

위암에서 CD44 변형체의 발현과 종양의 국소침윤도 및 림프절 전이와의 상관관계

김정훈, 이승도, 정해진*

고신대학교 의학부 일반외과학교실, 해부병리학교실*

Relationship between expression of CD44 variant and local invasiveness, nodal metastasis in human gastric cancer

Jeong Hoon Kim, Sung Do Lee, Hae Jin Jeong*

Department of General Surgery and *Pathology,
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background CD44 is an integral membrane glycoprotein expressed by many cell types, serves as the principal transmembrane hyaluronate receptor and may be a determinant of metastatic and invasive behavior in carcinoma. **Methods** To evaluate the possible role of CD44 in progression of gastric carcinoma, we applied immunohistochemical staining against CD44v4/5 and CD44v6 in 90 patients with primary gastric cancer. **Result** The expression rate of CD44v6 protein was not significantly correlated with age, sex, tumor location, tumor size, WHO and Lauren classification, but the correlation between the expression rate of CD44v6 protein and depth of invasion($p=0.006$), lymph node metastasis($p=0.001$) and stage($p=0.020$) were significant. The expression rate of CD44v4/5 protein was not significantly correlated with age, sex, tumor location, tumor size, depth of invasion, lymph node metastasis, stage, WHO and Lauren classification. **Conclusion** This study showed the role of CD44v6 in depth of invasion, lymph node metastasis, and progression of disease in human gastric cancer.

Key words: CD44, Gastric cancer

서론

암환자에 있어서 일차치료의 실패와 이에 따른 주 사망원인은 종양의 전이이다. 따라서 치료전에 종양의 전이능력을 포함하여 종양의 생물학적 특성과 악성도를 예측할 수 있는 지표를 찾아내는 것이 종양 연구의 중요한 목적중의 하나이며 환자 관리에 있어서도 매우 중요한 사항이다.

악성종양의 침윤과 전이기전은 아직도 규정되지 않은 부분이 많으나, 종양 세포간의 부착기능을 소실하거나 종양세포와 숙주 세포 사이에 새로운 부착기

능을 획득하게 되어 종양의 침윤과 전이가 발생하게 될 것으로 추측된다. 따라서 세포 부착인자들과 세포의 기질의 변화가 종양의 침윤과 전이와 관련되어 일어날 것이라고 추측할 수 있으며, 이들의 변화가 종양의 생물학적 동태를 반영할 수 있는지의 여부를 밝히는 것은 중요한 일이라 할 수 있다. 일반적으로 종양은 성장하면서, 그중 어느 세포군이 전이성을 획득하게 되는데 이것은 아마도 유전적 변이의 결과로 일어나는 것으로 생각된다.^{1,2)} 전이성을 획득하게 된 세포군은 원발종양으로부터 떨어져 나와, 기저막을 뚫고 들어가 목표 조직으로 이동한다. 목표조직의 세포 또는 세포의 기질과 결합한 종양세포는 기저막을 뚫고 들어가 성장함으로써 전이가 이루어지게 된다. 이러한 일련의 과정에서 중요한 것 중 하나가 세

교신저자: 김 정 훈
TEL: 051-990-6462 • FAX: 051-246-56093
E-mail: gskjh@hananet.net

포 또는 세포의 기질과 결합하는 새로운 결합기능분자의 획득 및 소실이다. 최근에는 조직의 구조와 분화를 정착시키는데 중요한 열쇠가 되는 세포 부착분자들이 전이와 연관되어 있다고 알려지고 있고³⁾ 종양의 성장과 전이에 Integrin,³⁾ CD44,^{1,4,5)} ICAM-1⁶⁾ 등이 서로 관계가 있다고 보고되고 있다.

CD44는 세포 표면 부착분자들 중의 하나인 막통과당단백으로서 hyaluronate에 대한 주세포표면수용체이다.^{7,8)} 20개의 exons 중 10개의 exons이 교대성 접합(alternative splicing)에 의해 수와 조합이 다양하게 재접합하고, 이들의 mRNA가 추가로 세포의 영역에 삽입되면 분자량이 120KD에서 250KD 정도의 구조와 기능이 다양한 여러 종류의 변형체(CD44 Variants)가 만들어진다.^{8~12)} CD44가 종양성장에 있어서 결합가능분자로서의 어떠한 기능을 수행하는 것으로 생각되는 여러 연구들이 비호지킨 림프종¹³⁾, 대장선암종¹⁴⁾ 등에서 보고되고 있다. 특히 이와 같은 종양중에서도 높은 전이력을 갖는 종양에서 CD44의 발현이 높은 것으로 보고되고 있으며 그중 CD44v5, CD44v6 이형발현의 중요성이 주장되고 있다.^{13,15)}

이에 저자들은 특히 우리 나라에서 전체 악성 종양 중 가장 빈번한 발생빈도를 보이고 암사망의 수위를 차지하고 있는 위암에서,¹⁶⁾ 세포 표면 부착분자들 중에서 lymphocytes homing receptor인 CD44 (HCAM, homing cellular adhesion molecule)⁵⁾의 이형 중 CD44v5와 CD44v6 유전자 산물이 위암의 진행과 전이에 어떠한 영향을 주는지를 알아보고자, 위암조직에서 이 두 물질을 면역화학적 방법을 이용하여 발현양상을 관찰하고 임상 및 병리학적 소견과 비교하여, 위암의 국소침윤도, 림프절 전이 등에 이들의 역할을 알아보기 위해 본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1996년 1월부터 1997년 3월까지 고신대학교 부속 복음병원외과에서 위전절제술 및 위아전절제술로 얻어진 위장 조직 중 선암종으로 진단된 예들로서, 조직표본 분석이 양호하고 임상적 자료가 충분한 예들 중 병기별(97년 AJCC)로 각각 15례를 택하여 모두 90례를 대상으로 하였다. 모든 예의 hematoxylin-eosin 염색 표본을 재검색

하고 종양을 대변할 수 있는 대표적인 파라핀 포매 블록을 선택하여 면역조직화학적 염색을 시행하였다.

2. 연구방법

1) 임상기록부의 검색 : 환자의 연령, 임상적 병기, 림프절 전이도 등을 조사하였다.

2) 병리학적 검색 : 병리조직 검사를 위해 의뢰되었던 조직의 육안 및 현미경 소견을 기록하였다. 위암종의 조직학적 분류는 WHO분류, Lauren 분류를 기준으로 하여 대한 병리학회에서 마련한 위암의 병리학적취급규정시안에 따라 분류하였다.¹⁷⁾

3) 면역조직화학염색

① 항체종류 및 면역조직화학적 염색의 방법

10% 중성 완충 포르말린에 고정된 후 통상적으로 제작된 파라핀 포매괴를 4 μ m 두께로 박절하고 probe on plus slide에 부착시켜 56°C에서 48시간 건조한 후 LSAB kit(DAKO K0680)를 이용하여 염색하였다. 항원회복(antigen retrieval)의 방법으로 전자렌지용 프라스틱용기(Coplin jar)에 10mM citrate buffer(pH 6.0)를 100cc 넣은 후 slide를 3~4장 넣고 microwave oven에서 5분씩 3회 가열하였다. 매 5분마다 coplin jar의 citrate buffer를 보충하여 조직이 건조되는 것을 막아주었다. 세척액으로 trezma base(Sigma T-8524) 6.1gm, NaCl 8.5gm, Hcl 3.75ml에 증류수 1000cc를 넣어 만든 tris buffer saline(pH 7.6)을 사용하였으며, 1차 항체로 CD44v6(BBA B, R&D system)와 CD44v4/5(BBA 25, R&D system)를 이용하여 습윤 판에서 24시간 항온반응하였다. Biotin이 부착된 이차항체를 반응시킨 후 streptavidin-alkaline phosphatase를 이용하여 AEC chromogen으로 발색한 후 hematoxylin으로 대조 염색하였다.

② 면역조직화학적 염색의 판정

피부조직을 이용하여 기저세포에 세포막을 따라 약하게 염색되는 것을 정상대조군을 하였다.

CD44v4/5, V6는 세포막에 갈색으로 염색된 것을 양성으로 판정하였고, 종양조직에서 양성으로 염색되는 종양세포 수를 반정량적인 방법으로 하여 나누었는데, 종양세포전부가 염색이 전혀 안되거나 종양세포의 5%미만에서 염색된 경우는 음성으로 판독하였다(Fig 1-4).

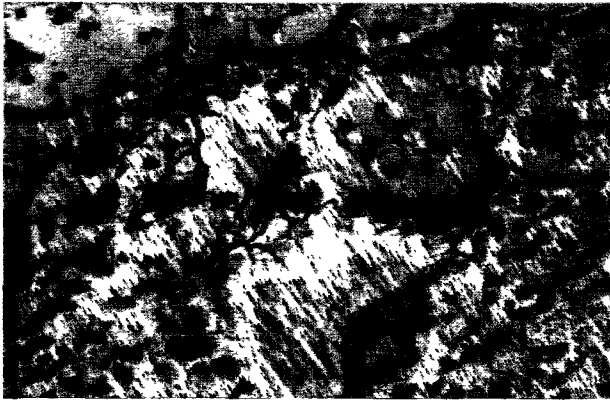


Fig. 1. Positive immunostaining for CD44v4/5 in the gastric carcinoma cell.

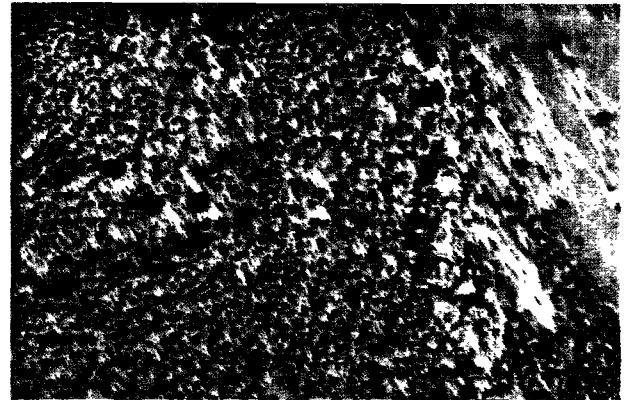


Fig. 2. Positive immunostaining for CD44v4/5 in the nodal metastasis carcinoma cell.

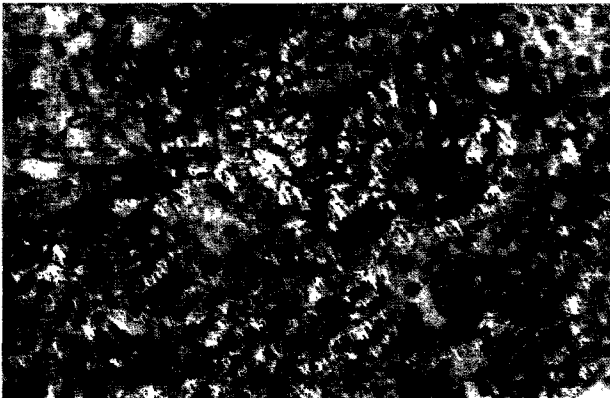


Fig. 3. Positive immunostaining for CD44v6 in the gastric carcinoma cell.

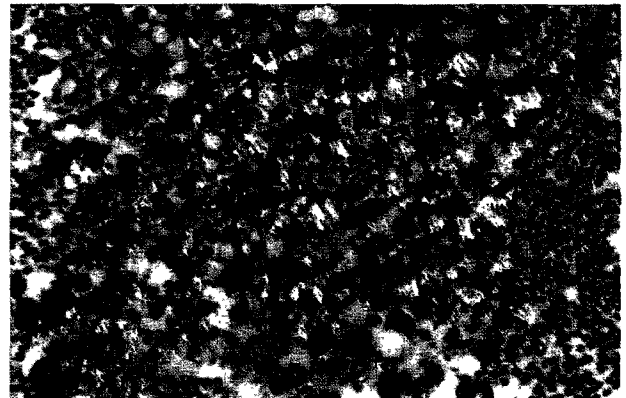


Fig. 4. Positive immunostaining for CD44v6 in the nodal metastasis carcinoma cell.

③ 통계 분석 방법

각염색에서 양성반응의 빈도 비교분석은 IBM-PC의 SAS system을 이용하여 Chi-square 혹은 Fisher's exact test를 통하여 검토하여 P값이 0.05이하일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과

1. 환자의 임상적 특성 (Table 1)

총90례의 위암 환자의 연령분포는 23세부터 74세까지였으며 평균연령은 56.9세였다. 그 중 50대군이 28명, 60대군이 29명으로 50-60대군이 약 3분의 2를 차지하여 가장 많았다. 남자 64예, 여자는 26예로 남녀비는 약 2.5:1이었다. 나이와 성별에 따른 CD44v4/5와 CD44v6 발현빈도의 차이는 통계적으로 유의성이 없었다.

2. 종양의 위장내 위치 및 최대장경에 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현양상 (Table 1)

종양의 위장내 위치에 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현양상에서는 위장의 하부 1/3에 위치할 경우 CD44v6는 41례 중 29례로 70.7%의 높은 양성율을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

종양의 최대장경에 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현양상에서 61-90mm인 경우 15례 중 13례로 86.7%, 91mm이상인 경우 1례에서 100%의 높은 발현율을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었다.

3. 종양의 국소침윤도에 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현양상 (Table 1)

CD44v4/5의 발현양상과 국소침윤도 사이에는 통계

적 유의성이 없었고, CD44v6의 발현은 종양의 점막 침윤만 있는 경우 11.1%, 점막하침윤시 66.7%, 근층 침윤시 52.6%, 장막하침윤시 65.2%, 장막침범시 76.2%의 발현이 있어 유의한 차이가 있었다.(P=0.006)

Table 1. Incidence of CD44v4/5 and CD44v6 protein in gastric cancer.

Variables	Total No of cases(%)	Positive immunoreactivity	
		CD44v4/5(%)	CD44v6(%)
(+) cases (%)	90(100)	12(13.3)	56(62.2)
Age(years)			
20-29	1(1.1)	1(100)	1(100)
30-39	12(13.3)	1(8.3)	4(33.3)
40-49	15(16.7)	5(33.3)	10(66.7)
50-59	28(31.1)	2(7.1)	16(57.1)
60-69	29(32.1)	2(6.9)	21(72.4)
70-	5(5.6)	1(20.0)	4(80.0)
P-value		0.075	0.202
Sex			
Male	64(71.1)	9(14.1)	39(60.9)
Female	26(28.9)	3(11.5)	17(65.4)
P-value		0.75	0.693
Site of tumor			
Upper 1/3	12(13.3)	2(16.7)	7(58.3)
Middle 1/3	37(41.1)	4(10.8)	20(54.1)
Lower 1/3	41(45.6)	6(14.6)	29(70.7)
P-value		0.887	0.265
Size of tumor			
0-30mm	36(40.0)	5(13.9)	18(50.0)
31-60mm	38(42.2)	4(10.5)	24(63.2)
61-90mm	15(16.5)	3(20.0)	13(86.7)
91mm이상	1(1.1)	0(0)	1(100)
P-value		0.801	0.081
Depth of invasion			
Mucosa	9(10.0)	1(11.1)	1(11.1)
Submucosa	12(13.3)	1(8.3)	8(66.7)
Muscle	19(21.1)	2(10.5)	10(52.6)
Subserosa	8(8.9)	2(25.0)	5(62.5)
Serosa	42(46.7)	6(14.3)	32(76.2)
P-value		0.844	0.006

4. 종양의 림프절전이에 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현양상(Table 2)

1) 림프절 전이유무에 따른 분류

CD44v4/5의 발현은 림프절 전이 유무에 따른 통계적 유의성이 없었으나, CD44v6는 림프절전이가 없는 군은 29례중 10례로 34.5%, 림프절전이가 있는 군은 61례중 46례로 75.4%에서 발현을 보여 유의한 차이가 있었다.(P=0.000)

2) 전이 림프절수에 따른 분류

CD44v4/5의 발현율과 전이림프절수 사이에는 통계적 유의성이 없었으나, CD44v6는 림프절전이가 없는 경우 29례 중 10례로 34.5%, 전이림프절수가 1-6인 경우 32례 중 24례로 75%, 전이림프절수가 7-15인 경우 19례 중 15례로 78.9%, 전이

림프절 수가 16이상인 경우 10례 중 7례로 70%에서 발현되어 통계적 유의성을 보였다.(P=0.003)

5. 임상병기에 (1997년 AJCC) 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현양상(Table 2)

CD44v4/5의 발현율과 임상병기 사이에는 통계적 유의성이 없었으나, CD44v6는 Ia에서 15례 중 6례로 40%, Ib에서 15례중 5례로 33.3%, II는 15례중 10례로 66.7%, IIIa는 15례중 12례로 80%, IIIb는 15례중 12례로 80%, IV는 15례중 11례로 73.3%로 발현되어 통계적 유의성을 보였다.

6. 위암의 조직학적 분류에 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현양상(Table 2)

WHO 및 Lauren 분류에 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현양상에 통계학적 유의성을 볼 수 없었다.

Table 2. Incidence of CD44v4/5 and CD44v6 protein in gastric cancer.

	Total No. of cases(%)	Positive immunoreactivity	
		CD44v4/5(%)	CD44v6(%)
LN metastasis			
LN(-)	29(32.2)	2(6.9)	10(34.5)
LN(+)	61(67.8)	10(16.4)	46(75.4)
P-value		0.215	0.000
NO of Metastatic node			
0	29(32.2)	2(6.9)	10(34.5)
1 - 6	32(35.6)	3(9.4)	24(75)
7 - 15	19(21.1)	4(21.1)	15(78.9)
16 -	10(11.1)	3(30)	7(70)
P-value		0.183	0.003
Stage*			
Ia	15(16.7)	1(6.7)	6(40.0)
Ib	15(16.7)	2(13.3)	5(33.3)
II	15(16.7)	1(6.7)	10(66.7)
IIIa	15(16.7)	1(6.7)	12(80)
IIIb	15(16.7)	4(26.7)	12(80)
IV	15(16.7)	3(20)	11(73.3)
P-value		0.063	0.020
WHO class.			
Papillary	1(1.1)	0(0)	1(100)
Well Diff.	25(27.8)	2(8.0)	16(64)
Mod. Diff.	30(33.3)	5(16.7)	22(73.3)
Poorly Diff.	21(23.3)	4(19.1)	12(57.1)
Signet	7(7.8)	1(14.3)	4(57.1)
Mucinous	6(6.7)	0(0)	1(16.7)
P-value		0.764	0.166
Lauren's class			
Intestinal type	59(65.6)	8(13.6)	41(69.5)
Diffuse type	14(15.6)	3(21.4)	5(35.7)
Mixed type	17(18.9)	1(5.9)	10(58.8)
P-value		0.446	0.061

stage*: staging classification by AJCC 1997.

고찰

세포표면 부착수용체로 알려져 있는 integrin, cadherin, immunoglobulin super family, selectin, CD44 다섯 군은 생화학적으로나 유전학적으로 각각 독특하나 이들의 기능은 서로 연관되어 있다.³⁾ 종양의 분화, 침윤 및 전이에 있어서 이들 분자의 발현의 증가 혹은 감소에 따른 기능의 변화가 연구되고 있는데, 특히 다른 종류의 세포나 기저막 혹은 세포의 기질에 있는 ligand와 결합하여 세포 및 기질 부착분자로 작용하는 Integrin 발현의 양적변화 혹은 화학적구조의 변형에 의한 질적변화, 세포간의 부착을 유지시키는 ICAM-1(Immunoglobulin super family)의 발현양상의 변화,⁶⁾ 그리고 Lymphocyte homing receptor인 CD44의 발현⁵⁾과 이형의 생성^{4,8,10,11)} 등이 종양의 성장과 전이에 상관관계가 있다는 보고가 있다.

세포표면 접착분자들 중의 하나인 CD44는 악성세포에서 교대성 접합(alternative splicing)을 조절하는 기전에 이상이 오거나 CD44 유전자 돌연변이가 생기면 CD44검사에 이상이 초래되어 CD44를 과발현하게 되거나 변형체를 만들게 된다.¹⁸⁾ 이러한 세포에서는 세포의 기질과 유착이 증가하여 침윤과 전이를 잘 일으키거나 혹은 세포표면 CD44와 ligand 결합력과 상호작용의 변화가 초래되어 세포의 결합력이 떨어져 종양세포는 주위의 세포와 기저막으로부터 쉽게 탈락되어 침윤이 용이해질 것으로 추측된다.¹⁾ CD44는 대장선암종,¹⁹⁾ 악성림프종,¹³⁾ 비소세포폐암종,²⁰⁾ 유방암,²¹⁾ 위선암종^{11,22)} 등의 종양에서 전이에 깊이 관여하는 분자로 생각되고 있다. 종양이 주위 조직으로 전이되기 위해서는 정상적인 이물질 감시 체계망을 속이는 과정이 필요하다. 이러한 감시망을 피하기 위해 종양세포는 정상적인 세포로 위장이 필요한데 이러한 위장물질의 하나로 CD44를 이용하는 것으로 알려져 있다.²³⁾

CD44 gene은 20개의 exons으로 구성되어 있고 그 크기는 60KD이상이다. 20개의 exons중 10개는 교대성 접합을 일으킨다. CD44는 분자량 85KD에서 160KD까지의 범위를 갖는 세포 결합기능을 갖는 분자로서 mRNA의 splicing을 통해 세포외 영역의 아미노산기의 변화에 의하여 10개의 이형이 만들어지는 물질이다. 그중 분자량이 낮은(85-90KD)이형은 림프구의 회귀성에 주로 작용하며,²⁴⁾ 분자량이 높은(150-160KD)

이형은 주로 hyaluronic acid에 부착하는 물질로 알려져 있다.²⁵⁾ 이중 CD44v6는 대장선암종 및 악성림프종등에서 그들의 전이와 악성도에 깊이 관여하는 것으로 보고되고 있다. 즉 CD44v6가 발현되는 대장의 선암종이 발현되지 않는 선암종보다 주위의 림프절로 더 많은 전이가 되어 있었고,¹⁵⁾ 악성 림프종에서는 악성도가 높을수록 CD44v6의 발현률이 높았으며, 비록 H-E염색상 악성도가 높은 림프종이라 할지라도 CD44v6의 발현이 높지 않은 림프종의 예후는 악성도가 낮은 림프종과 비슷하다고 보고되고 있다.¹³⁾ 또 위염과 궤양성 병변 및 위선암에서 CD44의 발현을 비교하였는데 위염과 궤양성 병변 등에서는 CD44가 발현되지 않았으나 위선암종 특히 침습성이 높을수록 CD44의 발현율이 높았으며 예후도 좋지 않다고 보고하였다.²²⁾ 위암조직에서 CD44의 발현빈도는 종양세포의 분화나 조직형에 따라 약간의 차이를 보이기는 하나 49%²⁶⁾~100%¹⁵⁾로 보고되고 있다. Heider등¹⁵⁾과 Harn등¹¹⁾의 보고에서 공통적으로 분화가 나쁜 세포형에서는 거의 모든 예에서 CD44v5가 양성되었고 CD44v6는 검출이 잘되지 않았으나, 장형에서 상당수에서 CD44v5외에 CD44v6형이 발현되는 것으로 보아 CD44v6발현이 위암의 분화와 상관관계가 있고 조직형에 따라 다르게 발현됨이 관찰되었다. 또한 장화생을 보이는 전암병소에서는 장형의 위암과 유사하게 CD44v5와 CD44v6형의 발현이 있음을 보고하였다. Mayer등²⁶⁾은 미분화형보다 선구조를 보이는 분화형에서 CD44발현이 빈번하고, 또 CD44발현을 보이는 종양은 수술 당시 원격전이도 빈번하였고 생존기간도 짧아 병기와도 상관관계가 있다고 하였다. 그러나 Washington등²⁷⁾은 CD44발현 강도와 위암의 조직형이나 분화도와는 상관이 없다고 하였다. Karl등²⁸⁾은 위선암에서 CD44v5와 CD44v6이 장형위선암에서 과발현되었고, 미만형 위선암에서는 CD44v5만이 관계 있다고 보고하였다. 또한 CD44변형체를 ELISA를 이용하여 혈청에서 측정한 연구에서, Harn등²⁹⁾은 진행성 위암이 있는 환자에서 CD44v5와 CD44v6가 의미 있게 증가 되어있고, 혈중 CD44v5는 종양의 국소침윤도, 림프절전이도, 그리고 원격전이도에 영향을 미친다고 보고하였다.

본 연구에서는 CD44v4/5는 13.3%로서 낮은 발현빈도를 보였고, 환자 및 종양의 변수에 따른 발현빈도의 유의성을 볼 수 없었다. 종양의 침윤도, 림프절

전이도, 그리고 임상병기는 각각 CD44v6의 발현빈도와 상관관계에서 각각 유의한 차이를 보여 종양의 침윤정도가 깊을수록, 림프절 전이가 많을수록, 그리고 병기가 높을수록 CD44v6의 발현빈도가 증가하였다. 그러나 WHO 및 Lauren분류에 따른 CD44v6의 발현빈도는 CD44v4/5와 마찬가지로 그 분포의 유의성을 볼 수 없었다.

위암에서 CD44의 발현빈도와 발현양상에 관한 연구결과들이 약간의 차이를 보이고 있는데 그 이유는 CD44검출을 위해 사용된 방법이 면역조직화학적 방법, Northern blot, RT-PCR 등 방법이 다양하고, 또 각 연구자마다 각기 다른 종류의 CD44 이형 검출을 시도하였기 때문이라고 많은 저자들이 생각하고 있으며, 또 종양의 기원세포에 따라서 이물질의 역할이 각각 다를 수 있기 때문에 다양한 소견을 보일 수 있을 것으로 추측된다. 그러나 CD44유전자 활동이 악성종양에서는 변화되어 있는 것은 많은 연구에서 증명되고 있다. 위암을 비롯한 모든 악성종양은 다양한 종양세포로 구성되어 있어 한가지 혹은 몇 가지의 세포표면 분자의 변화만으로 그 전이능력과 예후를 예상하고 단정짓는 것은 무리한 일이지만, 앞으로 CD44v5와 CD44v6를 포함한 각종이형 등의 세포표면 부착분자의 검출 방법에 관한 면역화학적 기법이 발전하고 정량화시킬 수 있는 어느정도 표준화된 연구가 진행되어진다면, 이를 바탕으로 이미 알려진 위암의 예후인자들과의 상관관계를 분석하고 해석하여 암의 진행과정 및 전이기전 등을 이해하는데 도움을 줄 것이다. 또한 임상적으로 수술전에 측정한다면 술전 예후 예상에, 수술 중에는 림프절확청범위 결정에, 그리고 수술 후에는 항암화학요법적용이나 추적치료 및 관리에 큰 도움을 줄 것으로 기대된다.

결론

1996년 1월부터 1997년 3월까지 위선암으로 진단 받고 위전절제술 또는 위아전절제술을 받은 90명의 환자들을 대상으로 연령, 성별, 종양의 국소침윤도, 림프절전이도, 종양의 위치 및 최대장경, 임상병기, WHO 및 Lauren분류에 따른 CD44v4/5와 CD44v6의 발현을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) CD44v4/5의 발현빈도는 연령, 성별, 종양의 국소침윤도, 림프절 전이도, 원격 전이, 종양의 위치 및

최대장경, 임상병기, WHO 및 Lauren분류에도 유의성을 보이지 않았다.

2) CD44v6의 발현빈도는 환자의 연령 및 성별, 종양의 위치, 종양의 최대장경, 원격전이와 WHO 및 Lauren 분류에 따른 발현율의 통계학적 유의성은 볼 수 없었다.

3) CD44v6 발현율은 종양의 국소침윤도($p=0.006$), 림프절 전이도($p=0.001$), 임상병기($p=0.020$)에 따라 각각 유의한 차이를 보였다.

이상의 결과로 미루어 위선암의 국소침윤도, 림프절 전이도, 임상병기에 CD44v6의 의미있는 작용이 있을 것으로 사료되며, 임상적으로 수술 전에 측정한다면 술전 예후예상에, 수술 중에는 림프절확청범위 결정에, 그리고 수술 후에는 화학요법적용이나 추적치료 및 관리에 큰 도움을 줄 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Hart, JR, Goode NNT, Wilson RE.: Molecular aspects of the metastatic cascade, *Biochim Biophys Acta* 989:65-84, 1989
2. Nicolson, GL.: Tumor cell instability, diversification, and progression to the metastatic phenotype: from oncogen to oncofetal expression. *Cancer Res* 47:1473-1497, 1987
3. Pignatelli M, Vessey CJ. Adhesion molecules: Novel molecular tools in tumor pathology. *Hum Pathol* 25:846-856, 1994
4. Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Zoller M, Haussmann I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H, Herrlich P.: A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic to rat carcinoma cells. *Cell* 65:13-24, 1991
5. Stamenkovic I, Amopt M, Pesando JM, seed B.: A lymphocyte molecule implicated in lymph node homing is a member of the cartilage link protein family. *Cell* 56:1057-1062, 1989
6. Natali P, Nocotra MR, Cavaliere R, Bogotto A, Romano G, Temponi M, Ferrone S.: Differential expression of intercellular adhesion molecule 1 in primary and metastatic melanoma lesion. *Cancer Res* 50:1271-1278, 1990
7. Bartolazzi A, Peach R, Aruffo A, Stamenkovic I.: Interaction between CD44 and hyaluronate is directly implicated in the regulation of tumor development. *J Exp Med* 180:53-66, 1994
8. Pue E, Camp RL, Peritt D, Panettieri RA, Lazaar AL, Nayak S.: Defective phosphorylation and hyaluronate binding of CD44 with point mutations in the cytoplasmic domain *J Exp Med* 181: 55-62, 1995

9. Finn L, Dougherty G, finley G, meisler A, Becich M, Cooper DL.: Alternative splicing of CD44 pre-mRNA in human colorectal tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 200:1015-1022, 1994
10. Fox SB, Fawcett J, Jackson DG, Colline I, Gatter KC, Harris AL, Gearing A, Simmons DL.: Normal human tissues, in addition to some tumors, express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res* 54:4539-4546, 1994
11. Harn HJ, Ho LI, Chang JY, Wu CW, Jiang SY, Lee HS, Lee WH.: Differential expression of the human metastasis adhesion molecule CD44V in normal and carcinomatous stomach mucosa of Chinese subjects. *Cancer* 75:1065-1071, 1995
12. Wielenga VJM, Heider KH, Offerhaus JA, et al.: Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related tumor progression. *Cancer Res* 53:4754-4756, 1993
13. Jalkanen S, Joensuu H, Soderstrom KO, Klemi P.: Lymphocyte homing and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Invest* 87:1835-1840, 1991
14. Birch M, Mitchell S, Hart IR.: Isolation and characterization of human melanoma cell variants expressing high and low levels of Cd44. *Cancer Res* 51:6660-6667, 1991
15. Heider KH, Dammrich J, Skroch-Angle P, Muller-Hermelink HK, Vollmers HP, Herrlich P, Ponta H.: Differential expression of CD44 splice variants in intestinal- and diffuse-type human gastric carcinomas and normal gastric mucosa. *Cancer Res* 53:4197-4203, 1993
16. 통계청. 1993년 사인통계 결과 분석. 사인 원인 통계 연보. 14: 34-35, 1994
17. 대한병리학회 소화기병 연구회. 위암의 병리학적 취급규정서. *대한병리학회* 26:154-163, 1992
18. Matsumura Y, Tarin D.: Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet* 340:1053-1058, 1992
19. Heider KH, Hoffman M, Rudy W, Reber M, Zoller S, Haussman I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H.: A human homologue of rat-metastasis-associated variant of CD44 is expressed in colorectal carcinomas and adenomatous polyps. *J Cell Biol* 120:227-233, 1993
20. T. Anh Tran, Bhaskar VS, et al.: Expression of CD44 standard form and variant isoforms in Non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol* 28:809-814, 1997
21. Manfred K, Kalr-Heinz H, Hans-peter Sinn, et al.: CD44 standard form and variant exon epitopes in primary breast cancer and length of survival. *Lancet* 345:615-619, 1995
22. Jadwiga M, Dagmar M, Alfred S.: Immunohistochemical localization of CD44 variants 5 and 6 in human gastric mucosa and gastric cancer. *Anticancer Res* 15:1459-1466, 1995
23. Steven M, Albelda. Biology of disease: role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. *Lab Invest* 1993; 68:4-16, 1993
24. Jalkanen S, Bargatze RF, Herron LR, Butcher EC.: A lymphoid cell surface protein involved in endothelial cell recognition and lymphocyte homing in man. *Eur J Immunol* 16:1195-1202, 1986
25. Culty M, Miyake K, Kincade PW, Silorski E, Butcher EC, Underhill C.: The hyaluronate receptor is a member of the CD44(H-CAM) family of cell-surface glycoproteins. *J Cell Biol* 111: 2765-2774, 1990
26. Mayer B, Jauch Kw, Gunthert U, Figdor CG, Schildberg FW, Funke I, Johnson J.: De-novo expression of CD44 and survival in gastric cancer. *Lancet* 342:1019-1022, 1993
27. Washington K, Gottfried MR, Telen MJ.: Expression of the cell adhesion molecule CD44 in gastric adenocarcinomas. *Hum Pathol* 25:1043-1049, 1994
28. Karl-Heinz Heider, Jobst Bammrich, Petra Skroch-Angel, Hans-Konrad Muller-Hermelink, H. Peter Vollmers, et al.: Differential expression of Cd44 splice variants in intestinal- and diffuse-type human gastric carcinomas and normal gastric mucosa. *Cancer Res* 53:4197-4203, 1993
29. Horng-Jyh Harn, Li-Ing Ho, Rong-Yaun Shyu, Jiang-Shun Yuan, et al.: Soluble CD44 Isoforms in serum as potential markers of metastatic gastric carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 22(2):107-110, 1996