



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의학석사 학위논문

타액선 점액표피양암종에서 LOX  
발현량과 예후 사이의 상관관계

2016 년 2 월

서울대학교 치의학대학원

치 의 학 과

강 민 지

# 타액선 점액표피양암종에서 LOX 발현량과 예후 사이의 상관관계

지도교수 홍삼표

이 논문을 치의학 석사학위논문으로 제출함

2015년 10월

서울대학교 대학원

치 의 학 과

강 민 지

강민지의 석사학위论문을 인준함

2015년 11월

위 원 장                홍성두           (인)

부 위 원 장                홍삼표           (인)

위      원                윤혜정           (인)

요약(국문초록)

# 타액선 점액표피양암종에서 LOX 발현량과 예후 사이의 상관관계

서울대학교 치의학대학원 치의학과

(지도교수 홍 삼 표)

강 민 지

## 1. 연구목적

리신 산화효소(Lysyl oxidase, 이하 LOX)는 세포외기질(extracellular matrix, ECM) 안에 있는 교원섬유와 탄력섬유를 공유결합으로 교차시키는 과정을 촉매하는 효소이다. 이 단백질은 종양의 성장과 전이에 영향을 미치는 것으로 보인다. 이 연구 목적은 타액선 점액표피양암종(salivary mucoepidermoid carcinoma)에서 LOX가 과발현되는지 알아보는 것이다. 또한, LOX의 발현 정도와 여러 가지 진단병리학 적 지표 및 예후관련 지표와의 상관관계도 분석하였다.

## 2. 연구방법

점액표피양암종으로 진단된 35증례를 대상으로, 진료기록부를 통해

각 증례들의 나이, 성별, 종양 크기, 재발 여부, 임상적 TNM 단계, 조직 병리학적 등급, 림프절 전이 및 원격 전이에 대해 분석하였다. 또한 LOX의 발현도를 평가하기 위해 면역조직화학적 염색 (immunohistochemical staining)을 시행하였는데, 두 명의 관찰자가 샘플이 기원한 조직에 대해 아는 바 없는 상태에서 샘플의 염색정도를 평가하도록 하였으며, 두 명의 관찰자가 합의에 이르도록 하였다. 대조군은 다형성선종으로 진단된 36증례로 설정하였다. 각 지표들 간의 관계는 t-test와 선형회귀분석을 통해 분석하였다. 그리고 2013년 12월 31일까지 환자들의 생존 여부를 조사하였고, 이를 바탕으로 Kaplan-Meier 방법을 통해 생존곡선을 작성하였으며, log-rank test를 통해 이를 분석하였다. 유의수준은 P value < 0.05로 설정하였다.

### 3. 연구결과

35증례 중에서 성별분포는 남성이 14명이었고, 여성은 21명이었으며, 환자들의 평균연령은 42세였다. 국소 림프절 전이는 5증례에서 발생하였으며, 원격 장기로의 전이는 전혀 발생하지 않았다. 재발은 오직 한 증례에서만 3년의 간격을 두고 발생하였다. 종양의 크기는 평균 2.9cm 이었다. 임상적 TNM 등급으로 환자를 분류하면, 14명은 stage1, 8명은 stage2, 4명은 stage3, 9명은 stage4로 분류되었다. 조직병리학적 등급을 기준으로 환자를 분류하면 24명은 저등급이었고, 7명은 중등급이었으며, 나머지 4명은 특정한 등급으로 분류할 수 없었다.

2013년 12월 31일까지 환자 35명중 3명이 사망하였는데, 그중에 2명만이 타액선 신생물로 인해 사망하였으며, 나머지 1명은 노환으로 사망하였다. 평균 생존 기간은 5년으로 조사되었다.

면역조직화학적 염색 결과, LOX 단백질이 다형성선종보다 점액표피양

암종에서 통계학적으로 유의하게, 더 높게 발현되는 것으로 나타났다 ( $t$ -test,  $P=0.000$ ). 그러나 점액표피양암종에서 LOX 단백질의 면역조직화학적 염색 정도와 환자의 연령이나 종양 크기, 임상적 TNM 단계, 조직병리학적 등급 등과 같은 점액표피양암종의 임상병리학적 지표들과는 유의한 상관관계가 발견되지 않았다.

LOX 발현도와 환자의 생존율 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 즉, 고염색군의 생존곡선과 저염색군의 생존곡선이 통계적으로 유의하게 다른 것으로 나타났으며 ( $\log$ -rank test,  $P=0.010$ ), 고염색군에서 환자들의 생존율이 더 낮게 나타났다.

결론적으로, LOX는 다형성선종보다 점액표피양암종에서 더 높게 발현되었으므로, 타액선 악성종양과 양성종양을 감별하는 진단학적 가치가 있을 것으로 보이며, 점액표피양암종의 발생과 진행에 기여할 것으로 보인다. 그러나 발현되는 정도가 점액표피양암종의 임상병리학적 양상들에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 반면에 LOX 발현도와 환자의 생존율은 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 이는 LOX가 점액표피양암종의 예후에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 시사하며, 이를 뒷받침할 후속연구가 필요하다.

---

**주요어** : 타액선 점액표피양암종, 리신 산화효소, 면역조직화학염색법, 임상병리학적 지표, 생존 곡선, 예후

**학 번** : 2011-22409

## 목 차

I. 서 론	1
II. 재료 및 방법	5
III. 결 과	8
IV. 고 찰	10
V. 결 론	16
VI. 참고문헌	17
그 립	24
표 I	26
표 II	26
표 III	27
표 IV	27
참고자료	28
영문 초록	31

# I. 서 론

두경부암(Head and Neck cancer, HNC)은 미국에서 인구 100,000명 당 15명의 발생률을 보이며<sup>[1]</sup>, 세계적으로 5번째로 흔하게 발생하는 암이다.<sup>[2]</sup> 그 중에서 가장 흔한 형태는 편평세포암종(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)으로서 전체 HNC 중에서 약 95%를 차지한다.<sup>[3]</sup>

악성 타액선 종양은 전체 HNC 중에서 약 3%를 차지한다.<sup>[4],[5]</sup> 점액표피양암종(Mucoepidermoid carcinoma, MEC)은 가장 흔히 발생하는 타액선 악성종양이다. 대타액선에서 발생하는 종양 중에서는 4-10%를 차지하고, 소타액선에서 발생하는 종양 중에서는 13%를 차지한다.<sup>[6]</sup> 점액표피양암종은 여성에게서 호발하며, 호발 연령대는 10대에서 60대까지 다양하다.<sup>[6]</sup> 이하선에서 가장 흔히 발생하고, 소타액선 중에서는 구개부 소타액선에서 가장 많이 발생한다. 임상적으로는 통증이 없이 부종만 나타나는 경우가 흔하며, 심한 경우에는 통증이나 안면신경 마비가 동반되기도 한다.

점액표피양암종의 예후는 조직학적 등급(grade)에 따라 달라지는데, 등급은 조직학적으로 형성된 낭(cyst)의 양, 세포 이형성(cellular atypia)의 정도, 그리고 점액세포(mucous cell), 유표피세포(epidermoid cell), 중간세포(intermediate cell) 사이의 상대적 개수를 기준으로 결정된다.<sup>[6]</sup> 저등급(low grade)인 경우는 낭의 형성이 뚜렷하고, 세포 이형성은 최소한으로 발견된다. 고등급(high-grade)의 경우에는 유표피세포와 중간세포로 구성된 섬(island)이 관찰되며 세포의 다형



성(pleomorphism)이 관찰되고 세포분열 활동이 왕성하다. 중등급(intermediate grade) 암종은 저등급과 고등급 사이의 중간정도의 특징을 보인다. 점액표피양암종의 예후는 조직병리학적 등급에 따라 달라진다. 저등급과 중등급의 경우에는 재발과 전이가 드물고 5년 생존율이 80-95%에 이르지만, 고등급인 경우에는 5년 생존율이 최대 40%에 그친다.<sup>[7]</sup>

리신 산화효소(lysyl oxidase, LOX)는 LOX gene family가 암호화 하는 copper-dependent amine oxidase이다.<sup>[8]</sup> LOX gene family에는 LOX, LOXL1(Lysyl oxidase like-1), LOXL2(Lysyl oxidase like-2), LOXL3(Lysyl oxidase like-3), LOXL4(Lysyl oxidase like-4), 총 5개의 구성원이 존재한다.<sup>[9]</sup> LOX는 세포외기질(Extracellular matrix, ECM)에 있는 교원질(collagen)과 탄성섬유(elastin)가 공유결합적인 교차결합(covalent cross-linking)을 형성하는 과정을 촉매한다. 이를 통해 ECM이 안정화 되고, 결합조직이 정상적으로 형성된다. 최근 연구들은 LOX family가 상피간엽전환(Epithelial Mesenchymal Transition, EMT)에 관여하여 종양세포의 이동과 침습에 영향을 미친다고 밝히고 있다.<sup>[11]</sup>

LOX와 LOXL이 종양세포의 침습과 전이에 기여하는 과정을 밝히기 위해 다양한 연구들이 시행되었다. 최근에 유방암과 관련된 연구에서는 LOXL2가 금속단백질분해효소의 억제자(tissue inhibitor of metalloprotease-1, TIMP-1)의 발현을 조절하여 침습을 촉진하는 것으로 밝혀졌다.<sup>[10]</sup> 또한 LOX나 LOXL2는 직접적으로 E-cadherin의 발현을 조절한다는 것이 밝혀졌다.<sup>[11]</sup> E-cadherin은 상피세포에서 발견되는 막통과단백질(transmembrane protein)으로서 세포와 세포를 연결하는 부착연접(adherens junction)을 형성하여 세포의 부착과 이동, 인

식(recognition)에 관여한다. 이 분자의 기능이나 발현이 감소하면 EMT와 암세포의 침습 및 전이가 초래된다. 이러한 결과는 다른 연구 결과와도 상응한다.

LOX는 ECM을 안정화할 뿐만 아니라, 세포의 증식에도 영향을 미친다.<sup>[11]</sup> 또한 LOX는 세포 안에서 세포 신호 전달과정이나 유전자 발현 등에 관여하기도 한다.<sup>[12]</sup> LOX가 뼈 형성에도 중요하다는 것을 밝히는 최근 연구도 있다. 해당 연구에서 LOX가 결핍되면 조골세포의 분화가 감소하였다.<sup>[13]</sup>

LOX는 ras 형질전환 섬유아세포(ras-transformed fibroblast)에서 종양형성을 억제하여 종양을 형성하지 않는 복귀 돌연변이체(non-tumorogenic revertant)를 가능하게 하는 종양억제자로서 처음 발견되었다.<sup>[14],[15]</sup> 몇몇 연구들은 일부 암종에서 LOX의 발현이 감소되었음을 보고하면서, LOX가 종양억제자의 역할을 한다고 주장하였다.<sup>[16],[17]</sup> 그러나 최근 연구에서는 LOX mRNA와 LOX protein이 두경부 암이나 유방암, 폐암 등에서 과도하게 발현되고 있음이 알려졌다.<sup>[18],[19]</sup>

이러한 LOX의 과발현 과정과 그 역할을 설명하기 위해 다양한 연구가 진행되었다. 여러 조직에서 발생하게 되는 악성종양들은 모두 저산소증(hypoxia)에 직면하게 된다. 암세포가 저산소 환경에 놓이게 되면 Hypoxia inducible factor-1(HIF-1)이 이성이량체(heterodimer)를 형성하여 promoter region에 있는 Hypoxia responsive element(HRE)에 결합하여 전사인자로서 기능한다.<sup>[20]</sup> 이 전사 인자는 LOX의 발현을 촉진하는 것으로 보인다. Schietke 등이 2010에 발표한 논문과 Pez 등이 2011년에 발표한 논문에 따르면, HIF-1 $\alpha$ 가 LOXL2의 발현을 조절한다고 하였다.<sup>[21],[22]</sup> 또한 이들은 LOX가 PI3K/AKT

pathway를 활성화하여 HIF-1  $\alpha$ 의 과발현을 야기한다는 사실을 밝히고 있다. 즉, LOX와 HIF-1  $\alpha$ 는 서로가 서로를 강화하여 종양발생을 가속화 하는 역할을 하는 것으로 보인다. 이러한 결과들로 미루어볼 때 LOX는 암종이 저산소환경에서 주변 결합조직으로 침습하고, 다른 장기로 전이되려는 특성에 기여하는 것으로 보인다. 실제로 LOX나 LOXL2의 발현이 증가할수록 암종이 더욱 증식을 잘하고 주변 조직으로 잘 침습해 나가는 특징을 보인다는 연구가 있다.<sup>[14]</sup>

LOX의 발현과 그 임상적 지표와의 상관관계는 다양한 암종에서 연구되었다. 대장암, 폐암, 유방암, 두경부편평세포암종(Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)에서 LOX가 과발현되며, 과발현되는 정도가 암종의 불량한 예후와 상관관계가 있다고 밝히는 논문이 많다. 예를 들어, 수술적으로 치료한 166명의 lung adenocarcinoma 환자의 코호트 연구 결과, LOX의 염색 정도와 침습의 범위 사이에 유의한 상관관계가 밝혀졌다.<sup>[23]</sup> HNC 환자에서 in situ hybridization을 통해 연구한 결과, 염색체 10q24에서 LOXL2의 복사체(copies)의 수가 증가된 것이 두경부암종의 높은 침습성과 높은 빈도의 림프절 전이와 연관된 것으로 나타났다.<sup>[24]</sup> 그러나 타액선 암종에서 LOX의 발현과 암종의 예후 요소 사이의 상관관계를 알아보는 연구는 지금까지 거의 없었다. 따라서 본 연구에서는 타액선 악성 종양 중 가장 발생 빈도가 높은 점액표피양암종에서 LOX의 발현양상을 알아보고, 그 발현량과 예후 인자와의 상관관계에 대해 밝히고자 한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구대상

서울대학교 치과병원을 방문하였던 외래환자 중 병리조직학적으로 점액표피양암종으로 확진된 35예를 대상으로 하였다. 이는 2001년부터 2012년까지 서울대학교 치과병원에서 점액표피양암종으로 수술 받은 환자 중 조직의 양이 충분하고, 탈회하지 않은 파라핀 블록을 보유한 케이스를 대상으로 한 것이다. 36예의 다형성선종 샘플을 대조군으로 설정하였다.

### 2. 임상적 지표 조사

연령, 성별, 암종 크기, 림프절 전이 여부, 원격 장기로의 전이(distant metastasis) 여부, 임상적 TNM stage, 조직학적 등급, 재발 여부 등의 임상적 지표를 환자의 의무기록을 통해 조사하였다. 또한 통계청을 통해서 2013년 12월 31일까지 35명의 환자들의 생존 여부와 사망 원인을 조사하였다.

### 3. LOX에 대한 면역조직화학적 염색

파라핀에 포매한 조직 블록을  $4\mu\text{m}$  두께로 박절한 후, 실레인(silane)이 코팅된 유리 슬라이드에 부착하였다. 그리고  $60^\circ\text{C}$  항온기에서 1시간동안 처리한 후, 자일렌을 처리하여 파라핀을 제거하고 단계별 알코올 용액에서 재수화를 시켰다. LOX 항원 복구를 위해

0.01mol/L 시트레이트 완충액 (pH6.0) 내에서 10분간 마이크로웨이브 처리하였다. 내인성 과산화효소 활성은 3% 과산화수소로 5분간 처리하여 차단하였다. 일차항체는 LOX mouse monoclonal antibody (1:200, ORIGENE, Rockville, USA / Cat. No: TA500863)를 이용하여 1시간 처리하였으며, 이후 DAKO envision kit로 검출하고 diaminobenzidine으로 발색하였다. 메이어 헤마톡실린(Mayer's hematoxylin)으로 대조염색하였다.

#### 4. 면역조직화학적 평가

두 명의 관찰자가 사전 정보 없이 샘플의 염색정도를 평가하고 점수를 매기도록 하였으며, 두 명의 관찰자가 합의에 이르도록 하였다. 면역반응성 점수(immunoreactivity score, IRS)는 염색 양성세포의 비율(percentage of positive cells, PP)과 염색의 강도(staining intensity, SI)를 곱해서 구했다. PP점수는 다음과 같은 기준으로 0점에서 5점까지 매겨졌다. : 0=0%, 1=1-20%, 2=21-40%, 3=41-60%, 4=61-80%, 5=81-100%. SI점수는 다음과 같은 기준으로 0점부터 3점까지 매겨졌다. : 0=음성; 1=저밀도염색; 2=중밀도염색; 3=고밀도염색(그림 1). 따라서, IRS 점수는 0점에서 15점까지 분포한다.

#### 5. 통계적 분석

각 증례의 임상 및 조직병리학적 지표들과 LOX 발현도와의 상관관계를 통계적으로 분석하였다. 점액표피양암종에서 LOX가 발현되는 정도가 대조군인 다형성선종에서보다 높게 나타나는지 알아보기 위해 t-test 검정을 시행하였다. 또한, 남성과 여성 점액표피양암종 환자군 사이에서

LOX 발현도에 유의한 차이가 있는지 알아보기 위해 역시 t-test 검정을 시행하였다. 그 밖에 환자의 나이, 종양의 크기, 임상적인 TNM stage, 병리조직학적 등급과 LOX 발현도에 상관관계가 있는지 알아보기 위해 선형회귀분석을 시행하였다. 마지막으로 생존분석도 시행하였다. 2013년 12월 31일까지 환자들의 생존 여부를 조사하였고, 이를 바탕으로 Kaplan-Meier 방법을 통해 생존곡선을 작성하였으며, log-rank test를 통해 이를 분석하였다. 모든 통계학적 분석은 IBM SPSS Statistics version 21 (IBM Corp., New York, NY, USA)을 통해 이루어졌다. 유의수준은 P value < 0.05로 설정하였다.

### Ⅲ. 결 과

총 35명의 타액선 점액표피양암종 환자를 조사한 결과, 성별 분포는 남성이 14명이었고 여성은 21명이었다. 연령은 11세부터 79세까지 분포하였으며, 평균연령은 42세였다. 국소 림프절 전이는 5명의 케이스에서만 발생하였으며, 원격 장기로의 전이(distant metastasis)는 전혀 일어나지 않았다. 재발은 오직 한 명의 환자에게서만 나타났는데, 재발기간은 3년이였다. 종양 크기는 0.1cm부터 7.0cm까지 다양하게 나타났으며 평균 크기는 2.9cm이였다. 임상적 TNM stage로 환자를 분류하면, 14명은 stage1, 8명은 stage2, 4명은 stage3, 9명은 stage4로 분류되었다. 종양의 조직병리학적 등급을 기준으로 환자를 분류하면 24명은 저등급이었고, 7명은 중등급이였으며, 4명은 특정한 조직병리학적 등급으로 분류되지 않았다.(표 1). 2013년 12월 31일까지 환자들의 생존여부도 조사하였다. 35명중 3명이 사망하였는데, 그중에 2명만이 타액선 신생물로 인해 사망하였으며, 나머지 1명은 노환으로 사망하였다.

LOX의 발현이 점액표피양암종에서 통계적으로 유의하게 높게 나타나는지 알아보기 위해, 점액표피양암종군의 IRS 평균과 표준편차와 대조군인 다형성선종군의 IRS 평균과 표준편차가 유의하게 차이가 나는지 t-test를 통해 검정하였다. 점액표피양암종군의 IRS 평균은 6점이었으며, 다형성선종군의 IRS 평균은 2점이였다. P 값은 0.000으로 두 그룹간 평균과 표준편차가 통계적으로 유의하게 차이가 있는 것으로 나타났다(표 2). 다시 말해, 점액표피양암종에서의 LOX 단백질 발현량이 양성 종양인 다형성선종에서보다 높게 나타난다는 것이다.

점액표피양암종에서의 LOX 발현량이 성별에 따라 유의하게 차이가 나는지 알아보기 위해 t-test 검정을 시행하였다. 여성 집단에서 IRS 평균은 8점 이었으며, 남성 집단에서는 IRS 평균이 4점 이었다. t-test 결과 두 집단 간에 평균과 표준편차가 유의하게 차이가 나는 것으로 나타났다(표 3). 즉, 여성 점액표피양암종 환자에서 LOX 단백질 발현이 남성 환자에서보다 더 높게 나타난다는 것을 알 수 있었다.

환자들의 나이나 종양 크기가 LOX의 면역화학적 염색 정도와 상관관계가 있는지 알아보기 위해 선형회귀분석을 하였다. 그러나 환자들의 나이 ( $P=0.214$ )와 종양의 크기 ( $P=0.910$ ) 둘 다 LOX의 염색 정도와는 통계적으로 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타났다(표 4).

또한, 임상적인 TNM stage나 점액표피양암종의 조직병리학적인 등급이 LOX 염색 정도와 상관관계가 있는지 알아보기 위해 역시 선형회귀분석을 시행하였다. TNM stage ( $P=0.294$ )와 조직병리학적인 등급 ( $P=0.816$ ) 모두 LOX의 염색정도와는 통계적인 상관관계가 없는 것으로 나타났다(표 4).

흥미롭게도 환자들의 생존여부를 조사하고, 이를 통계적으로 분석해본 결과, LOX의 염색도가 낮게 나타난 집단 보다 LOX 염색도가 높게 나타난 집단에서 환자들의 생존율이 더 낮게 나타났다. IRS 중간값인 8을 기준으로 8점 미만(0-7점)은 저염색군(low staining group)으로 분류하였고, 8점 이상(8-15점)은 고염색군(high staining group)으로 분류하였다. 각각의 집단에 대해 Kaplan-Meier 방법으로 생존 곡선을 작성하였으며, log-rank test로 이를 분석하였다. 그 결과, 고염색군의 생존 곡선과 저염색군의 생존곡선이 통계적으로 유의하게 다른 것으로 나타났으며 ( $P=0.010$ ), 고염색군에서 환자들의 생존율이 더 낮게 나타났다(그림 2).



## IV. 고 찰

본 연구에서는 타액선 점액표피양암종으로 확진된 35명의 환자들을 대상으로 임상병리학적 특징을 조사하였다. 타액선 점액표피양암종은 여성에서 흔하게 나타난다.<sup>[6]</sup> 이번 연구 대상 환자들의 경우, 성별 분포 현황에서 남성(14명)보다 여성(21명)에서 약 1.5배 높게 나타나 기존의 연구 결과에 부합함을 알 수 있었다. 또한 타액선 점액표피양암종은 호발 연령대가 10-60대로 매우 광범위하다. 이번 연구 대상 환자들의 연령은 11세에서 79세까지 매우 다양하게 나타나서 또한 기존의 연구 결과에 부합하였다.

타액선 점액표피양암종의 국소 림프절 전이는 약 30-70% 비율로 발생하는 것으로 알려져 있으며, 원격 장기로의 전이는 약 10-20% 비율로 발생하며, 가장 흔하게 전이되는 장기는 폐와 뼈인 것으로 알려져 있다.<sup>[25]</sup> 이번 연구에서는 5명의 환자에게서 림프절 전이가 일어난 것으로 조사되었는데, 이는 모집단인원의 14.3%에 해당하여 기존 연구에서 보고된 것보다 현저히 낮은 비율인 것을 알 수 있다. 또한 이번 연구에서는 35명의 환자들 중 단 한 명의 환자도 원격장기 전이를 보이지 않았는데, 역시 기존 연구에서 보고한 수치와 큰 차이를 보였다. 따라서 국소 림프절로 전이된 증례에서의 LOX 발현도가 그렇지 않은 증례에서보다 유의하게 높게 나타나는지 알아보는데 한계가 있었다. 또한 원격 전이와 재발 증례 역시 기존 보고와 비교하여 현저히 적었다. 이러한 차이는 일차적으로는 모집단의 크기가 다소 작기 때문에 발생한 것으로 생각된다.(n=35) 전이가 적은 것이 한국인의 MEC에서 발견되는 독특한 특징인지 여부를 알기 위해서는 더 많은 대상 환자를 통한 조사가 필요할

것이다.

이번 연구에서는 타액선 점액표피양암종과 다형성선종에서 LOX의 발현도가 통계적으로 유의하게 다르다는 것을 밝혔다. 즉, 타액선의 대표적인 양성 종양인 다형성선종에서보다, 타액선의 대표적인 악성 종양인 점액표피양암종에서 LOX가 과발현 된다는 것을 알 수 있었다. 지금까지 대장암, 폐암, 유방암 등의 암종에서 LOX가 높게 발현된다는 것을 밝히는 논문은 많았다.<sup>[8],[36]</sup> 두경부 영역에서는 편평세포암종에서 LOX의 발현을 연구한 문헌은 있었으나, 타액선 악성 종양에서 LOX의 발현이나 활성을 연구한 문헌은 지금까지 드물었다. 따라서 이번 연구는 타액선에서 가장 호발 하는 악성종양인 점액표피양암종에서도 LOX가 타액선 양성종양에서보다 높게 조절된다는 것을 밝힌 것으로 의의가 있다. 즉, 지금까지 다른 암종에서 LOX가 연구된 결과와 부합하는 결과로서, 타액선 점액표피양암종에서도 LOX가 다른 암종에서 발암기전(oncogenesis)에 기여하는 방식과 유사하게 암의 발생과 진행을 도울 것으로 추론해볼 수 있다. 또한, 타액선 양성종양과 악성종양을 조직학적으로 감별하고 진단할 수 있는 하나의 지표로서 LOX가 이용될 가능성을 시사한다. 점액표피양암종을 진단하는 표지자로 개발된 분자들과 LOX의 발현량 사이에 유의한 상관관계가 있는지 알아보는 등의 후속연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

지금까지 연구된 타액선 점액표피양암종의 발암기전과 LOX가 다른 암종에서 발암기전에 관여하는 경로를 토대로, 이러한 결과가 나타난 원인을 크게 3가지로 추론해 보았다.

우선 LOX가 타액선 세포 안에서 신호전달체계와 유전자발현을 조절하여 발암기전에 기여하는 경우를 생각해볼 수 있다. 점액표피양암종에서 가장 흔하게 나타나는 세포유전자적 기형(cytogenetic abnormality)

은 11번과 19번 염색체 사이에서 전좌(translocation)가 일어나서 CRTC1-MAML2 융합 단백질을 형성하는 것이다. 이러한 전좌현상은 38-81%의 점액표피양암종에서 발견되고 있으며, 점액표피양암종을 구성하는 모든 세포에서 발견된다.<sup>[26]</sup> CRTC1(CREB-regulated transcription coactivator 1)은 CREB(cAMP response element-binding protein)에 의해 매개되는 전사과정을 촉진하는 단백질이다. CREB에 의해서 전사 촉진되는 유전자는 세포의 분화와 증식을 조절하며, 이러한 유전자가 비정상적으로 발현되면 암의 발생을 야기하는 것으로 보인다. MAML2는 세포의 분화와 증식을 조절하는 Notch의 전사를 촉진하는 공활성인자(coactivator)이다. 이 융합 단백질에서는 MAML2의 Notch-binding domain이 CRTC1의 CREB-binding domain으로 대체되어 나타난다. 많은 연구들은 CRTC-MAML2 전좌가 점액표피양암종을 진단하고 예후를 예측하는데 중요한 역할을 한다고 보고해왔다.<sup>[27]</sup> CRTC-MAML2 를 발현하는 환자가 그렇지 않은 경우보다 재발과 전이의 위험이 낮고, 전반적인 생존율은 높다는 것이다. 이 융합 단백질의 분자생물학적 역할은 아직 완벽하게 규명되지는 않았다. 그러나 최근의 기능적 연구(functional studies)들은 이 융합 단백질이 cAMP/CREB으로 시작되는 세포내 신호전달과정을 촉진해서 하위 유전자의 전사를 활성화시킨다는 것을 밝혀냈다.<sup>[28]</sup> cAMP 신호전달과정의 표적 유전자로는 PEPCK1, APEG, MMP10, IL6, NR4A2, NR4A3가 있다. EGFR(APEG-amphiregulin)이나 PKA(cAMP-dependent kinase) pathway를 억제하는 억제자를 이용하면 MEC에서 추출된 세포주의 증식을 막을 수 있었다.<sup>[29]</sup> 한편, 세포내 cAMP 농도가 증가하면 LOX의 발현이 증가한다는 보고도 있다. 혈관의 평활근에서 5'-N-ethylcarboxamido adenosine(NECA)를 통해 adenosine 수용

체를 활성화 시켰더니 cAMP가 증가하고, 동시에 LOX의 mRNA가 증가하는 것을 Northern blot과 nuclear run assay를 통해 증명하였다.<sup>[30]</sup> 정리하면, 암유전자(oncogene) 상에서 일어난 전좌로 인해 CRTC-MAML2라는 융합 단백질이 생성되고, 이 단백질은 cAMP를 통해 신호전달과정을 촉진하는데, 이 때 cAMP는 타액선 세포에서 LOX의 발현을 촉진할 수 있을 것으로 보인다. LOX가 cAMP를 매개로 점액표피양암종의 발암기전에 기여할 가능성이 있으므로, 이에 대한 분자생물학적인 후속연구가 필요하다.

다음으로는 다른 암종에서 밝혀진 바와 같이 LOX가 저산소 환경에서 암세포의 증식을 촉진할 가능성을 고려해볼 수 있다. 암세포가 1cm<sup>3</sup> 이상으로 성장하면 혈류공급이 원활하지 못해서 저산소 환경에 직면하게 된다.<sup>[28]</sup> 저산소 환경에 놓이면 HIF가 활성화되어 하위 유전자 발현을 촉진한다. LOX는 HIF1  $\alpha$  라는 전사인자에 의해서 발현이 촉진되어 암세포의 증식을 촉진하여, 유방암과 HNC에서 저산소증에 의해 유도되는 전이과정에 필수적인 역할을 수행한다.<sup>[31]</sup> 흥미롭게도, 사람의 대장암 세포주에서 LOX를 유도하였더니 PI3-kinase-Akt 신호전달체계가 활성화되면서 HIF1  $\alpha$ 의 발현이 촉진되었다.<sup>[20]</sup> 즉, LOX와 HIF1  $\alpha$  사이의 조절 회로는 종양 세포가 저산소증에 적응하고 증식하는데 기여한다. 또한 저산소 환경에서는 HIF1  $\alpha$ 가 VEGF-A(vascular endothelial growth factor-A)의 발현을 유도하여 신생혈관형성을 촉진한다. LOXL2는 제브라피쉬(zebrafish)에서 혈관내피세포 주변의 ECM에 축적되어, 혈관내피세포의 기저막에 IV형 교원섬유를 합성하여 신생혈관형성을 조절하는 것으로 밝혀졌다.<sup>[32]</sup> 점액표피양암종에서도 저산소증에 의해 LOX가 발현되어서 암세포의 증식을 촉진하고, 신생혈관생성을 촉진하여 암세포의 침습과 전이에 기여할 것이라고 예측해 볼 수 있다. 그

러나 타액선의 점액표피양암종이 느리게 성장하는 종양이며 조직학적으로 허혈성 변화가 자주 관찰되지 않는다는 점을 고려할 때, LOX가 이러한 역할을 할 가능성은 높지 않은 것으로 판단된다.

마지막으로 LOX가 ECM 재조립(remodeling)에 관여함으로써 점액표피양암종의 발생과 성장에 기여할 가능성이 있다. 종양은 dense fibrous tissue의 성장과 섬유아세포(fibroblast)의 축적으로 인해, 과도하고 무질서한(disordered) ECM 형성을 촉진하는 desmoplasia라는 현상을 일으킨다.<sup>[28]</sup> LOX는 ECM을 변화시키는 효소 중에 하나로서, 교원섬유와 탄성섬유에 공유결합적인 교차결합을 형성하도록 촉매 한다. 비침습적인 유방암 세포에서 LOXL2가 발현되자, 종양의 섬유화와 종양의 침습이 동시에 촉진되었다는 연구결과가 있다.<sup>[33]</sup> 이는 종양의 섬유화와 침습 사이에 긴밀한 연관관계가 있는 것을 시사한다. 고밀도의 교원섬유로 구성된 ECM 미세 환경은 암세포 주변으로 기계적인 힘을 발생시키고, 암세포가 integrin을 통해 이러한 미세 환경의 변화를 감지하게 되면, FAK와 Src kinase 그리고 세포 골격의 재배열이 일어나면서 암세포의 침습과 전이가 촉진된다.<sup>[28]</sup> 실제로 유방(breast) 점액표피양암종에서 ECM의 경직도(rigidity)가 증가하면 암세포의 증식이 촉진되며, TGF- $\beta$ 나 LOX의 작용을 억제하면 이러한 효과가 다시 사라진다는 연구결과가 있다.<sup>[34]</sup> 타액선 점액표피양암종에서도 LOX가 ECM의 경직도를 증가시켜 암세포의 증식과 침습을 촉진한다고 예측해 볼 수 있다.

지금까지 설명한 3가지의 가설을 검증하고, 타액선 점액표피양암종에서 LOX가 발암기전에 어떠한 역할을 수행하는지 알아보기 위해서는 추가적인 분자생물학적인 후속연구가 필요할 것이다.

이번 연구에서 Kaplan-Meier 방법으로 생존곡선을 분석한 결과 고염색군의 생존율이 저염색군보다 낮게 나타났다. 이는 LOX 발현정도가 높

을수록 암의 예후가 나빠진다는 기존의 연구와 부합한다. HNC와 결직장 선암종(colorectal adenocarcinoma), 유방암, 폐암에서 LOX 발현이 높게 나타나면 원격장기 전이가 많이 일어나고, 전반적인 생존이 불량해진다.<sup>[35]</sup> LOX는 침습적인 basal breast cancer에서는 높게 발현되었으나, 비침습적인 ductal breast cancer에서는 높게 발현되지 않았다.<sup>[30]</sup> 또한, 166명의 폐 선암종(lung adenocarcinoma) 환자의 코호트 연구 결과, LOX의 염색 정도와 암종의 침습정도 사이에 유의한 상관관계가 밝혀졌다.<sup>[35]</sup>

그러나 본 연구에서 확보한 사망자 샘플은 단 2명으로 매우 적기 때문에 이 결과가 정말로 통계적으로 유의한 것인지 불확실하다. 그러므로 이러한 부분을 보완하여 LOX와 점액표피양암종 환자의 생존율 사이의 상관관계를 분석하는 후속연구가 필요할 것으로 보인다.

## V. 결 론

LOX는 타액선 양성종양인 다형성선종보다 타액선 악성종양인 점액표피양암종에서 더 높게 발현되었다. 이는 LOX가 타액선 악성종양을 감별하는데 진단학적 가치가 있으며, 점액표피양암종의 발암기전에 기여할 수 있다는 것을 시사한다. 그러나 LOX의 발현도는 점액표피양암종의 임상병리학적 양상에는 거의 영향을 미치지 않았다. 대신에 LOX 발현도가 높을 때, 점액표피양암종 환자의 생존율이 감소하였다. LOX가 점액표피양암종의 예후에 영향을 미치는지 통계학적으로 더 유의한 결과를 얻기 위해서는 후속연구가 필요할 것으로 보인다.

## VI. 참고 문헌

- [1] Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015; 24(3): 379–96.
- [2] Le QT, Harris J, Magliocco AM, et al. Validation of lysyl oxidase as a prognostic marker for metastasis and survival in head and neck squamous cell carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group trial 90-03. *J Clin Oncol*. 2009; 27(26): 4281–6.
- [3] Parkin DM, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer*. 1988; 41(2): 184–97.
- [4] Lawal AO, Adisa AO, Kolude B, et al. Malignant salivary gland tumours of the head and neck region: a single institutions review. *Pan Afr Med J*. 2015; 20: 121.
- [5] Namboodiripad PC. A review: Immunological markers for malignant salivary gland tumors. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2014; 4(2): 127–34.
- [6] Neville BW. *Oral and maxillofacial pathology*, 4th ed. St.



Louis, Mo. : Saunders, 2015, 454–6

[7] Nishioka T, Eustace A, West C. Lysyl oxidase: from basic science to future cancer treatment. *Cell Struct Funct* 2012; 37: 75–80.

[8] Albinger–Hegyí A, Stoeckli SJ, Schmid S, et al. Lysyl oxidase expression is an independent marker of prognosis and a predictor of lymph node metastasis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC). *Int J Cancer*. 2010; 11: 2653–62.

[9] Barker HE, Chang J, Cox TR, et al. LOXL2–mediated matrix remodeling in metastasis and mammary gland involution. *Cancer Res*. 2011; 71(5): 1561–72.

[10] Pez F, Dayan F, Durivault J, et al. The HIF–1–Inducible Lysyl Oxidase Activates HIF–1 via the Akt Pathway in a Positive Regulation Loop and Synergizes with HIF–1 in Promoting Tumor Cell Growth. *Cancer Res*. 2011; 71: 1647–1657.

[11] Barker HE, Chang J, Cox TR, et al. LOXL2–mediated matrix remodeling in metastasis and mammary gland involution. *Cancer Res*. 2011; 71(5): 1561–72.

[12] Elloul S, Vaksman O, Stavnes HT, et al. Mesenchymal-to-epithelial transition determinants as characteristics of ovarian carcinoma effusions. *Clin Exp Metastasis*. 2010; 27(3): 161-72.

[13] Lucer HA, Kagan HM. Lysyl oxidase : an oxidative enzyme and effector of cell function. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63: 2304-16

[14] Pischon N, Maki J.M, Weissaupt P, et al. Lysyl oxidase(lox) gene deficiency affects osteoblastic phenotype. *Calcif Tissue Int*. 2009; 85: 119-126

[15] OberHuber H, Seliger B, Schafer R. Patial restoration of pre-transformation levels of lysyl oxidase and trascin m RNAs in phenotypic ras revertants. *Mol Carcinog*. 1995; 12: 198-204

[16] Hajnal A, Klemenz R, Schafer R. Suppression of ras-mediated transformation. Differential expression of genes encoding extracellular matrixproteins in mormal, transformed and revertant cells. *Adv Enzyme Regul*. 1993; 33: 267-80

[17] Rost T, Pyritz V, Rathcke IO, et al. Reduction of LOX- and LOXL2-mRNA expression in head and neck squamous cell carcinomas. *Anticancer Res*. 2003; 23: 1565-73

[18] Woznick AR, Braddock AL, Dulai M, et al. Lysyl oxidase expression in bronchogenic carcinoma. *Am J Surg.* 2005; 189(3): 297–301.

[19] Kirschmann DA, Seftor EA, Fong SF et al. A molecular role for lysyl oxidase in breast cancer invasion. *Cancer Res.* 2002; 62: 4478–83.

[20] Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, et al. Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. *Nature.* 2006; 440: 1222–6.

[21] Postovit LM, Abbott, DE, Payne SL et al. Hypoxia/reoxygenation: a dynamic regulator of lysyl oxidase-facilitated breast cancer migration. *J Cell Biochem.* 2008; 103: 1369–1378.

[22] Schietke R, Warnecke C, Wacker I, et al. The lysyl oxidases LOX and LOXL2 are necessary and sufficient to repress E-cadherin in hypoxia: insights into cellular transformation processes mediated by HIF-1. *J. Biol Chem.* 2010; 285: 6658–6669.

[23] Elloul S, Vaksman O, Stavnes HT, et al. Mesenchymal-to-epithelial transition determinants as

characteristics of ovarian carcinoma effusions. *Clin Exp Metastasis*. 2010; 27(3): 161–72.

[24] Wilgus ML, Borczuk AC, Stoopler M, et al. Lysyl oxidase: a lung adenocarcinoma biomarker of invasion and survival. *Cancer*. 2011; 117(10): 2186–91.

[25] Gurrugh T, Weise JB, Holtmeier C, et al. Selective upregulation and amplification of the lysyl oxidase like-4 (LOXL4) gene in head and neck squamous cell carcinoma. *J Pathol*. 2007; 212(1): 74–82.

[26] Chandana SR, Conley BA. Salivary gland cancers: current treatments, molecular characteristics and new therapies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8(4): 645–52

[27] Adams A, Warner K, Nair JE. Salivary gland cancers: current treatments, molecular characteristics and new therapies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8(4): 645–52.

[28] O'Neill ID. t(11;19) translocation and CRTC1–MAML2 fusion oncogene in mucoepidermoid carcinoma. *Oral Oncol*. 2009; 45(1): 2–9.

[29] Coxon A, Rozenblum E, Park YS, et al. Mect1–Maml2

fusion oncogene linked to the aberrant activation of cyclic AMP/CREB regulated genes. *Cancer Res.* 2005; 65(16): 7137–44.

[30] Ravid K, Smith–Mungo LI, Zhao Z, et al. Upregulation of lysyl oxidase in vascular smooth muscle cells by cAMP: role for adenosine receptor activation. *J Cell Biochem.* 1999; 75(1): 177–85.

[31] Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, et al. Lysyl oxidase is essential for hypoxia–induced metastasis. *Nature.* 2006; 440(7088): 1222–6.

[32] Bignon M, Pichol–Thievend C, Hardouin J, et al. Lysyl oxidase–like protein–2 regulates sprouting angiogenesis and type IV collagen assembly in the endothelial basement membrane. *Blood.* 2011; 118(14): 3979–89.

[33] Akiri G, Sabo E, Dafni H, et al. Lysyl oxidase–related protein–1 promotes tumor fibrosis and tumor progression in vivo. *Cancer Res.* 2003; 63(7): 1657–66.

[34] Maylor MA, Amin JD, Kirschmann DA, et al. Lysyl oxidase contributes to mechanotransduction–mediated regulation of transforming growth factor– $\beta$  signaling in breast cancer cells. *Neoplasia.* 2011; 13(5): 406–18.

[35] Xiao Q, Ge G. Lysyl oxidase, extracellular matrix remodeling and cancer metastasis. *Cancer Microenviron.* 2012; 5(3): 261–73

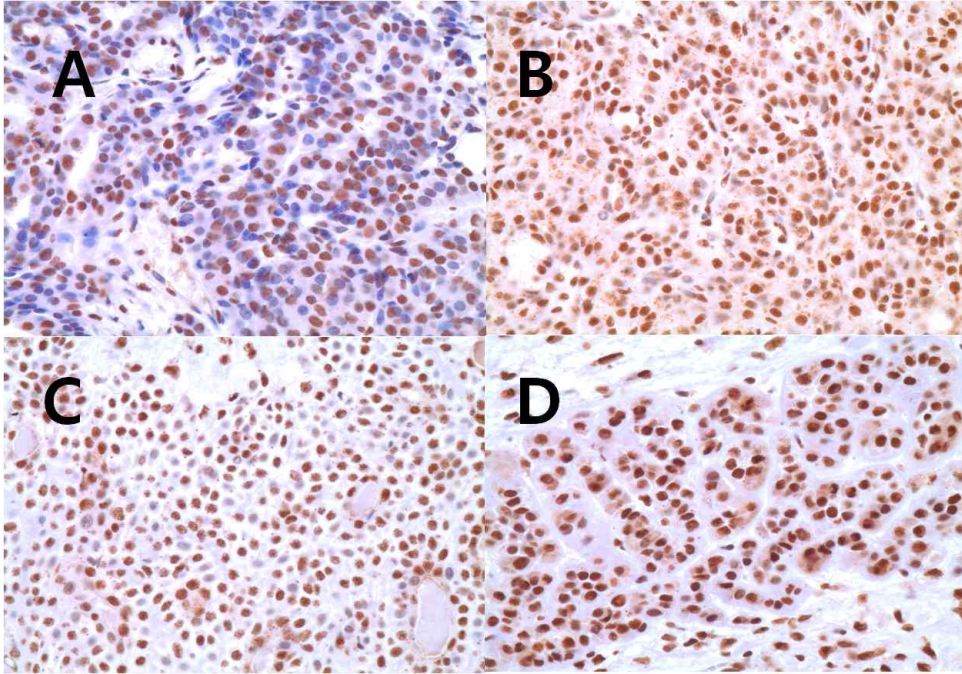


그림 1. LOX의 발현을 보여주는 면역조직화학 염색 사진

점액표피양암종에서 LOX가 약하게 염색된 증례(1A,  $\times 400$ )와 LOX가 강하게 염색된 증례(1B,  $\times 400$ ), 그리고 다형성선종에서 LOX가 약하게 염색된 증례(1C,  $\times 400$ )와 LOX가 강하게 염색된 증례(1D,  $\times 400$ )를 보여주고 있다.

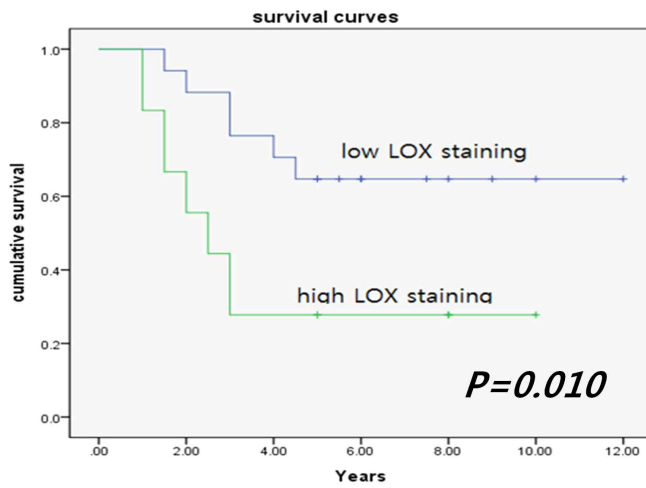


그림 2. Kaplan-Meier method를 통해 작성한 생존곡선

IRS가 8점 미만(0-7점)이면 저염색군(low staining group)으로 분류하였고, 8점 이상(8-15점)이면 고염색군(high staining group)으로 분류하였다. 각각의 집단에 대해 Kaplan-Meier method로 생존 곡선을 작성하였으며, log-rank test로 이를 분석한 결과 P 값은 0.010으로 나타났다.



표 1. 35명의 타액선 점액표피양암종 환자들에 대한 임상병리학적 지표 분석 결과

성별	남성	14명 (40%)
	여성	21명 (60%)
연령	범위	11-79세
	평균(표준편차)	42세 (19세)
국소 림프절 전이		5명 (14.3%)
원격 장기로의 전이		0명
재발		1명 (2.9%)
종양 크기	범위	0.1-7.0cm
	평균(표준편차)	2.9cm (1.9cm)
임상적 TNM stage	stage I	14명 (40%)
	stage II	8명 (22.9%)
	stage III	4명 (11.4%)
	stage IV	9명 (25.7%)
조직병리학적 등급	저등급	24명 (68.6%)
	중등급	7명 (20%)
	분류불가	4명 (11.4%)

표 2. 점액표피양암종과 다형성선종 사이의 LOX 발현도 차이를 검정하기 위한 t-test 결과

	증례수	IRS 평균 ± 표준편차	P 값
점액표피양암종	35	6 ± 4	0.000
다형성선종	36	2 ± 1	

표 3. 성별에 따라 점액표피양암종에서 LOX 발현도에 차이가 있는지  
검정하기 위한 t-test 결과

	증례수	IRS 평균± 표준편차	P 값
남성	14	4±3	0.019
여성	21	8±4	

표 4. LOX 발현도와 임상병리학적 지표들 사이의 선형회귀분석 결과

임상병리학적 지표	P 값
연령	0.214
종양 크기	0.910
임상적 TNM stage	0.294
조직병리학적 등급	0.816

참고자료. 환자군의 임상병리학적 정보-1

번호 *	성별 §	연령 (세)	림프절 전이†	원격장 기로의 전이†	재발		종양 크기 (cm)	임상적 TNM stage
					재발 여부†	재발 기간		
1	F	26	N	N	Y	3년	1.0	stage I
2	F	24	N	N	N		2.0	stage II
3	M	44	N	N	N		2.2	stage I
4	M	43	Y	N	N		2.2	stage III
5	M	64	N	N	N		4.5	stage VI
6	M	20	N	N	N		3.2	stage II
7	M	50	N	N	N		4.0	stage II
8	M	25	N	N	N		7.0	stage IV
9	F	21	N	N	N		1.2	stage I
10	F	70	Y	N	N		0.6	stage III
11	F	60	N	N	N		1.0	stage I
12	F	23	N	N	N		5.5	stage II
13	M	69	N	N	N		0.7	stage I
14	M	35	N	N	N		3.7	stage IV
15	M	48	N	N	N		5.5	stage IV
16	M	21	N	N	N		2.0	stage I
17	F	51	N	N	N		4.0	stage II
18	M	36	Y	N	N		3.5	stage IV
19	F	37	Y	N	N		2.0	stage III
20	M	67	N	N	N		1.5	stage I
21	F	79	N	N	N		2.3	stage I
22	M	33	N	N	N		6.0	stage IV
23	F	45	N	N	N		4.0	stage II
24	F	27	N	N	N		0.1	stage I
25	M	34	N	N	N		4.0	stage IV
26	F	46	N	N	N		1.0	stage I
27	F	18	N	N	N		5.9	stage IV
28	F	15	N	N	N		1.5	stage I
29	F	67	N	N	N		4.4	stage III
30	F	69	N	N	N		1.4	stage I
31	F	28	N	N	N		2.5	stage II
32	F	77	N	N	N		3.5	stage II
33	F	11	N	N	N		6.3	stage IV
34	F	53	N	N	N		1.4	stage I

35 F 53 N N N 0.7 stage I

\*환자들에게 임의로 부여한 번호를 나타냄

§ 생물학적 성별을 나타냄. M: male(남성), F : female(여성)

†N : No(발생하지 않음), Y: Yes(발생함)

참고자료. 환자군의 임상병리학적 정보-2

번 호	조직병리학적 등급	면역조직화학적 염색			생존여 부 <sup>†</sup>	생존분석	
		PP* SI <sup>§</sup>	IRS <sup>†</sup>	사망 원인		생존기간	
1	intermediate	4	1	4	생존		12년6개월
2	intermediate	4	1	4	생존		10년4개월
3	low	4	2	8	생존		10년3개월
4	low	3	1	3	생존		9년8개월
5	unspecified	4	2	8	사망	신생물	5년5개월
6	low	4	2	8	생존		8년8개월
7	low	5	2	10	생존		8년7개월
8	low	3	1	3	생존		8년3개월
9	low	2	1	2	생존		7년10개월
10	low	4	2	8	사망	신생물	3년3개월
11	low	5	3	15	생존		2년10개월
12	low	4	2	8	생존		6년5개월
13	intermediate	0	0	0	생존		5년11개월
14	low	3	1	3	생존		6년1개월
15	unspecified	2	1	2	사망	노환	5년
16	intermediate	4	1	4	생존		5년4개월
17	low	4	3	12	생존		5년2개월
18	low	4	1	4	생존		5년
19	low	2	1	2	생존		4년11개월
20	low	2	1	2	생존		4년2개월
21	intermediate	4	3	12	생존		2년3개월
22	low	3	3	9	생존		3년9개월
23	low	2	1	2	생존		3년9개월
24	low	2	4	8	생존		3년3개월
25	low	2	1	2	생존		3년3개월

26	unspecified	5	1	5	생존	2년9개월
27	low	5	2	10	생존	2년7개월
28	low	5	2	10	생존	1년4개월
29	low	4	2	8	생존	1년6개월
30	low	4	2	8	생존	1년8개월
31	low	5	1	5	생존	1년7개월
32	intermediate	5	2	10	생존	1년4개월
33	low	4	2	8	생존	1년3개월
34	unspecified	4	3	12	생존	2년11개월
35	intermediate	4	2	8	생존	1년6개월

\* PP(percentage of positive cells)

§ SI(staining intensity)

‡ IRS(immunoreactivity score)

† 2013년 12월 31일까지 환자들의 생존여부를 조사함

Abstract

The Correlation Between LOX  
Expression and the Prognosis of  
Mucoepidermoid carcinoma of  
the Salivary gland

(directed by Professor Sam-Pyo Hong, D.D.S.,  
Ph.D.)

Kang Minji  
School of Dentistry  
The Graduate School  
Seoul National University

*Objectives.* This study was performed to demonstrate whether the LOX is upregulated in the mucoepidermoid carcinoma(MEC), the most common salivary gland malignancy. Also, the correlation between LOX expression and various clinicopathologic parameters of MEC was investigated.

**Methods and Materials.** 35 cases of mucoepidermoid carcinoma as an experimental group and 36 cases of pleomorphic adenoma as a control group were selected. Clinical parameters, such as age, gender, tumor size, lymph node metastasis, distant metastasis, clinical TNM stage, and recurrence, were investigated by retrieving the patient medical records. LOX immunohistochemical staining was performed and scored by 2 readers. The relationships between LOX immunohistochemical expression and the clinical parameters were analyzed through *t*-tests and linear regression. Survival of the patients by Dec. 31<sup>st</sup>, 2013 was also surveyed. Then, survival curve was calculated using the Kaplan–Meier method and analyzed by the log–rank test. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

**Results.** There were 14 males and 21 females, and average age of 42 years. Regional lymph node metastasis occurred in 5 patients, whereas distant metastasis did not in any cases. Recurrence occurred in only one patient. 24 patients were histologically classified as low grade, 7 patients as intermediate grade, and 4 patients were unspecified. On immunohistochemistry, the LOX protein expression was significantly higher in MEC samples than in the control samples (*t*-test, *P*=0.00). However, the degree of LOX staining

was not found to be associated with patients' age (*linear regression, P=0.214*), tumor size (*linear regression, P=0.910*), clinical TNM stage (*linear regression, P=0.294*) or histopathologic degree (*linear regression, P=0.816*). Interestingly, there were significant correlation between the degree of LOX staining and the survival period. Survival curve in high LOX staining group was found to be significantly different from survival curve in low one (*Log rank, P=0.010*).

**Conclusion.** There was significant difference in LOX protein expression between MEC samples and control, suggesting its diagnostic value. Generally, it is thought that LOX does rarely affect the clinicopathologic behaviors of mucoepidermoid carcinoma in salivary glands. However, LOX protein expression was significantly correlated with patient survival period. There was possibility that LOX might affect the prognosis of MEC and can be used as a prognostic marker.

-----  
**key words** : salivary mucoepidermoid carcinoma, lysyl oxidase(LOX), immunohistochemistry, clinicohistopathologic parameters, survival analysis, prognosis

**student number** : 2011-22409