	13	
PD [§]	2	4	
CEA (ng/ml)			
<5	19	14	0.189
≥5	4	8	
Vascular invasion			
No	19	13	0.108
Yes	4	9	
Lymphatic invasion			
No	17	7	0.007
Yes	6	15	
Perineural invasion			
No	23	20	0.139
Yes	0	2	

*t-test; [†]WD = well differentiated adenocarcinoma; [‡]MD = moderately differentiated adenocarcinoma; [§]PD = poorly differentiated adenocarcinoma.

2) E-cadherin과 β -catenin의 발현 및 임상 양상 비교

부착물질의 발현 양상은 한 환자에서 채취된 조직

Table 2. Relationship between clinicopathologic finding and E-cadherin

	E-cadherin expression				P-value
	(-) n=13	(±) n=17	(+) n=15	Total n=45	
Age	57.2±11.5	56.5±7.5	55.6±11.5	56.4±9.9	0.914*
Sex					
Male	7	9	7	23	0.914
Female	6	8	8	22	
Primary cancer					
Colon	7	4	5	16	0.223
Rectum	6	13	10	29	
Size	3.2±1.0	4.4±2.3	3.9±2.0	3.9±1.9	0.206*
Preoperative CEA (ng/ml)					
<5	9	14	10	33	0.560
≥5	4	3	5	12	
Histologic grade					
WD [†]	4	5	4	13	0.023
MD [‡]	4	11	11	26	
PD [§]	5	1	0	6	
N stage					
N0	2	8	9	19	0.136
N1	7	7	5	19	
N2	4	2	1	7	
Vascular invasion					
No	3	16	13	32	<0.001
Yes	10	1	2	13	
Lymphatic invasion					
No	1	13	10	24	<0.001
Yes	12	4	5	21	
Perineural invasion					
No	11	17	15	43	0.076
Yes	2	0	0	2	
Lymph node metastasis					
No	2	8	13	23	0.001
Yes	11	9	2	22	

*t-test; [†]WD = well differentiated adenocarcinoma; [‡]MD = moderately differentiated adenocarcinoma; [§]PD = poorly differentiated adenocarcinoma.

에서 정상 상피세포의 염색 정도를 비교하여 암세포의 발현 정도가 정상 세포와 유사하면 양성(+), 이보다 감소된 양상이면 약양성(\pm), 거의 염색되지 않으면

Table 3. Relationship between clinicopathologic finding and β -catenin

	β -catenin expression				P-value
	(-) n=13	(\pm) n=12	(+) n=20	Total n=45	
Age	55.9 \pm 11.2	55.7 \pm 11.7	57.2 \pm 8.3	56.4 \pm 1.0	0.905*
Sex					
Male	7	7	9	23	0.745
Female	6	5	11	22	
Primary cancer					
Colon	7	3	6	16	0.253
Rectum	6	9	14	29	
Size	3.6 \pm 1.5	4.4 \pm 2.5	3.8 \pm 1.9	3.9 \pm 1.9	0.559*
Preoperative CEA (ng/ml)					
< 5	10	8	15	33	0.824
\geq 5	3	4	5	12	
Histologic grade					
WD [†]	3	3	7	13	0.030
MD [‡]	5	8	13	26	
PD [§]	5	1	0	6	
N stage					
N0	2	2	15	19	0.003
N1	8	8	3	19	
N2	3	2	2	7	
Vascular invasion					
No	5	9	18	32	0.006
Yes	8	3	2	13	
Lymphatic invasion					
No	1	8	15	24	<0.001
Yes	12	4	5	21	
Perineural invasion					
No	11	12	20	43	0.076
Yes	2	0	0	2	
Lymph node metastasis					
No	2	2	19	23	<0.001
Yes	11	10	1	22	

*t-test; [†]WD = well differentiated adenocarcinoma; [‡]MD = moderately differentiated adenocarcinoma; [§]PD = poorly differentiated adenocarcinoma.

음성(-)으로 나누어 분석하였다. E-cadherin의 발현 양상은 13예(29%)에서 음성이었고, 17예(38%)에서 약양성, 15예(33%)에서 양성으로 나왔다. E-cadherin 음성 발현은 고분화 및 중분화암(39예 중 8예, 23%)보다는 저분화암에서(6예 중 5예, 83%) 더 빈번하였다. E-cadherin의 음성발현과 세포 분화도는 유의한 상관관계가 있었고(P=0.023), 혈관침윤(P<0.001), 림프관 침윤(P<0.001), 림프절 전이(P=0.001)와 유의한 상관관계가 있었다(Table 2). β -catenin의 발현 양상은 13예(29%)에서 음성이었고 12예(27%)에서 약양성, 20예(44%)에서 양성이었다. β -catenin 음성발현 역시 고분화 및 중분화암(39예 중 8예, 27%)보다는 저분화암에서(5예 중 4예, 73%) 더 빈번하게 발현되었고 세포 분화도(P=0.03) 및 N 병기(P=0.003), 혈관침윤(P=0.006), 림프관 침윤(P<0.001), 림프절 전이(P<0.001)와 유의한 상관관계가 있었다(Table 3). 림프절 전이의 위험인자로서 다변량 분석을 한 결과 암태아성항원, 혈관침윤, 림프관 침윤, E-cadherin 및 β -catenin의 음성발현 모두 통계적인 유의한 차이가 없었다(Table 4).

3) E-cadherin과 β -catenin의 동반발현의 상관관계

E-cadherin의 발현과 β -catenin의 발현은 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다(P<0.001). E-cadherin과

Table 4. Risk of lymph node metastasis in T2 colorectal cancer

	Odds ratio	P-value	CI
CEA \geq 5 (ng/ml)	9.27	0.156	0.48~201.19
Vascular invasion	4.47	0.314	0.24~82.69
Lymphatic invasion	1.14	0.810	0.06~36.50
E-cadherin expression (-)	24.57	0.063	0.84~716.78
β -catenin expression (-)	15.05	0.087	0.67~337.22

Table 5. Relationship between E-cadherin and β -catenin expression in primary tumor (n=45)

E-cadherin expression (%)	β -catenin expression (%)		
	-	\pm	+
-	10 (22.2)	3 (6.7)	0 (0)
\pm	3 (6.7)	7 (15.6)	7 (15.6)
+	0 (0)	2 (4.4)	13 (28.9)

- = negative expression; \pm = weak positive expression; + = positive expression.

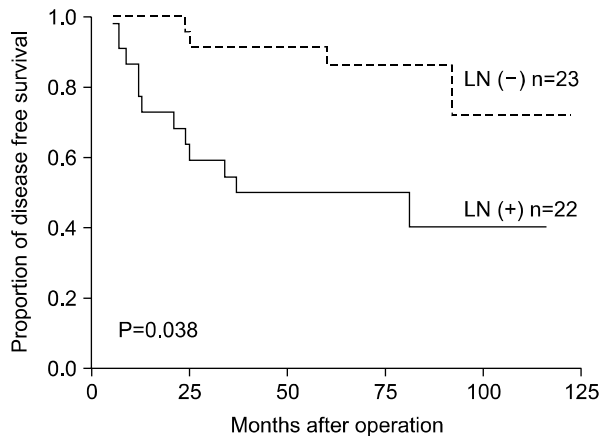


Fig. 3. Disease free survival of T2 colorectal cancer patients according to lymph node metastasis (LN (-) = no lymph node metastasis; LN (+) = lymph node metastasis; P=0.038).

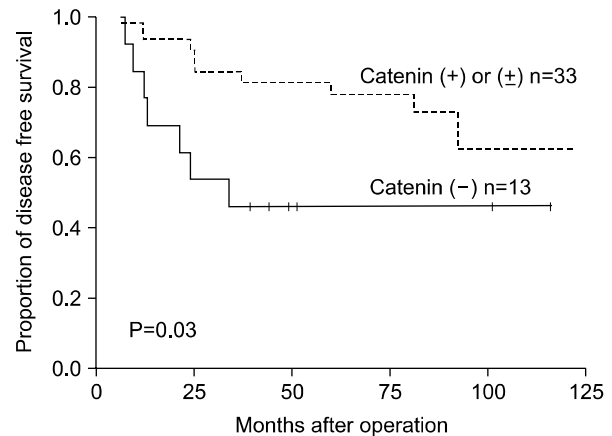


Fig. 5. Disease free survival of T2 colorectal cancer patients stratified by β -catenin expression (- = negative expression; \pm = weak positive expression, + = positive expression; P=0.03)

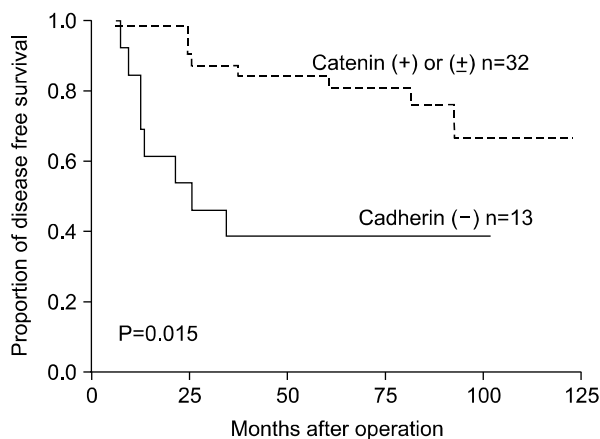


Fig. 4. Disease free survival of T2 colorectal cancer patients stratified by E-cadherin expression (- = negative expression; \pm = weak positive expression, + = positive expression; P=0.015)

β -catenin의 발현이 서로 상반된 결과를 보이는 경우는 없었고 모두 음성이거나 양성인 경우는 45예 중 23예로 51%를 차지하였다(Table 5).

4) 생존율 분석

대상 환자 45명을 림프절 전이 유무에 따라 두 군으로 나누어 무병 생존율을 구하고 림프절 전이의 유무에 관계없이 두 물질의 발현을 음성(-)과 양성(\pm , +) 두 군으로 나누어 무병 생존율을 구하였다. 림프절 전이의 유무에 따른 비교에서 평균 생존기간 및 5년 무병 생존율은 각각 64개월, 50%와 106개월, 86%로 림프절 전이가 없는 군에서 림프절 전이가 있는 군보다 생

존율이 높았다(Fig. 3). E-cadherin의 발현이 음성인 군이 약양성이거나 양성인 군에 비해 평균 생존기간 및 5년 무병 생존율은 각각 49개월, 38%와 100개월, 81%로 생존율이 낮았다(Fig. 4). β -catenin의 발현이 음성인 군도 약양성이거나 양성인 군에 비해 평균 생존기간 및 5년 무병 생존율이 각각 63개월, 46%와 95개월, 78%로 생존율이 낮았다(Fig. 5).

고 찰

결장직장암에서 수술 후 화학 방사선 요법은 T3-4 병기나 림프절 전이가 있는 환자의 국소 재발률을 낮추고 생존율을 높이는 데 도움이 되는 것으로 알려져 있다.^{19,20} 그러나 T1 또는 T2 병기나 림프절 전이가 없는 환자들 중 재발 및 전이의 위험이 낮은 경우에는 외과적인 적출만으로도 충분한 치료가 될 수 있으므로 수술 후 화학 방사선 요법에 있어 환자 선택은 중요하다 하겠다.⁴ 결장직장암에서 세포 분화도, 림프절 전이, 암태아성 항원의 증가 등이 재발의 예측인자로 제시되고 있으며 조기 결장직장암에서는 미세 림프절 전이와 혈관침윤이 재발의 중요한 원인으로 생각된다. Harrison 등⁵은 근치적 절제술을 시행한 결장직장암 환자들 중 림프절 전이가 없는 572명을 대상으로 시행한 후향적인 연구에서 T 병기와 암태아성항원이 생존율에 영향을 미치는 독립적인 예측인자라고 하였고, Minsky 등²¹은 결장직장암 환자에서 다변량 분석을 한 결과 blood vessel invasion (BVI)이 나쁜 예후와 상관이 있다고 보고하였다. Willett 등²²은 직장암 1기로 진단

받은 환자들이라도 고유근막층을 침범하거나 미세혈관 침윤, 림프관 침윤이 있는 경우는 수술 후 화학 방사선 요법을 고려해야 한다고 하였다.

이와 같이 임상 지표들을 이용한 예측인자를 밝히고자 하는 연구 이외에도 최근에는 면역조직화학염색을 통해 미세 림프절 전이를 밝히고자 하는 연구가 진행되고 있으며 이 중에서 세포부착물질인 E-cadherin, β -catenin에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 여러 연구에서 E-cadherin과 β -catenin의 발현이 다양한 장기에서 임상병리학적 소견과 관련이 있다는 보고가 있었고, 특히 암조직의 침윤과 전이에 중요한 역할을 할 것으로 추측하고 있다.²³

세포부착물질은 immunoglobulin (Ig) superfamily, integrin, selectin, cadherin의 네 가지 군으로 나뉘며 이 중에서 칼슘이온 의존성 세포부착물질인 cadherin은 다른 세포부착물질군보다도 더 강한 세포 간 유착을 일으킨다. Cadherin은 최초로 발견된 조직의 이름에 따라 상피세포형의 E-cadherin, 신경성의 N-cadherin, 태반성의 P-cadherin, 뇌성의 B-cadherin 등으로 분류되며 새로운 구조가 계속 발견되면서 종류도 다양해지고 있다. 지금까지 밝혀진 여러 종류의 cadherin 중 E-cadherin은 거의 모든 점막상피세포에서 발견되고 세포 간 유착과 상피 조직의 구조를 유지하는데 중요한 성분으로 조직의 구조 형성과 유지, 그리고 태아의 형태발달에도 중요한 역할을 한다.²⁴ Cadherin은 횡막성 당단백질로서 세포 내에 actin cytoskeleton과 결합하는데 이때 catenin α , β , γ 의 세 가지 세포 내 단백질 결합을 매개한다. β , γ -catenin은 E-cadherin에 직접 결합하고 α -catenin은 β , γ -catenin을 actin cytoskeleton의 micro-filament network에 연결시켜 주는 역할을 한다.²⁵ 종양조직에서 E-cadherin의 발현이 감소하면 종양세포는 탈분화하고, 세포부착과 극성 배열이 소실되며, 세포와 세포, 그리고 세포와 기저막과의 부착이 이루어지지 않아 종양세포는 원발병소에서 떨어져 나와 침윤성을 갖게 되므로 상피암종에서 E-cadherin은 침윤성과 전이 억제인자로 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²⁴

E-cadherin의 발현 감소는 actin cytoskeleton과의 연결을 매개하는 β -catenin의 발현도 감소시키며 β -catenin 자체의 이상에 의해서도 세포막의 β -catenin의 발현이 감소하게 된다. 이미 cadherin-catenin 복합체 구조의 이상은 식도, 위, 유방, 대장, 방광암 등에서 관련이 있는 것으로 보고되었고 이러한 β -catenin의 감소가 종양의 침윤과 전이와 상관관계가 있다고 알려져

있다.²⁶ Masaki 등²⁷은 1기 대장암에서 E-cadherin, α -catenin, β -catenin, CD44 variant 6에 대한 면역조직화학염색을 시행하였을 때 핵 내 β -catenin의 발현감소가 국소 재발률과 관련이 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 세포막에서의 발현만을 관찰하였으나 세포질이나 핵 내의 β -catenin 발현에 대한 연구를 같이 시행하는 것이 림프절 전이 및 생존율의 비교에서 부착물질의 이해에 도움이 되리라 생각한다. 또한 본 연구에서는 염색 발현의 정도를 정상 상피세포의 염색과 대조하여 음성, 약양성, 양성으로 등급을 정하였는데 염색의 판독이 각 연구자마다 다소 차이가 있어 면역조직화학염색 방법이 예측인자로서 타당성을 갖기 위해서는 판독 기준의 표준화가 필요할 것이다.

본 연구의 결과에서 E-cadherin의 발현이 음성인 경우는 저분화도와 혈관침윤, 림프관 침윤, 림프절 전이와 유의한 상관관계가 있었고, β -catenin의 발현이 음성인 경우는 저분화도, N 병기, 혈관침윤, 림프관 침윤, 림프절 전이와 상관관계가 있었다. 그러나 다변량 분석에서는 이 두 가지 세포부착물질의 음성발현이 혈관침윤, 림프관 침윤 등과 함께 림프절 전이의 위험인자로서 유의한 차이를 보이지 않았다. E-cadherin과 β -catenin 두 물질의 음성발현이 T2 대장암의 저분화도, 높은 병기, 혈관 및 림프관 침윤, 림프절 전이와 관련이 있음을 알 수 있었으나 본 연구에서는 림프절 전이를 예측할 수 있는 지표는 발견하지 못하였다.

Kim 등²⁸은 대장암에서 E-cadherin과 α -catenin의 발현 감소가 종양의 분화정도, 병기, 림프절 전이와 상관관계가 있었으나 생존율과는 상관관계가 없었다고 보고하였으며, Choi 등²⁹도 2기 대장암 환자에서 타 장기 전이에 의한 재발이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 E-cadherin과 β -catenin의 발현 양상은 통계학적으로 유의한 차이가 없었고, 또한 E-cadherin과 β -catenin의 발현이 높은 군과 낮은 군 간의 생존율 비교에서도 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 이와 같은 결과에 대해 Gofuku 등³⁰은 같은 위장관계 암종이라도 저분화암의 비율이 위암에서 45%인 것에 비해 결장직장암은 1% 정도로 분화도가 다른 암종에 비해 좋기 때문으로 해석하기도 하였다.

결론

림프절 전이와 상관없이 45예의 T2 대장암 환자들을 대상으로 E-cadherin과 β -catenin의 면역조직화학염색을 시행하여 연구한 결과 두 물질의 발현 감소는

종양세포의 분화정도, N 병기, 혈관침윤, 림프관 침윤, 림프절 전이와 상관관계가 있었고, 무병 생존율과도 유의한 차이가 있는 것으로 나타나 E-cadherin과 β -catenin의 음성발현은 향후 대장암의 예후를 판정하는데 유용한 표지자로서의 가치가 있을 것으로 생각한다. 그러나 생존율 분석에서 두 물질의 발현 감소가 통계적으로 유의한 차이를 보인 것은 림프절 전이와의 높은 상관관계로 인한 것으로 향후 림프절 전이가 없는 환자들을 대상으로 생존율과의 관계를 살펴볼 필요가 있으며 더 많은 증례가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Steele GD, Jessup JM, Winchester DP, Menck HR, Murphy GP. National Cancer Data Base: Annual Review of Patient Care. Atlanta, GA: American Cancer Society; 1995.
2. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, Johnson WR, Price AB. Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1,008 patients. *Br J Surg* 1985;72:34-7.
3. Fandrich F, Schroder DW, Saliveros E. Long-term survival after curative resection for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994;178:271-6.
4. Blumberg D, Paty PB, Picon AI, Guillem JG, Klimstra DS, Minsky BD, et al. Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients. *J Am Coll Surg* 1998;186:574-80.
5. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55-9.
6. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67:439-42.
7. Simunovic M, Sexton R, Rempel E, Moran BJ, Heald RJ. Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy. *Br J Surg* 2003;90:999-1003.
8. Hart IR, Saini A. Biology of tumor metastasis. *Lancet* 1992;339:1453-7.
9. Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J* 1989;8:1711-7.
10. Ozawa M, Ringwald M, Kemler R. Uvomorulin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4246-50.
11. Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M, Tamura S, Oka H, Doki Y, et al. E-cadherin and α -catenin expression in human esophageal cancer. *Cancer Res* 1994;54:291-6.
12. Jawhari A, Jordan S, Poole S, Browne P, Pignatelli M, Farthing JG. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient survival. *Gastroenterology* 1997;112:46-54.
13. Takayama T, Shiozaki H, Inoue M, Tamura S, Oka H, Kadowaki T, et al. Expression of E-cadherin and α -catenin molecules in human breast cancer tissues and association with clinicopathological features. *Int J Oncol* 1994;5:775-80.
14. Dorudi S, Sheffield JP, Poulsom R, Northover JM, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1993;142:981-6.
15. Gunji N, Oda T, Todoroki T, Kanazawa N, Kawamoto T, Yuzawa K, et al. Pancreatic carcinoma: correlation between E-cadherin and α -catenin expression status and liver metastasis. *Cancer* 1998;82:1649-56.
16. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Tahara H, Tamura S, Miyata M, et al. Immunohistochemical evaluation of E-cadherin adhesion molecule expression in human gastric cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;421:149-56.
17. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, et al. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 1993;53:1696-701.
18. Doki Y, Shiozaki H, Tahara H, Inoue M, Oka H, Iihara K, et al. Correlation between E-cadherin expression and invasiveness in vitro in a human esophageal cancer cell line. *Cancer Res* 1993;53:3421-6.
19. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
20. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
21. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: the influence of blood vessel invasion. *J Clin Oncol* 1988;6:119-27.
22. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42:167-73.
23. Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, et al. Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991;139:17-23.

24. Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet* 1993;9:317-21.
 25. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta* 1994;1198:11-26.
 26. Ghadimi BM, Behrens J, Hoffmann I, Haensch W, Birchmeier W, Schlag PM. Immunohistological analysis of E-cadherin, α -, β -, and γ -catenin expression in colorectal cancer: implications for cell adhesion and signaling. *Eur J Cancer* 1999;35:60-5.
 27. Masaki T, Goto A, Sugiyama M, Matsuoka H, Abe N, Sakamoto A, et al. Possible contribution of CD44 variant 6 and nuclear β -catenin expression to the formation of budding tumor cells in patients with T1 colorectal carcinoma. *Cancer* 2001;92:2539-46.
 28. Kim TY, Baek MJ, Chae MK, Kim SY, Lee MS, Kim CJ, et al. Expression of E-cadherin and α -catenin in patients with colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2001;60:524-30.
 29. Choi SI, Park CM, Han SA, Yun SH, Lee WY, Chun HK. Expression of E-cadherin and β -catenin in stage II colorectal cancer patients with metachronous distant metastasis. *J Korean Surg Soc* 2005;69:388-94.
 30. Gofuku J, Shiozaki H, Tsujinaka T, Inoue M, Tamura S, Doki Y, et al. Expression of E-cadherin and α -catenin in patients with colorectal carcinoma. Correlation with cancer invasion and metastasis. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:29-37.
-