대한두경부종양학회지
제 18 권 제 1 호 2002

갑상선 유두상암종에서 p53, VEGF 그리고 E-Cadherin 발현양성에 대한 면역조직화학적 연구*

조선대학교 의과대학 외과학교실,[1] 병리학교실,[2] 대학원[3]
조현진[1] · 서재홍[2] · 박진실[3]

= Abstract =

Association of P53, VEGF and E-Cadherin Expression in Thyroid Papillary Carcinoma

Hyun Jin Cho, M.D.,[1] Chae Hong Seo, M.D.,[2] Jin Sil Park, M.D.[3]

Department of Surgery,[1] Pathology,[2] College of Medicine, Chosun University, Graduate School,[3] Gwang ju, Korea

Mutation of the P53 tumor suppressor gene play a major role in the development of many carcinomas, namely in the colon, breast and bladder, whereas the role played by such mutations in thyroid carcinogenesis remains controversial.

Vascular endothelial growth factor(VEGF) induces proliferation of endothelial cells, stimulates angiogenesis, and increases vascular permeability. Increased VEGF expression has been associated with poor clinical outcomes in many malignancies E-cadherin, a calcium-dependent transmembrane glycoprotein, is an adhesion molecule Expression of p53, VEGF and E-cadherin was assessed immunohistochemically in 19 tall columnar variant of papillary carcinoma, 24 common papillary carcinoma and 7 follicular carcinoma.

The aim of this study was to evaluate the expression of P53,VEGF and E-cadherin as a potential maker for the prognosis of thyroid carcinomas.

The results are as follows :

1) There were no significance in any clinical parameters examined among tall columnar variant of papillary carcinoma, common papillary carcinoma and follicular carcinoma.

2) The expression of P53 demonstrated low in tall columnar variant of papillary carcinoma,common papillary carcinoma and follicular carcinoma, but a significantly high in regional lymph node metastasis.

3) The expression of VEGF demonstrated a significantly high in regional lymph node metastasis than those without metastasis in papillary thyroid carcinoma.

4) The expression of E-cadherin demonstrated less often among papillary carcinomas with lymph node metastasis than in those without metastasis in papillary thyroid carcinoma.

In conclusion, it is suggested that VEGF and E-cadherin will be useful for the diagnosis of thyroid carcinoma and serves as a biological marker for thyroid carcinoma lymph node metastasis.

KEY WORDS : Thyroid papillary cancer · P53 · VEGF · E-cadherin.

서 론

갑상선의 유두상 암종은 갑상선 악성종양의 가장 많은 유형이다. 분화가 좋은 유두암은 젊은 성인과 여성에서 4배정도 남성보다 많이 발생하고 분화가 나쁠수록 나이가 많은 경우에서 많이 발생한다. 환자의 5년 생존율이 남자 90%,

*본 논문은 1998년 조선대학교 연구비지원으로 이루어짐.
교신저자 : 조현진, 501-759 광주광역시 동구 서석동 588 조선대학교 의과대학 외과학교실
전화 : (062) 220-3068, 3069 · 전송 : (062) 228-3441 E-mail : hjcho@mail.chosun.ac.kr

여자 94%에 이를 정도로 비교적 좋은 예후를 갖는 암종이지만 일부의 조직학적 아형은 임상적 예후가 안 좋은 것으로 되어있다[1)2)].

장형 유두상 암종은 세포의 키가 넓이의 2배 이상이 되고 풍부한 호산성 세포질을 가진 단층의 장형 세포로 유두상을 보인다. 종양의 크기가 크고 재발이나 갑상선 주변조직의 침윤성 성장이 빈번하여 예후가 안 좋은 아형으로 알려져 왔다.

장형 유두상 암종의 면역표지자 발현은 보통형의 유두상 암종과 다르다는 보고들이 있으나 그 양상은 매우 다양하게 보고되고 있다[3-5)].

핵내 인단백인 p53유전자는 손상된 DNA의 수복과 세포성장 조절의 전사인자로서 세포주기의 검문소역할을 하는 종양억제 유전자이다.

여러장기의 종양에서 증식과 관련하여 예후인자 및 종양의 분화도의 지표로 활용되고 있고 갑상선 암종 분화도에 따른 조직학적 유형에 따라 서로 달리 발현함이 알려져있다[6)7)].

혈관 형성인자인 Vascular endothelial growth factor (VEGF)는 미세혈관의 투과성을 증가시키는 다양한 기능을 가진 cytokine으로 VPF(Vascular Permeability Factor)로도 명명되었다. VEGF가 혈관투과성을 증가시키는 정도는 Histamine의 5만배 정도이며 또한 직접적으로 혈관내피세포를 자극하여 종식시키기도한다. 여러암종에서 신생혈관의 생성이 암의 급속한 성장과 전이에 중요한 요소로 증명되었으며 대체적으로 VEGF의 발현과 종양의 악성도 사이에 상관관계가 있다[8)9)].

E-Cadherin은 세포표면의 당단백으로서 상동형태학적 칼슘의존성의 세포간 접착물질로 작용하고 배아발생, 형태학적 발달 그리고 정상구조의 기능 유지에 중요한 역할을 한다. 반대로 이물질의 기능이 조절되지 않은 경우에 형질변환을 일으킨 세포의 주변조직으로 침윤이 관찰되어서 이 유전자를 일명 침윤억제 유전자라고도 한다[10)11)]. 이에 저자는 장형유두상 암종, 통상의 유두상 암종 그리고 여포상암종에 p53, VEGF 및 E-Cadherin면역염색을 시행하여 장형 유두상암종, 통상의 유두상 암종 그리고 여포상암종이 예후관련표지자에서 어떻게 다르게 발현하는지 조사하고, 이런 인자들과 임상적인 예후관련 인자들간의 상관관계를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

연구재료 및 방법

1. 연구재료

1990년 1월부터 2000년 12월까지 10년간 조선대학교 부속병원 병리과에서 수술로 절제되어 진단된 갑상선의 유두상 암종 중 조직보관상태가 양호한 50예(장형 유두상 암종 중 19예, 고분화성 유두상 암종 24예 그리고 여포상암종 7예)를 이용하여 본 연구를 시행하였다. 장형 유두상 암종은 종양의 50%이상이 키 큰 원주상대로 되어 있을 때로 하였다.

2. 연구방법

1) 임상-병리학적예후관련인자

환자의 나이, 성별, 종양의 크기, 갑상선 주변조직으로의 침윤, 림프절 전이, 재발등의 소견을 기재하였다.

2) 면역조직화학적 염색

파라핀에 포매된 조직으로부터 5㎛ 두께의 절편을 만들어 유리슬라이드에 부착한 후 100% 크실렌에서 탈파라핀하고 100%, 95%, 75% 알코올에서 차례대로 함수과정을 거쳐서 증류수에 5분간 수세하였다. 내인성 과산화효소의 억제를 위하여 100% 메탄올에 과산화수소수 0.3%를 혼합하여 30분간 처리하고 증류수로 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 100m㎛ Citrate(PH6.0) 완충액에 담가 5분간 두 차례 극초단파 처리 후 실온에서 냉각시키고 PBS로 수세하였다. 일차항체인 p53(Zymed Laloratories, Inc Sanfrancisco, California, USA), VEGF(Santa Cruz Biotechnology, Inc. CA), E-Cadherin(Novocastra Laboratories Ltd Enefan)을 각각 1 : 100으로 희석하여 37℃에서 1시간동안 반응시킨후 PBS로 수세하였다.

이차항체인 biotinylated link antibody(Zymed Laboratoies, Inc CA, USA)로 37℃에서 반응시켜 PBS로 수세하고 Streptoavidin biotin complex(Lal vision, Fremont, CA14539, USA)으로 37℃에서 15분간 반응시켰다. Imidazole buffer와 3,3-diaminobenzidinetetrahydrochloride Chromogen을 1 : 1로 혼합하여 발색시킨후 수세하고 Mayer Hematoxylin으로 대조 염색을 실시하여 광학 현미경으로 관찰하였다.

면역조직화학적 염색의 판정은 p53은 핵에 갈색의 발색이 있으며 양성으로 VEGF, E-Cadherin, 세포질에서 갈색의 발색이 있으면 양성으로 판정하였다. 양성인 종양세포가 5%이상이면 염색강도에 상관없이 양성으로 판정하였다.

빈도점수는 5%이내에서 양성반응을 보일때 1+, 5~50% 이내에서 양성반응을 보이는 경우 2+, 50% 이상에서 양성반응을 보이는 경우를 3+로 하였다.

3) 통계학적 분석

통계처리는 SPSS(Version 9.0)를 이용하였다.

장형 유두상 암종, 통상 유두상 암종 및 여포상암종과 p53, VEGF, E-Cadherin발현사이의 상호관련성을 chi-square test로 분석하였다. 이 통계처리의 유의수준 p는 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 임상병리학적 소견

총 49예의 유두상 암종의 임상병리학적 소견은 다음과 같다(Table 1).

장형유두상암종 19예의 연령분포는 25세에서 65세로 평균 47세이었으며 17명이 여자, 2명이 남자에서 발생하였다.

통상의 유두상암종 24예의 연령분포는 21세에서 72세로 평균 43세이었으며 이중 22명이 여자, 2명이 남자로 남녀의 비가 1 : 11이었다.

여포암종 7예의 연령분포는 43세에서 74세로 평균 54이었으며 6명이 여자, 1명이 남자에서 발생하였다. 연령의분포는 통상의 유두상암종보다 여포암종, 장형유두상암종에서 연령이 높았으며 모두 여성에서 많이 발생하였다.

종양의 크기는 장형유두상암종 2.8±0.3, 통상의 유두상암종 2.5±0.2 그리고 여포암종 2.3±0.4cm이었으며 3군간의 큰 차이는 없었다.

종양의 주위조직으로 침윤여부를 조사한결과 장형유두상암종 19예중 9예, 통상의 유두상암종 24예중 8예, 여포암종 7예중 2예로 높은 갑상선 주위조직 침윤이 보였다. 주변 림프절전이는 장형유두상암종 19예중 7예, 통상의 유두상암종 24예중 8예, 여포암 7예중 2예로 높은 림프절전이를 보였다. 재발은 장형유두상암종 19예중 3예 통상의 유두상암종 24예중 2예 그리고 여포암종 7예중 1예가 재발을 하였다.

2. P53, VEGF, E-cadherin 의면역조직학적 염색결과

(Table 2)

1) P53

장형유두상암종 19예 중 2예 통상 유두상암종 24예중 1예(Fig. 1) 그리고 여포상암종 1예에서만 매우 국소적으로 핵 의염색이 관찰되었다. 종양주위 갑상선조직은 모두 음성이었다. 양성 예들에서 양성반응의 빈도점수는 장형유두상암종이 1+가 2예, 통상유두상암종 1+가 1예 그리고 여포상암종 1+가 1예 였다.

장형 유두상암종, 통상유두상암종 그리고 여포상암종 간 뚜렷한 차이가 없었다.

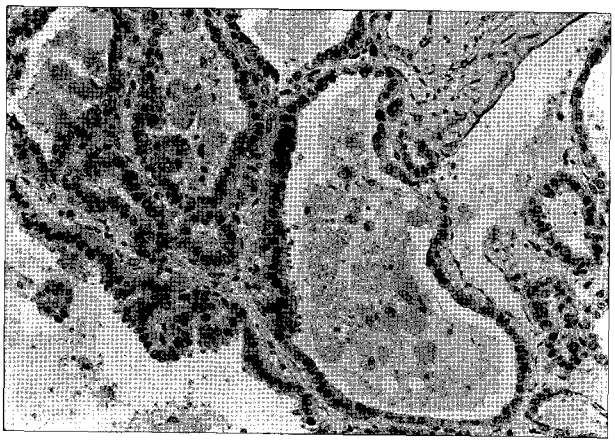

Fig. 1. Immunohistochemical Staining of papillary cauinoma for p53, Showing nuclear immunoreactivity.

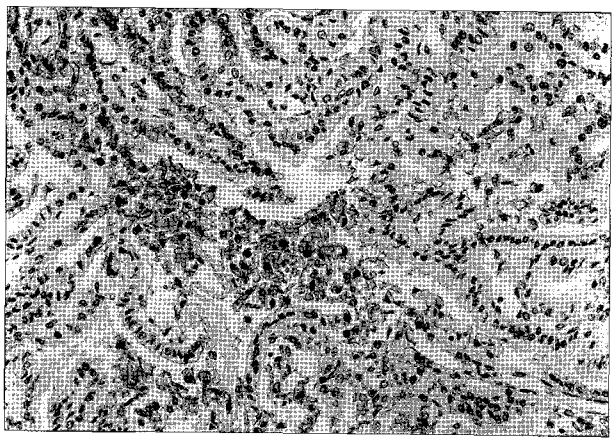

Fig. 2. Immunohistochemical Staining of Tall Columnar Variant of papillary carcinoma for VEGF, Showing Cytoplasmic immunoreactivity.

Table1. Summary of the clinicopathologic data and comparison tall columnar variante of papillary carcinoma, common papillary carcinoma and follicular carcinoma

Type	Mean age	Gender(M,F)	Tumor size	Extrathyroid extension(%)	LN(%) Metastasis	Recur(%)
Papillary carcinoma						
Tall columnar	25-65 (47)	2, 17	2.8±0.3	9(47)	7(37)	3(16)
Common	21-72 (43)	2, 22	2.5±0.2	8(33)	8(33)	2(8)
Follicular carcinoma	43-74(54)	1, 6	2.3±0.4	2(29)	2(29)	1(14)

Table 2. Positivity for P53, VEGF & E-cadherin immunohistochemical stain

Histologic type	Case No.	P53	(1+2+ 3+)	(%)	VEGF	(1+2+ 3+)	(%)	E-cadherin	(1+2+ 3+)	(%)
Papillary carcinoma										
Tall columnar	19	2	(2 0 0)	(11)	7	(6 1 0)	(37)	9	(3 6 10)	(100)
Common	24	2	(1 0 0)	(4)	9	(8 1 0)	(38)	23	(3 6 15)	(96)
Follicular carcinoma	7	1	(1 0 0)	(14)	2	(2 0 0)	(29)	7	(0 5 2)	(100)

2) VEGF

장형유두상암종19예중 7예(Fig. 2), 통상유두상암종 24예 중 9예에서 미만성으로 세포질에 염색되었다. 양성 예들에서 양성반응의 빈도점수는 장형유두상암종이1+ 가 6예, 2+ 가1예 그리고 통상유두상암종 1+가 8예 2+가 1예였고 여포상암종은 1+가 2예였다.

종양 주위 갑상선 조직은 음성이었다.

3) E-cadherin

장형유두상암종 19예 중 19예(Fig. 3), 통상유두상암종 24예중 23예(Fig. 4) 그리고 여포상암종 7예중 7예가 세포막 그리고 세포질에 강한 발현을 보였다.

종양 주위 갑상선 조직은 음성이었다.

양성 발현 예들에서 양성반응의 빈도점수는 장형유두상암종 3예가 1+, 6예가 2+, 그리고 10예가 3+이었다.

통상유두상암종 3예가 1+, 6예가 2+ 그리고 15예가 3+이었다 여포상암종 2+ 5예 그리고3+ 2예였다.

3. Lymph node 전이된 예와 조직형에 따른 P53, VEGF 그리고 E-cadherin 과의 상관관계(Table 3)

장형유두상암종 7예중 2예, 통상유두상암종 8예중 1예, 그리고 여포상암종 2예중 1예가 P53에 발현되었다.

장형유두상암종 7예중 6예, 통상유두상암종 8예중 8예 그리고 여포상암종 2예중 2예에서 VEGF에 발현되었다. 장형유두상암종 7예중 7예, 통상유두상암종 8예중 3예 그리고 여포상암종 2예중 2예와 E-cadherin에 양성을 보였으며 양성예에서 양성반응의 빈도점수는 장형유두상암종 7예중 2예가 1+, 4예가 2+ 그리고 1예가 3+이었다. 통상유두상암종 8예중 2예가 1+, 5예가 2+, 그리고 1예가 3+이었다. 여포상암종 2예중 2예가 2+이었다

고 찰

Johnson 등[2]은 장형이 통상의 유두상암종과 연령 및 성별, 종양크기등이 비슷한 군에서도, 갑상선 주위조직의 침윤, 전이 및 재발에서 유의한 차이를 보였다고 하였다. 반면 임상적으로 주위 장기로 침윤을 보이는 유두상암종 6예를 대상으로 역으로 연구한 논문에 의하면 이중 5예가 통상의 유두상암종이었고, 한예만 장형유두상암종이어서 형태학적 유형만으로 임상소견을 예견할수 없었다 하였다. 본 연구에서도 통상의 유두상암종, 장형유두상암종 그리고 여포상암종은 성비, 종양의 크기 및 림프절전이, 갑상선 주위조직침윤, 재발등에서 특이한 차이를 보이지 않았으나, 특히 60세이상 고령의 장형유두상 암종 2예에서 림프절전이 및 원격전이가 관찰되었다.

p53단백은 손상된 DNA의 수복과 세포주기 조절의 경로에 관계하는 종양억제 유전자 산물인데, 이떤 경우에는 Apoptosis를 유발시킬수도 있다고 한다.

Fig. 3. Immunohistochemical Staining of papillang cauinoma for E-cadherin, showing cytoplasmic immunoreactivity.

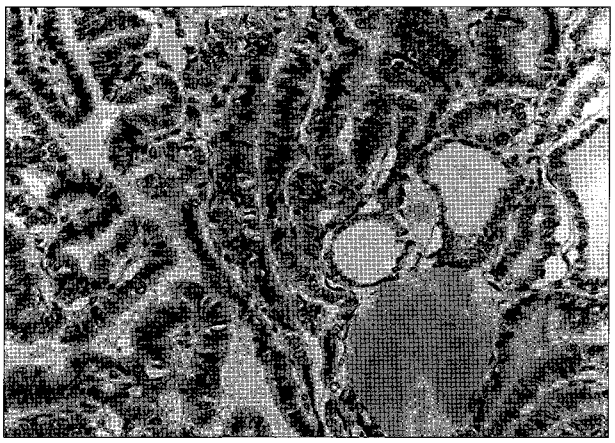

Fig. 4. Immunohistochemical Staining of Tall columnar variant of papillary cauinoma for E-cadherin, Showing cytoplasmic immunoreaetivity.

Table 3. Positivity for P53, VEGF & E-cadherin immunohistochemical stain and companison tall columnar variants of papillary carcinoma, common papillary carcinoma and follicular carcinoma according to lymph node metastasis

Histologic type	Lymph node metastasis	P53	(1+2+ 3+)	(%)	VEGF	(1+2+ 3+)	(%)	E-cadherin	(1+2+ 3+)	(%)
Papillary carcinoma										
Tall columnar	7	2	(2 0 0)	(29)	6	(5 1 0)	(86)	7	(2 4 1)	(100)
Common	8	1	(1 0 0)	(13)	8	(6 2 0)	(100)	8	(2 5 1)	(100)
Follicular carcinoma	2	1	(1 0 0)	(50)	2	(2 0 0)	(100)	2	(0 2 0)	(100)
p-value			0.4920			0.4682				

따라서 발암과정이나 암의 진행과정에는 p53조절기능의 상실로 인한 유전자 불안전성이 관계할 것이라는 것을 추정할수 있다.

이중 절변이성 돌연변이에 의한 변이행 p53단백의 출현이 p53단백기능 불활성화의 가장 흔한 기전으로 알려져 있다. 이러한 변이형 단백은 그 반감기가 길어 핵내에 축적되고, 항 p53단백항체를 이용한 면역염색으로 검출이 가능하다. 그러나, 드물게는 정상 p53단백이 다른 단백과 결합하여 격리되므로서 그 기능의 불활성화를 초래할수 있다.[12]

갑상선의 미분화암종에 있어서는 p53 유전자의 변이에 의한 p53단백의 과발현이 일관성있게 나타나지만, 유두상암종이나 여포상암종과 같은 분화가 좋은 갑상선 암종의 경우 p53의 발현이 아주 낮은 것으로 되어있어 후자의 암종들은 종양의 발암 및 진행과정에 있어서 관계하는 암유전자가 미분화암종의 경우와 차이가 있는 것으로 보인다.

p53은 대개 저분화또는 미분화 갑상선암종에서 높은 발현율을 보이고 분화가 좋은 갑상선 유두상암종에서는 0~26%의 양성률이 보고되고 있다[13].

최근 Ruter 등[6]은 유두상 암종중 예후가 나쁜아형인 장형유두상암종에서 p53발현율을 61%로 보고하여 통상의 유두상암종의 11%에 비해 유의한 차이를 보인다고 하였고, p53양성률이 예후와는 뚜렷한 관련을 보이지 않았다고 하였다.

Dobashi 등[7]은 갑상선의 유두상암종에서 P53발현율을 21/78(27%)로 보고하였으며 종양크기와 피막침입의 존재와 상관관계가 있다고 하여 종양의 진행과 관계된 것으로 하였다.

본 연구에서 통상의 유두상암종은 p53핵양성반응이 24예중 1예(4%)로 아주 낮은 양성률을 보여 대부분의 문헌보고와 일치하였다. 장형유두상암종에서는 19예중 4예(11%) 그리고 여포상암종 117예(14%)로 양성률이 통상의 유두상암종에 비해 높았다.

재발을 보면 장형유두상암종 3예중 2예가 P53핵 양성을 보였으며 림프절에 전이된 7예중 2예가 양성을 보였다. 재발을 보고 통상의 유두상암종 2예중 1예가 양성을 보였고 림프절에 전이된 8예중 1예가 양성을 보였다. 여포상암종은 림프절에 전이된 2예중 1예만 양성을 보였다.

최근 문헌에서 장형유두상암종은 저분화도의 유두상암종으로 분류되지만, 50세이상에서 발생하였을때 특히 예후적인 의미가 있다는 보고도 있다. 형태학적 유형보다는 고령에 발생한 경우가 많이 포함되어 예후에 의미있는 차이를 가져왔을수도 있다[14].

특히 재발된 예와 림프절에 전이된 예에서 P53발현이 높은 것은 예후표지자로서 의미가 있다고 생각된다.

VEGF는 혈관내피세포를 증식시키고 혈관의 투과성을 증가시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 동물이나 사람에서 생기는 종양에서 신생혈관형성을 조절하며 특히 인체의 난소, 자궁경부, 유방, 소화기, 중추신경계등에서 생기는 종양에서 과표현되는 것으로 알려져있다.

VEGF는 종양세포의 세포질과 혈관내피세포주위 선상피세포, 염증세포와 섬유모세포에 발현되는 것으로 알려졌다[9].

갑상선의 유두상암종에서 VEGF의 발현의 증가는 국소전이와 원부위전이 그리고 재발의 빈도와 관계된다 하였다. Soh 등은 갑상선 종양에서는 VEGF발현이 거의 나타나지 않는다 하였으나 여포세포에서 기원된 잘 분화된 갑상선암종에서 VEGF의 발현이 높게 나타난다 하였다[15][16]. Fenton 등[17]은 갑상선유두상암종에서 VEGF발현이 나타나지 않는 예에서는 재발이 발생하지 않는다 하였으며 VEGF의 발현은 유두상암종의 크기와 관계가 있다 보고하였다.

본 연구에서는 VEGF발현이 장형유두상암종 7/19예(37%), 통상의 유두상 암종 9/24예(38%) 그리고 여포상암종 2/7예(29%)에서 양성을 보였다. 종상의 유두상암종중 재발을 보인 2예 전부 그리고 림프절에 전이된 8예중 8예가 양성이었고 여포상암종 재발을 보인 1예중 1예 전부 그리고 림프절에 전이된 2예중 1예가 양성이었다. 재발된 2예 전부 그리고 림프절에 전이된 8예 전부에서 VEGF발현이 양성으로 보여 예후 표지자로 의미가 있다 생각된다. 장형 유두상암종중 재발을 보인 3예 림프절에 전이된 7예 중 6예가 VEGF 발현이 양성을 보였다.

암종의 침윤성과 전이성은 세포간 또는 기질의 상호작용에 의하여 발생된다. 세포접착기전은 기능적으로 Ca^{2+}의존성과 Ca^{2+}비의존성으로 나뉘며 한세포에 같이 존재한다. Ca^{2+}의존성결합은 Ca^{2+}비의존성 결합에 비하여 더 강한 결합력을 지니며 대표적인 물질로 세포표면의 당단백질인 cadherin이 있다.

현재에 공통적인 구조를 공유하는 10가지 이상의 아형이 발견되었고 그중 E-Cadherin은 상피세포에서 특이적으로 발견되며 상동형태적 그리고 아형특이방법으로 세포간결합을 매개한다.

이 물질이 상피세포의 정상적인 분화과정에서 세포간 접착물질로서 중요한 역할을 담당하는 점에 착안하여 E-Cadherin분자들의 기능저하와 암종세포의 침윤성과의 관계가 있다.

비 침윤성의 정상 또는 양성의 세포 line에서 세포막부위에 강한 E-Cadherin의 발현이 보인반면 침윤성암종세포에서는 E-Cadherin complimentary DNA를 transfection한 결과 침윤성 표현형이 억제되는 것을 관찰하여 암종의 침윤성과 E-Cadherin발현의 저하사이에 기능적인 연관성이 있다고 하였다.

암종의 침윤성과 전이성을 세포간 또는 세포와 기질의 상

호작용에 의하여 발생된다. 세포접착기전은 기능적으로 Ca^{2+} 의존성과 Ca^{2+}비의존성으로 나뉘며 한 세포에 같이 존재한다.

Ca^{2+}의존성 결합은 Ca^{2+}비의존성 결합에 비하여 더 강한 결합력을 지니며 대표적인 물질로 세포표면의 당단백질인 Cadherin이 있다.

Cadherin은 기본구조와 분자적 특성에 따라 E-Cadherin, N-Cadherin, P-Cadherin, M-Cadherin, R-Cadherin 등으로 분류되는데, E-Cadherin은 식도암, 위장관종양, 방광암, 전립선암, 두경부종양등에서 분화가 나쁠수록 발현이 감소된다고 보고되었다[10)11)].

그러나 Kinsella 등[18)]은 대장암에서 E-Cadhrin은 종양의 분화나 Duke 병기와는 상관관계가 없으며 종양의 전이를 예측할수 있는 인자로서의 가치는 없다고 하였고, Shimoyama 등[19)]도 E-Cadherin의 발현과 종양침습정도는 상관관계가 없다고 하였다.

최근엔 E-Cadherin의 발현은 종양의 전이와 침습정도간의 상관관계가 없이 상피내 암종에서부터 전이암종까지 거의 전예에서 세포막을 따라 염색이 되어서 예후인자로서의 역할은 없는 것으로 추측된다 하였다[11)].

Naito 등[20)]은 갑상선의 유두상암종에서 E-cadherin발현은 정상 갑상선조직 또는 여포암종보다 낮게 나타난다 하였으며 림프절전이가 안된 예보다 전이된 예에서 E-cadherin의 발현이 감소된다 하였다. 즉 E-cadherin의 소실은 주위 림프절 전이와 악성도와 관계된다 하였다.

Walgenbach 등[21)]은 유두상암종에서 E-cadherin의발현감소는 림프절전이와 원위부전이와 관계가 있어 예후인자로 중요하다고 보고하였다.

Soares 등[22)]은 E-cadherin의 감소, 이질성발현은 원발성 그리고 전이된 유두상암종에서 발견되었으며 여포상암종에선 중등도 및 강한 균질성 면역반응을 보였으며 미분화암종에서는 발현이 없었다고 보고하였다.

갑상선 암종에서 E-cadherin의 감소 및 이질성발현은 구조적 이상보다 전사조절 또는 전사후 조절반응으로 나타난 것으로 보고하였다.

Scheumman 등[23)]은 E-cadherin발현은 갑상선암의 전이, 진행 그리고 미분화와 관계가 되며 갑상선암의 예후를 위한 유용한 표지자로 보고하였다.

본 연구에서, E-cadherin발현은 장형 유두상암종 19/19예, 통상 유두상암종 23/24예 그리고 여포상 암종 7/7예로 양성반응을 보였으나 림프절 전이의 예에서 전이 되지 않은 예보다 E-cadherin발현의 감소를 보였다. 특히 갑상선의 유두상암종에서 재발 및 림프절에 전이된 예에서 E-cadherin 발현감소와 이질성 발현을 보여 예후표지자로 중요하다고 생각된다.

결 론

갑상선 유두상암종의 조직학적 유형인 장형유두상암종, 통상유두상암종과 여포상암종들에서 p53, VEGF, E-cadherin에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하고 임상-병리학적 예후인자와 비교 분석하여 다음의 결론을 얻을수 있었다.

첫째, 장형유두상암종, 통상의 유두상암종, 그리고 여포상암종은 발생연령, 성비, 종양의 크기 및 림프절전이, 갑상선 주위조직침윤, 재발등에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

둘째, p53단백의 핵발현은 장형유두상암종 2/19예(11%), 통상유두상암종 2/24예(4%) 그리고 여포상암종 1/7예(14%)였다.

셋째, VEGF 단백의 세포질발현은 장형유두상암종 7/19예(37%), 통상유두상암종 9/24(38%)예 그리고 여포상암종 2/7예(29%)였다.

넷째, E-cadherin단백의 세포질발현은 장형유두상암종 19/19(100%)예, 통상유두상암종 23/24예(96%) 그리고 여포상암종 7/7(100%)예였다. 양성반응의 빈도점수는 장형유두상암종 3예가 1+, 6예가 2+ 그리고 10예가 3+이었다.

통상유두상암종 3예가 1+, 6예가 2+ 그리고 15예가 3+이었다. 여포상암종 2+ 5예 그리고 3+ 2예였다.

다섯째, 림프절전이된 예에서 p53 발현은 장형 유두상암종 2/7예(29%), 통상유두상암종 1/8예(13%), 그리고 여포상암종 1/2예(50%)에서 양성이었다. VEGF발현은 장형유두상암종 6/7예(86%), 통상유두상암종 8/8예(100%) 그리고 여포상암종 2/2예(100%)에서 양성이었다. E-cadherin 발현은 장형유두상암종 7/7예(100%), 통상유두상암종 8/8예(100%) 그리고 여포유두상암종 2/2예(100%)에서 양성이었다. 양성반응의 빈도점수는 림프절에 전이가 안된 경우보다 낮았다.

중심 단어 : 갑상선 유두상암종 · P53 · VEGF · E-cadherin.

References

1) Hedinger C : *Histologic typing of thyroid tumors. In : International histological classification of tumours. vol 11. Geneva : World Heath Organization, 1974*

2) Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC : *Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol. 1988 ; 12 : 22-27*

3) Ostrowski ML, Merino MJ : *Tell cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol. 1996 ; 20 : 964-974*

4) Terry JH, St. John SA, Karkowski FJ, et al : *Tall cell papillary thyroid cancer : incidence and prognosis. Am J Surg. 1994 ; 168 : 459-461*

5) Flint A, Davenport RD, Lloyd RV : *The tall cell variant of papillary carcinoma of the thyroid. Comparison with the com-mon form of papillary carcinoma by DNA and morpho-metric analysis. Arch Pathol Lab Med. 1991 ; 115 : 169-171*

6) Ruter A, Dreifus J, Jones M, Nishiyama R, Lennquist S : *Overexpression of p53 in tall cell variants of papillary thy-roid carcinoma. Surgery. 1996 ; 120 : 1046-1050*

7) Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimora H, et al : *Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid car-cinoma. Am J Surg Pathol. 1993 ; 17 : 375-381*

8) De Vries C, Escobedo JA., Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT : *"The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor." Science. 1992 ; 255 : 989-991*

9) Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Berse B : *"Vascular permeability factor (Vascular endothelial growth factor. expression and angiogenesis in cervical neoplasia." J Natl Cancer Inst. 1995 ; 87 : 1237-1245*

10) Pignattelli M, Ansari TW, Gunter P : *"Loss of membranous E-cadherin expression in pancreatic cancer. correlation with lymph node metastasis, high grade, and advanced stage." J Pathol. 1994 ; 174 : 243-248*

11) Shiozaki H, Tahara H, Oka H : *"Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers." Am J Pathol. 1991 ; 139 : 27-23*

12) Raycroft L, Wu H, Lozano G : *Transcriptional activa-tion by wild-type but not transforming mutants of the p53 anti-oncogene. Science. 1990 ; 249 : 1049-51*

13) Ito T, Seyama T, Mizuno T, et al : *Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. Cancer Res. 1992 ; 52 : 1369-1371*

14) van den Brekel MWM, Hekkenberg RJ, Asa SL, Tomlinson G, Rosen IB, Freenal JL : *Prognostic features in tall cell papillary carcinoma and insular thyroid carcinoma. Laryngo-Scope. 1997 ; 107 : 254-259.*

15) Fellmer PT, Sato K, Tanaka R, et al : *vaseular endothelial growth faetor-c gene expression in papillary and follicular thyroid cancinomas. Surgery. 1999 ; 126 (6) : 1056-1061*

16) Klein M, Vignaud JM, Hennoguin V, et al : *Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a prejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2001 ; 86 (2) : 656-658*

17) Fenton C, Patel A, Dinauer C, Robie DK, Tuttle RM, Francis GL : *The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate With the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. Thyroid. 2000 ; 10 (4) : 349-357*

18) Kinsella AR, Green B, Lepts GC, Hill CS, Bowie G, Taylor, BA : *"The role of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin in large bowel tomour cell invasion and metastasis." Br J Cancer. 1993 ; 67 : 904-909*

19) Shimovama Y, Hirohash S, Hirano S : *"Cadherin cell adhesion molecules in human epithelial tissue and carcinomas." Cancer Res. 1989 ; 49 : 2128-2133*

20) Naito A, IwaseH, Kuzushima T, Nakamura T, Kobayashis : *Clinical significance of E-cadherin expressin in thyroid neoplasm. ; Surg Oncol. 2001 ; 76 (3) : 176-180*

21) Walgenbach S, Sternheim E, Bittinger F, Gorges R, Andreas J, Junginger T : *Prognostic value of E-cadherin in papillary thyroid carcinoma. Chirurg. 1998 ; 69 (2) : 186-190*

22) Soares P, Berex G, Van Roy F, Sobrinho-Simoes M : *E-cadherin gene alterations are rare events in thyroid tumors. Int S cancer. 1997 ; 6 ; 70 (1) : 32-38*

23) Scheumman GF, Hoang-Vuc, Cetin Y, Gimm O, Behrends J, Von Wasielewski R, Georgii S, Birchmeier W, Von Zurmuhlen A, Dralle H : *Clinical Significance of E-cadherin as a prognostic marker in throid carcinomas. J Clin Endocrinol Metal. 1995 ; 80 (7) : 2168-2172*