

## 비소세포 폐암종에 있어서 p53의 예후 인자로서의 의의

장인석\* · 이상호\* · 한정호\*\* · 김관민\*\*\* · 김진국\*\*\* · 심영목\*\*\*

### Significance of p53 as a Prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Carcinoma

In Seok Jang, M.D.\*, Sangho Rhie, M.D.\*, Jung Ho Han, M.D.\*\*, Kwahnmien Kim, M.D.\*\*\*  
Jhingook Kim, M.D.\*\*\*, Young Mog Shim, M.D.\*\*\*

**Background:** The treatment results of the advanced lung carcinoma is not satisfactory with the present therapeutic modalities: surgical resection, anti-cancer chemotherapy, and radiotherapy or combination therapy. To predict the prognosis of the non-small-cell lung carcinoma, TNM classification has been as the basic categorization; however, it has been not satisfactory. It is necessary to consider the causes and the prognosis of the lung carcinoma from another points of view rather the conventional methods. We intended to find out the relationship between the major apoptotic factor, p53 gene and the prognosis of the patient with lung carcinoma. **Material and Method:** Three hundreds and fifty-nine patients with lung carcinoma who underwent surgery were analysed. We observed p53 protein accumulated in the cellular nuclei. The p53 protein was detected by immuno-histo-chemical method. We collected information of the patient retrospectively. **Result:** p53 protein densities were observed in 40% in average as a whole. The protein density was 44 percent in man, 25 percent in woman, 49 percent in the squamous cell carcinoma, and 38 percent in the adenocarcinoma. There were significant correlations between the p53 protein density and the mortality in the squamous cell carcinoma ( $p=0.025$ ), follow-up duration in TNM stage I group ( $p=0.010$ ), and follow-up duration in the lobectomy patient group ( $p=0.043$ ), and tumor cell differentiation ( $p=0.009$ ). p53 protein densities were significantly different between the lobectomy and the pneumonectomy group ( $p=0.044$ ). **Conclusion:** The authors found that p53 protein had some correlations with the prognosis of the lung cancer partially in some factors. We suggest the p53 protein density could be used as a marker of prognosis in the non-small-cell lung carcinoma.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:672-683)

**Key words:** 1. Lung cancer  
2. Apoptosis

\*경상대학교 의과대학 흉부외과학교실, 경상대학교병원 흉부외과, 경상대학교 건강과학연구원

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Gyeongsang National University, Hospital, Institute of Health Science

\*\*성균관대학교 의과대학 진단병리과학교실, 삼성서울병원 진단병리과

Department of Diagnostic Pathology, College of Medicine, Sung Kyun Kwan University, Samsung Medical Center

\*\*\*성균관대학교 의과대학 흉부외과학교실, 삼성서울병원 흉부외과

Department of Throacic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Sung Kyun Kwan University, Samsung Medical Center

†본 논문은 2003년도 경상대학교 대학원 학위논문임.

논문접수일 : 2004년 1월 27일, 심사통과일 : 2004년 7월 2일

책임저자 : 장인석 (660-701) 경남 진주시 칠암동 90, 경상대학교병원 흉부외과

(Tel) 055-750-8125, (Fax) 055-753-8138, E-mail: inseok1@netian.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

## 서 론

폐암종은 미국에서 남, 여 암사망률의 주된 원인으로 2001년 한 해 동안 17만명이 폐암으로 사망하여 폐암종에 의한 사망이 전체 암사망의 1/4을 넘는 중요한 원인인 것으로 보고되었다[1]. 우리나라에서도 폐암종의 중요성은 점차 증대되고 있다. 2000년도 우리나라 국민 의료보험공단의 보고에 의하면 폐암종으로 입원한 순위는 남자가 11위였으며, 여자는 자궁경부암 다음으로 많은 입원 빈도의 악성종양이었다[2].

폐암종의 치료 방법으로는 조기 발견 시 수술적인 절제술이 가장 중요한 치료 방법으로 추천되고 있다. 폐암종이 진행된 경우나, 절제가 불가능한 경우에는 폐암종의 전이 정도에 따라 방사선치료나, 항암 약제의 사용을 선택할 수 있다. 그러나 폐암종에 대한 여러 가지 치료법의 결과는 만족스럽지 못하다. 그 이유는 첫째, 폐암종이 전신 질환이기 때문에 국소적인 절제로는 재발 및 전이를 막을 수 없고, 둘째, 폐암종이 발생하는 개체는 유전자적인 변이가 있어서 선천적으로 폐암종이 잘 발생하기 때문이다. 전신 질환으로 폐암종을 이해하는 종양 치료학자들은 종격동 임파절에 종양의 침범이 있는 환자군에서 종양의 절제술의 결과가 좋지 못한 것에 주목하면서 종격동 전이가 있는 경우에는 폐암종을 국소적인 질환이라고 판단하는 것보다, 전신적인 질환으로 판단하여 전신적인 치료를 시도하는 것이 타당한 것으로 결론짓고, 절제술 이전에 항암 약제의 사용을 권고하고 있다. 한편 선천적인 유전자 이상이 폐암종의 발생에 중요하다고 주장하는 종양치료학자들은 유전자 이상을 가지고 있다고 판단이 되는 개체에서 돌연변이 유전자를 정상 유전자로 대체하려는 시도를 하고 있다. 여러 가지 매개체를 이용하여 정상 유전자를 개체에 주입하는 방법의 실험과 임상적인 노력을 하고 있으며, 일부 그 결과가 보고되고 있다[3].

폐암의 예후를 예측할 수 있는 가능성이 있는 지표에는 종양의 증식 능력을 평가하는 방법, DNA 배수성을 검사하는 방법, 암유발 유전자의 존재를 밝히는 방법, 암억제 유전자의 변이를 검사하는 방법이 있다[4].

세포의 성장과 분화의 조절에는 많은 종류의 유전 인자가 작용하고 있다. 암의 억제와 관련된 유전자는 약 50가지, 암 유발에 관여하는 유전자는 100가지 정도가 현재까지 알려져 있다. 여러 가지 유전자 중에서 p53 유전자가 주목을 받고 있는 이유는 p53 유전자가 세포의 성장과 분화와 관련되어 중요한 역할을 하기 때문이다. p53 유전자

는 세포 주기의 조절에 관여하는 유전자로서 DNA 손상의 복구, 세포의 자멸사, 세포의 분화, 세포의 노화와 신생 혈관의 생성을 조절하는 것으로 알려져 있다[9]. 돌연변이에 의하여 p53의 유전자가 변화되거나 다른 원인에 의하여 p53 단백질이 비활성화되는 상태에서 종양세포의 분화가 활성화되어 세포자멸사(apoptosis)가 일어나지 않고 종양이 성장한다는 보고가 있다[5]. p53 유전자의 돌연변이에 의하여 p53 단백질의 분해 반감기는 수분에서 수시간으로 길어진다. 그 결과 정상유전자에서는 발견되지 않는 단백질이 p53 돌연변이 유전자 세포에서는 p53 단백질이 핵 내에서 분해되지 않고 존재하여 면역조직화학 방법으로 염색된다.

폐암의 예후를 예측하는 방법이 다양하게 연구되어 왔으나 과거 30년간 괄목할 만한 진전을 보지 못하고 있는 실정이다. 현재 사용되고 있는, 예후를 예측할 수 있는 방법은 Mountain[6,7]이 기술한 방법대로 여러 병기로 나누는 것이다. 그러나 이런 분류의 방법은 폐암종의 분자생물학적인 특성에 따라 정한 기준이 아니라 해부적 양상에 따라 종양의 크기, 임파절의 전이정도, 원격전이의 유무를 기준으로 삼았기 때문에 다양한 종양 세포를 포함하는 폐암종의 예후를 정확하게 예측하는 데는 한계점이 있었다[8]. 생물학적인 측면에서 폐암종을 분류하여, 종양 세포의 주기에 영향을 미치는 많은 조절자의 변이 여부에 따른 폐암종의 예후를 예측하려는 많은 시도가 있었다. 이 노력은 더 정확한 폐암종의 예후 예측을 시도하는 것이다. 분자생물학적인 폐암종의 분류와 예후와 관련성이 있음이 증명된다면, 폐암종을 진단하고 치료 여부를 결정하는 데 많은 도움이 될 것이다. 최근의 분자생물학적인 기술의 발전에 따라 유전자 변이 정도의 분석이 가능해졌으며, 유전자 변이의 정도와 환자의 예후를 비교하는 것이 가능해졌다.

p53 유전자 변이 정도가 임상적으로 어떤 의미를 가지고 있는지의 여부에 대하여 아직 많은 논란이 되어 왔다. 임상적인 유의한 의미를 보고하는 경우도 있으며[8] 어떤 경우에는 임상적인 유의한 의미를 찾지 못하는 경우도 보고되고 있다[9].

저자는 종양세포의 p53 유전자 변이의 정도가 폐암종 환자의 임상적인 예후에 어떠한 영향이 있는지 알기 위하여, 유전자 변이의 정도와 환자의 예후를 조사하였다.

## 대상 및 방법

이 연구는 1995년 4월부터 1999년 12월까지 삼성서울병원에서 비 소세포암종으로 근치적 절제술을 시행한 359명의 환자를 대상으로 하였다. 연구일 현재 최소 추적 기간이 3년 이상 된 환자를 대상으로 하고, 수술 전 방사선 치료나 항암화학요법을 시행한 환자는 실험 대상에서 제외하였다. 기본적인 폐암종의 수술법의 원칙에 의하여 폐장의 폐엽 절제술을 기본적인 술식으로 시행하였으며, 폐엽 절제술만으로 완전 절제가 불가능한 경우 이엽, 전엽 절제술을 시행하였다. 또한 종양세포를 얻을 수 있도록 절제 후 조직을 절단하여 육안으로 종양조직을 검색할 수 있었던 증례만을 대상으로 하였다.

검체는 환자에서 적출된 즉시 포르말린액으로 고정한 후 육안 재검색을 실시하여 종괴의 크기에 따라 4~20개의 파라핀 절편을 만들었다.

파라핀 절편은 헤마톡실린 에오신 염색을 시행하였다. 1999년 세계건강기구(World Health Organization, WHO) 분류를 기준으로 종양을 구분하고 조직학적 분화도를 결정하였다.

파라핀 블록으로 5 $\mu$ m 두께의 절편을 얻고 유리 슬라이드에 붙인 후 공기 중에서 건조시켰다. 이 유리 슬라이드를 자일렌(xylene)에서 탈파라핀시킨 후(5분간 3회) 포화 알코올에 담구어 처리하였고(2분간 2회) 내인성 과산화효소(peroxidase)의 활성을 억제하기 위해 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리 후 증류수로 세척하고 1 mg/mL 농도의 트립신(trypsin)으로 전 처리하였다. 그 후 각 슬라이드는 0.15% 소(bovine)혈청 알부민을 함유하고 있는 phosphate buffer solution (PBS)에 30분간 처리 후, 비특이적 염색(background staining)을 감소시키기 위해 30분간 정상 말(horse)의 혈청으로 처리하고, 이 혈청을 털어 버린 후 1차 항체와 4°C에서 밤새 반응시켰다. p53 단백질 항원 염색에 사용된 1차 항체로는 야생형과 변이형에 모두 반응하는 mouse anti p53 (Zymed, Clone Bp53.12, USA)을 사용하였다. 그 후 PBS로 30분간 실온에서 세척하고 1 : 250으로 희석한 2차 항체(universal kit, Vector Lab.)에 20분간 반응시킨 후, 통상의 아비딘-바이오틴-퍼옥시데이즈(avidin biotin peroxidase)를 적용시키고 0.05%의 3,3'-다이아미노 벤지딘 테트라하이드로 클로라이드(diamino benzidine-tetrahydro chloride)로 발색하여 메이어-헤마톡실린(Mayer's hematoxylin)으로 대조염색 후 봉입하였다. 연구 대상에 포함된 기도 상피 세포와 실험군 중 3예에 대하여

1차 항체를 처리하지 않은 시료를 음성 대조군으로 검정하였다. 1차 항체를 처리하지 않고 면역 염색한 음성 대조군 3예 모두에서 p53 단백질은 발현되지 않았고 종양 주변의 정상 상피조직에서 p53 단백질이 발현하지 않는 것을 확인하였다. p53 단백질의 경우 전체 핵의 5% 이상이 강하게 염색된 경우를 양성으로 판정하여, 이러한 세포의 비율을 p53 단백질의 밀도로 기술하였다. 저자들이 5% 이상이 염색된 경우를 기준으로 삼은 이유는 p53 유전자의 변이가 없는 세포에서도 정상 p53 단백질이 4%에서 염색되기 때문이다.

p53 항체로 염색된 유리 슬라이드를 Zeiss 현미경으로 대물렌즈 40배, 대안렌즈 10배에서 관찰하고 현미경에 부착된 CCD 카메라로 영상을 얻었다. 얻어진 영상을 EIVAS 영상분석 시스템 내에서 디지털 신호를 변환하여 Cyrus 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. p53 단백질의 표현 정도의 판정은 영상 분석기를 사용하여 1,000개의 세포를 세어 이 중 핵내에서 p53 단백질이 진갈색으로 염색되어 세포핵의 단면적이 5% 이상 축적되어 있는 세포의 비율을 % 단위로 표시하였고, 염색되는 양상을 종양의 중심과 변방과 비교하여 핵내 단백질의 염색성 차이를 확인하였다.

환자의 폐암종 재발 유무, 최근의 건강 상태 등 임상정보에 대하여 병록지를 중심으로 조사하였고, 최근에 추적 관찰이 되지 않는 환자들은 전화연락을 통하여 근황을 조사하였다.

p53 단백질밀도와 여러 임상 척도로 분류한 각 대상군의 관계를 student t-test 방법을 이용하여 상관관계를 조사하였다. 그리고 각 임상 척도와 p53 단백질밀도와의 다변량 분석은 ANOVA 방법으로 조사하였다. 조사 후 유의수준이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 수준이라고 평가하였다. p53 단백질밀도와 추적기간 사이의 관계를 조사하기 위하여 다변량 분석을 통하여 선형회귀분석을 하였다. 분석 방법은 SPSS version 10.0 K (SPS inc. USA) 통계 프로그램을 사용하였다.

## 결 과

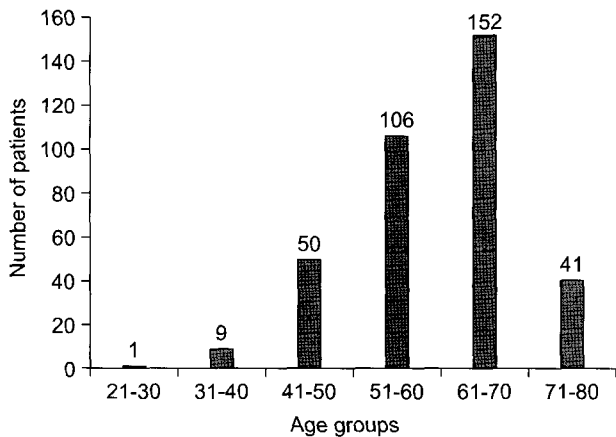
### 1) 대상 환자의 특성

환자는 359명이었고, 남자 277명과 여자 82명으로 남녀비는 3.4 : 1이었다(Table 1). 평균 연령은 60 $\pm$ 9.3세이었고, 연령의 분포에서 60대가 가장 많은 152명이었고, 50대에서 106명이었다(Fig. 1). 폐암종의 세포형은 편평세포암

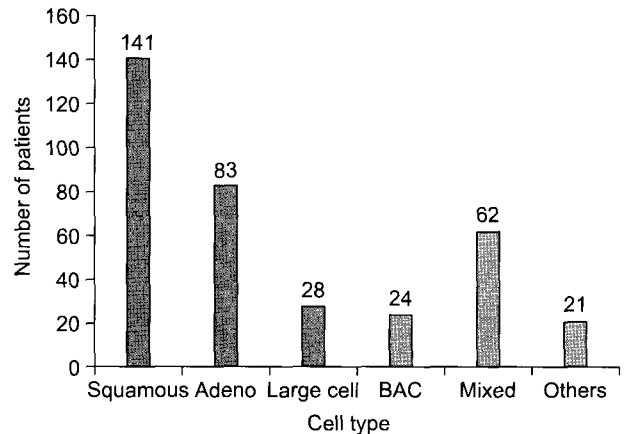
**Table 1.** The p53 protein densities and the mean follow-up durations according to patient clinical subgroups

Parameters	Number	p53 protein (%) mean ± standard error	Significance	Median follow-up (months) mean ± standard error	Significance*
Total	359	39.77 ± 2.06		37.24 ± 1.16	
Sex					
Male	277	44.23 ± 2.36	0.001	36.10 ± 1.38	0.002
Female	82	24.71 ± 3.77		41.16 ± 2.02	
Stage					
I, II	271	40.44 ± 2.38	0.146	40.43 ± 1.25	<0.0001
III, IV	52	37.73 ± 5.37		27.42 ± 2.36	
Histology					
Squamous	141	49.12 ± 3.25	0.001	39.37 ± 1.79	0.562
Adenocarcinoma	83	37.56 ± 4.42		36.76 ± 2.12	
Recurrence					
Yes	150	43.49 ± 3.21	0.452	33.05 ± 1.79	<0.001
No	209	40.47 ± 2.72		41.40 ± 1.56	

Significance=t-test, pearson's correlation significance; Significance\*=Kaplan-Meier survival, log Rank test.



**Fig. 1.** The age distribution of the patients underwent curative pulmonary resection for non-small cell lung cancer.

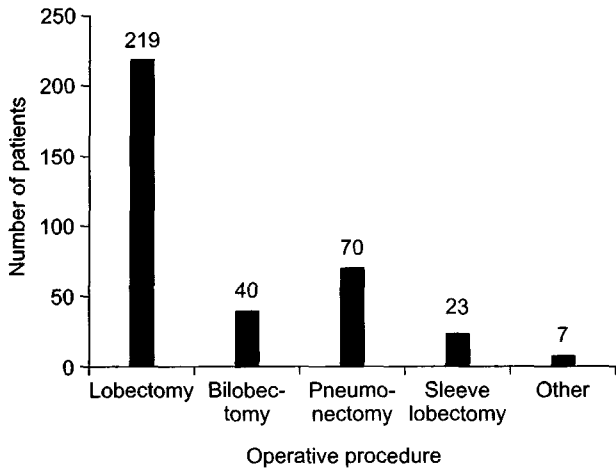


**Fig. 2.** Pathologic cell type distribution of the patients underwent curative pulmonary resection for non-small cell lung cancer. Adeno=Adenocarcinoma; BAC=Brochiolo-alveolar cell carcinoma; Sqamous=Squamous cell carcinoma.

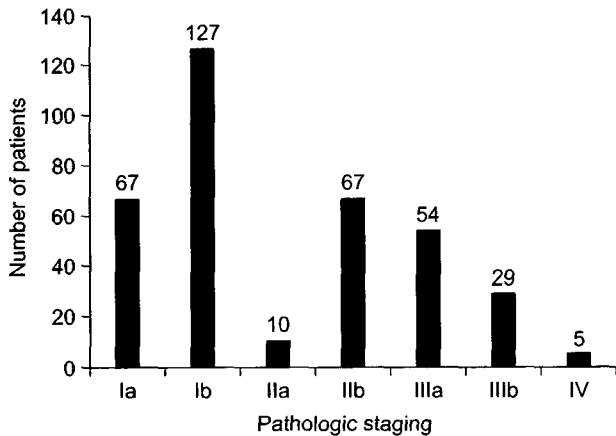
종이 가장 많은 141예이었고, 선암종이 83예, 기관지폐포암종이 24예, 대세포암종이 28예이었다. 혼합된 경우가 62예, 기타 종류가 21예 있었다(Fig. 2). 수술 방법으로는 폐엽 절제술이 기본적인 술기였으며 219예로 가장 많았고, 전폐절제술이 70예, 이엽절제술이 40예, 기타 시술이 30예이었다(Fig. 3). 술 후 조직학적 진단에 따라 TNM (Tumor, Lymph node, Metastasis)기로 분류하면 Ib군이 가장 많은 127명이었으며, Ia군과 IIb군이 각각 67명, 10명이고, IIIa군이 54명이었다. IIIb군은 29명이며 IV군은 5명이 포함되어 있다(Fig. 4).

## 2) p53 단백질의 염색 양상

p53 단백질이 종양 세포의 핵 내에 축적된 양상을 면역조직화학 염색을 통하여 관찰하였다. 정상 기관지 상피 세포는 푸른색으로 세포질과 핵이 염색되어 관찰되지만, p53 단백질이 축적된 종양세포의 핵은 어두운 갈색으로 염색되어 관찰되었다(Fig. 5).



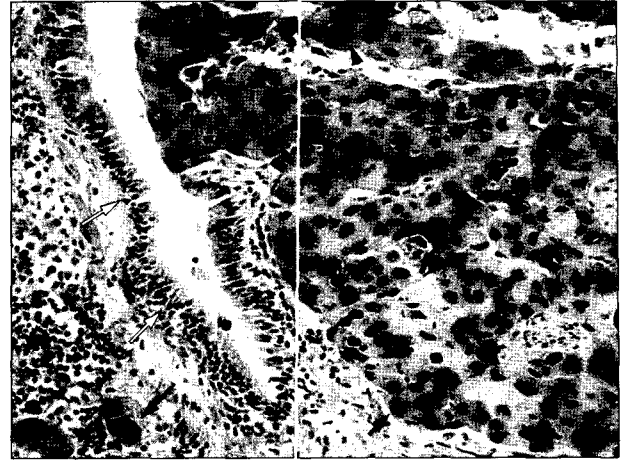
**Fig. 3.** The number of patients and operative procedures for curative pulmonary resection in non-small cell carcinoma (Other procedures: 4 sleeve bilobectomy, 1 sleeve pneumectomy, and 2 wedge resection).



**Fig. 4.** Postoperative TNM staging and numbers of the patients underwent curative pulmonary resection of non-small cell carcinoma. TNM staging by Mountains, 1997.

### 3) p53 단백질의 염색 정도

전체 환자의 p53 단백질 밀도는 평균  $39.77 \pm 2.06$  (평균  $\pm$  표준오차)%이었으며, 남자는 평균  $44.23 \pm 2.36\%$ , 여자는  $24.71 \pm 3.77\%$ 이었다. TNM 병기 분류에서 I·II 병기, III·IV 병기를 나누어 조사하여 보았을 때, I·II 병기는 평균  $40.44 \pm 2.38\%$ , III·IV 병기는  $37.73 \pm 5.37\%$ 이었다. 편평세포암종은 평균  $49.12 \pm 3.25\%$ , 선암종은  $37.56 \pm 4.42\%$ 이었다. 재발한 경우 평균  $43.49 \pm 3.21\%$ , 재발하지 않은 경우



**Fig. 5.** Light microscopic finding of p53 immunohistochemical staining in pulmonary squamous cell carcinoma ( $\times 1,000$ , under Zeiss microscope). White arrow showed normal bronchial epithelium (negative) and the black arrow showed positive tumor cells (nuclear staining) with dark brown.

$40.47 \pm 2.72\%$ 이었다(Table 1).

남자와 여자의 p53 단백질 염색 정도는 유의하게 남자에서 높았다( $p=0.001$ ). 병기로 분류한 I·II군과 III·IV군의 p53 단백질은 유의한 차이가 없었다( $p=0.146$ ). 편평세포암종과 선암종의 p53 단백질은 편평세포암종이 더 높은 염색정도를 보였다( $p=0.001$ ). 재발 유무에 따른 p53 단백질은 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.452$ ).

### 4) 추적 기간

평균 추적 기간은  $37.24 \pm 1.16$ 개월이었다. 남자는 평균  $36.10 \pm 1.38$ 개월, 여자는  $41.16 \pm 2.02$ 개월이었다. TNM 병기에서 I·II 병기는 평균  $40.43 \pm 1.25$ 개월, III·IV 병기는  $27.42 \pm 2.36$ 개월이었다. 조직학적 분류에서 편평세포암종은 평균  $39.37 \pm 1.79$ 개월, 선암종은  $36.76$ 개월이었다. 재발한 군은 평균  $33.05 \pm 1.79$ 개월, 재발하지 않은 군은  $41.40 \pm 1.56$ 개월이었다(Table 1).

남자와 여자의 추적기간은 유의한 차이를 보여서 여자에서 길었다( $p=0.002$ ). I·II 병기는 III·IV 병기보다 유의하게 추적기간이 길었다( $<0.0001$ ). 편평세포암종과 선암종의 추적기간은 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.562$ ). 재발하지 않은 군은 재발한 군에 비하여 유의하게 추적기간이 길었다( $p<0.001$ ).

**Table 2.** A pearson correlation between the distribution of the p53 protein and patient prognostic factors

Subset	Factor 1	Factor 2	Correlation coefficient	Significance
All	p53 protein	Survival duration	-0.097	0.066
	p53 protein	Death	0.014	0.790
	p53 protein	Recurrence	-0.017	0.743
Squamous cell	p53 protein	Survival duration	-0.025	0.771
	p53 protein	Death	-0.190	0.025*
	p53 protein	Recurrence	-0.039	0.650
Adenocarcinoma	p53 protein	Survial duration	0.047	0.677
	p53 protein	Death	-0.060	0.593
	p53 protein	Recurrence	0.005	0.962

\*=p53 protein and death was significantly correlated in squamous cell carcinoma.

**Table 3.** Correlation between the p53 protein and follow up duration in each age group

Age of range	No. of patients	p53 protein (%) mean ± standard error	F/U duration (months)	Correlation factor (Pearson)	Significance
41 ~ 50	50	38.28 ± 5.54	43.78 ± 3.13	-0.133	0.178
51 ~ 60	106	36.53 ± 3.81	36.40 ± 2.02	-0.152	0.060
61 ~ 70	152	44.46 ± 3.16	36.47 ± 1.88	-0.075	0.181
71 ~ 80	41	39.15 ± 6.06	34.71 ± 3.33	-0.005	0.487
Total	349	40.54 ± 2.09	37.29 ± 1.19	-	-

Significance=t-test, pearson's correlation significance.

### 5) p53 단백질밀도와 예후 인자의 상관관계

전체 환자와 편평세포암종과 선암종을 나누어서 p53 단백질밀도와 환자의 예후를 나타내는 추적기간, 사망 여부, 재발유무의 관계를 조사하여 보았다(Table 2).

전체 환자에서 p53 단백질밀도는 추적기간(p=0.066), 사망 여부(p=0.790), 재발 유무(p=0.743)와 유의한 상관관계가 없었다. 편평세포암종에서 p53 단백질은 추적기간(p=0.771), 재발 유무(p=0.650)와의 관계는 유의하지 않았지만, 사망 여부와는 유의한 음의 상관 관계를 보였다(p=0.025). 선암종에서 p53 단백질밀도는 추적기간(p=0.677), 사망 여부(p=0.593), 재발 유무(p=0.962)와 유의한 상관관계가 없었다(Table 2).

### 6) 연령군에 따른 p53 단백질밀도와 추적기간

연령별 분류에서 20대 1명, 30대 9명이었고, 40대 50명, 50대 106명, 60대 152명, 70대 41명이었다(Fig. 1). 개체수

가 적은 30대 이하를 제외하고, 40대부터 70대까지 분석하였다. 40대는 p53 단백질이 38.28 ± 5.54%에서 염색이 되었고, 추적기간이 평균 43.78 ± 1.13개월이었다. 50대는 p53 단백질이 36.53 ± 3.81%이었고, 추적기간이 36.40 ± 2.02개월이었다. 60대는 p53 단백질이 44.46 ± 3.16%이었고, 추적기간은 36.47 ± 1.88개월이었다. 70대는 p53 단백질이 39.15 ± 6.06%이었고, 추적기간은 34.71 ± 3.33개월이었다.

각 연령군의 p53 단백질밀도와 추적기간은 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 3).

### 7) TNM 병기에 따른 p53 단백질밀도와 추적기간

TNM 병기로 환자를 분류하면 Ia 67명, Ib 127명, IIa 10명, IIb 67명, IIIa 54명, IIIb 2명, IV 5명으로 분류된다(Fig. 4). Ia · Ib군은 194명으로 p53 단백질은 37.66 ± 2.82%, 추적기간은 43.25 ± 1.42개월이었다. IIa · IIb군은 77명으로 p53 단백질이 47.44 ± 4.37%, 추적기간은 33.33 ± 2.40개월이었다. IIIa · IIIb군은 83명으로 p53 단백질이 37.59 ±

**Table 4.** Relevance of p53 protein (%) to follow up duration in post-operative pathologic staging classification

Subgroup (Stage)	Number of patients	p53 protein $\pm$ standard error	Follow-up duration $\pm$ standard error	Significance (Pearson factor)
I (Ia, Ib)	194	37.66 $\pm$ 2.82	43.25 $\pm$ 1.42	0.010 (-0.167)
II (IIa, IIb)	77	47.44 $\pm$ 4.37	33.33 $\pm$ 2.40	0.276 (-0.076)
III (IIIa, IIIb)	83	37.59 $\pm$ 4.18	28.53 $\pm$ 2.58	0.268 (0.069)

Significance among inter-subgroup of p53 protein:  $p=0.148$ ;  
Significance among inter-subgroup of follow up duration:  $p < 0.001$ .

4.18%이었고, 추적기간은  $28.53 \pm 2.58$ 개월이었다(Table 4).

각 병기의 p53 단백질밀도와 추적기간과의 상관관계는 Ia · Ib군에서 유의하게 역상관 관계가 있었다( $p=0.010$ ). 그러나 IIa · IIb군( $p=0.276$ )과 IIIa · IIIb군( $p=0.268$ )에서는 상관관계에 유의성이 없었다.

세 병기군 간의 p53 단백질밀도는 유의한 차이를 보이지 않았지만( $p=0.148$ ), 세 병기군의 추적기간은 유의한 차이를 보였다( $p < 0.001$ ).

#### 8) 시술 방법에 따른 p53 단백질밀도와 추적기간

폐암종의 절제를 위한 시술 방법으로는 폐엽 절제술이 219예에서 시행되었고, 전폐절제술이 70예에서 시행되었다. 폐엽 절제술 환자들의 평균 p53 단백질은  $36.88 \pm 2.63\%$ 이었고, 추적기간은  $39.69 \pm 1.38$ 개월이었다. 전폐엽 절제술 환자들은 p53 단백질밀도는 평균  $39.14 \pm 4.68\%$ 이었고, 추적기간이  $29.86 \pm 2.94$ 개월이었다(Table 5).

폐엽절제술에서 p53 단백질과 추적기간 간의 관계는 유의성이 있었으나( $p=0.043$ ), 전폐절제술은 상관관계가 유의성이 없었다( $p=0.187$ ).

폐엽절제술과 전폐절제술의 두 집단 간 비교에서 p53 단백질밀도가 전폐절제술에서 유의하게 높았으며( $p=0.044$ ), 추적기간에서도 유의한 차이를 보이며 전폐절제술에서 짧았다( $p=0.002$ ).

#### 9) 생존 기간에 따른 p53 단백질밀도의 차이

대상 환자의 술 후 생존 기간을 기준으로 6개월 이하, 6

**Table 5.** Relevance of follow up duration to p53 protein staining density according to the type of operative procedure

Subgroup	No of patients	p53 protein (%) $\pm$ standard error	F/U duration (months) $\pm$ standard error
lobectomy	219	$36.88 \pm 2.63^{* \dagger}$	$39.69 \pm 1.38^{* \dagger}$
pneumectomy	70	$39.14 \pm 4.68^{\dagger}$	$29.86 \pm 2.94^{\dagger}$

\*Correlation test of p53 protein to follow up duration in lobectomy:  $p=0.043$ ; Correlation test of p53 protein to follow up duration in pneumectomy:  $p=0.187$ ;  $^{\dagger}$ Difference of p53 protein between lobectomy and pneumectomy:  $p=0.044$ ;  $^{\ddagger}$  Difference of follow up duration between lobectomy and pneumectomy:  $p=0.002$ .

개월에서 1년, 1년에서 2년, 2년에서 3년, 3년에서 4년, 4년에서 5년, 5년 이상으로 환자를 분류하였다. 그리고 대상 환자의 p53 단백질의 밀도를 조사해 보았더니, 6개월 이하는 36.67%이었고, 6개월에서 1년은 34.83%, 1년에서 2년은 46.31%, 2년에서 3년은 45.94%, 3년에서 4년은 37.41%, 4년에서 5년은 39.19%, 5년 이상은 37.72%이었다(Table 6). 각 분류군의 p53 단백질의 차이를 단측 변량분석을 통하여 이론배치 분산 분석을 시행하였다. 단순한 수치는 2년, 3년 생존한 환자군이 다른 군에 비하여 수치가 높았으나, 전체적인 분류군 간의 p53 단백질의 밀도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 2년과 3년 생존한 환자군에서 단순한 평균 수치가 높아서 두 군과 다른 군 간의 차이를 분석해 보았지만, 역시 유의한 차이는 발견되지 않았다( $p=0.422$ ).

#### 10) 재발 여부와 p53 단백질

재발한 경우는 개체수 7- 209명이었고, p53 단백질의 밀도는 평균  $38.80 \pm 3.10\%$ 이었다. 재발하지 않은 경우는 개체수가 150명이었고, p53 단백질의 밀도는 평균  $40.47 \pm 2.74\%$ 이었다(Table 7). 재발한 경우와 그렇지 않은 경우의 p53 단백질의 밀도의 차이는 유의하지 않았다( $p=0.232$ ).

#### 11) 종양의 크기와 p53 단백질

종양의 크기로 종양의 단면적이  $30 \text{ cm}^2$  이상인 군과 미만군으로 환자를 분류할 때, 종양이  $30 \text{ cm}^2$  이상인 군은 46명이었고, p53 단백질밀도는 평균  $51.85 \pm 5.70\%$ 이었으며, 종양의 단면적이  $30 \text{ cm}^2$  미만인 군은 306명이었고, p53 단백질밀도는 평균  $38.26 \pm 2.22\%$ 이었다(Table 7). 두

**Table 6.** Difference of p53 protein between the survival duration groups

Survival duration	No. of patients	p53 protein (%) mean $\pm$ standard error	Significance (one way ANOVA)
Below 6 months	14*	36.67 $\pm$ 3.87	
6 months ~ 1 year	29	34.83 $\pm$ 5.39	
1 ~ 2 year	52	46.31 $\pm$ 7.21	
2 ~ 3 year	64	45.94 $\pm$ 8.00	0.321 <sup>†</sup>
3 ~ 4 year	79	37.41 $\pm$ 8.89	
4 ~ 5 year	43	39.19 $\pm$ 6.56	
Over 5 year	62	37.72 $\pm$ 7.87	
Total	343*		

\*=Sixteen patients were excluded, who were 12 operative mortality patients and 4 hospital death patients; <sup>†</sup>=p53 protein difference significance between the groups.

군 사이의 p53 단백질밀도는 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.552).

### 12) 임파선 전이와 p53 단백질

절제된 림파선의 종양 전이의 여부에 따라 분류하면, 양성 임파선의 개수가 2개 이상인 환자는 65명으로 평균 p53 단백질밀도는 34.74  $\pm$  4.69%이었으며, 양성 임파선의 개수가 1개이거나 없었던 환자는 243명으로 평균 p53 단백질밀도가 40.52  $\pm$  2.56%이었다(Table 7). 두 군 사이의 p53 단백질의 밀도 차이는 유의하지 않았다(p=0.229).

### 13) 종양의 세포 분화도와 p53 단백질

종양의 조직 분화도에 따라 대상환자를 분류하였을 때, 분화도가 좋지 못한 경우의 환자가 72명이었고, 평균 p53 단백질의 밀도는 48.15  $\pm$  4.96%이었다. 종양의 조직 분화도가 중등도이거나 완전히 분화한 환자가 216명이었으며, 평균 p53 단백질의 밀도는 41.55  $\pm$  2.62%이었다(Table 7). 두 군 간 p53 단백질 밀도의 차이는 유의한 차이를 보이며 조직 분화도가 좋지 못한 환자군에서 p53 단백질의 밀도가 적었다(p=0.009).

### 14) 추적기간의 선형회귀분석

성별, 연령, 세포형별, TNM 병기, p53 단백질 비율, 수술 방법, 전이 유무, 사망 여부 등의 모든 임상 변수에 대

**Table 7.** The p53 protein and the recurrence, tumor size, number of positive lymph node and the tumor cell differentiation

Parameters	Number	p53 protein (%) mean $\pm$ standard error	Significance
Recurrence			
Yes	209	38.80 $\pm$ 3.10	0.232
No	150	40.47 $\pm$ 2.74	
Tumor size (cm <sup>2</sup> )			
Above 30	271	51.85 $\pm$ 5.70	0.552
Less 30	52	38.26 $\pm$ 2.22	
Positive lymph node			
Over two	65	34.74 $\pm$ 4.69	0.229
Less two	243	40.52 $\pm$ 2.56	
Tumor cell differentiation			
Poor	72	48.15 $\pm$ 4.96	0.009
Moderate or well	216	41.55 $\pm$ 2.62	

Significance=t-test, pearson's correlation significance.

하여 추적 기간과의 관련성을 조사하기 위하여 일측 ANOVA test를 통하여 독립 변수의 검정을 시행하였다.

그 결과 환자의 추적기간과 가장 많이 관계가 있는 변수는 사망 여부와 p53 단백질이었다. 편평세포암종과 선암종에서 사망 여부와 생존기간의 사이에는 유의한 관계가 있었다(p=0.005, p=0.001).

편평세포암종에서 추적기간을 p53 단백질과 사망 여부를 선형회귀분석을 통하여 얻은 식으로 나타내면,

$$\text{추적 기간(개월)} = 55.477 + 0.114 \times \text{p53 density (\%)} - 29.812 \times \text{mortality}$$

(p53 density: % of positive stained nuclear mortality factor: death is 0, and survivor is 1)

이 식에 대한 분산 모형의 r값은 0.410이다

선암종에서 추적기간을 p53 단백질과 사망 여부를 선형회귀분석을 통하여 얻은 식으로 나타내면,

$$\text{추적 기간(개월)} = 47.377 + 0.009253 \times \text{p53 density (\%)} - 25.2 \times \text{mortality}$$

(p53 density: % of positive stained nuclear mortality factor: death is 0, and survivor is 1)

이 식에 대한 분산 모형의 r값은 0.397이다.

선형회귀분석의 단점이 아직 생존해 있는 환자의 경우



계속 생존기간이 늘어날 것으로 사료되고, 사망 여부 변수의 큰 부분을 차지한다는 것이 이 식 자체를 직접 환자의 예상생존기간의 예측에 적용하기에는 무리가 있을 것이다. 그러나 상기의 선형회귀분석 식에 따라 비소세포 폐암종의 수술 후 환자의 생존 기간은 p53 단백질밀도와 유의한 상관 관계를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 위의 식을(equation) 이용하여 비소세포폐암으로 수술한 환자의 예상 생존기간을 산출할 수 있을 것이라고 사료된다.

## 고 찰

p53 유전자는 세포 주기의 조절에 관여하는 유전자로서 DNA (Deoxyribonucleic Acid) 손상의 복구, 세포자멸사, 세포의 분화, 세포의 노화, 신생혈관의 생성을 조절하는 것으로 알려져 있다[10]. p53 유전자는 염색체 17p13.1에 존재하는 53 kd의 핵산단백질이다. 세포의 성장 주기에서 Gap 1 (G1) 단계가 DNA Synthesis (S) 단계로 진행하지 못하도록 억제하기도 하고, 세포의 자멸사를 유도할 수도 있다[11]. 사람의 p53 유전자의 구조는 20-kb의 길이이며, 11개의 엑손(exon)으로 구성되며, 393개의 아미노산 서열로 이루어져 있는데, 엑스레이 결정분석에서 두 개의  $\beta$  틀 구조를 하고 있다[12].

p53 유전자 변이의 원인은 유전자의 결손, 점상 돌연변이 등이다. 또는 다른 어떤 원인에 의하여 p53 유전자가 과잉 발현하게 됨으로써 p53 유전자의 기능에 장애가 발생한다고 한다. 흔한 p53 유전자의 변이의 예로는 흡연자들의 경우 벤조피렌의 생성물에 의해 염기 서열의 일부가 바뀌는 것이 보고되는데, guanine-adenosin (GA)의 염기 배치가 thymidine-adenosin (TA)으로 바뀌어 점상 돌연변이가 발생하게 된다고 한다[13].

쌍을 이룬 염색체에서 p53 유전자의 기능이 소실된 2개의 동종 변형 염색체를 가진 마우스는 초기에 종양이 발생되는 것이 관찰되었고, 염색체 쌍 중에서 하나는 정상인 p53 유전자를 가지고 다른 하나는 변이된 유전자를 가진 마우스는 초기에 종양이 성장하는 것이 관찰되지는 않았지만, 종양의 성장이 느리게 진행되는 것이 발견되었다[14]. 이 실험으로 p53 유전자의 변이가 종양의 성장에 영향을 미치는 것으로 판단할 수 있다.

비소세포 폐암의 50%, 소세포 폐암의 80% 이상에서 유전자의 변이가 일어나며, 절제된 비소세포 폐암의 약 45%에서 p53 유전자의 변이가 있다고 알려져 있다[15]. p53

단백질이 중요한 조절자 역할을 하는 것으로 많이 알려져 있기 때문에 p53 유전자에 대하여 광범위하게 연구되어 왔다. 연구 결과에 따르면 p53 유전자 내의 몇 가지 엑손의 점상돌연변이가 알려져 있다. 일반적으로 폐암에서 가장 많은 p53 유전자의 변이는 5번과 7번의 엑손에서 일어난다고 한다.

p53 유전자의 돌연변이를 검색하는 일반적인 방법으로는 ribonucleic acid cleavage (RNAase cleavage), Carbodiimide modification (CDI), Chemical cleavage of mismatch (CCM), Single strand conformation polymorphism (SSCP), Heteroduplex analysis (HET), Denaturing gradient-gel electrophoresis (DGGE)의 방법들이 있다. p53 유전자의 이상 유무를 밝히기 위해서 수행하는 방법 중에서 DNA sequencing이 가장 좋지만 많은 비용이 요구되며, 종양세포가 신선해야 한다. 상기 방법 중 가장 많이 이용되는 방법은 PCR (polymerase chain reaction)을 이용한 SSCP 방법과 p53 단백질에 반응하는 항체를 이용한 면역조직화학적으로 염색하는 방법이다. PCR-SSCP 방법이 p53 유전자의 이상을 좀 더 특이적으로 검출할 수 있는 방법이다. 그러나 많은 환자에 대하여 시행하는데 비용과 시간이 많이 든다는 단점이 있다. 면역조직화학적 방법은 p53 변이 유전자를 직접적인 변이 확인은 안되지만 p53 변이 유전자에 의해서 반감기가 길어진 p53 단백질이 핵 내에 생성되고 축적된 것을 염색함으로써 p53 유전자의 변형을 확인할 수 있다. 이 방법은 p53 단백질 축적의 분포를 조직의 슬라이드에서 직접 가시화할 수 있다는 장점이 있다. 또한 면역조직화학적 방법은 PCR-SSCP 방법으로 간과될 수 있는 p53 유전자 변이의 증례를 검출할 수 있는 장점이 있다. PCR-SSCP 방법에서는 변이 여부를 확인하고자 하는 엑손의 이상 유무만을 확인할 수 있지만, 면역조직화학적 방법은 p53 변이 유전자로 핵 내 중간 대사 산물을 염색하는 것이므로 PCR-SSCP 방법에서 간과된 변이 유전자도 밝힐 수 있는 것이다. 그러나 면역조직화학적 염색법의 단점은 특이성이 PCR-SSCP 방법보다 떨어진다는 것과 조직의 고정 과정을 거치는 동안 항원성이 감소하거나 소실되기도 하며 조직절편 제작 시 포매과정의 온도차에 의해서도 항원성이 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 또 세포 내의 분자나 효소 등이 소량일 경우 면역조직화학적 방법으로 검출하기 어렵다는 점이다. 그러나 면역조직화학적 염색 방법의 장점은 종양의 진행 과정 중에 발생한 여러 가지 단백질을 검출하여 형태학적으로 표현하는 염색방법으로 종양의 발생 과정을 연구하는 중요한 방

법으로 제시되고 있다[16].

359명의 p53 단백질의 염색 정도는 비 소세포폐암종에서 비교한 다른 논문의 발표와 비슷한 수준이었다[17]. 그리고 평균 추적 기간은 37.2개월이었다. 평균 3년 이상을 추적하였기 때문에 암 환자의 3년 생존율이 의미가 있으므로 저자의 대상 환자에서의 추적 기간은 생존 기간으로 삼아도 되겠다.

성별에 따라 남자에서 유의하게 높은 p53 단백질의 염색 정도를 보였는데( $p=0.001$ ), 이러한 유의한 차이는 성별에 따른 염색성의 차이가 아니라 남자와 여자의 세포 조직형의 분포에 따른 것으로 사료된다. 즉, 편평세포암종의 p53 단백질의 정도가 선암종에 비하여 더 높은 염색 정도를 보이는데, 여자의 경우 36명이 선암종, 5명이 편평세포암종이어서 선암종이 더 많이 분포하고 있었는데 반하여, 남자는 선암 48명, 편평세포암종 145명으로 분포하여 편평세포암종이 더 많이 분포하고 있어서 이러한 차이를 보이는 것으로 사료된다. 추적 기간에 있어서 남자와 여자의 차이는 각 성별의 TNM 병기의 분포에 차이가 있기 때문이다. 남자는 Ia가 18%, Ib가 48%였는데, 여자는 Ia가 35%, Ib가 39%로 여자에서 조기 폐암종이 더 많았던 이유는 추적 기간(생존 기간)이 길었기 때문으로 사료된다.

TNM 병기에 따른 p53 단백질의 정도에 차이가 있는지 알아보기 위하여 I, II 병기와 III, IV 병기로 나누어 보았을 때, p53 단백질의 정도는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 추적 기간은 유의하게 I, II 병기에서 길었다( $p<0.0001$ ).

세포형 차이를 보았을 때, 편평세포암종에서 선암종보다 더 유의하게 p53 단백질의 염색 정도가 높았다( $p=0.001$ ). 추적 기간은 양 세포형에 대하여 유의한 차이가 없었다.

재발 여부에 대하여는 p53 단백질의 차이가 없었는데, 이는 p53 단백질을 가지고 재발 유무를 유추하지는 못할 것이라는 것을 의미하겠다. 재발 여부에 따른 추적 기간의 차이에 있어서 재발한 경우에 유의하게 추적 기간이 짧았는데( $p<0.001$ ) 이는 생존기간이 짧음을 의미한다.

p53 단백질과 환자의 예후를 나타낼 수 있는 지표인 생존 기간, 사망 여부, 재발 여부와의 연관성에 관하여 조사하여 보았더니, 전체 환자에서 p53 단백질과 생존 기간의 상관관계는 약간의 유의성이 있었으나( $p=0.07$ ), 통계적으로 유의한 수준은 아니었고, p53 단백질과 사망, p53 단백질과 재발의 상관 관계는 유의성이 없었다. 편평세포암종의 경우 p53 단백질과 생존 기간이나 재발과의 상관관계는 유의하지 않았다. 그러나 p53 단백질과 사망과는 유의

한 상관관계를 보였다( $p=0.025$ ). 이러한 의미는 편평세포암종에서 p53 단백질이 높으면, 사망할 비율이 높다는 것을 의미할 수 있겠다. 선암종에서는 p53 단백질이 생존 기간, 사망 여부, 재발 여부와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

연령별로 분석하였을 때, 50대에서는 p53 단백질과 추적기간 사이에 약한 상관관계가 있는 것으로 보이는데, 이것은 일부이긴 하지만 p53 단백질의 밀도가 높을수록 생존 기간이 짧을 수 있다는 추론이 가능할지 모르겠다.

TNM 병기로 나눌 때, p53 단백질의 정도와 추적 기간의 상관관계를 비교해 보았다. I 병기에서 p53 단백질의 염색 정도와 추적기간과의 상관관계는 유의한 역상관 관계를 나타냈다( $p=0.01$ ). 즉, p53 단백질이 높은 경우에 추적 기간이 짧고, p53 단백질이 낮은 경우 추적 기간이 긴 것이다. 그러나 II 병기와 III 병기에서는 p53 단백질의 염색 정도와 추적 기간 간에는 유의한 상관관계가 없었다. TNM 병기를 I 병기와 II 병기, III 병기로 나누어서 각 병기 간의 p53 단백질의 염색 밀도와 추적 기간에 차이가 있는지를 비교하였더니, p53 단백질 염색 밀도는 유의한 차이를 보이지 않았고, 추적기간은 병기가 진행될수록 더 유의하게 짧아졌다( $p<0.001$ ). 병기에 따른 p53 단백질 밀도의 차이에 유의성이 없는 것은 TNM 병기가 p53 단백질의 존재와 관련성이 없을 가능성을 제시하는 것이다. 그러나 I 병기에서 유의한 역상관 관계가 있는 것은 일부 환자에서 p53 단백질이 환자의 예후인자가 될 수도 있겠다.

폐엽 절제술과 전폐엽 절제술에서 p53 단백질의 정도와 추적 기간 간에는 유의한 상관 관계가 없었다. 다른 시술 방법에서도 p53 단백질의 정도는 추적 기간과 유의한 상관 관계가 없었다. 폐엽 절제술과 전폐엽 절제술 시행군 간의 p53 단백질 정도를 비교하여 보았더니 전폐엽 절제술에서 p53 단백질의 정도가 유의하게 더 높은 것으로 분석되었다( $p=-0.04$ ). 즉, 전폐엽 절제술을 시행한 환자들은 더 진행된 폐암종을 의미하기 때문에 p53 단백질의 밀도가 높은 것으로 판단된다. 폐엽 절제술과 전폐엽 절제술 간의 추적 기간을 비교하여 보았을 때, 폐엽 절제술이 더 긴 추적 기간을 보인 것은( $p=0.002$ ) 폐엽 절제술보다 전폐엽 절제술의 경우 더 진행된 폐암종의 양상을 보이기 때문에 전폐엽 절제술에서 환자가 더 빨리 사망하게 되는 것으로 사료된다. 또한 전폐엽 절제술의 추적 기간이 짧은 이유는 수술사망과 후유증이 폐엽절제술보다 많은 원인으로 해석되는데, 전폐엽 절제술의 경우는 수술 후 사망률이 4.8%로 폐엽절제술의 1.2%보다 높았고, 폐부종

이나 폐렴 등의 후유증 발생이 더 자주 발생하는 것으로 사료된다(Table 5).

p53 유전자의 변이와 생존과의 관계에 대하여 1999년까 지 출판된 논문을 모아서 Mitsudomi 등[18]이 발표하였다. 생존 기간이 3년 이내인 논문은 제외하고, 43개의 논문을 인용하였고, p53 유전자의 이상을 규명하는 방법으로 사 용된 p53 단백질의 발현을 염색하는 방법과 PCR-SSCP 분 석을 통한 돌연변이를 관찰하는 방법 간을 나누어서 분석 방법에 따라서 관계를 따로 분석하였다. 두 방법 모두에 서 선암의 경우 단백질분석과 PCR-SSCP 분석으로 p53 변 이가 검출되는 경우가(36%, 34%), 편평세포암보다(54%, 52%) 유의하게 낮았다. 그리고, 선암에서는 단백질분석과 PCR-SSCP 분석 모두에서 유의하게 p53 유전자의 변이와 생존 기간과의 유의한 상관관계를 가지고 있었다. 대단위 연구의 총체적인 분석에서 전체 대상 환자의 p53 단백질이 생존 기간과 유의한 상관관계는 보이지 않았고, 일부 의 환자에서 두 인자 간의 유의한 상관 관계가 밝혀졌다. 저자의 경우에도 전체 대상 환자의 p53 단백질과 생존 기 간 간에는 유의한 상관 관계를 보이지 않았지만, 일부 환 자 분류에서 유의한 상관 관계가 있었다. 즉, 편평세포암 종에서는 p53 단백질과 사망률 간 상관 관계가 있었다.

p53 단백질 밀도가 의미하는 것이 p53 유전자 변형을 의미하는 것으로 변형된 p53 유전자에 의하여 환자의 생 존이 짧아지는 예상이 가능하다는 가설을 가지고 연구를 진행하였다. 그러나 전체 환자를 대상으로 하는 분석에서 는 p53 단백질이 추적 기간과 유의한 상관 관계를 가진다 는 유의성을 발견할 수 없었고 일부 환자군에서는 유의성 을 발견할 수 있었는데, 이것은 p53 단백질이 완전하지는 않지만 환자의 예후를 예측할 수 있는 지표로서의 기능을 가지고 있다고 판단할 수 있다.

환자의 생존 기간으로 환자를 분류하여 p53 단백질을 조사하여 보았더니, 각 생존 기간은 p53 단백질과 상관 관 계를 보이지 않았는데 이것은 p53 단백질의 밀도가 생존 기 간의 예측에 도움이 되지 않는다는 것을 의미하는 것이다.

저자의 결과에서 편평상피폐암종에서 사망 여부와 p53 단백질의 밀도가 추적 기간과 유의한 관련성이 있었다. 또한 저자들은 p53 단백질 염색 정도가 편평세포폐암종에 서 추적 기간과 유의한 관계가 있는 것을 확인하였다. 이 것은 Mitsudomi가 발표한 결과에서 선암에서 p53 단백질 과 생존 기간이 서로 유의한 관련성이 있는데, 저자들은 선암종이 비하여 편평상피세포암종에서 더 유의한 상관 관계를 보였다. 그리고 TNM I 병기에서 p53 단백질과 추

적기간이 서로 유의한 상관관계가 있었다. 일부 소분류의 집단에서 통계적인 유의성을 가진다는 의미는 p53 유전자 의 변이를 나타내는 지표인 p53 단백질과 환자의 예후와 의 상관관계에 대한 임상적인 의미 평가를 위한 결론의 실마리가 될 것으로 사료된다.

## 결 론

결론적으로 절제된 비소세포 폐암종 조직에서 p53 단백 질 밀도와 환자의 예후는 전체적인 환자집단에서는 유 의한 차이를 보이지 않았지만, 일부 환자군에서 예후와 유 의한 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T. *Cancer Statistics*. CA Cancer J Clin 2001;51:12-36.
2. 국민건강보험공단. 건강보험통계연보. 2000;22:206-687.
3. Hege KM, Carbone DP. *Lung cancer vaccines and gene therapy*. Lung Cancer 2003;41 Suppl:S103-13.
4. Graziano SL. *Non-small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors*. Lung Cancer 1997;17:37-58.
5. Testa J. *Chromosome alterations in human lung cancer*. In: Mitchell J, Johnson D, Turrissi A. *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia: PA, Lippincott-Raven. 1996; 55-71.
6. Mountain CF. *A new international staging system for lung cancer*. Chest 1986;89(4 suppl):225S-33S.
7. Mountain CF. *Revision: in the international system for staging lung cancer*. Chest 1997;111(6):1710-7.
8. Moore DFJ, Lee JS. *Staging and prognostic factors: non-small cell lung cancer*. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrissi AT. *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Taven. 1996;481-94.
9. Ohata H, Emi M, Fujuwara Y. *Deletion mapping of the short arm of chromosome 8 in non-small cell lung carcinoma*. Genes Chromosomes Cancer 1993;7:85-8.
10. Gorgoulis VG, Zacharatos PV, Manolis E. *Effects of p53 mutants derived from lung carcinomas on the p53-responsive element(p53RE) of the MDM2 gene*. Br J Cancer 1998;77: 374-84.
11. Sidransky D, Hollstein M. *Clinical implications of the p53 gene*. Annu Rev Med 1996;47:285-301.
12. Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD. *Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations*. Science 1994;265:346-55.
13. Carbone D. *The biology of lung cancer*. Semin Oncol 1997; 24:388-401.

14. Donehower LA, Harvey M, Slagle BL. *Mice deficient of p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors.* Nature 1992;356:215-21.
15. Chiba I, Takahashi T, Nau MM. *Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer.* Oncogene 1990;5:1603-10.
16. Svrcek M, Sabourin JC. *Immunohistochemistry and genotype analysis of tumors. First part: Which future of the immunohistochemical diagnosis of cancer.* Ann Pathol 2002;22(2):102-12.
17. Joseph G, Kwun MF, Paul VZ, Robert M, John DM. *Correlation of abnormal RB, p16, and p53 expression with 3p loss of heterozygote, other genetic abnormalities and clinical features in 103 primary non-small cell cancers.* Clin Cancer Res 1999;5:791-800.
18. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T. *Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis.* Clin Cancer Res 2000;6(10):4055-63.

=국문 초록=

배경: 현재 폐암은 절제술, 항암약물치료, 방사선 요법 혹은 병합요법이 시도되고 있다. 그러나 진행된 폐암의 경우는 치료의 결과가 만족스럽지 못하다. 예후를 예측하는 데 있어서도 현재 통용되는 TNM 분류에 의한 예후 예측에는 부족함이 있다. 폐암을 다른 측면에서 연구하여 원인 및 예후를 예측하는 것이 필요하리라 사료된다. 저자들은 세포의 자멸사에 관계하는 주요 조절자인 p53 유전자와 폐암 환자의 예후가 어떤 관계가 있는지 알아보려고 하였다. 대상 및 방법: 폐암종으로 수술한 359명의 환자를 대상으로 하였다. p53 유전자변이에 의해서 발현되는 p53 단백질의 축적을 면역조직화학적 방법으로 염색하여 관찰하였다. 환자들의 임상정보를 후향적으로 조사하였다. 결과: p53 단백질이 세포 내 5% 이상 축적된 양성인 세포가 평균 약 40%에서 관찰되었다. p53 단백질밀도는 남자에서 44%, 여자에서 25%, 편평세포암종에서 49%, 선암종에서 38%이었다. 편평세포암종에서는 p53 단백질과 환자의 사망률과 유의한 관계를 가지고 있었다( $p=0.025$ ). TNM I 병기의 환자에서 p53 단백질과 추적기간이 유의한 관계를 가지고 있었다( $p=0.010$ ). 단일폐엽절제술을 시행한 군에서는 p53 단백질과 추적기간과 유의한 관계가 있었다( $p=0.043$ ). p53 단백질밀도는 단일폐엽절제술을 시행한 군과 전폐절제술을 시행한 군과는 유의한 차이가 있었다( $p=0.044$ ). 그리고 p53 단백질밀도는 중앙세포의 분화도에 따라 유의한 차이를 보였다( $p=0.009$ ). 결론: 저자들은 일부 분류군에서 p53 단백질이 환자의 예후인과 유의한 관계가 있음을 알게 되었고, p53 단백질의 밀도가 폐암종 환자 예후의 지표로서 가능성이 있음을 제안한다.

중심 단어 : 1. 폐암  
2. 자멸사