

- 총 설 -

흡연과 암

김남득* · 전성실

부산대학교 약학대학 약학과, 부산대학교 암연구소
(1997. 8. 31 접수)

Smoking and Cancer: a Review of the Recent Evidence

Nam Deuk Kim and Seong-Sill Jeon

Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Pusan National University,
Pusan Cancer Research Center, Pusan, 609-735, Korea

ABSTRACT : By far, the largest known preventable cause of cancer is cigarette smoking. The percentage of cancer deaths in Korea due to tobacco is still increasing. Smoking cigarette at an early age has become more common among women. Tobacco consumption is related causally to cancer to the lung, mouth, larynx, esophagus, bladder, kidney, uterine cervix, and pancreas. Recently, several studies demonstrated that there is very strong correlation between cigarette smoking and p53 mutations in lung cancer, head and neck cancer, and bladder cancer. The recent findings of cigarette smoking and cancer, p53 and bcl-2 mutations, adverse effects of smoking on the effects of radiotherapy, and benefits of quitting will be discussed.

Key words: Smoking, Cancer, p53 and bcl-2 Mutations

서 론

현재 인간이 발견하고 애용하는 기호품 중 담배가 단연 으뜸을 차지할 것이다. 인류 문명에서 담배를 애용한 것은 우리의 생각보다는 훨씬 오래 전일 것이지만 마야 문명의 돌판에 의하면 A.D. 600~900년경에도 흡연 습관이 있었다고 한다. 그 후 담배가 인류 문명에 도입된 이후 장구한 세월 동안 인간의 주변에 머물고 있지만 금세기 말에 들어서는 인류 문명에서 사라져야 할 것으로 간주되었다. 이렇게 된 배경에는 담배가 가지는 여러 가지 폐해가 있기 때문이다. 흡연에 의한 건강 폐해는 어제 오늘의 일이 아니라 1700년대 말부터 많은 의사들에 의해 제기 되었으며 특히 1800년대에는 흡연과 건강에 대한 우려의 목소리가 높아지기 시작했다. 그때는 주로 관상동맥질환, 구순암, 비강암 등이 주된 질환으로 여겨졌다.

그러나 근래에 들어서는 가장 문제가 되는 것이 암이며 특히 폐암의 90% 이상이 흡연과 관련되어 있고, 그 외 구강암, 후두암, 식도암, 위암, 췌장암, 자궁경부암, 신장암, 요관암, 방광암, 대장직장암과 관련되어 있다. 그리고 근래 암분자생물

학의 발전으로 흡연과 p53 종양억제유전자 돌연변이와 관련 된다는 보고가 많다. 근래에 미국에서는 담배를 중독성 약물 (addictive drug)이라고 선언했으며 이를 근절하기 위한 여러 가지 방안을 제시하였다. 따라서 본문에서는 흡연의 해악, 암 발생, p53 종양억제유전자 및 bcl-2 유전자 돌연변이 등에 관한 최근의 연구 결과들을 요약하고자 한다.

본 론

흡연과 암 발생

담배 연기에는 몸에 좋지도 않은 해로운 물질이 1천여 종이 나 있다. 담배의 주성분인 니코틴은 순환기 계통의 질병을 야기한다. 미국인의 첫 번째 사망 원인은 순환기 계통 질환인데 니코틴이 여기에 많은 기여를 하고 있다. 그 외 담배에는 타르 성분이 많이 들어 있는데 타르 성분 중 발암물질이 십여 종 있다. 담배 연기 중 기체 상태에는 nitrosamine(예: dimethylnitrosamine), urethane, formaldehyde, vinyl chloride 등 complete carcinogen들이 들어 있다(Garter, 1992). 그리고 입자 형

*To whom comespndence should be addressed.

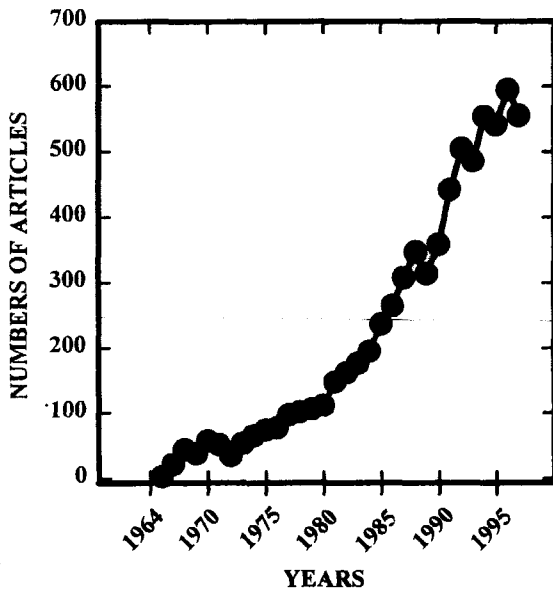


Fig. 1. Numbers of articles about smoking and cancers searched in Medline from 1964-1995.

태로 benzo[a]pyrene, β -naphthylamine, methylchrysen, benzofluoranthene, benzanthracene, 그리고 그 외 십여 종의 방향족 탄화수소화합물들이 존재한다. 그리고 tumor promoter와 cocarcinogen으로 작용하는 pyrene, naphthalene, catechol, phenols, methylindoles, methylcarbazoles, 발암 작용을 가진 원소인 nickel, cadmium, 그리고 방사능 물질인 polonium-210 등도 있다(Cohen *et al.*, 1980). 발암물질로 대표적인 성분은 benzo[a]pyrene인데 이것을 생쥐나 흰쥐의 피부에 바르면 12주만에 암세포가 발생한다. 이러한 사실은 근래에 밝혀진 것이 아니라 지난 1964년 미국의 공중위생장관이었던 Luther Terry의 「흡연과 건강」이란 의회 보고서를 통해 담배가 폐암을 일으키는 원인 물질 중의 하나임이 제시된 이후 수많은 연구 결과들이 이것을 뒷받침하고 있다(DHEW, 1964). 1966년부터 1995년까지 흡연과 암에 관한 연구 논문들의 수를 Medline을 통해 검색한 결과 약 7,800편이 발표되었다(Fig. 1). 이러한 사실은 흡연이 암 발생과 매우 밀접한 관련성이 있음을 시사해 준다. 그리고 그 외 수많은 연구 결과가 흡연과 암의 관련성을 증명해 주고 있다.

현재 흡연에 의한 암 발생 중 그 원인이 명백하게 알려진 암이 바로 폐암이며, 미국의 경우 암으로 인한 사망률의 30%를 차지하고 있으며 1995년 한해 약 400,000명이 죽었다. 그리고 현재 흡연으로 인한 암으로 사망하는 비율은 계속 증가하고 있다(Colditz *et al.*, 1996). 남자 폐암의 90%와 여자의 79%가 흡연과 직접적으로 관련이 있다. 특히 1950년대 이후 여성들의 조기 흡연이 확산되고 있어 장래 여성 폐암이 증가될 것으

로 예측된다. 우리 나라에서도 남성에서는 폐암의 사망률이 위암, 간암에 이어 3위를 차지한다(Kim and Im, 1996).

폐암 외에 흡연과 직접적인 관련이 있는 암으로는 후두암, 구강암, 식도암, 위암, 췌장암, 자궁경부암, 신장암, 요관암, 방광암, 대장직장암 등이며 모든 백혈병의 14%, 새로운 여성 자궁경부암의 30% 경우에 흡연과 관련된 것으로 알려져 있다(Bartecchi *et al.*, 1995). 미국 여성에 많은 유방암, 미국 남성에 많은 전립선암은 흡연과는 무관한 것으로 알려져 있다.

후두암의 경우 후두의 조직이 담배 연기와 직접적으로 노출되어 접촉성 발암 기전에 의해 후두암이 발생한다. 후두암의 발생 위험은 흡연 남성에서 10배 높고 흡연 여성에서는 비흡연자에 비해 8배 높다.

구강암의 경우 남성에서 92%, 여성에서 61%가 흡연과 직접 관련이 있다. 구강암의 가장 많은 조직학적 형태는 상피세포암이며 흡연 남성에서 27배, 흡연 여성에서 6배 위험도가 증가하였다.

식도암의 80%가 흡연에 의해서 생기는 것으로 밝혀져 있으며 일반적으로 흡연자가 비흡연자에 비해 8-10배 높다. 금연 후 식도암의 위험이 급격히 감소하여 15년 후에는 비흡연자 수준으로 감소한다. 식도암의 경우 알코올 섭취가 많은 사람에게 식도암의 위험이 증가하고 흡연과 함께 음주할 경우 25-50% 증가한다.

대장직장암은 미국의 경우 폐암, 전립선암에 이어 세 번째로 높은 암 사망률을 보이는 암이며 대장직장암에 대한 연구는 많이 진행되어 있다. 그러나 흡연은 직접적으로 대장직장암과 접촉이 되지 않기 때문에 그 동안 이에 대한 연구가 미진하였다. 그러나 흡연자들에게서 대장암의 전암병소와 adenomatous polyp 생성과 관련성 된 보고가 많다(Olsen *et al.*, 1993; Heineman *et al.*, 1995; Martínez *et al.*, 1995; Boutron *et al.*, 1995; Giovannucci *et al.*, 1996; Nyrén *et al.*, 1996; Slattery *et al.*, 1997). Giovannucci와 Martínez 등(1996)이 1996년 5월까지 발표된 연구 논문들을 살펴본 결과 대장직장암의 약 20%가 흡연과 관련 있는 것으로 확인되었다. 최근에 미국의 북부 캘리포니아, 유타, 미네소타 지역에서 실시한 역학 조사에 의하면 남녀 모두 하루에 한 갑 이상의 흡연을 할 경우 대장암의 발생 빈도가 50% 증가한다는 것이 밝혀졌다(Slattery *et al.*, 1997).

그리고 자궁경부암과 흡연과의 관련도 있다고 알려졌다(Vincent *et al.*, 1975; Brown *et al.*, 1982; Whidden, 1994; Tokudome, 1997; Whidden, 1997). 일반적으로 자궁경부암은 human papilloma virus에 의해 발생하는데 virus 외에도 흡연이 자궁경부암의 발생에도 기여한다고 한다. 흡연을 통한 발암 물질이 자궁경부로 이동하는데는 3종류의 경로가 있다고

한다. 첫째는 담배 연기를 흡입한 후 혈류를 통해 자궁경부로 가는 경우이다. 둘째는 남성의 정액과 정낭액을 통해서 이동하는 경우이고, 셋째는 남성 흡연자의 손가락 피부에 묻은 발암 물질이 성행위 도중에 남성의 손가락으로부터 여성의 자궁경부로 이동한다고 한다(Vincent *et al.*, 1975; Brown *et al.*, 1982). 이러한 보고는 한국 남성의 흡연률이 매우 높고 또 한국 여성에서 자궁경부암이 가장 많이 발생한다는 사실로 볼 때 매우 중요하다고 생각된다.

그리고 간접 흡연(environmental tobacco smoke)에 의해 폐암 발생이 증가된다고 한다. 미국암학회에서 9만여명의 여성을 대상으로 한 암 예방 연구에서 흡연자 남편을 둔 여성이 비흡연자 남편을 둔 여성에 비해 폐암에 의한 사망률이 20% 증가하였다(Cardenas *et al.*, 1997).

흡연과 p53 돌연변이

흡연과 p53 유전자와의 관련성은 근래에 들어 많은 연구자들에 의해 제시되어 왔다(IARC, 1986; IARC, 1987; US DHHS, 1989; Harris *et al.*, 1993; Westra *et al.*, 1993; Doll *et al.*, 1994; Ridanp *et al.*, 1994). 근래에 발전한 분자생물학적 연구 기법을 이용하여 흡연과 암 발생과의 관계에 대한 규명 노력이 수없이 경주되었는데 Brennan 등(1995) 미국 존스홉킨스대학 연구팀이 흡연이 일부 암을 유발한다는 확정적인 증거를 포착했다. 이들은 뇌암과 두경부암 환자 1백29명의 종양 샘플을 검사한 결과, 담배를 피운 환자는 비흡연자에 비해 암 환자에게서 일반적으로 나타나는 p53 유전자변이가 2배나 높았다. 그리고 흡연과 음주를 같이하는 군에서는 58%, 흡연만 하는 군에서는 33%, 흡연과 음주를 하지 않는 군에서는 17%의 돌연변이율을 보였다. 이 검사는 뇌암과 경부암 환자들만을 대상으로 했지만 폐암 등 흡연과 관련된 암은 마찬가지로 보이며, 지금까지 흡연과 암이 직접적인 관계가 있다고 과학자들이 제시한 증거 중에 가장 강력한 증거이다. 이 연구에서 나타난 흡연과 암 관계는 너무나 확연한 것이기 때문에 담배 속의 니코틴과 기타 물질이 암을 유발하느냐를 둘러싸고 10년 넘게 계속되어 온 논쟁에 종지부를 찍을 수 있는 것이었다(Semenza *et al.*, 1997).

폐암과 p53의 돌연변이 및 nuclear overexpression과의 관련성에 대한 보고가 많다(Puisieux *et al.*, 1991; Suzuki *et al.*, 1992; Gosney *et al.*, 1993; Bongiorno *et al.*, 1994). 폐의 편평상피암종, 선암종 환자(총 103명), 방광의 이행상피암종 환자(총 55명)에서도 p53의 돌연변이가 나타났는데 폐암의 경우 50%, 방광암의 경우 40%에서 p53의 돌연변이가 관찰되었다(Husgafvel-Pursiaine *et al.*, 1996). p53 돌연변이는 G:C → T:A transversion이 가장 많이 나타났고 G:C → A:T transition이 그

다음으로 많이 보였으며 방광암에서는 G:C → A:T transition이 많이 나타났다.

방광암과 p53 돌연변이에 관한 보고도 많은데 방광암 환자의 경우 비흡연자에 비해 흡연자에게서 p53 돌연변이가 더 많다는 보고가 있다(Spruck *et al.*, 1993; Kannio *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 1994). 그리고 구강암, 인두암, 후두암에서의 p53 돌연변이와의 관련성이 확인되었다(Doll *et al.*, 1994).

Denissenko 등(1996)은 최근 동물실험을 통해 담배를 피우는 암환자들은 암세포가 p53으로 알려진 특정유전자에 잠복한다는 사실을 알아냈는데 먼저 담배 연기 속의 benzo[a]pyrene이 인체 내에서 benzo[a]pyrene diol epoxide(BPDE)로 바뀐다는 사실을 발견했다. Benzo[a]pyrene은 담배 한 개피에서 약 20-40ng이 생성되며 가장 많이 연구되어진 돌연변이원이며 발암물질이다. 이들은 배양액 속에서 자라고 있는 HeLa 및 bronchial epithelial cell에 BPDE를 주입한 뒤 항암유전자로 알려진 세포 속의 p53 유전자를 관찰했다. 그 결과 BPDE는 p53의 DNA codon 157, 248, 273에 위치한 guanine에 강력한 화학결합을 만들고 이 화학결합은 유전자에 변이를 일으키기 능력을 저해하며, 이 같은 변이는 결국 p53 유전자가 암세포의 성장을 막는 역할을 하지 못하도록 막는 것으로 밝혀졌다.

그리고 p53의 돌연변이와 non-small cell lung cancer(비소세포폐암)의 예후에 대한 연구에 의하면 61명의 비소세포암 환자에서 돌연변이 p53의 발현 빈도를 조사했는데 비흡연자의 암세포에서는 전혀 발견되지 않았으나 40.7%의 흡연자 암세포에서 돌연변이 p53이 확인되었다(Esposito *et al.*, 1997).

흡연과 bcl-2 돌연변이

흡연이 여러 종류의 암세포에서 bcl-2 돌연변이 관련된다는 보고가 있다. 흡연으로 인한 bcl-2 돌연변이는 인체의 말초 면역 세포에서 주로 염색체 translocation [t(14;18)(q32;q21)]을 일으키는 것으로 밝혀졌다(Bell *et al.*, 1995). bcl-2 translocation은 비호즈킨임파종에서 주로 나타나는데 흡연자와 비흡연자의 bcl-2 translocation 현상을 비교한 결과 흡연자에서 평균 3.6배 높게 나타났다. 그리고 bcl-2 염색체 translocation 이외에도 overexpression도 관련되는 것으로 나타났다.

그리고 흡연자에게 발생한 두경부암에서도 bcl-2 overexpression이 나타났다(Gallo *et al.*, 1995). 특히 흡연자에게 발생한 두경부암에서의 bcl-2 overexpression 빈도가 폐암에서 나타나는 bcl-2 overexpression과 같은 18.4%의 빈도를 보이는 것으로 확인되었다(Pezzella *et al.*, 1993). 또 bcl-2 유전자는 apoptosis를 억제하는 작용이 있기 때문에 bcl-2 돌연변이로 말미암아 또 다른 돌연변이의 증폭이 초래될 가능성이 많다(Hockenberry *et al.*, 1990).

따라서 흡연에 의해 p53 돌연변이가 증가하여 p53 단백질의 기능이 저하되고 또 흡연에 의해 bcl-2 translocation 및 overexpression이 동반될 경우 흡연에 의한 암 발생 가능성은 매우 클 것으로 추측된다.

결 론

흡연은 인체에서 폐암뿐 아니라 아주 다양한 종류의 암을 발생케 하며 암 발생에 관련된 분자생물학적 증거까지 확인되었다. 그러나 근래에 청소년과 여성의 흡연률이 증가하고 있는데 특히 사춘기 흡연은 폐암과 대장암의 발생률을 증가시킨다. 그리고 흡연은 흡연 이외의 발암물질들에 의한 암 발생 과정에 더욱 나쁜 영향을 줄 수 있다. 그리고 흡연은 암치료 효과를 낮추거나 아니면 다른 암의 발생을 증가시킨다. 폐암이나 식도암 등에 널리 사용되는 항암제 시스플라틴이 니코틴이 축적된 암세포에서는 약효를 제대로 발휘하지 못한다. 그리고 호르몬병을 치료하기 위해 방사선요법을 시행할 때 비흡연자에 비해 흡연자들에게서 폐암의 발생 가능성이 증가되었다 (van Leeuwen *et al.*, 1995).

이와 같이 흡연은 백해무익한 기호품으로 확인되었기에 세계 각국은 담배에 경고문을 부착하거나 공공 기관, 식당, 항공기, 대중 음식점 등 밀폐된 공간에서의 흡연을 금지하고 있다. 특히 미국에서는 수년 전부터 대대적인 홍보를 시작하였으며 모든 공공 장소에서의 담배 광고를 금지하였으며 최근에는 담배를 마약으로 규정하기도 했다. 이러한 노력의 결과 흡연 인구가 많이 감소하고 있다.

우리 나라에서도 이와 유사한 금연 운동이 진행 중이나 아직 흡연률은 세계적으로 매우 높은 편이다(Fig. 2). 따라서 흡연 인구가 줄지 않는 한 폐암으로 인한 사망 인구는 늘어갈 전망이다. 최근에 이에 대한 예측에 의하면 흡연 인구의 증가로 폐암 사망이 2005년에는 지금보다 3배 이상 늘어나 우리 나라 남성 암 사망의 최대 원인이 될 것이라는 전망이다.

그러나 금연을 할 경우의 이점은 너무나 막대하다. 담배를 피운 기간에 관계없이 금연할 경우 폐기능이 회복될 수 있다. 흡연으로 인한 만성 폐쇄성 기도 질환 중의 하나인 기관지염과 폐기종을 앓고 있는 환자들이 금연 후에 회복되기도 했다. 그리고 금연을 할 경우 암의 발생 가능성이 흡연을 계속하였을 경우에 비해 확실하게 줄어든다고 한다. 5년 이상 금연을 할 경우 지속적인 흡연자에 비해 암 발생 가능성이 반으로 줄어들고 10~15년 금연을 할 경우 비흡연자의 수준으로 감소한다고 한다. 그리고 암의 발생률을 저하시킨다는 근본적인 이점 이외에도 좋은 점이 너무나 많기 때문에 성인의 금연과 사춘기 흡연을 방지하여 건강한 사회를 건설하는 것이 무엇보다

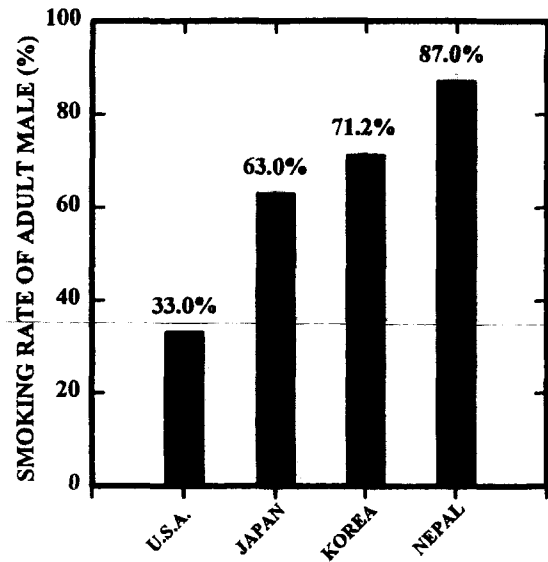


Fig. 2. Smoking rate of adult of adult males in four different countries, Korea, Japan, Nepal, and U.S.A. in 1997.

필요하다고 하겠다.

References

- Bartecchi, C.E., T.D. MacKenzie, and R.W. Schrier, (1995): The global tobacco epidemic, *Scientific American* May, 26-33.
- Bell, D.A., Y. Liu, and G.A. Cortopassi, (1995): Occurrence of bcl-2 oncogene translocation with increased frequency in the peripheral blood of heavy smokers, *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 223-224.
- Bongiorno, P.F., R.I. Whyte, M.B. Orringer, D.G. Beer, E.J. Lesser, J.H. Moore, D.J. Mathisen, and M.F. McKneally, (1994): Alterations of K-ras, p53 and erbB-2/neu in human lung adenocarcinoma, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **107**, 590-595.
- Boutron, M.C., J. Faivre, M.C. Dop, V. Quipourt, and P. Senesse, (1995): Tobacco, alcohol, and colorectal tumors: a multistep process, *Am. J. Epidemiol.* **141**, 1038-1046.
- Brennan, J.A., J.O. Boyle, M.J. Couch, A.A. Forastiere, D. Sidransky, (1995): Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N. Engl. J. Med.* **33**, 712-717.
- Brown, D.C., L. Pereira, and J.B. Garner, (1982): Cancer of the cervix and the smoking husband. *Can. Fam. Physician* **28**, 499-502.
- Cardenas, V.M., M.J. Thun, H. Austin, C.A. Lally, W.S. Clark, R.S. Greenberg, and C.W. Jr. Heath, (1997): Environmental tobacco smoke and lung cancer mortality in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study. II, *Cancer Causes Control* **8**, 57-64.

- Cohen, B.S., M. Eisenbud, and N.H. Harley, (1980): Alpha radioactivity in cigarette smoke, *Rad. Res.* **83**, 190-196.
- Colditz, G., D. Hunter, D. Trichopoulos, and W. Willett, (1996): Smoking, *Cancer Causes and Control* **7**, S5-S6.
- Denissenko, M.F., A. Pao, M.-s. Tang, and G.P. Pfeifer, (1996): Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53, *Science* **274**, 430-432.
- DHEW, (1964): Smoking and health. In: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. PHS Publ No 1103. Washington: U.S. Department of Health, Education and Welfare.
- Doll, R., R. Peto, K. Wheatley, R. Gray, and I. Sutherland, (1994): Mortality in relation to smoking: 40 year's observation on male British doctors, *Br. Med. J.* **309**, 901-911.
- Esposito, V., A. Baldi, A. De Luca, P. Micheli, G. Mazzarella, F. Baldi, M. Caputi, and A. Giordano, (1997): Prognostic value of p53 in non-small cell lung cancer: relationship with proliferating cell nuclear antigen and cigarette smoking, *Hum. Pathol.* **28**, 233-237.
- Gallo, O., S. Bianchi, and B. Porfirio, (1995): Bcl-2 overexpression and smoking history in head and neck cancer, *J. Natl. Cancer Inst.* **87**: 1024-5.
- Garte, S.J., (1992): Environmental carcinogenesis. In: Environmental and Occupational Medicine, 2nd eds. (W. N. Rom, editors). Little, Brown and Company, Boston, p. 105-123.
- Giovannucci, E. and M.E. Martínez, (1996): Tobacco, colorectal cancer, and adenomas: a review of the evidence, *J. Natl. Cancer Inst.* **88**, 1717-1730.
- Gosney, J.R., M.A. Gosney, S.A. Butt, and J.K. Field, (1993): Over-expression of p53 protein and cigarette smoking in bronchial carcinoma, *Int. J. Oncol.* **2**, 1071-1074.
- Harris, C.C., and M. Hollstein, (1993): Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene, *N. Engl. J. Med.* **329**, 1318-1327.
- Heineman, E.F., S. Hoar Zahm, J.K. McLaughlin, and J.B. Vaught, (1995): Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of US veterans and a review, *Int. J. Cancer* **59**, 728-38.
- Hockenberry, D., G. Nunez, C. Milliman, R.D. Schreiber, and S.J. Korsmeyer, (1990): Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death, *Nature* **348**: 334-6.
- Husgafvel-Pursiainen, K. and A. Kannio, (1996): Cigarette smoking and p53 mutations in lung cancer and bladder cancer, *Environmental Health Perspectives* **104** (Suppl 3): 553-556.
- IARC, (1986): Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. In: Tobacco Smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer, **38**, 244-270.
- IARC, (1987): Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. In: Overall evaluations of carcinogenicity: An Updating of IARC Monograph Volumes 1 to 42. Lyon: International Agency for Research on Cancer, *Supplement 7*, 106-1160.
- Kannio, A., M. Ridanpää, H. Koskinen, T. Paranen, S. Anttila, Y. Collan, E. Hietanen, H. Vainio, and K. Husgafvel-Pursiainen, (1996): A molecular and epidemiological study on bladder cancer: p53 mutations, tobacco smoking and occupational exposure to asbestos, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **5**, 33-39.
- Kim, N.D., and E.O. Im, (1996): Current overview of environmental carcinogens and cancer, *Korean J. Life Science* **6**, 149-158.
- Martinez, M.E., S. McPherson, J.F. Annegers, and B. Levin, (1995): Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for colorectal adenomatous polyps, *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 274-279.
- Nyrén, O., R. Bergström, L. Nyström, G. Engholm, A. Ek-bom, H.-O. Adami, A. Knutsson, and N. Stjernberg, (1996): Smoking and colorectal cancer: a 20-year follow-up study of Swedish construction workers, *J. Natl. Cancer Inst.* **88**, 1302-1307.
- Olsen, J., and O. Kronborg, (1993): Coffee, tobacco and alcohol as risk factors for cancer and adenoma of the large intestine, *Int. J. Epidemiol.* **22**, 398-402.
- Pezzella, F., H. Turley, I. Kuzu, M.F. Tungekar, M.S. Dunnill, Pierce, C.B. et al., (1993): Bcl-2 protein in non-small-cell lung carcinoma, *N. Engl. J. Med.* **329**: 690-694.
- Puisieux, A., S. Lim, J. Groopman, M. Ozturk, (1991): Selective targeting of p53 gene mutational hotspots in human cancers by etiologically defined carcinogens, *Cancer Res.* **51**: 6185-6189.
- Ridanpää, M., A. Karjalainen, S. Anttila, and H. Vainio, (1994): Genetic alterations in p53 and K-ras in lung cancer in relation to histopathology of the tumor and smoking history of the patient, *Int. J. Oncol.* **5**, 1109-1117.
- Semenza, J.C., and L.H. Weasel, (1997): Molecular epidemiology in environmental health: the potential of tumor suppressor gene p53 as a biomarker, *Environ. Health Perspect.* **105** (Suppl 1): 155-163.
- Slattery, M.L., J.D. Potter, G.D. Friedman, K.N. Ma, and S. Edwards, (1997): Tobacco use and colon cancer, *Int. J. Cancer* **70**, 259-264.
- Spruck, C.H. III, W.M. III Rideout, A.F. Olumi, P.F. Ohneseit, A.S. Yang, Y.C. Tsai, P.W. Nichols, T. Horn, G.G. Hermann, K. Steven, R.K. Ross, M.C. Yu, and P.A. Jones, (1993): Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: relationship to tobacco usage, *Cancer Res.* **3**, 1162-1166.
- Suzuki, H., T. Takahashi, T. Kuroishi, M. Suyama, Y. Ariyoshi, T. Takahashi, and R. Ueda, (1992): p53 mutations in non-small cell lung cancer in Japan. Association between mutations and smoking, *Cancer Res.* **52**, 734-736.

- Tokudome, S., (1997): Semen of smokers and cervical cancer risk, *J. Natl. Cancer Inst.* **89**, 96-7.
- US Department of Health and Human Services, (1989): Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress: a report of the surgeon general. Washington D.C.: Office on Smoking and Health, DHHS publication (CDC), p. 89-8411.
- van Leeuwen, F.E., W.J. Klokman, M. Stovall, A. Hagenbeek, A.W. van den Belt-Dusebout, R. Noyon, J.D. Boice, Jr., J.M.V. Burgers, and R. Somers, (1995): Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease, *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 1530-7.
- Vincent, C.E., B. Vincent, F.C. Greiss, and E.B. Linton, (1975): Some marital-sexual concomitants of carcinoma of the cervix, *South Med. J.* **68**, 552-8.
- Westra, W.H., G.J.A. Offerhaus, S.N. Goodman, R.J.C. Slebos, M. Polak, I.O. Baas, S. Rodenhuis, and R.H. Hruban, (1993): Overexpression of the p53 tumor suppressor gene product in primary lung adenocarcinomas is associated with cigarette smoking, *Am. J. Surg. Pathol.* **17**, 213-220.
- Whidden, P., (1994): Cigarette smoking and cervical cancer, *Int. J. Epidemiol.* **23**, 1099-100.
- Whidden, P., (1997): Semen of smokers and cervical cancer risk, *J. Natl. Cancer Inst.* **89**, 520.
- Zhang, Z., A.S. Sarkis, C. Cordon-Cardo, G. Dalbagni, J. Melamed, A. Aprikian, D. Pollack, J. Sheinfeld, H.W. Herr, W.R. Fair, V.E. Reuter, and C. Begg, (1994): Tobacco smoking, occupation, and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **3**, 19-24.