

상피성 난소 암종의 CD44 발현

포천중문의대 분당차병원 해부병리과, ¹아주의대, ²연세의대 병리학교실

권계원 · 안희정 · 최윤정 · 주희재¹ · 조남훈²

Expression of CD44 in Epithelial Ovarian Tumors

Kye Weon Kwon, Hee Jeong Ahn, Yoon Jeong Choi,
Hee Jae Joo¹, and Nam Hoon Cho²

Department of Pathology, Pocheon University of Pundang CHA Hospital, Sungnam 463-070, Korea

¹Adju University, ²Yonsei University College of Medicine

CD44 is a hyaluronic acid receptor that exists as a standard 90-kd form (CD44H) as well as several CD44 variants isoforms are produced through alternative splicing. Alternatively spliced variants of the CD44 molecule have been found to be associated with invasive and metastatic potential of cancer cells and poor prognosis in several types of carcinoma. The purpose of the present study is to define the expression of CD44H and CD44v6 in ovarian tumors and to investigate whether the expression of these molecules is associated with adverse prognosis. We evaluated the expression of CD44 isoforms in 58 ovarian tumors by means of immunohistochemistry, and correlated between CD44 expression and the histologic types, tumor grade, peritoneal implants, pseudomyxoma peritonei and FIGO stage. While the CD44H was commonly expressed in ovarian tumors, the CD44v6 was expressed in a minor proportion of serous tumors in comparison with frequent expression of v6 isoform in mucinous tumors. The CD44H expression was significantly higher in stage I/II than in stage III. However, there was no correlation between the expression of CD44 and the presence of peritoneal implants or pseudomyxoma peritonei. These results suggest that CD44H could play an important role in the adhesive function in the lower stage of the ovarian tumor and reduced expression in the higher stage might be related to the metastasis and widespread invasion of ovarian carcinoma cells. (Korean J Pathol 1998; 32: 596~602)

Key Words: CD44, Ovary, Epithelial tumor, Immunohistochemistry

서 론

상피세포 기원의 난소종양은 골반의 중피 (mesothelium)를 따라 미만성으로 침윤하는 특성을 지니며 복강, 대망 혹은 장막층에 침윤하여 장폐색을 유발하기도 하는 종양으로 알려져 있다.¹ 이들 종양세포들이 장간막을 따라 침윤하는 특성에는 장간막과 유착하는 특정한 부착분자 (adhesion molecule)의 역할이 있을 것으로 기대되지만, 실제 난소종양에서 최근까지 밝혀진 여러

종류의 adhesion molecule들에 대해서는 거의 연구된 바가 없어 이들 부착분자가 어떤 기능으로 이러한 침윤을 일으키는 지는 아직 잘 모르는 실정이다. 부착분자는 크게 integrin, selectin, proteoglycan의 3종류로 나눌 수 있다.² Integrin은 다양한 α -chain과 공통의 β -chain의 heterodimer결합을 하는데 fibronectin같은 세포외 기질단백에 세포를 부착시키는 역할을 중개한다.³ Selectin은 하나의 사슬로 이루어져 있으며 세포외부에 lectin을 부착시키는 domain을 함유하고, 세포막에 부착된 단백질로 탄수화물의 배위자 (ligand)를 세포가 인식하게 하는 부착분자이다.⁴ 이는 주로 조혈세포나 혈관의 내피세포에 존재하며 백혈구에 존재하는 L-selectin, 혈소판에 존재하는 P-selectin, 내피세포에 존재하는 E-selectin이 있는데 특히 염증이 생겼을 때 세포의 이동에

접 수: 1997년 12월 30일, 게재승인: 1998년 6월 30일
주 소: 경기도 성남시 분당구 야탑동 351, 우편번호 463-070
분당차병원 해부병리과, 권계원
ISSN : 0379-1149

중요한 역할을 한다. Proteoglycan에는 syndecan과 CD44가 있으며 이들의 일차적 기능은 세포가 세포외 기질을 인식하는 데 있다. Syndecan은 유선의 상피세포같은 상피계통 세포에 존재하며 collagen이나 fibronectin같은 세포외 기질에 유착하는 기능을 가지고 있다.⁵ CD44 proteoglycan은 상피세포뿐 아니라 조혈세포에도 존재하는 가장 광범위하게 분포되어 있는 부착분자로 그 기능 또한 매우 다양하다. 임파구에 존재하는 CD44는 임파구가 임파선의 내피세포를 인식하게 해주는 중개 역할을 하는 임파구 회귀 수용체기능을 한다.⁶⁻⁷ 임파구에 존재하는 형태는 85~90 kd와 180 kd의 2종류가 있는데 180 kd는 90 kd의 중심부에 chondroitin sulfate가 부착되어 생긴 부산물로 보며 이를 CD44H (hematopoietic)로 명명하고 CD44 표준형으로 생각한다.⁸ 이들이 공통적으로 인식하는 세포외 기질은 hyaluronate이다. 이들 표준형은 임파구에 가장 많으나 간세포, 신장의 관세포 (tubular epithelial cell), 심근세포, 고환을 제외한 모든 상피세포에도 존재하며 동일한 기능을 담당할 것으로 생각되고 있다.⁹ CD44는 11염색체의 단완에 존재하는 단 하나의 유전자인데 20개의 exon으로 구성되어 있다. 현재까지 18개의 CD44 전사체가 기술되어 있는데 이러한 이형성은 10종류의 다양한 mRNA가 5번과 15번 사이에 삽입되어 생성 [exon 6 (v1)에서 exon 14(v10)]되기 때문으로 설명한다.¹¹ 표준형이 어떤 splicing 이형성도 존재하지 않는 가장 소량의 CD44인 반면 다양한 유형의 splicing 이형성들은 약 110~230 kd로 커지며 이들의 주 기능은 정상 임파구의 활성화에 관여하는 것으로 이들을 변이형으로 명명한다. 이들 CD44 isoforms들은 전이된 세포 배양에서뿐 아니라 대장암, 유방암, 악성림프종등의 조직내에서도 높은 mRNA의 발현이 관찰되어 이러한 이형 CD44는 암의 전이와 침윤에 관여하는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁶ 그러나 이러한 가설이 모든 암종에서도 동일한 결과를 보이는 것은 아니며 더욱이 난소암의 CD44발현에 관한 연구는 매우 드문 실정이다. 지금까지 알려진 이들 연구는 CD44H형이 장간막에 유착된 암세포에서는 발현율이 높은 반면 장간막에서 탈락되어 복수에 삼출된 세포는 발현율이 현저히 낮다는 보고와¹⁷ 31예의 난소암에서 CD44를 RT-PCR한 결과 표준형과 v9이 많이 관찰되는 반면 면역염색상 v5와 v6가 적게 표현되며 어느 유형도 병기를 포함한 예후인자와는 관련이 없다는 보고가¹⁸⁻¹⁹ 있을 뿐이다. 이에 저자들은 난소암의 조직학적 유형과 등급, 병기, 그리고 경계영역이상의 암종에서 장간막의 침윤과 복막 가점액종 (pseudomyxoma peritonei)의 유무에 따른 CD44표준형과 v6의 이형성의 발현유무와의 연관성을 살펴보고자 하였다.

재료 및 연구방법

1. 연구대상

1995년 1월부터 1997년 6월까지 2년 6개월간 차병원

에서 난소적출술로 얻어진 원발성 난소종양중 장액성 및 점액성 종양 51예와 아주대와 영동세브란스 병원에서 적출한 대장암중 난소로 전이된 난소암종 7예를 대상으로 종양의 조직학적 유형, 등급, FIGO 병기 및 복막 착상 (peritoneal implant)과 복막 가점액종 (pseudomyxoma peritonei)의 유무를 조사하고 3인의 병리의사가 재검색하여 그 중 가장 특징적인 표본을 선택하여 CD44에 대한 면역조직화학적 검사를 시행하였다.

2. 면역조직 화학검색

CD44 표준형은 단일 클론 항체인 CD44H (R&D, UK, 1:1000)를 이형검출은 단일클론 항체인 CD44 v6 (R&D, UK, 1:1000)를 선택하였다. 파라핀 포매조직을 5 μm 두께로 잘라 파라핀을 제거한 후 3단계의 알코올로 함수시킨다. 5분 수세 후 3% 과산화수소수로 10분간 접촉시켜 내인성 과산화 효소의 활동을 막고 비특이적인 항체 결합반응을 막기 위해 차단 혈청으로 30분간 전처리하였다. Citric acid buffer에 담근 후 Microwave에 5분간 2회 처리한 후 희석한 일차항체를 상온에서 2시간 반응시키고 희석한 이차항체 (biotinylated sheep anti-mouse IgG antibody; DAKO, Carpinteria, USA, 1:200)에 30분간 반응시킨다. Phosphate buffered saline (PBS) 용액에 수세한 후 streptavidin-horseradish peroxidase complex (Dako)에 약 30분간 반응시키고 다시 PBS용액에 10분간 세척하였다. 발색은 diaminobenzidine (DAB; Vector, USA)으로 10분이내에서 반응시키고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색하고 탈수 후 glycerin으로 봉입하였다.

3. 면역염색의 판정

일차항체인 CD44는 세포막을 따라 염색되는데 10% 이상의 반응을 보이는 경우만을 양성으로 판정하고 10% 미만의 반응은 음성으로 판정하였다. 정상대조군은 조직표본내의 정상 외경부세포의 기저부층을 따라 세포막에 염색되는 경우에 한정하였다.

4. 통계 분석

CD44의 양성판정은 조직병리학적 유형, 등급, 병기 등의 임상적인 변수와의 유의한 관계를 SPSS v 7.5 chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 이용하였으며 p값이 0.05이하인 경우를 통계학적으로 유의하게 판정하였다.

결 과

1. 조직학적 유형

총 58예의 난소종양중 51예가 원발성 종양이었으며 그 중 21예는 조직학적으로 장액성이었고 30예는 점액성 종양이었다. 경계성 악성 종양은 장액성인 경우 11예, 점액성인 경우 13예이었으며 점액성 경계영역 종양

중 배상세포 (goblet cell)가 존재하는 IMBT (intestinal mucinous borderline tumor)가 10예, 자궁경부세포로 이루어진 MMBT (Müllerian mucinous borderline tumor)가 3예이었다. 이들 중 복막 가점액종이 존재하는 경우는 IMBT 10예중 3예로 33.3%에 해당하였다. 악성 종양은 모두 20예로 이 중 점액성은 13예이었다. 장액성 경계영역 종양과 암종 18예중 복막 착상이 관찰된 예는 모두 7예 (38.9%)이었다. 전이성 암종은 7예로 모두 대장에서 전이된 선암종이었다 (Table 1).

Table 1. Summary of cases of ovarian tumor

Type of tumor	No. (%)	PI (%)	PMP (%)
Serous tumor	21 (36.2)		
benign	3	—	—
borderline	11	5 (45.5)	—
malignant	7	2 (28.6)	—
Mucinous tumor	30 (51.7)		
benign	4	—	—
borderline			
müllerian	3	—	—
intestinal	10	—	3 (30)
malignant	13	—	—
Metastatic	7 (12.1)	—	—
Total	58 (100.0)	7 (12.1)	3 (5.2)

PI: peritoneal implant, PMP: pseudomyxoma peritonei

2. 조직학적 유형에 따른 CD44 발현

1) **CD44H:** CD44 표준형은 전체 난소종양중 44예 (75.9%)에서 양성반응을 보였으며 특히 원발성 암종인 경우가 전이성 암종에 비해 높은 빈도로 발현되었으나 통계학적으로 유의하지는 않았다 (p=0.215, Fisher's exact test). 특이한 점은 장액성 경계영역 종양 전예에서 CD44가 발현되었다는 점인데 (Fig. 1A) 이는 양성 종양 모두 음성인 점과 대조적인 결과이었다. 점액성 종

Table 2. CD44 expression by immunohistochemistry in ovarian tumors

Type of tumor	No.	CD44H+ (%)	CD44v6+ (%)
Primary tumor	51	40 (78.4)	26 (51.0)
Serous tumor	21	17 (81.0)	5 (23.8)
benign	3	0 (0.0)	0 (0.0)
borderline	11	11(100.0)	2 (18.2)
malignant	7	6 (85.7)	3 (42.9)
Mucinous tumor	30	23 (76.7)	21 (70.0)
benign	4	2 (50.0)	0 (0.0)
borderline	13	11 (84.6)	11 (84.6)
müllerian	3	3(100.0)	2 (66.7)
intestinal	10	8 (80.0)	9 (90.0)
malignant	13	10 (76.9)	10 (76.9)
Metastatic tumor	7	4 (57.1)	5 (71.4)

Table 3. Correlation between CD44 expression and clinicopathological risk factors in ovarian tumors

Factors	No. (%)	CD44H+	P-value	CD44v6+ (%)	P-value
Type of tumor			0.44		0.003 ^a
Serous	21 (36.2)	17 (81.0)		5 (23.8)	
Mucinous	30 (51.7)	23 (76.7)		21 (70.0)	
Metastatic	7 (12.1)	4 (57.1)		5 (71.4)	
Grade			0.29		0.65
1	9 (45.0)	6 (66.7)		5 (55.6)	
2	6 (30.0)	6(100.0)		4 (66.7)	
3	5 (25.0)	4 (80.0)		4 (80.0)	
Stage			0.04 ^a		0.09
1	30 (68.2)	27 (90.0)		21 (70.0)	
2	7 (15.9)	7(100.0)		2 (28.6)	
3	7 (15.9)	4 (57.1)		3 (42.9)	

^aP-value is less than 0.05.

양은 양성 종양에서도 반수에서 표준형이 발현되었으나 장애성의 경우처럼 경계영역 종양에서는 비교적 높은 발현율을 보여 MMBT 전예에서, IMBT 중에서는 80%의 발현율을 보였다. 전이성 암종은 57.1%의 양성 반응을 보였다 (Table 2). 전이성 점액성 암종과 원발성 점액성 암종과의 CD44표준형 차이는 원발성인 경우가 높았으나 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다 ($p=0.336$, Fisher's exact test).

2) CD44v6: CD44v6의 발현은 원발성 난소종양에서 CD44 표준형에 비해 현저히 낮았는데 (53.4%, $p=0.007$, Fisher's exact test) 이는 장애성 종양에서 CD44v6의 발현이 현저히 낮았기 때문일 것으로 생각된다. 전반적으로 점액성 종양 (70.0%)이 장애성 종양 (23.8%)에 비해 높은 발현율을 보였는데 이는 통계적으로도 의미있는 결과였다 ($p=0.003$, Table 3). 점액성 양성 종양이 전 예에

서 음성을 보인 반면 경계영역 종양 (84.6%)과 (Fig. 2A) 악성 종양 (76.9%)에서는 (Fig. 2B) 상당히 높은 발현을 보였다 (Fig. 2A & B). 장애성 경계영역 종양인 경우에는, 100%발현을 보이던 표준형에 비해, v6이형 발현은 18.2%에 불과하였다 (Fig. 1B). 전이성 암종의 경우는 71.4%의 양성 반응을 보였다. 전이성 암종과 원발성 점액성 암종의 CD44 v6 발현율은 역시 원발성인 경우가 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.594$, Fisher's exact test).

3. 조직학적 등급과 병기에 따른 CD44의 관계

조직학적 등급이 높아질수록, 즉 분화가 나빠질수록 발현이 높아지는 경향을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다. 병기에 있어서 표준형의 CD44는 1 혹은 2 병기에 비해 3 병기가 유의하게 ($p=0.04$) 낮은 발현을 보

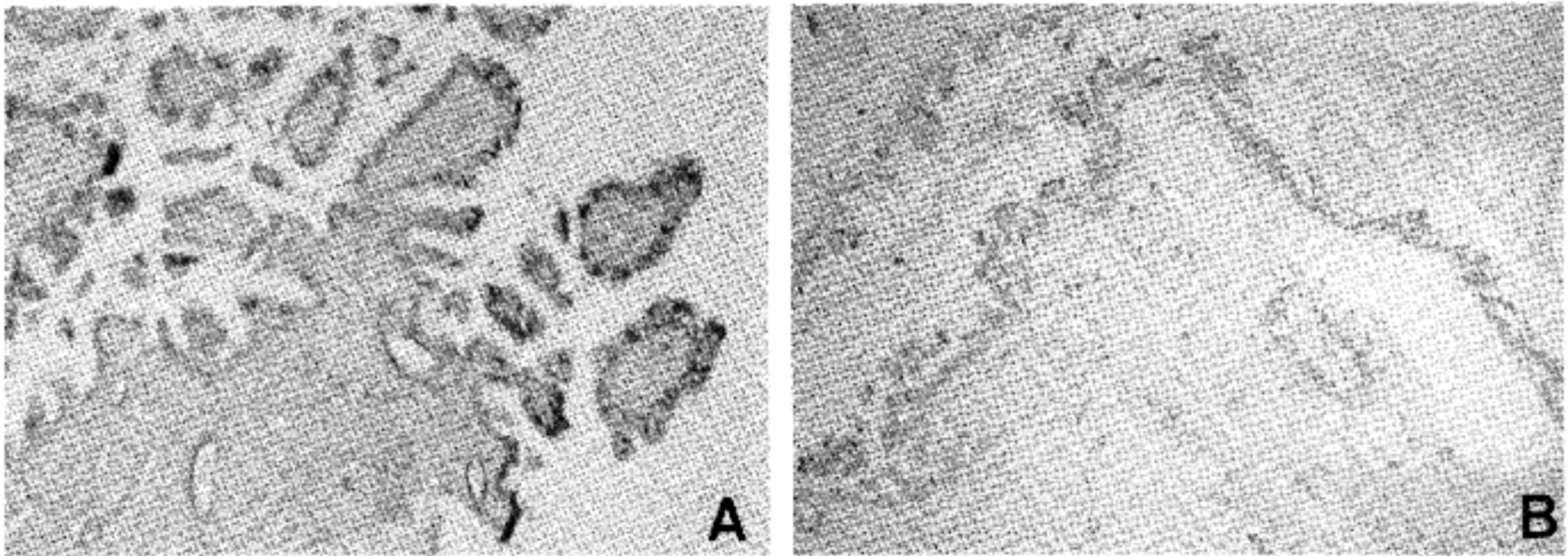


Fig. 1. The expression of CD44 in scrous borderline tumor. A: The tumor cells are diffusely stained with CD44H. B: The tumor cells are not stained with CD44v6.

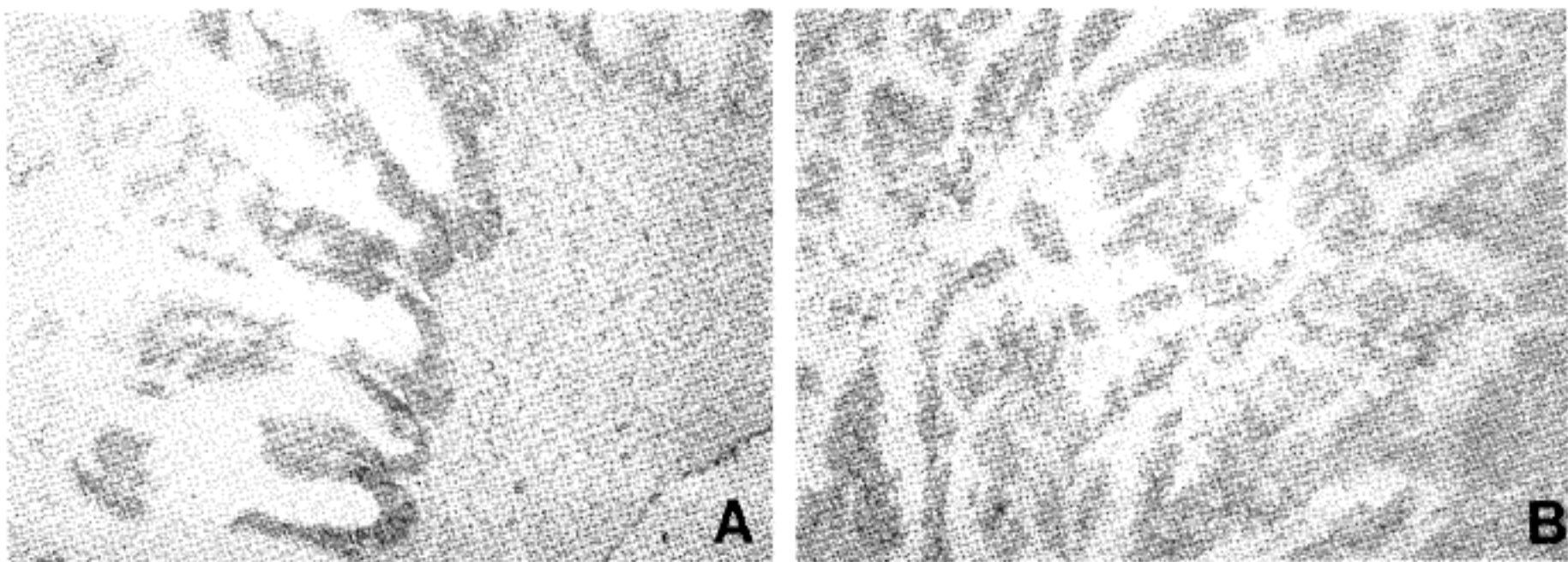


Fig. 2. The expression of CD44v6 in mucinous tumor. A: The tumor cells of mucinous borderline tumor are diffusely stained with CD44v6 along the cell to cell and cell to stromal junction. B: The tumor cells of mucinous adenocarcinomas are diffusely stained with CD44v6.

Table 4. Correlation of CD44 expression with peritoneal implants or pseudomyxoma peritonei

	No.	CD44H+ (%)	P-value	No.	CD44v6+ (%)	P-value
PI			0.611			0.676
-	11	10 (90.9)		13	5 (38.5)	
+	7	7 (100.0)		75	2 (28.6)	
PMP			1.00			1.00
-	10	9 (90.0)		10	9 (90.0)	
+	3	2 (66.7)		3	2 (66.7)	

PI: peritoneal implant, PMP: pseudomyxoma peritonei

였다 (Table 3). 장액성 종양중 복막 착상이 있는 경우는 경계영역 종양중 45.5% (5/11), 암종중 28.6% (2/7)에서 관찰되었으며 (Table 1), CD44 발현과의 연관성은 없었다 (Table 4). 복막 가점액종은 IMBT 3예 (30%)에서 관찰이 되었으며 (Table 1), 역시 CD44 발현과의 연관성은 통계학적으로 의미를 찾을 수 없었다 (Table 4).

고 찰

Hyaluronate와 유착하는 가장 중요한 역할을 하는 유전인자는 CD44H로 90 kd의 동일한 이중구조가 이황화 결합 (disulfide bond)으로 이루어진 180 kd 분자량의 물질이다.¹² 장간막에 결합할 수 있는 모든 CD44 양성의 세포들은 90 kd와 180 kd의 두분자량의 물질들을 표현하며 이들로 인해 종양들은 hyaluronate를 인식한다.⁸⁻⁹ 표준형 CD44의 정상 세포에서의 역할은 임파구가 세정맥에 부착하는 기능과 세포배양에서 정상 B 임파구의 분화, 세포의 이동, 대식세포에서 Cytokine의 방출로 인한 자극의 기능을 담당한다.¹⁸ 이와 달리 종양세포에서의 표준형 CD44는 세포배양 실험결과 종양세포가 세포외기질로 침윤하는 것을 방어하는 중화항체 (neutralizing antibody)로서의 역할을 하며²⁰ CD44 밀도와 악성 흑색종 세포계의 전이와 관련이 있고²¹ 비호지킨 림프종의 경우에는 생존과 관련있다고 보고되고 있다.²² 또한 표준형 CD44가 난소암을 복강내 장간막에 부착하도록 매개하는 기능이 있음이 밝혀지면서^{17,23,24} 표준형 CD44가 난소암의 복강내 침윤에 매우 중요한 기능을 담당하는 것으로 받아들여지고 있다. 본 연구에서는 표준형의 CD44가 난소종양에서 높은 빈도로 발현이 되었으며 조직학적 유형이나 조직학적 등급 및 분화에는 유의한 차이가 없었으나 병기가 낮은 경우가 높은 경우에 비해 유의하게 높은 발현을 보였다. 즉 표준형의 CD44 발현이 낮아지면서 국소적인 장간막과의 유착관계가 소실되면서 원격 침윤이 가능하였을 것으로 볼 수 있다. 그러나 아직까지 문헌상 본 연구결과처럼 면역염색으로 CD44 표준형의 발현과 병기간에 상관관계가 있음을 밝힌 논문은 찾을 수 없었다. 본 연구 결과에 따라

표준형 CD44는 난소종양에서 하나의 병리학적 예후 지표로서 의미있을 것으로 여겨진다. 그러나 병기가 아닌 복막 착상 유무와 복막 가점액종등의 국소적인 공격성들만으로 CD44H의 상관관계를 보았을 때는 통계적 의미를 찾을 수 없었다. 복막 착상이 존재하는 7예 모두 표준형 CD44에 양성반응을 보여 장간막과 유착하는데 필수적인 요소로 여겨지지만 검색한 양이 매우 적고 복막 착상 유무에 따른 두 군간에 표준형 CD44의 발현편차가 적어 통계검정이 안되었다.

CD44 이형군들은 표준형에 비해 그 기능과 의미가 덜 알려져 있으나 구조학적으로도 분자량이 더 크고 다른만큼 기능도 다를 것으로 여겨진다. 즉 세포막 내부에 삽입된 부가적인 exon들로 인해 amino acid 말단부에 위치한 hyaluronate를 부착하는 기능이 영향을 받아 표준형과 달리 그 기능이 약하다는 것이 입증되었다.^{9,11} 특히 10여개의 이형군들 중 v6와 v7은 백서의 췌장암 세포군에서 원격전이를 담당하는 것으로 보고된 바 있으며²⁵ 인체 조직내에서 RT-PCR방법에 의한 연구에서도 유방암, 자궁암, 대장·직장암, 림프종등에서 의미있게 증가되었다는 보고들이 있다.^{13-16,26} 즉 CD44 이형군들은 종양세포에서 생물학적으로 불량한 예후인자로서 기능을 하며 특히 전이에 관여하는 악성화 지표로 받아들여져 오고 있다. 그러나 CD44 이형군들이 이들 악성화에 필수적인 조건은 아니며 오히려 종양에서 더욱 감소한다는 보고도 있는데 피부의 편평세포암종은 v6가 매우 감소하며²⁷ 전이된 자궁내막암종에서도 CD44의 이형군뿐 아니라 표준형도 감소한다는 보고가 있다.²⁸ 또한 N-myc유전자가 증폭된 신경모세포종에서도 CD44 발현이 거의 안되는 것으로 알려져있으며²⁹ 악성 흑색종 역시 CD44 이형군들이 발현되지 않는 암종이다.³⁰ 더욱이 암종뿐 아니라 정상세포에서 오히려 CD44 v6같은 이형군이 발현되는 경우도 있어 갑상선, 유방, 자궁경부, 식도, 피부 및 호흡기 상피세포들은 정상적으로도 이에 발현이 된다.³⁰⁻³¹ 이러한 점으로 미루어 CD44 이형군들의 표현은 정상 상태에서도 보편적이며 반드시 종양세포에서 발현이 되는 것은 아니다. 본 연구결과에서도 장액성 난소종양에서 CD44의 이형군들의 발

결론

난소종양에서 표준형 CD44는 v6 변이형에 비해서 의미있게 높은 발현을 보여 표준형 CD44 기능중의 하나인 장간막의 hyaluronate에 부착하는 기능을 그대로 유지할 수 있어 국소적으로 장간막을 따라 침윤하는 특성을 나타내며, 림프선에 전이가 있거나 골반외측의 침윤이 있는 높은 병기는 표준형의 CD44가 의미있게 감소하는 반면 v6 변이형은 점액성 종양에 비해 장액성 종양에서 매우 낮은 빈도를 보여 표준형 CD44 감소가 난소종양의 불량한 예후인자로서 가치가 있을 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Cannistra SA. Why should the clonogenic cell assay be prognostically important in ovarian cancer? *J Clin Oncol* 1991; 9: 368-70.
2. Cooper GM. *The Cell*. 4th ed Washington DC: ASM, 1997; 509-11.
3. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
4. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
5. Saunders S, Jalkanen M, O'Farrell S, Bernfield M. Molecular cloning of syndecan, an integral membrane proteoglycan. *J Cell Biol* 1989; 108: 1547-56.
6. Picker LJ, Nakache M, Butcher EC. Monoclonal antibodies to human lymphocyte homing receptors define a novel class of adhesion molecules on diverse cell types. *J Cell Biol* 1989; 109: 927-37.
7. Goldstein LA, Zhou DFH, Picker LJ, et al. A human lymphocyte homing receptor, the hermes antigen, is related to cartilage proteoglycan core and link proteins. *Cell* 1989; 56: 1063-72.
8. Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, Underhill CB, Seed B. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990; 61: 1303-13.
9. Lesley J, Hyman R, Kincade PW. CD44 and its interaction with extracellular matrix. *Adv Immunol* 1993; 54: 271-333.
10. Koopman G, Griffioen AW, Ponta H, et al. CD44 variants: expression on lymphocytes and in neoplasia. *Res Immunol* 1993; 144: 750-4.
11. Screton GR, Bell MV, Jackson DG, Corneils FB, Gerth U, Bell JI. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 12 alternatively spliced exons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12160-4.
12. Jalkanen S, Bargatez RF, Toyos J, Butcher EC. Lymphocyte recognition of high endothelium: antibodies to distinct

현이 표준형에 비해 유의하게 낮았는데 이러한 점으로 미루어 CD44 v6 역시 장액성 난소종양에서는 표준형에 비해 중요한 역할을 담당하지 않는 것으로 생각된다. 난소종양에서 CD44 이형군, 특히 v6의 표현은 이미 다른 연구에서도 시행된 바 있는데 v9이 63%인 반면 v3는 22%, v4는 15%, v6는 4%에 불과하다고 하였다.^{18,32} 본 연구결과는 표준형에 비해서 매우 낮은 수준이긴 하였어도 다른 연구에 비해 CD44 v6가 높이 발현된 점은 (53.4%) 조사대상의 차이때문으로 해석할 수 있다. 즉 본 연구대상은 장액성과 점액성을 혼합한 대상인 반면 이전 연구 결과는¹⁸ 31예중 24예가 장액성 암종이며 저자들의 본 연구에서 월등히 높은 발현을 보인 점액성 종양은 한 예도 포함되어 있지 않았다. 본 연구에서도 조직학적 유형과 CD44 v6의 발현과는 유의한 차이가 있어 점액성 종양에 비해 장액성 종양은 23.8%로 의미있게 발현이 낮은 것을 알 수 있었고 장액성 종양의 악성도가 진행할수록 v6가 보다 많이 발현되는 경향을 보여 악성도와 연관이 있을 것으로 생각된다. 전이성 암종은 원발성 점액성 암종과 CD44의 표현에 있어 차이점을 발견할 수 없어 전이성 암종을 인식하는데 CD44 v6는 역할을 할 수 없는 것으로 생각하였다. CD44 v6와 전이암과의 상관관계 역시 난소종양에서는 거의 연구된 바 없지만 28예의 난소암을 대상으로 한 연구에서³² v6발현이 원발성인 경우 2예 (7.1%), 전이성 암종인 경우 3예 (10.7%)의 낮은 발현을 보였다는 보고를 찾을 수 있었다. 전이성 암종과 CD44의 관계는 여성 생식계 종양중 자궁경부암에서 시행한 연구에서 전이를 하지 않은 자궁경부암과 림프선 전이를 한 암종과의 비교결과 CD44 v6가 발현된 예가 그렇지 않은 예에 비해 2개 이상의 복강내 림프선에 전이되었다는 결과를 나타내서 의미가 있는것으로 밝혀졌다. 이와 같이 CD44 v6 발현이 불량한 인자라는 보고와 함께 이들은 자궁경부암종의 자궁조직에서 CD44 v6가 73%의 발현율을 보인 반면 암종이 전이된 임파절에서는 53%의 발현율을 보였다고 보고하였다.³³ 즉 이 결과에 의하면 전이한 암종에서의 변이형의 발현빈도가 일차성 기관의 조직에서의 발현보다 높지 않았다는 보고이다. 이와 같이 전이에 중요한 인자로 알려진 CD44 v6가 경우에 따라서는 전이된 곳에서 그 발현이 반드시 높게 나오지 않을 수도 있다. 대장암은 특히 v6가 전이에 중요한 역할을 담당하는 인자로 알려져 있어 불량한 예후인자로 받아들여지는 암종인 반면¹³ 어떤 연구결과에 의하면 대장암의 전이시 CD44 변이형의 발현이 없다는 보고도 있어¹⁴ 아직은 v6와 전이에 관한 확실한 결론을 내리지는 못하고 있는 실정이다. 본 연구에서는 대장암의 전이성 암종에서 표준형은 57%, v6 변이형은 71% 양성율을 보임으로서 대장암이 난소로 전이하는데 v6가 어느정도는 관여할 것으로 생각된다.

- epitopes of an 85~95 kD glycoprotein antigen differentially inhibit lymphocyte binding to lymph node, mucosal or synovial endothelial cells. *J Cell Biol* 1987; 105: 983-90.
13. Wielanga WJM, Heider K, Offerhaus GJA, et al. Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related to tumor progression. *Cancer Res* 1993; 53: 4754-6.
 14. Gotley DC, Fawcett J, Walsh MD, Reeder JA, Simmons DL, Antalis TM. Alternatively spliced variants of the cell adhesion molecule CD44 and tumor progression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 342-51.
 15. Joensuu H, Klemi PJ, Toikkanen S, Jalkanen S. Glycoprotein CD44 expression and its association with survival in breast carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 867-74.
 16. Koopman G, Heider K, Horst E, et al. Activated human lymphocytes and aggressive non-Hodgkin's lymphomas express a homologue of the rat metastasis-associated variant of CD44. *J Exp Med* 1993; 177: 897-904.
 17. Cannistra SA, Kansas GS, Niloff J, DeFranzo B, Kim Y, Ottensmeier C. Binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium in vitro is partly mediated by CD44H. *Cancer Res* 1993; 53: 3830-8.
 18. Cannistra SA, Abu-Jawdeh G, Nioff J, et al. CD44 variants expression is a common feature of epithelial ovarian cancer: lack of association with standard prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1912-21.
 19. Sliutz G, Tempfer C, Winker S, Kohlberger P, Reinthaller A, Kainz Ch. Immunohistochemical and serological evaluation of CD44 splice variants in human ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995; 72: 1494-7.
 20. Merzak A, Koocheckpour S, Pilkington GJ. CD44 mediates human glioma cell adhesion and invasion in vitro. *Cancer Res* 1994; 54: 3988-92.
 21. Birch M, Mitchell S, Hart IR. Isolation and characterization of human melanoma cell variants expressing high and low levels of CD44. *Cancer Res* 1991; 51: 6660-7.
 22. Jalkanen S, Joensuu H, Soderstrom KO, et al. Lymphocyte homing and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Invest* 1991; 87: 1835-40.
 23. Strobel T, Swanson L, Cannistra SA. In vivo inhibition of CD44 limits intra-abdominal spread of a human ovarian cancer xenograft in nude mice: a novel role for CD44 in the process of peritoneal implantation. *Cancer Res* 1997; 57: 1228-32.
 24. Gardner MJ, Catterall JB, Jones LMH, Turner GA. Human ovarian tumor cells can bind hyaluronic acid via membrane CD44: a possible step in peritonea metastasis. *Clin Exp Metastasis* 1996; 14: 325-34.
 25. Gunthert U, Hoffman M, Ruddy W, et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991; 65: 13-24.
 26. 주명진, 이해경, 이광민, 정동규, 박주홍. 위선암종에서 CD44H와 CD44v6이형의 발현양상. *대한병리학회지* 1997; 4: 326-31.
 27. Salmi M, Gron-Virta K, Sointu P, et al. Regulated expression of exon v6 containing isoform of CD44 in man: Downregulation during malignant transformation of tumors of squamocellular origin. *J Cell Biol* 1993; 122: 431-2.
 28. Fujita N, Yaegashi N, Ide Y, et al. Expression of CD44 in normal human versus tumor endometrial tissues: Possible implication of reduced expression of CD44 in lymphovascular space involvement of cancer cells. *Cancer Res* 1994; 54: 3922-8.
 29. Gross N, Beretta C, Peruisseau G, et al. CD44H expression by human neuroblastoma cells relation to MYCN amplification and lineage differentiation. *Cancer Res* 1994; 54: 4238-42.
 30. Mackay CR, Terpe H, Stauder R, et al. Expression and modulation of CD44 variant isoforms in humans. *J Cell Biol* 1994; 124: 71-82.
 31. Fox SB, Fawcett J, Jackson DG, et al. Normal human tissues in addition to some tumors express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res* 1994; 54: 4539-46.
 32. Speicer P, Wanner C, Breitenacher G, Kohlberger P, Kainz C. CD44 is not involved in the metastatic spread of ovarian cancer in vivo. *Anticancer Res* 1995; 15: 2767-70.
 33. Kainz C, Temper C, Kohlberger P, et al. Immunohistochemical detection of adhesion molecule CD44 splice variants in lymph node metastases of cervical cancer. *Int J Cancer* 1996; 69: 170-3.