

근치적 절제술을 시행한
담낭의 원발성 악성 종양에서
에스트로겐과 프로게스테론 수용체의
예후 인자로서의 가능성

연세대학교 대학원

의 학 과

박 준 성

근치적 절제술을 시행한
담낭의 원발성 악성 종양에서
에스트로겐과 프로게스테론 수용체의
예후 인자로서의 가능성

지도 운동 섭 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006년 6월 일

연세대학교 대학원

의학과

박준성

박준성의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 윤 동 섭 인

심사위원 정 우 희 인

심사위원 이 우 정 인

연세대학교 대학원

2006 년 6 월 일

감사의 글

부족한 제가 많은 분들의 격려와 도움으로 하나의 논문을 완성하게 되었습니다. 전공의 수련기간 동안 저를 비롯한 모든 외과 전공의가 훌륭한 외과의사가 될 수 있도록 항상 가르침과 격려를 아끼지 않으셨던 손 승국선생님께 진심으로 감사의 말씀을 올립니다.

연구의 계획부터 완성에 이르기까지 전 과정을 세심하게 돌보아주신 윤 동섭선생님, 세심한 관심과 정성으로 지도해주신 정 우희선생님과 이 우정선생님께도 진심으로 감사와 존경을 표합니다.

특히, 와병 중에도 불구하고 외과의사가 나아가야 할 방향을 항상 제시하여 주시는 이 희대선생님께도 감사 드립니다.

마지막으로 저 하늘 어디에선가 지금의 저를 보시면서 환하게 웃고 계실 아버님과 제 모든 힘의 원천이며 저에 대한 모든 지지를 아끼지 않으시는 어머니님, 저에게 따듯한 관심을 보여주시는 장인, 장모님과 곁에서 항상 힘이 되어준 아내와 사랑하는 아들 성주, 정주에게 이 논문을 바칩니다.

박준성 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	4
II. 대상 및 방법	6
1. 연구대상	6
2. 면역조직화학염색법.....	6
3. 호르몬 수용체 판정.....	7
4. 통계	8
III. 결과	9
1. 호르몬 수용체 양성율	9
2. 호르몬 수용체와 예후인자들과의 관계	9
3. 전체 생존율	12
4. 호르몬 수용체와 생존율	13
5. 생존율에 관한 단변량 분석	14
6. 생존율에 관한 다변량 분석	17
IV. 고찰	18
V. 결론	22
참고문헌	23
영문요약	29

그림 차례

그림 1. Overall cumulative survival rate.....	12
그림 2. Overall survival rate according to ER- β expression.....	13

표 차례

표 1. Correlation between ER- β and patients characteristics.....	10
표 2. Factors influencing survival rate: univariate analysis	15
표 3. Factors influencing survival rate: Multivariate analysis	17

국문요약

근치적 절제술을 시행한 담낭의 원발성 악성 종양에서 에스트로겐과 프로게스테론 수용체의 예후 인자로서의 가능성

배경 및 목적: 담낭의 원발성 악성 종양은 비교적 드문 질환이나, 2003년 한국중양암등록사업 연례보고서에 의하면 우리나라의 소화기 암 중 발생 빈도가 7번째이다. 담낭암의 예후는 매우 불량한 것으로 보고 되며, 예후에 관련된 인자로서 진단 당시의 병기, 암세포의 분화도 및 조직유형이 중요하다. 그럼에도 불구하고, 진단 당시의 병기와는 다른 환자들의 예후를 드물지 않게 경험하여, 현재 많이 이용되는 TNM분류법만이 아닌 추가적인 예후 인자의 필요성이 제기된다. 담낭의 원발성 악성 종양은 남자보다 여자에서 유병율이 높은 것으로 알려져 있어, 에스트로겐과 프로게스테론 수용체가 중요한 예후 인자일 가능성이 제기되었다. 그러나, 담낭의 원발성 악성 종양에서 예후 인자와 호르몬 치료의 지표에 대한 인자로서의 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 기능은 아직도 논란의 여지가 많다. 따라서 본 연구에서는 비교적 짧은 기간에 근치 절제를 시행한 담낭의 원발성 악성 종양을 대상으로 에스트로겐

수용체를 알파와 베타로 나눠 구분할 뿐 아니라, 프로게스테론 수용체도 같이 평가하여 호르몬 수용체의 양성 여부가 담낭의 원발성 악성 종양에서 환자의 예후를 예측할 수 있는 인자로서의 가능성 및 호르몬 치료의 가능성을 제시하는지 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 1995년 1월부터 2004년 12월까지 담낭의 원발성 악성 종양으로 연세대학교 의과대학 영동 세브란스 병원에 입원하여 근치 수술을 받은 42명의 환자 중 조직의 보관상태가 양호하고 의무 기록과 수술 후 생존 여부의 추적이 가능한 30명을 대상으로 하였다. 에스트로겐-알파, 에스트로겐-베타 및 프로게스테론 수용체를 면역조직화학 염색하여 기존의 예후 인자와의 비교하였다.

결과: 전체 30명 대상 환자에서 에스트로겐-알파 수용체와 프로게스테론 수용체는 30명 모두가 음성이었다. 에스트로겐-베타 수용체는 22명(73.3%)에서 양성으로 나타났으며, 종양의 분화도와 유의한 통계학적 연관성이 있었다. 에스트로겐-베타 수용체의 양성여부에 따른 5년 생존율은 양성군이 77.3%, 음성군이 37.5%으로 통계학적으로 유의한 차이가 있었으며, 다변량 분석에서도 유일한 예후인자로 판명되었다.

결론: 에스트로겐-알파 수용체와 프로게스테론 수용체는 모두 음성으로 나와 호르몬 치료는 효과가 없을 것으로 생각된다. 하지만, 에스트로겐-베타 수용체 음성인 환자들이 더욱 나쁜 예후를 보여 에스트로겐-베타 수용체의 양성 여부가 담낭의 원발성 악성 종양에서

예후 인자로서의 기능은 할 수 있다고 여겨진다.

핵심되는 말: 담낭의 원발성 악성 종양, 에스트로겐-알파 수용체,
에스트로겐-베타 수용체, 프로그스테론 수용체

근치적 절제술을 시행한 담낭의 원발성 악성 종양에서 에스트로겐과 프로게스테론 수용체의 예후 인자로서의 가능성

<지도교수 윤 동 섭>
연세대학교 대학원 의학과

박 준 성

I. 서 론

담낭의 원발성 악성 종양은 비교적 드문 질환이지만, 2003년 한국중양암등록사업 연례보고서에 의하면 우리나라의 소화기 암 중 발생 빈도가 7번째이다.¹ 진단 기술의 발달에도 불구하고 담낭의 원발성 악성 종양은 초기 증상이 없고 조기 전이가 잘되어, 환자의 대부분이 진행된 상태에서 진단되어 근치 수술이 불가능한 경우가 많아 예후가 매우 불량하다.²

담낭암의 5년 생존률은 대체로 10-30%로 예후가 매우 불량한 것으로 보고 되며, 예후에 관련된 인자로서 진단 당시의 병기, 암세포의 분화도 및 조직유형이 중요하다.³ 그럼에도 불구하고, 진단 당시의 병기와는 다른 환자들의 예후를 드물지 않게 경험하여, 현재 많이 이용되는 TNM분류법

만이 아닌 추가적인 예후 인자의 필요성이 제기된다.

담낭의 원발성 악성 종양은 남자보다 여자에서 유병율이 높은 것으로 알려져 있어,² 에스트로겐과 프로게스테론 수용체가 중요한 예후 인자일 가능성이 제기되었다. 특히, 유방암에서는 에스트로겐 알파 수용체 양성군의 무병 생존율이 에스트로겐 알파 수용체 음성군보다 우월하다는 많은 보고가 있으나,^{4,5} 담낭의 원발성 악성 종양에서는 예후 인자와 호르몬 치료의 지표에 대한 인자로서의 기능은 아직도 논란의 여지가 많다.^{6,7} 특히, 에스트로겐 베타 수용체의 유전자는 최근에 밝혀진 수용체로 담낭 조직에서의 보고는 거의 없는 상황이다.

기존의 연구에서는 적은 수의 제한된 환자군과 함께 근치 절제뿐 아니라 고식 수술까지 포함되어 에스트로겐과 프로게스테론 수용체에 대한 예후 인자로서의 가치 평가에는 많은 제한점이 있다.^{7,8}

따라서 본 연구에서는 비교적 짧은 기간에 근치 절제를 시행한 담낭의 원발성 악성 종양을 대상으로 에스트로겐 수용체를 알파와 베타로 나눠 구분할 뿐 아니라, 프로게스테론 수용체도 같이 평가하여 호르몬 수용체의 양성 여부가 담낭의 원발성 악성 종양에서 환자의 예후를 예측할 수 있는 인자로서의 가능성 및 호르몬 치료의 가능성을 제시하는지 알아보고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

1995년 1월부터 2004년 12월까지 담낭의 원발성 악성 종양으로 연세대학교 의과대학 영동 세브란스 병원에 입원하여 근치 수술을 받은 42명의 환자 중 조직의 보관상태가 불량하고, 의무 기록과 수술 후 생존 여부의 추적이 불가능한 12명을 제외한 30명을 대상으로 후향 연구를 시행하였다.

환자들의 생존 여부는 병력 기록지, 전화탐방으로 조사하였으며 마지막 추적일은 2005년 12월 31일이었다.

2. 면역조직화학 염색법

포르말린에 고정하여 제작된 파라핀 포매 조직을 4 μ m 두께로 박절하여 면역 염색용 유리 슬라이드에 부착시키고, 62°C incubator에서 60분간 부치시킨 후 xylene으로 20분씩 3회 세척하여 파라핀을 제거하고 100%, 85%, 70%, 50% 알코올을 단계적으로 거쳐 xylene을 제거한 후 증류수로 3분씩 2회 세척하였다.

차폐된 항원 단백질의 노출을 위해 10mM citrate Buffer(pH 6.0)용액으로 microwave에서 15분간 가열 시킨 후 증류수로 5분씩 2회 세척하고 실온에서 3% H₂O₂로 10분간 내인성 peroxidase를 억제시킨 후 증류수로 3분씩 3회 세척하였다.

면역염색 방법은 TBS (tri-Buffered-saline, pH 7.4)용액으로 5분간 세척 후, 비특이 반응 물질 제거를 위하여 Normal Goat Serum을 실온에서 20분간 반응시켰다. 1차 항체 ER- α (Novocastra, Newcastle, UK, 1:50희석), ER- β (Biogenex, San Ramon, CA, 1:50희석), PR (Novocastra, Newcastle, UK, 1:50희석)을 실온에서 1시간 반응시킨 후 TBS로 5분씩 3번 세척시킨 후 2차 항체(Zymed, Cap-plus kit, Sanfrancisco, CA)를 실온에서 30분간 반응시켰다. TBS로 5분씩 3번 세척시키고, Streptavidin-HRP를 이용하여 실온에서 30분 반응 후 Nova red(VECTOR, Burlingame, CA)를 이용하여 발색시키고 흐르는 물에 수세하였다. 대조염색을 위하여 Hematoxyline에 10초간 염색 후 흐르는 물에 수세하여 탈수 과정을 거쳐 xylene에서 봉입과정을 거쳐 슬라이드를 제작하였다.

3. 에스트로젠, 프로게스테론 수용체의 면역조직화학 판정

판정은 염색 후 환자의 정보 없이 한 명의 진단 병리과 전문의가 판정하였고, 전체 담낭조직에 10% 이상 세포에서 염색된 경우를 양성으로 판

정하였다.

4. 통계

면역조직화학 염색결과와 예후 인자와의 비교는 Fisher's exact test 및 Chi-square test를 검증하였다. 유의 수준은 $p < 0.05$ 를 통계학적 의미가 있는 것으로 보았다. 생존율은 SPSS 10.0 프로그램으로 Kaplan-Meier 생존분석을 시행하여 Log-Rank test로 비교 검증하였으며, 다변량분석은 p-value 값이 0.05이하인 의미 있는 예후인자들을 대상으로 Cox regression 생존분석을 이용하였다.

III. 결 과

1. 호르몬 수용체의 양성율

전체 30명 대상 환자에서 에스트로겐-알파(ER- α) 수용체와 프로그스테론(PR) 수용체는 30명(100%) 모두가 음성이었으며, 에스트로겐-베타(ER- β) 수용체는 22명(73.3%)에서 양성으로 나타났다.

2. 에스트로겐-베타 수용체와 예후인자들과의 관계 (Table 1)

전체 30명 대상 환자 중 남자가 10명, 여자가 20명으로 남녀비는 1:2이었다. 대상 환자의 평균 연령은 62.4 ± 12.1 세였고, 평균 종양의 크기는 2.5 ± 1.0 cm이었다.

에스트로겐-베타(ER- β) 수용체 양성율은 종양의 분화도와 유의한 통계학적 연관성이 있었으나, 성별, 나이, 종양의 크기, 종양의 침윤 정도, 림프적 전이 유무와는 유의한 상관관계가 없었다.

Table 1. Correlation between ER- β expression and clinicopathologic characteristics

Variables	No. of patients	ER- β expression		p-values
		Negative	Positive	
Sex				0.243
M	10	4	6	
F	20	4	16	
Age(yr)				0.657
<60	13	4	9	
\geq 60	17	4	13	
Tumor size(cm)				0.896
<2	7	2	5	
\geq 2	23	6	17	
Menopause				0.531
Premenopause	3	1	2	
Postmenopause	17	3	14	
Tumor site				0.680
Fundus/body	24	6	18	
Neck/diffuse	6	2	4	
Morphology				0.129
Infiltrating	12	5	7	
Nodular/papillary	18	3	15	
Differentiation				0.039
Well differentiated	13	3	10	
Moderately differentiated	13	2	11	
Poorly differentiated	4	3	1	

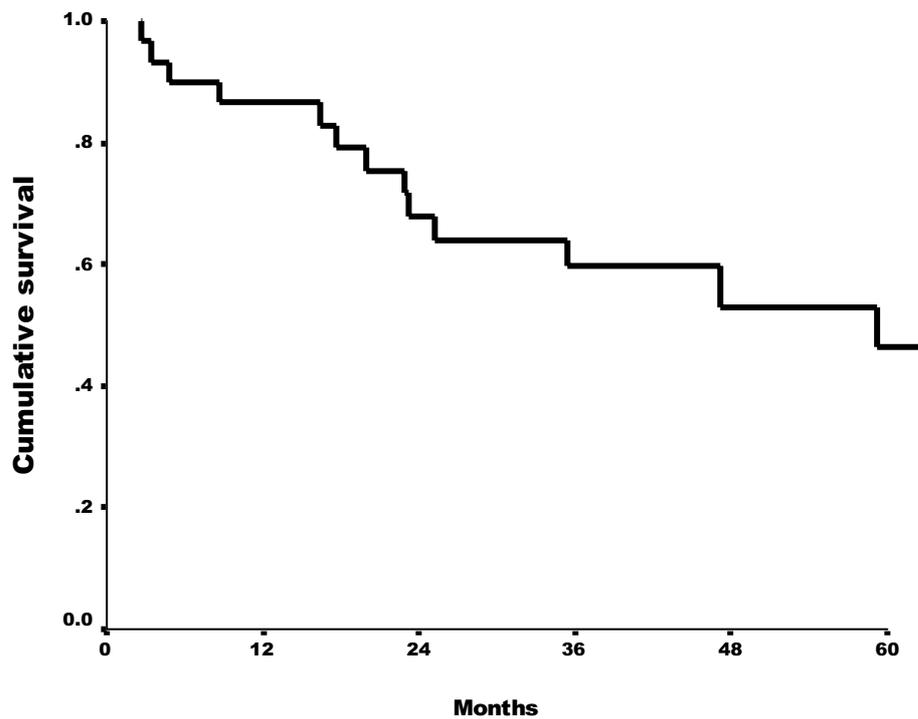
Table 1. Correlation between ER- β expression and clinicopathologic characteristics (continued)

Variables	No. of patients	ER- β expression		p-values
		Negative	Positive	
Invasion depth				0.976
T1	8	2	6	
T2	8	2	6	
T3	14	4	10	
Lymph node metastasis				0.398
Negative	23	7	16	
Positive	7	1	6	

3. 담낭의 원발성 악성 종양의 전체 생존율 (Figure 1)

대상 환자 30명의 평균 생존 기간은 59.2 ± 18.9 개월이었으며, 3년, 5년 생존율은 각각 59.6%, 46.3%였다.

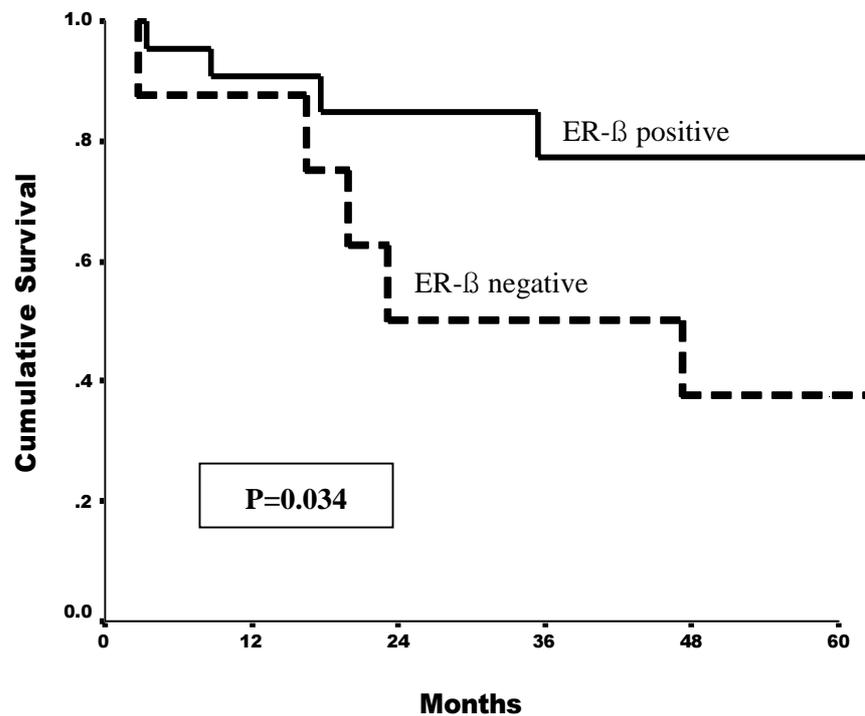
Fig 1. Cumulative survival rates in 30 patients with gallbladder carcinoma.



4. 에스트로겐-베타 (ER- β) 수용체와 생존율 (Figure 2)

에스트로겐-베타(ER- β) 수용체의 양성여부에 따른 5년 생존율은 양성군이 77.3%, 음성군이 37.5%으로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.034).

Fig 2. Cumulative survival rates according to ER- β expression



5. 에스트로겐-베타 (ER- β) 수용체를 포함한 예후 인자들의 생존율에 관한 단변량 분석 (Table 2)

담낭의 원발성 악성 종양의 예후 인자들과 에스트로겐-베타(ER- β) 수용체 양성여부에 따른 생존율을 비교 분석 하였을 때 종양의 위치, 림프절 전이 여부 및 에스트로겐-베타(ER- β) 수용체 양성여부가 의미 있는 인자였다. 하지만, 성별, 나이, 병변의 크기, 병변의 육안 소견, 종양의 분화도 및 병변의 침윤 정도는 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 2. Univariate survival analysis of clinicopathologic characteristics in 30 patients with gallbladder carcinoma

Variables	No. of patients	Survival rates (%)		p-values
		3 year	5year	
Sex				0.760
M	10	78.7	52.5	
F	20	63.4	63.4	
Age(yr)				0.113
<60	13	90.9	72.7	
≥60	17	51.5	51.5	
Tumor size(cm)				0.756
<2	7	47.6	47.6	
≥2	23	74.8	64.1	
Menopause				0.958
Premenopause	3	66.7	66.7	
Postmenopause	17	62.1	62.1	
Tumor site				0.004
Fundus/body	24	79.8	70.9	
Neck/diffuse	6	33.3	33.3	
Morphology				0.298
Infiltrating	12	63.5	42.3	
Nodular/papillary	18	71.7	71.7	
Differentiation				0.814
Well differentiated	13	65.3	65.3	
Moderately differentiated	13	68.6	68.6	
Poorly differentiated	4	75.0	50.0	

Table 2. Univariate survival analysis of clinicopathologic characteristics in 30 patients with gallbladder carcinoma (continued)

Variables	No. of patients	Survival rates (%)		p-values
		3 year	5year	
Invasion depth				0.257
T1	8	100	100	
T2	8	50.0	50.0	
T3	14	70.1	50.0	
Lymph node metastasis				0.039
Negative	23	78.7	68.9	
Positive	7	34.3	34.3	
ER-βstatus				0.046
Negative	8	50.0	37.5	
Positive	22	77.3	77.3	

6. 생존율에 관한 다변량 분석 (Table 3)

에스트로겐-베타(ER- β) 수용체 양성여부가 환자의 예후에 독립적으로 작용하는지를 알아보기 위하여 단변량 분석에서 통계적으로 의미가 있었던 병변의 위치, 림프절 전이 여부 및 에스트로겐-베타(ER- β) 수용체 양성 여부 등을 Cox proportional hazard model로 다변량 분석을 시행하였을 때 오직 에스트로겐-베타(ER- β) 수용체 음성군만이 생존율이 의미 있게 낮은 불량한 예후 인자로 판명되었다.

Table 3. Risk factors affecting prognosis of gallbladder carcinoma: multivariate analysis

Variables	p-value	Odd ratio	Confidence interval (95%)	
			Lower	Upper
Neck/diffuse site	0.088	4.899	0.790	30.362
ER- β positive	0.033	18.868	0.982	13.158
Lymph node positive	0.340	2.214	0.433	11.335

IV. 고찰

스테로이드 호르몬인 에스트로겐이나 프로게스테론은 표적 조직내의 핵 수용체들과 상호작용하며 호르몬 수용체 복합체는 DNA와 결합하여 유전자 발현을 조절한다. 특히 에스트로겐 수용체는 1960년대 초 에스트로겐이 에스트로겐-표적기관 및 사람의 유방암조직에 집중된다는 사실로 인하여 에스트로겐 수용체는 유방암이나 자궁암에서 중요한 예후 인자와 호르몬 치료의 효과를 예측할 수 있는 인자로 알려져 왔다.^{8,9} 그러나, 담낭 조직에서는 에스트로겐이나 프로게스테론의 기능은 아직도 명확하지 않으며 호르몬 자극에서부터 생물학적 반응에 이르는 과정 또한 아직 충분히 이해되지 못하고 있는 실정이다. 실제로 담낭의 원발성 악성 종양은 유방암과 같이 여자에서 유병율이 높은 것으로 알려져 있어,² 에스트로겐과 프로게스테론 수용체가 중요한 예후 인자일 가능성이 제기되었다. 하지만, 보고자에 따라 예후 인자와 호르몬 치료의 지표로서의 에스트로겐과 프로게스테론 수용체의 기능은 아직도 논란의 여지가 많다.^{6,7}

에스트로겐 수용체 측정 방법 중 Dextrose coated charcoal(DCC) 분리법에 의한 생화학 분석이 널리 이용되어 왔으나 이 방법은 조직 표본 내 암 조직량이나 수용체 표현의 이질성을 인지할 수 없고 암 조직이 아닌 기질 내 수용체에 의한 위양성 가능성이 많다는 단점이 있어 현재에는

특정 항체를 이용하여 수용체 단백을 확인하는 면역조직화학법이 가장 선호하는 방법으로 인정되고 있다.¹⁰⁻¹² 따라서, 본 연구에서도 항체를 이용한 면역조직화학 염색법으로 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 발현여부를 검사하였다.

보고자에 따라 담낭의 원발성 악성종양에서 에스트로겐 수용체의 양성율은 12-81%로 다양한 결과를 보고 하고 있으나,^{6,13,14} 이번 연구에서는 기존의 보고와는 달리 30예의 담낭암에서 에스트로겐-알파와 프로게스테론 수용체에 대한 면역조직화학 분석에 의한 검사가 전부 음성으로 판명되었다. 이런 원인은 다음과 같은 기전으로 생각할 수 있다. 첫째, 기술적인 문제로 종양 절제 후 냉동시킬 때까지 시간 간격에 의한 허혈 시간의 차이가 결과에 영향을 줄 수 있고,^{15,16} 둘째, 사용한 단일 크론 항체가 유방암의 에스트로겐 알파 수용체 검색을 위해 생산 된 것이어서 담낭암의 에스트로겐 수용체 검사에는 적합하지는 않을 수 있고,¹⁷⁻²⁰ 셋째, 수용체 분석 방법의 민감도의 한계가 각 연구자에 따라 다를 수 있어 수용체의 낮은 용적과 음성과의 판정 기준에 차이가 있을 수 있고,^{14,21,22} 넷째, 기존의 연구가 Dextrose coated charcoal(DCC) 방법으로 수용체를 측정하였기 때문에 비 특이성 수용체 결합을 종양세포의 수용체 양성으로 판정될 수 있다^{21,23} 는 점이다. 하지만, 본 연구와 같이 에스트로겐-알파 수용체에 대한 보고는 거의 없는 상태이므로 더 많은 수의 환자에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

에스트로겐 베타 수용체의 유전자는 1996년 밝혀졌으며,²⁴ 에스트로겐 알파와는 DNA 결합부위와 리간드 결합 부위(ligand-binding domain)의 아미노산 동질성은 각각 95%와 58%로 구조적으로 유사한 것으로 밝혀졌다.²⁵ 하지만, 에스트로겐-베타의 기능은 현재 잘 알려져 있지 않고, 다만 에스트로겐-알파 수용체와 같이 길항적으로 에스트로겐과 결합을 하는 것으로 알려져 있다. 여러 연구에서 에스트로겐-베타 수용체는 종양 조직보다는 정상 조직에서 에스트로겐 베타 수용체가 더 많이 발현된다는 보고가 있다.²⁶⁻²⁸ 하지만, 본 연구에서는 담낭의 정상 조직과 종양 조직간의 에스트로겐-베타 수용체 발현 차이를 검사하지 못하였으며, 앞으로 담낭의 정상 조직에서의 에스트로겐-베타 수용체 발현 여부에 관한 연구가 필요하리라 사료된다.

Sumi등²⁹은 에스트로겐-베타 수용체와 이미 알려진 담낭암의 여러 가지 예후 인자들과의 관계를 분석한 결과 림프절 전이군에서 에스트로겐-베타 수용체 음성군이 많고, 진단 당시의 나이, 성별, 종양의 크기와는 연관이 없다고 하였다. 하지만, 본 연구에서는 병변의 분화도가 나뉠수록 에스트로겐-베타 수용체가 음성인 경우가 많았으며, 림프절 전이 여부나 성별, 폐경 여부와는 무관한 것으로 나왔다. 이러한 결과의 불일치는 대상 환자군이 적고, 사용한 항체의 차이 등으로 인한 것으로 생각되어 앞으로 대규모의 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 담낭의 원발성 악성 종양의 예후 인자 중에서 에스트로겐-

베타 수용체 양성 여부가 생존율에 영향을 미치는 독립적인 예후 인자였다. 현재까지 발표된 에스트로겐-베타 수용체 양성여부와 생존 기간에 대한 보고들은 비록 그 수는 적지만 본 연구의 결과를 뒷받침하고 있다.^{29,30} 담낭의 원발성 악성 종양의 수술 후 치료 방침을 정하기 위하여 담낭의 원발성 악성 종양의 예후 인자를 이해하는 것이 중요하다. 이번 연구는 담낭의 원발성 악성 종양의 예후를 적은 수의 대상을 가지고, 후향적으로 평가한 제한점이 있다. 그러나 근처 절제를 시행한 담낭의 원발성 악성종양에서 에스트로겐-베타 수용체가 담낭암의 예후에 영향을 미치는 중요한 인자라는 사실을 보여주었다. 따라서 동일 병기의 암이라 할지라도 에스트로겐-베타 수용체가 음성인 경우에는 수술 후 짧은 간격의 철저한 추적 관찰이 필요할 것이다.

V. 결론

담낭의 원발성 악성 종양에서 에스트로겐-알파와 프로게스테론 수용체가 존재하지 않다는 결과로 인하여 화학요법이나 방사선 치료가 아닌 유방암과 같은 호르몬 투여는 별 도움이 없을 것으로 생각된다. 하지만, 일부의 연구에서는 수용체 양성도 보고하고 있어 향후 많은 수의 환자에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다. 하지만, 에스트로겐-베타 수용체 음성인 환자들이 더욱 나쁜 예후를 보여 에스트로겐-베타 수용체의 양성 여부가 담낭의 원발성 악성 종양에서 예후 인자로써의 기능은 할 수 있다고 여겨진다. 따라서 에스트로겐 베타 수용체의 기능과 함께 에스트로겐-알파 수용체와의 관계를 정확히 규명하기 위하여 대규모의 연구가 진행되어야 한다고 생각한다.

참고문헌

1. Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. 2002 annual report of the Korea Central Cancer Registry, 2003.
2. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1978;147:929-942.
3. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. Cancer 1976;37:141-148.
4. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA III, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Cancer 1980;46:2884-2888.
5. Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, Mouridsen HT, Bayer T, Keiding N. Prognostic value of steroid hormone receptor: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. Cancer Res 1987;47:6126-6133.

6. Nakamura S, Muro H, Suzuki S. Estrogen and progesterone receptors in the gall bladder cancer. *Jpn J Surg* 1989;19:189-194.

7. Maik IA, Abbas Z, Shmi Z, Daudi I, Shah HA, Moid I, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors on the malignant gallbladder tissue. *J Pakistan Med Assoc* 1998;48:123-126.

8. Blamey RW, Bisop HM, Blake JR, Doyle PJ, Elston CW, Haybittle JL, et al: Relationship between primary breast tumor receptor status and patient survival. *Cancer* 1980;46:2765-2769.

9. Lippman ME, Allegra JC: Quantitative estrogen receptor analysis: the response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and disease-free interval. *Cancer* 1980;46:2890-2834.

10. Paterson DA, Reid CP, Anderson TJ, Hawkins RA. Assessment of oestrogen receptor content of breast carcinoma by immunohistochemical techniques on fixed and frozen tissue and by biochemical ligand binding assay. *J Clin Pathol* 1990;43:46-51.

11. McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, Konrath J, McCarty KS Sr. Estrogen receptor analysis. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:716-721.
12. Pertschuk LP, Eissenberg KB, Carter AC, Feldman JG. Immunohistologic localization of estrogen receptors in breast cancer with monoclonal antibodies. Correlation with biochemistry and clinical endocrine response. *Cancer* 1985;55:1513-1518.
13. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in human gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1990;40:14-21.
14. Ko Cy, Schmit P, Cheng L, Thompson JE. Estrogen receptors in gallbladder cancer: detection by an improved immunohistochemical assay. *Ann Surg* 1995;61:930-933.
15. Rosenthal LJ. Discrepant estrogen receptor protein levels according to surgical technique. *Am J Surg* 1979;138:680-681.

16. Helin HJ, Helle MJ, Kallioniemi O.P, Isola JJ. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor in human breast carcinoma. Correlation with histopathology and DNA flow cytometry. *Cancer* 1989;63:1761-1767.
17. Dawson PM, Shousha S, Blair SD, Carter GD, Jones J, Alaghband-Zadeh J, et al. Oestrogen receptors in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 1990;43:149-151.
18. Yokozaki H, Takekura N, Takanashi A, Tabuchi J, Haruta R, Tahara E. Estrogen receptors in gastric adenocarcinoma; a retrospective immunohistochemical analysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1988;413:297-302.
19. Shon SS, Chang ES, Ryu SW, Kim IH, Kwon KY, Kang JS. Immunohistochemical study of estrogen receptor in human gastric cancer. *Korean J Gastroenterology* 1997;30:173-178.
20. Rha JH, Park SD, Chang EW. Study for estrogen receptor and progesterone receptor of colorectal carcinoma. *Korean J Gastroenterology* 1993;25:669-675.

21. Koenders A, Thorpe SM. Standardization of steroid receptor assays in human breast cancer—II. Samples with low receptor content. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:1467-1472.
22. Koenders T, Benraad TJ. Quality control of estrogen receptor assays in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treatment* 1983;3:255-265.
23. Baskaran V, Vij U, Sahnji P, Tandon RK, Nundy S. Do thye progesterone receptors have a role to play in gallbladder cancer? *Int J Gastrointest Cancer* 2005;35:61-68.
24. Kuipper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA: Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5925-5930.
25. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53.
26. Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, Jazaeri O, Rice LW. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Cancer Res* 2000;60:245-248

27. Roger P, Sahla ME, Makela S, Gustafsson JA, Balder P, Rochefort H. Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001;61:2537-2541

28. Leav I, Lau KM, Adams JY, McNeal JE, Taplin ME, Wang J. et al. Comparative studies of the estrogen receptor beta and alpha and androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol* 2001;159:79-92

29. Sumi K, Matsuyama S, Kitajima Y, Miyazaki K. Loss of estrogen receptor beta expression at cancer front correlates with tumor progression and poor prognosis of gallbladder cancer. *Oncol Rep* 2004;12:979-984

30. Kawai H, Ishii A, Washiya K, Konno T, Kon H, Yamaya C, et al. Estrogen receptor alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5084-5089.

Abstract

Estrogen Receptor α , Estrogen receptor β and Progesteron receptor
as a possible prognostic factor
in radically resected primary gallbladder carcinoma

Joon Seong Park

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University
(Directed by Professor Dong Sup Yoon)

Background : Gallbladder carcinoma is a relatively rare malignancy with an extremely poor prognosis. The pathologic staging of gallbladder carcinoma is a key determinant of the patient's prognosis and the treatment options. However, we have often encountered patients in whom the course of their disease differed substantially from what would be predicted based on their clinical staging, which highlights the needs to consider additional predictive factors. Gallbladder carcinoma occurs more frequently in women than men, yet expression of the estrogen receptor(ER) family and progesteron(PR) have not been studied. We applied an immunohistochemical technique to examine the expression of ER α , ER β and PR in radically resected gallbladder carcinoma tissues and then compared their expression status with several

clinicopathological factors.

Methods: We immunohistochemically investigated 30 formalin-fixed, paraffin-embedded specimens of gallbladder adenocarcinoma tissues using ER α , ER β and PR antibodies. The expression of ER α , ER β and PR were compared using the Chi-square test. Survival was analyzed using the Kaplan-Meier method, verified by the Log-Rank test.

Results: The results indicated that adenocarcinoma of gallbladder are both negative for ER α and PR, irrespective of histologic grade, TNM stage and sex. However, twenty-two of 30 cases (73.3%) were confirmed positive for ER β , which was significantly correlated with poor differentiated tumor grade. Overall survival rates of ER β -positive and negative patients were 77.3% and 37.5%, respectively (p=0.034). In multivariate analysis, only ER β was statistically significant (p=0.033).

Conclusion: Evaluation of ER β expression in gallbladder carcinoma may be an important factor in identifying a poor prognostic group of gallbladder carcinoma.

Key words : gallbladder, carcinoma, estrogen receptor(α), estrogen receptor(β), progesteron receptor