

## 진행성 위암의 예후와 p53 단백질 및 PCNA의 관계

원광대학교 의과대학 병리학교실

황 호 원 · 문 형 배

### The Prognostic Significance of p53 Protein and PCNA in Advanced Gastric Carcinoma

Ho Won Hwang, M.D. and Hyung Bae Moon, M.D.

Department of Pathology, Wonkwang University School of Medicine

The 5 year-survival rates were examined to evaluate the prognostic significance of the expression of the p53 protein and the positivity of the PCNA in 108 cases of advanced gastric carcinoma. The p53 protein and PCNA were stained by immunohistochemistry in the tissue of the gastrectomized specimen.

The results were as follows.

- 1) The overall 5 year-survival rate of advanced gastric carcinoma was 42.3% and the significant prognostic factors were a pathologic stage and p53 protein( $p < 0.005$ ).
- 2) The expanding or infiltrating type by Ming's classification and the intestinal or diffuse type by Lauren's classification had similar prognosis.
- 3) The 5 year-survival rate of the p53-positive group was 25.1% and that of p53-negative group was 56.1%( $p < 0.005$ ).
- 4) The 5 year-survival rate of the PCNA low-grade tumors by PCNA stain( $< 50%$ ) was 48.7% and that of the high-grade tumor( $\geq 50%$ ) was 29.9%( $p > 0.1$ ).
- 5) There was a tendency to have a good prognosis in the p53-negative group and low grade tumors in the stage II, III, and IV. There was a significant difference between p53 protein positive and negative groups in the stage III( $p < 0.005$ ), but no significant differences were found in the other groups.

The above results indicate that the p53 protein is an another useful tool for prediction of the prognosis in advanced gastric carcinoma. (*Korean J Pathol* 1995; 29: 450-458)

**Key Words:** p53, PCNA, Prognosis, Stomach cancer

## 서 론

위암은 한국인에서 가장 많이 발생하는 악성종양으로서 암종의 침범정도에 따라 위점막 또는 위점막 하층까지 침범한 조기 위암과 근육층 이하 침범한 진행성 위암으로 대별된다. 조기 위암은 근치적 위 절제술만으로도 5년 생존율이 90% 이상을 나타내지만<sup>1-4</sup>, 진행성 위암은 광범위한 위 절제술 및 항암제 치료에도 불구하고 예후가 좋지 않다<sup>5-6</sup>. 따라서 진행성 위암에서 예후를 추정하는 것은 환자 관리에 매우 중요한 사항이다.

지금까지 알려진 진행성 위암의 예후 결정 인자로서는 종양의 조직학적 유형과 종양의 침윤도, 림프절전이, 원격 장기로의 전이 등을 종합적으로 관찰한 병기가 가장 많이 이용되고 있다<sup>7-10</sup>. 또한 면역조직화학 염색방법이 개발된 후 악성종양의 예후 판정에 많은 도움을 주고 있는데, 그 중에서도 종양의 증식능을 나타내는 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)의 출현 정도와 p53 단백질의 발현 여부가 악성종양의 예후 추정과 연관이 있다고 보고되고 있다<sup>11-14</sup>.

따라서 본 연구에서는 진행성 위암의 예후 인자와 p53 단백질의 발현 및 PCNA 양성세포 출현도와의 관계를 추구하고, 아울러 동일한 예후 인자를 갖는 상태에서 PCNA 양성세포 출현도 및 p53 단백질 발현과 5년 누적 생존율과의 관계를 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

본 연구는 1987년 7월부터 1990년 6월까지 원광대학교 부속병원과 대전 성모병원에서 진행성 위암으로 외과적 근치술을 받은 환자 중 사망 여부의 추적 조사가 가능했던 108명을 대상으로 하였다. 병리 조직 표본은 위 절제술에 의해 얻어진 표본을 재검한 후, 가장 깊이 침윤된 표본의 파라핀 포매조작을 선택하여 면역조직화학 염색을 시행하였다.

### 2. 병기의 분류

종양의 침범정도, 국소 림프절 전이, 원격 전이 여부에 따라 Stage O, IA, IB, II, IIIA, IIIB, IV로 분류한 American Joint Committee on Cancer(AJCC) 분류법<sup>15</sup>에 의해 병기를 분류하였으며, 본 실험에서는 조기위암(stage IA)를 제외하고 IB, II, III(A+B), IV로 구분하였다.

### 3. Ming 분류

종양세포의 성장 양상에 따라 종양세포가 밀집되어 성장하는 팽창성 성장군과 종양세포가 서로 분리되어 성장하는 침윤성 성장군으로 구분하였다<sup>9</sup>. 팽창성 및 침윤성 성장양태가 공존하는 경우 상대적으로 더 많은 분포를 나타내는 형으로 분류하였으며, 분포양상이 비슷한 경우 침윤성 성장군으로 분류하였다.

### 4. Lauren 분류

종양세포가 선 구조를 형성하는 장형(intestinal type)과 암세포가 접착성 없이 미만성으로 관찰되는 미만형(diffuse type)으로 분류하였다<sup>10</sup>. 장형 및 미만형이 공존하는 경우 상대적으로 더 많은 분포를 나타내는 형으로 분류하였으며, 분포양상이 비슷한 경우 미만형으로 분류하였다.

### 5. 면역 조직화학 염색

p53 단백질과 PCNA 염색은 LSAB(labeled streptavidin biotin)법으로 하였으며, 1차 항체는 wild type 및 돌연변이형의 p53 단백질에 대해 반응하는 mouse 단일클론 항체(DAKO-p53 DO-7, DAKO)와 세포의 핵에서 발현되는 PCNA mouse 단일클론 항체(DAKO-PCNA PC10, DAKO)를 사용하였다. 양성 대조군은 p53 단백질 및 PCNA 염색 모두에서 양성 소견을 정하는 유방암 조직편을 사용하였으며, 최종 발색제로는 Fast red TR salt를 사용하였다. 음성 대조군으로는 1차 항체 대신 생리적 식염수를 사용한 후 동일한 방법으로 염색하였다.

### 6. p53 단백질 및 PCNA 염색의 판정 기준

p53 단백질은 핵 내에 붉은 반점으로 염색되는 양성세포가 종양세포 중 10% 이상을 점유할 때 양성으로 판정하였다<sup>13,16</sup>. PCNA 염색 역시 핵내에 붉은색의 양성반응을 보이는 세포를 양성세포로 판정하였으며, PCNA 양성세포가 가장 많이 분포되어 있는 장소를 유침하에 사진 촬영한 후 500개 이상의 세포를 관찰하여 PCNA양성율을 정하였고, 이를 저 증식군(50% 미만)과 고 증식군(50% 이상)으로 분류하였다<sup>17</sup>.

### 7. 예후인자와 5년 누적 생존율과의 관계 및 통계 처리

생존율은 life-표법에 의하여 5년 누적 생존율을 산정하였으며, 각 군의 통계학적 검증은 log rank

test를 이용하였다.

성 적

1. 5년 누적 생존율

관찰 대상 108예의 총 5년 누적 생존율은 42.3%이

**Table 1.** Coumulative 5 year survival rate for age, sex and prognostic factors in the advanced gastric carcinoma

	No of case(%)	5YSR(%)	p value
Total	108(100)	42.3	
Age			p>0.1
21~40	7( 6.5)	0	
41~60	58(53.7)	48.2	
61~80	43(39.8)	42.4	
Sex			p>0.1
Male	79(73.1)	43.8	
Female	29(26.9)	39.3	
Stage			p<0.005
IB	8( 7.4)	61.4	
II	30(18.5)	49.1	
III	55(50.9)	41.4	
IV	15(13.9)	17.3	
Ming's classification			p>0.1
Expanding	35(32.4)	42.6	
Infiltrating	73(67.6)	42.0	
Lauren's classification			p>0.1
Intestinal	52(48.1)	39.1	
Diffuse	56(51.9)	45.2	

5YSR: 5 year survival rate

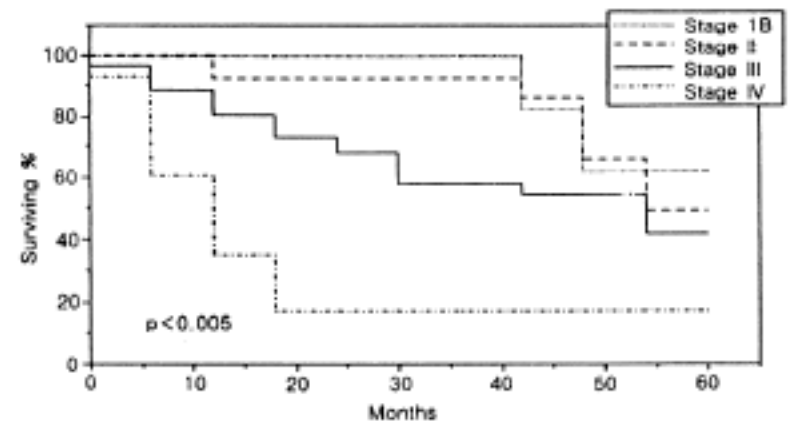
었다. 성별 구성은 남자 79예, 여자 29예 이었으며, 5년 누적 생존율은 남자 43.8%, 여자 39.3%로 서로 비슷하였다. 연령 분포는 최저 21세, 최고 77세 이었으며, 평균 연령은 56.3세이었다. 연령을 40세 이하군(7예), 41~60세군(58예), 그리고 61세 이상군(43예)으로 구분하여 5년 누적 생존율을 산출한 결과 각각 0.0%, 48.2%, 42.4%로 40세 이하군을 제외하고는 서로 비슷하였다(p>0.1, 표 1).

2. 병기에 따른 5년 누적 생존율

각 병기에 따른 5년 누적 생존율은 IB기(8예) 61.4%, II기(30예) 49.1%, III기(55예) 41.4%, IV기(15예) 17.3%로 각 병기 간에 통계학적으로 유의있는 5년 누적 생존율의 차이가 관찰되었다(p<0.005, 표 1, 그림 1).

3. Ming 분류에 따른 5년 누적 생존율

종양세포의 성장 양상에 따른 5년 누적 생존율은 팽창성 성장군(35예) 42.6%, 침윤성 성장군(73예)



**Fig. 1.** Survival curve for stages in the advanced gastric carcinoma.

**Table 2.** Cumulative 5 Year survival rate for p53 protein in the advanced gastric carcinoma

	Total	Negative		Positive		p value
	No	No(%)	5YSR, %	No(%)	5YSR, %	
Total	108	60(55.6)	56.1	48(44.4)	25.1	p<0.005
Stage						
IB	8	7(87.5)	51.9	1(12.5)	100	p>0.1
II	30	18(60.0)	56.0	12(40.0)	40.0	p>0.1
III	55	31(56.4)	60.2	24(43.6)	19.8	p<0.005
IV	15	4(26.7)	50.0	11(73.3)	21.1	p>0.1

5YSR: 5 year survival rate

42.0%로서 서로 비슷한 5년 생존율을 나타냈다(표 1).

**4. Lauren 분류에 따른 5년 누적 생존율**

Lauren 분류에 따른 5년 누적 생존율은 장형(52예) 39.1%, 미만형(56예) 45.2%였으며, 이들 두 군 사이에 통계학적 의의는 없었다( $p>0.1$ , 표 1).

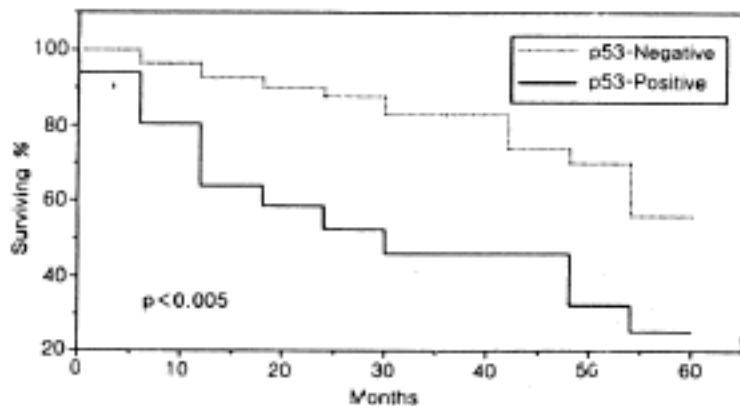
**5. p53 단백질 발현에 따른 5년 누적 생존율**

총 108예의 관찰 대상 중 p53 단백질 양성은 48예(44.4%)이었으며, p53 단백질 음성은 60예(55.6%)이었다. p53 단백질 양성군의 5년 누적 생존율은 25.1%이었으며, p53 단백질 음성군의 5년 누적 생존율은 56.1%로서, 양 군 간에는 통계학적으로 유의있는 차이가 관찰되었다( $p<0.005$ , 표 2, 그림 2). 각 병기 별로 구분하여 관찰한 p53 양성군 및 p53 음성군의 5년 누적 생존율은 각각 IB기 100%, 51.9%, II기 40.0%, 56.0%, III기 19.8%, 60.2%, IV기 21.1%, 50.0%로 IB기를 제외한 나머지 병기에서는 p53 단백질

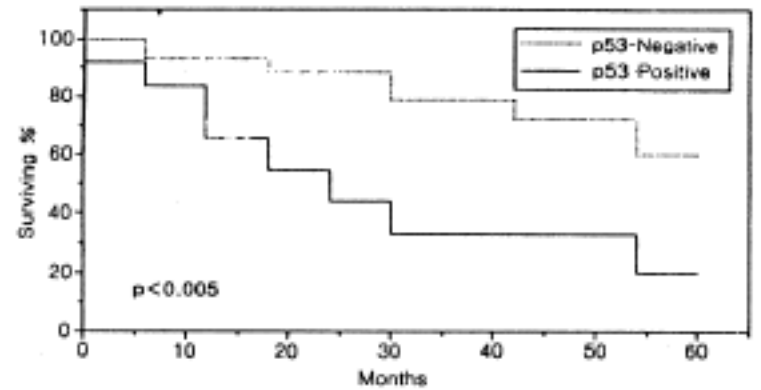
음성군이 양성군에 비해 5년 누적 생존율이 높은 경향이었으며, III기에서는  $p<0.005$ 로서 양군 간에 5년 생존율의 통계학적 차이가 관찰되었다. (표 2, 그림 3).

**6. PCNA 양성율에 따른 5년 누적 생존율**

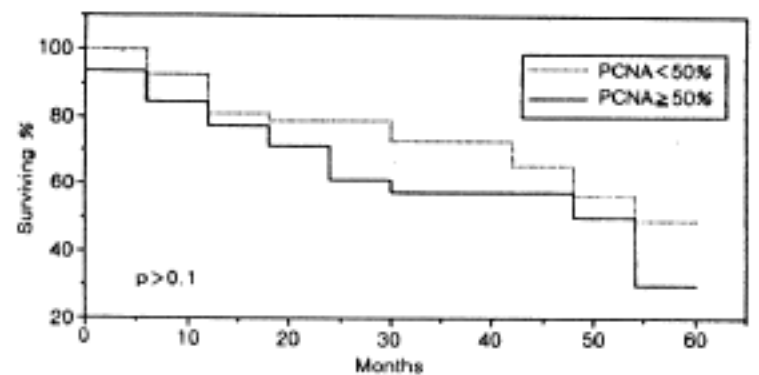
PCNA 염색상 50% 이하의 세포에서 PCNA양성을



**Fig. 2.** Survival curve for p53 protein in the total cases of the advanced gastric carcinoma.



**Fig. 3.** Survival curve for p53 protein in the stage III of the advanced gastric carcinoma.



**Fig. 4.** Survival curve for PCNA in the total cases of the advanced gastric carcinoma.

**Table 3.** Cumulative 5 year survival rate for PCNA in the advanced gastric carcinoma

	Total	<50%		≥50%		p value
	No	No(%)	5YSR, %	No(%)	5YSR, %	
Total	108	58(53.7)	48.7	50(46.3)	29.9	$p>0.1$
Stage						
IB	8	4(50.0)	50.0	4(50.0)	66.7	$p>0.1$
II	30	18(60.0)	48.7	12(40.0)	44.7	$p>0.1$
III	55	31(56.4)	52.1	24(43.6)	0	$p>0.01$
IV	15	5(33.3)	25.0	10(66.7)	0	$p>0.1$

5YSR: 5 year survival rate

나타낸 저 증식군은 58예(46.3%)이었으며, 51%이상의 세포에서 PCNA 양성소견을 보인 고 증식군은 50예(53.7%)이었다. 저 증식군의 5년 누적 생존율은 48.7%이었고, 고 증식군의 5년 누적 생존율은 29.9%로서 저 증식군에 비해 고 증식군의 5년 생존율이 낮았으나 통계학적 의의는 없었다( $p < 0.05$ ). 각 병기에 있어서 PCNA 저 증식군 및 고 증식군의 5년 누적 생존율은 각각 IB기 50.0%, 66.7%, II기 48.7%, 44.7%, III기 52.1%, 0%, IV기 25.0%, 0%로서 III기 및 IV기에서는 고 증식군의 5년 누적 생존율이 낮게 관찰되었으나 통계학적 의의는 없었다( $p > 0.1$ , 표 3, 그림 4).

## 고 찰

위암은 한국인에서 가장 많은 발생과 사망율을 보이는 악성 종양이므로<sup>18,19</sup> 위암 환자의 예후 추정은 매우 중요한 사항이다. 위암의 예후에 가장 중요한 영향을 미치는 것은 병기이며<sup>7,8</sup>, 종양의 성장 양상, 조직학적 유형 등이 예후와 관련이 있다<sup>9,10</sup>. 그 외의 예후 인자로서는 림프구 및 Langerhans 세포 침윤, 벽세포 출현, 내분비세포 출현, C-myc 유전자 출현 등과<sup>20-27</sup>, epidermal growth factor, carcinoembryonic antigen, 에스트로젠 수용체 등을 들 수 있다<sup>28-31</sup>.

위암의 병기와 예후와의 관계에서는 병기가 진행될 수록 예후는 좋지 않으며, 근치적 위절제술을 시행한 경우 진행성 위암 환자의 5년 생존율이 구미에서는 10% 정도이나<sup>32,33</sup>, Soga등<sup>34</sup>과 Nakamura등<sup>35</sup>은 일본인을 대상으로 연구한 결과 38.3-46.1%로 서로 상당한 차이를 보이고 있다. 이러한 차이는 서로 다른 수술방법, TNM 분류 및 수술 후 치료법 때문이라고 한다<sup>36,37</sup>. 본 연구 결과 진행성 위암 환자의 전체적인 5년 누적 생존율은 42.3%로서 일본인을 대상으로 한 결과와 유사하였다. 각 병기에서의 5년 생존율은 구미인을 대상으로 조사한 결과 I기 43-65%, II기 22-42%, III기 5-6%, IV기 0%로 보고되고 있으며<sup>38,39</sup>, 한국인을 대상으로 조사한 결과는 I기 (IA 및 IB포함) 91.3-100%, II기 60.1-70%, III기 17.4-39.6%, IV기 0-3.6%로 한국인에서는 구미인에 비해 높은 생존율을 보이고 있다<sup>40-42</sup>. 본 연구 결과 5년 생존율은 IB기 70.0%, II기 67.7%, III기 39.8%, IV기 0.67%이었다. IB기의 생존율이 국내 보고에 비해 낮은 이유는 국내 다른 보고자들은 I기에 IA기(조기위암)를 포함했기 때문이라고 생각되었으며, 다른 병기의 생존율은 유사하였다. 그러나 본 연구에서 각 병기의 5년 생존율을 상호 비교한 결과 매우 유의성 있는

차이를 나타내어( $p < 0.005$ ), 병기가 진행될 수록 예후가 좋지 않음을 확인할 수 있었다.

종양의 성장 양상중 침윤성 성장군이 팽창성 성장군에 비해 예후가 좋지 않다고 알려져 있으나<sup>9</sup>, 본 연구 결과에서는 양군의 5년 생존율이 서로 비슷하였다. 1965년 Lauren<sup>10</sup>이 위 선암을 장형 선암과 미만형선암으로 분류하고 장형 선암이 미만형 선암보다 예후가 좋다고 보고하였고, Stemmermann 및 Brown<sup>43</sup>도 동일한 결과를 보고 하였으나, 본 연구에서는 양 군 간에 큰 차이를 관찰할 수 없었다.

p53 유전자는 Rb 유전자와 함께 종양 억제 유전자로 잘 알려져 있으며, 이는 17번 염색체의 단완에 위치한다<sup>44-47</sup>. p53 유전자 산물인 p53 단백질은 정상세포에서는 wild type으로 존재하여 세포의 성장을 억제하고 있으나, 그 양이 매우 적어 일반적인 면역조직화학 염색에서는 잘 발현되지 않는다<sup>48</sup>. 반면에 p53 단백질의 돌연변이형은 암 유전자로 작용하여 많은 종류의 암세포에서 과 발현되므로 악성종양의 발생과 진행에 관여하고 있으리라 추정하고 있다<sup>49-53</sup>.

악성종양의 예후와 p53 단백질과의 관계에서, 유방암, 대장암 및 식도암에서는 p53 양성군이 p53 음성군에 비해 예후가 나쁘다고 알려져 있으며<sup>54-58</sup>, 폐암, 전립선암, 갑상선암 등에서도 종양의 악성도, 림프절전이, 원격전이 등, 나쁜 예후인자와 p53 양성도와 밀접한 연관이 있다고 보고되고 있다<sup>59-62</sup>. 위암에서 p53 단백질 발현에 관한 연구는 대부분이 예후 관련 인자들과의 비교 검토였을 뿐<sup>12-14</sup>, 위암 환자의 생존율과 p53 단백질 발현과의 관계를 검토한 연구는 드물다.

위암 환자의 예후와 p53 단백질과의 관계에 관한 연구에서 박등<sup>63</sup> 및 Kajeki등<sup>13</sup>은 p53 단백질 양성군과 음성군 간에 예후의 차이는 없다고 하였으나, Martin 등<sup>12</sup>은 진행성 위암의 5년 생존율이 p53 단백질 양성군은 24%, 음성군은 56%로 p53 단백질 음성군의 예후가 좋다고 하였다. 본 연구에서는 진행성 위암 환자의 5년 생존율이 p53 단백질 음성군에서는 56.1%, p53 단백질 양성군에서는 25.1%로서, p53 단백질 음성군의 예후가 좋았음을 알 수 있었으며( $p < 0.005$ ), 이는 Martin 등<sup>12</sup>의 보고와 유사하였다. 한편 본 연구 결과에 의하면 IB기를 제외한 다른 병기 들에서는 p53 단백질 양성군의 예후가 p53 단백질 음성군의 예후보다 좋지 않은 경향이었으며 특히 III기에서는 통계학적으로 뚜렷한 차이를 나타냈다( $p < 0.005$ ). 이러한 소견은 IB기의 경우 p53단백 양성이 1예 밖에 되지 않았으며 II기 및 IV기의 경우도 관찰대상의 수가 충분치 못함으로 인해 통계학적 유의성이 관찰되지 않았을 것



으로 생각되었다.

PCNA 염색은 bromodeoxyuridine(BrdU) 또는 3H-thymidine labelling index, Ki-67 염색 등과 아울러 세포의 증식능을 측정하는 방법으로 많이 이용되고 있다<sup>17,64-72</sup>. PCNA는 세포 주기 중 G<sub>1</sub>후기부터 S기에 걸쳐 합성되는 세포 증식능을 나타내는 표지자이며<sup>73</sup>, 면역 조직화학 염색을 통한 PCNA의 발현도는 종양의 증식 능력이나 악성도 또는 예후와 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다<sup>67-72</sup>.

위암에 있어서도 PCNA 양성율이 높을수록 림프절 전이가 빈번히 관찰되고, 장막 및 혈관 침범이 많으며, 비 배수성 ploidy율이 높다고 한다<sup>68-71</sup>. 따라서 PCNA 양성율은 위암의 예후 관련 인자와 밀접한 연관 관계가 있다고 알려져 있다.

Ohyama등<sup>69</sup>은 BrdU를 이용하여 진행성 위암 환자의 예후와 종양세포 증식능에 관해 연구한 결과 예측 증식율(predicted proliferation rate: BrdU labeling index/DNA index)이 10% 미만인 군의 4년 생존율은 71.7% 이었으나 예측 증식율이 10% 이상인 군은 0%로서 현저한 생존율의 차이를 나타냈다고 하였으며, Jain등<sup>17</sup>은 PCNA 양성율이 50% 미만인 저 증식군의 4년 생존율이 PCNA 양성율이 50% 이상인 고 증식군의 4년 생존율보다 높다고 보고 하였다. 본 연구에서는 PCNA 양성율이 50% 미만인 저 증식군의 5년 생존율은 48.7% 이었으나 50% 이상인 고 증식군은 29.9%로 저 증식군의 5년 생존율이 고 증식군에 비하여 더 높음을 알 수 있었으나 통계학적 의의는 관찰되지 않았다. 한편, 각 병기에서 저 증식군과 고 증식군의 5년 생존율을 비교하면 III기 및 IV기에서 고 증식군의 예후가 나쁜 경향이었으나 통계학적 의의는 관찰되지 않았다.

이상을 종합하면 진행성 위암의 예후에 관여하는 인자로는 병기에 더불어 p53 단백질의 발현이 진행성 위암의 나쁜 예후 인자로 작용함을 알 수 있었다.

## 결 과

진행성 위암 환자의 예후를 판정하기 위하여 근치적 위 절제술을 받은 환자중 생존기간 추적이 가능했던 108예를 대상으로 5년 누적 생존율을 산출하였으며, 이를 예후에 영향을 미치는 인자들과 p53 단백질 및 PCNA염색 소견과 비교한 결과는 다음과 같다.

1) 진행성 위암 환자의 전체적인 5년 생존율은 42.3% 이었으며, 5년 생존율에 가장 중요한 영향을 미치는 인자는 병기이었고, 각 병기에서 환자의 5년

생존율은 IB기 61.4%, II기 49.1%, III기 41.4%, IV기 17.3%이었다( $p < 0.005$ ).

2) 성장 양상(팽창성 성장 또는 침윤성 성장) 및 조직학적 유형(장형 또는 미만형)은 예후에 큰 영향을 미치지 않았다.

3) p53 단백질 양성군의 5년 생존율은 25.1%, 음성군의 5년 생존율은 56.1%이었다( $p < 0.005$ ).

4) PCNA 저 증식군(50%미만) 및 고 증식군(50% 이상)의 5년 생존율은 48.7%, 29.9% 이었다( $p > 0.1$ ).

5) II, III 및 IV기에서 p53 양성군 및 PCNA 고 증식군의 5년 생존율은 p53 음성군 및 PCNA 저증식군 보다 낮은 경향이었으며, III기에서는 p53 양성군의 생존율이 p53 음성군에 비해 현저히 낮음을 알 수 있었다( $p < 0.005$ ).

이상의 결과를 종합하면 진행성 위암의 예후 추정에는 병기의 측정과 더불어 종양 세포의 p53 단백질 발현에 대한 검사가 크게 도움을 주리라 사료된다.

## 참 고 문 헌

- Ohta H, Noguchi Y, Takagi K. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer* 1987; 60: 1099-106.
- Yamajaki H, Oshima A, Murakami R. A long term follow-up study of patient with gastric cancer detected by mass screening. *Cancer* 1989; 63: 613-7.
- Green PHR, ÓToole KM, Weinberg LM, Goldfarb JP. Early gastric cancer. *Gastroenterology* 1981; 81: 247-56.
- Fielding JW, Ellis DJ, Jones BG, Paterson J, Powel DJ, Waterhouse JAH. National history of "early gastric cancer", result of a 10-year regional survey. *Br Med J* 1980; 281: 965-9.
- Ohman U, Emas S, Rubio C. Relation between early and advanced gastric cancer. *Am J Surg* 1980; 140: 351-3.
- Nagata T, Ikea M, Nakayama F. Changing state of gastric cancer in Japan; histologic perspective of the past 76 years. *Am J Surg* 1983; 145: 226-33.
- Curtis RE, Kennedy BJ, Myers MH, Hankey BF. Evaluation of AJC stomach cancer staging using the SEER population. *Semin Oncol* 1985; 12: 21-31.
- Japanese Research Society of Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-39.
- Ming SC. Gastric carcinoma; a pathological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-85.
- Lauren. The two histological main types of gastric

- carcinoma; diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
11. Yonemura Y, Kimura H, Fushida S, Tugawa K, Nakai Y, Kagi M, Fonseca L, Yamaguchi A, Miyazaki L. Analysis of proliferative activity using anti-proliferating cell nuclear antigen antibody in gastric cancer tissue specimen obtained by endoscopic biopsy. *Cancer* 1993; 71: 2448-53.
  12. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p 53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992; 50: 859-62.
  13. Kajeki Y, Korenaga D, Tsujitani S, Baba H, Anai H, Maehara Y, Sugimachi K. Gastric cancer with p53 overexpression has high potential for metastasising to lymph nodes. *Br J Cancer* 1993; 67: 589-93.
  14. Lee SS, Kim SP, Sohn SS. Overexpression of p53 protein in 'Intestinal-type' early gastric carcinoma(EGC). *Korean J Pathol* 1993; 27(Suppl.): A35.
  15. American Joint Committee on Cancer. manual for staging cancer, 4th ed, JB Lippincott Co, Philadelphia. 1992; 63-5.
  16. Hiyoshi H, Matsuno Y, Kato H, Shimosato Y, Hirohashi S. Clinicopathological significance of nuclear accumulation of tumor suppressor gene p53 product in primary lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 101-6.
  17. Jain S, Filipe MI, Hall PA, Waseem N, Lane DP, Levison DA. Prognostic value of proliferation cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1991; 44: 655-9.
  18. 통계청. 사망원인 통계연보. 1991; p23.
  19. 보건신문사. 보건연감. 1989; p159.
  20. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma; its morphologic characteristics and prognostic correlation. *Cancer* 1976; 38: 232-43.
  21. Okamura T, Kodama Y, Kamegawa T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma; correlation to reactive hyperplasia in regional lymph nodes and prognosis. *Jpn J Surg* 1983; 13: 177-83.
  22. Tsujitani S, Furukawa T, Tamada R. Langerhans cells and prognosis in patient with gastric carcinoma. *Cancer* 1989; 59: 501-5.
  23. Byrne D, Holley MP, Cuschieri A. Parietal cell carcinoma of the stomach; association with long-term survival after curative resection. *Br J Cancer* 1988; 58: 85-7.
  24. Robey-Cafferty SS, Ro JY, Mcknee EG. Gastric parietal cell carcinoma with an unusual, lymphoma-like histologic appearance; report of a case. *Mod Pathol* 1989; 2: 536-40.
  25. Gaffney EF. Favourable prognosis in gastric carcinoma with parietal cell differentiation. *Histopathology* 1987; 11: 217-8.
  26. Radi MJ, Fenoglio-preiser CM, Bartow SA. Gastric carcinoma in the young; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 747-56.
  27. Yamamoto T, Yasui W, Ochiai A. Immunohistochemical detection of C-myc oncogene product in human gastric carcinoma; expression in tumor cells and stromal cells. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 1169-74.
  28. Tahara E, Sumiyoshi H, Hata J. Human epidermal growth factor in gastric carcinoma as a biologic marker of high malignancy. *Jpn J Cancer Res* 1986; 77: 145-52.
  29. Yonemura Y, Sugiyama K, Fujumura T. Epidermal growth factor receptor status and S-phase fractions in gastric carcinoma. *Oncology* 1989; 46: 158-61.
  30. Kojima O, Ikeda E, Uehara Y. Correlation between carcinoembryonic antigen in gastric cancer tissue and survival of patients with gastric cancer. *Gann* 1984; 75: 230-6.
  31. Yokazaki H, Takekura N, Takanash A. Estrogen receptors in gastric adenocarcinoma; a retrospective immunohistochemical analysis. *Virchows Arch[A]* 1988; 413: 297-302.
  32. Bizer LS. Adenocarcinoma of the stomach; current results of treatment. *Cancer*. 1983; 51: 743-5.
  33. Dupont BJ Jr, Cohn I Jr. Gastric adenocarcinoma. *Curr Prob Cancer* 1980; 4: 1-46.
  34. Soga J, Kobayashi K, Saito J. The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cancer. *World Surg* 1979; 3: 701-8.
  35. Nakamura K, Ueyama T, Takashi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A, Enjoji M. Pathology and prognosis of gastric carcinoma; findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-37.
  36. Bollschweiler E, Bottcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Preoperative assessment of lymph node metastasis in patients with gastric cancer; evaluation of Maruyama Computer Program. *Br J Surg* 1992; 79: 156-60.
  37. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, Siewert JR. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different?: *Cancer* 1993; 71:

- 2918-25.
38. Diehl JT, Hermann RE, Cooperman AM, Hoerr SO. Gastric carcinoma; a ten-year review. *Ann Surg* 1983; 198: 9-17.
  39. Weed TE, Nuessle W, Ochsner A. Carcinoma of the stomach; why are we failing to improve survival?. *Ann Surg* 1981; 193: 407-15.
  40. 안대용, 이승도, 최경현, 서재관, 박영훈. 위암 374예의 원격 성적에 대한 고찰. *대한외과학회지* 1984; 27: 53-60.
  41. 안창준, 정호영, 최종관, 강래성. 위선암 절제수술 후 추적조사 성적. *대한외과학회지* 1989; 36: 129-39.
  42. 이찬영, 조용관, 정승원. 위암의 수술 후 원격 성적. *대한외과학회지* 1991; 40: 581-6.
  43. Stemmermann GN, Brown CA. Survival study of intestinal and diffuse type of gastric cancer. *Cancer* 1974; 33: 1190-5.
  44. Finlay CA, Hinds PW, Levin AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989; 57: 1083-93.
  45. Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Wilson JKV, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 1990; 249: 912-5.
  46. McBride OW, Merry D, Girol D. The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm(17p13). *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 130-4.
  47. Levin AJ. Tumor suppressor genes. *Bio Essays* 1990; 12: 61-5.
  48. Rogel A, Poploker M, Webb CG, Oren M. p53 cellular tumor antigen; analysis of mRNA levels in normal adult tissues, embryos, and tumors. *Mol Cell Biol* 1985; 5: 2851-5.
  49. Kawasaki Y, Monden T, Morimoto H, Murotani M, Miyoshi Y, Kobayashi T, Shimano T, Mori T. Immunohistochemical study of p53 expression in microwave-fixed, paraffin-embedded sections of colorectal carcinoma and adenoma. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 244-9.
  50. Weight PA, Williams GT. Molecular biology and gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34: 145-7.
  51. Prudie CA, O'Grady J, Piris J. p53 expression in colorectal tumors. *Am J Pathol* 1991; 138: 807-13.
  52. Bartek J, Bartkova J, Vojtesek B. Patterns of expression of the p53 tumor suppressor in human breast tissues and tumors in situ and in vitro. *Int J Cancer* 1990; 46: 839-44.
  53. Tohdo H, Yokozaki H, Haruma K, Kajiyama G, Tahara E. p53 gene mutations in gastric adenoma. *Virch Arch Cell Pathol* 1993; 63: 191-5.
  54. Cattoretti G, Rilke F, Andreola S, D'Amato L, Delia D. p53 expression in breast cancer. *Int J Cancer* 1989; 41: 178-83.
  55. Porter PL, Gown AM, Kramp SG, Coltrera MD. Widespread p53 overexpression in human malignant tumors. *Am J Pathol* 1992; 140: 145-53.
  56. Davidoff AM, Herndon J, Glover NS, Kerns BM, Pence JC, Iglehart JD, Marks JR. Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancer. *Surgery* 1991; 110: 259-64.
  57. Iwaya K, Tsuda H, Hiraide HT. Nuclear p53 immunoreaction associated with poor prognosis of breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 835-40.
  58. Yamaguchi A, Kurosaka Y, Fushida S, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki L. Expression of p53 protein in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis. *Cancer* 1992; 70: 2778-84.
  59. Shimaya K, Shiazaki H, Inoue M, Tahara H, Monden T, Shimano T, Mori T. Significance of p53 expression as a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Virch Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 422: 271-6.
  60. Fontanini G, Bigini D, Vignati S, Macchiarini, Pepes S, Angelett CA, Pingitore R, Squartini F. p53 expression in non-small cell lung cancer; clinical and biological correlation. *Anticancer Res* 1993; 737-42.
  61. Effert PJ, Neubauer A, Walther PJ, Liu ET. Alteration of the p53 gene are associated with the progression of a human prostatic carcinoma. *J Urol* 1992; 147: 789-93.
  62. Visakarpi T, Kallionieni OP, Heikkinen A, Isola J. Small subgroup of aggressive, highly proliferative prostatic carcinomas defined by p53 accumulation. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 883-7.
  63. Dabashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama T, Machinami R. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 375-81.
  64. 박재훈, 이주희, 양문호. PCNA와 p53 발현이 위암 환자의 예후에 미치는 영향. *대한병리학회지* 1992; 26(Suppl): A73.
  65. Leonardi E, Girkando S, Serio G, Mauri FA, Perrone G, Scampini S, Palma PD, Barbareshi M. PCNA and Ki-67 expression in breast carcinoma; correlations with clinical and biological variables. *J Clin Pathol* 1992. 45: 416-9.



66. Linden MD, Torres FX, Kubus J, Zarbo RJ. Clinical application of morphologic and immunocytochemical assessments of cell proliferation. *Am J Clin Pathol* 1992; 97(Suppl. 1): S4-13.
  67. Theunissen PHMH, Leers MPG, Bollen ECM. Proliferating cell nuclear antigen(PCNA) expression in formalin-fixed tissue of non-small cell lung carcinoma. *Histopathol* 1992; 20: 251-5.
  68. Hall PA, Levison DA: Review. Assessment of cell proliferation in histological material. *J Clin Pathol* 1990; 43: 184-92.
  69. Hall PA, Wood AL. Immunohistochemical markers of cellular proliferation; achievements, problems and prospects. *Cell Tissue Kinet* 1990; 23: 531-49.
  70. Ohyama S, Yonemura Y, Miyazaki I. Proliferative activity and malignancy in human gastric cancers; significance of the proliferation rate and its clinical application. *Cancer* 1992; 69: 314-21.
  71. Yonemura Y, Kimura H, Fushida S, Tugawa K, Nakai Y, Kaji M, Fonseca L, Yamaguchi S, Miyazaki L. Analysis of proliferative activity using anti-proliferating cell nuclear antigen antibody in gastric cancer tissue specimens obtained by endoscopic biopsy. *Cancer* 1993; 71: 2448-53.
  72. All-Sheneber IF, Shibata HR, Sampalis J, Jothy S. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 1954-9.
  73. Bolton WE, Mikulka WR, Healy CG. Expression of proliferation associated antigens in the cell cycle of synchronized mammalian cells. *Cytometry* 1992; 13: 117-26.
  74. Yonemura Y, Ooyama S, Sugiyama K, Kamata T, Aretxabla XD, Kimura H, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki L. Retrospective analysis of the prognostic significance of DNA ploidy pattern and S-phase fraction in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 509-14.
-