

## 간세포암에 있어서 p53 단백질발현

영남대학교 의과대학 병리학교실, 예방의학교실\* 및 일반외과학교실\*\*

장 우 영·김 동 석·김 기 권  
이 태 숙·김 창 윤·김 흥 진\*\*

### The Aberrant Expression of p53 Protein in Liver Cell Carcinoma

Woo Young Jang, M.D., Dong Sug Kim, M.D., Ki Kwon Kim, M.D.  
Tae Sook Lee, M.D., Chang Yoon Kim, M.D.\* and Hong Jin Kim, M.D.\*\*

Department of Pathology, Preventive Medicine\* and General Surgery\*\*  
Yeungnam University College of Medicine

This study was carried out to evaluate the aberrant expression of p53 protein using immunohistochemical method in 54 surgically resected liver cell carcinomas and to correlate it with clinical and pathological findings. Twenty five out of 54 cases(46%) showed positive reaction in the nucleus of liver cell carcinoma and negative reaction in associated 30 cases of cirrhosis, one case of adenoma and two cases of adenomatous hyperplasia. The p53 protein expression was associated with  $\alpha$ -FP level( $p < 0.05$ ), but not associated with HBsAg positivity. It was significantly associated with WHO classification, Edmondson-Steiner grade and nuclear grade ( $p < 0.05$ ), but not associated with tumor size, capsule formation, portal vein invasion, cirrhosis in surrounding tissue, Eggel classification, special cell type and mitosis.

In conclusion, our results suggest that the aberrant expression of p53 protein can be an advisory factor, at least, for prognosis evaluation. (Korean J Pathol 1995; 29: 607~614)

**Key Words:** p53, Liver cell carcinoma, Liver

### 서 론

종양은 유전자의 변화로 발생할 수 있으며, 유전자의 변화는 종양유전자의 활성화와 종양억제유전자의 비활성화로 나눌 수 있다<sup>1</sup>. 종양억제유전자에는 RB(retinoblastoma)유전자, p53 유전자 및 WT1(Wilms'

tumor)유전자 등이 있다. 이중 p53 유전자의 변성은 인체의 종양에서 발견되는 가장 흔한 유전자적 변성이며 유방암<sup>2,3</sup>을 비롯한 대장암<sup>4</sup>, 폐암<sup>5</sup>, 방광암<sup>6</sup>, 간세포암<sup>7-9</sup> 및 뇌종양<sup>10</sup> 등에서 관찰된다. p53 유전자는 17 번 염색체 단완에 위치하며 11 개의 엑손들로 구성된다<sup>11,12</sup>. p53 유전자의 산물인 p53 단백질은 393 개의 핵단백으로 구성되며 약 53 kD의 분자량을 가지고 있고, SV40 large T 항원과 복합체를 형성함으로써 처음으로 알려졌다<sup>13</sup>. p53 단백질에는 정상적으로 존재하는 wild type과 p53 유전자의 돌연변이나 allelic loss로 인한 mutant type이 있다. Wild type의

접 수:1994년 12월 6일, 게재승인:1995년 8월 28일  
주 소:대구시 남구 대명동 317-1, 우편번호 705-035  
영남대학교 의과대학 병리학교실, 장우영

p53 단백질은 정상적으로 세포증식기능을 조절한다. 즉, 세포주기 G1 기에서 세포성장을 중지시키며<sup>4</sup>, S 기로 넘어가는 세포의 수를 조절한다<sup>14</sup>. Mutant type 은 wild type과 결합하여 정상기능을 방해함으로써 세포의 이상증식이 일어나게 되며, 화학적으로 안정되어 있어 종양세포의 핵에 다량 축적되는데, 이를 면역조직화학적 염색법으로 발현시킬 수 있다. 면역조직화학적 염색법을 이용한 p53 단백질의 발현은 인체의 여러 종양에서 보고되고 있으나, 국내의 경우 흔한 종양의 하나인 간세포암에 있어서 p53 단백질 발현에 관한 연구가 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 간세포암에서 면역조직화학적 염색법을 이용한 p53 단백질 발현이 임상 및 병리조직학적 소견과 어떠한 관련성이 있는지 알아 보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1987년부터 1994년까지 8년간 영남대학교 의과대학 부속병원에서 종양절제술로 제거된 54예의 간세포암(liver cell carcinoma)을 대상으로 하였다.

### 2. 연구방법

1) 임상적 소견: 임상 및 병리기록을 재검토하여 환자의 나이, 성별, 혈청 알파태아단백 및 혈청 B형 간염표면항원 등을 기록하였다.

2) 육안적 관찰: Eggel이 정의한 육안적 분류법<sup>15</sup>에 의해 종양형태를 나누었으며, 주변의 경계가 잘 지워진 한개 또는 여러개의 종괴인 형태이면 결절형(nodular), 간경변증에서 관찰되는 결절들과 비슷한 크기의 종괴가 간조직 전반에 걸쳐있는 형태이면 미만형(diffuse), 종괴가 좌엽 또는 우엽의 대부분을 차지할 만큼 크고 주변과의 경계가 불분명하여 간내전이에 의한 여러개의 결절들이 주변에 존재하는 형태이면 대량형(massive)으로 정의하였다. 종괴의 크기는 Kanai등<sup>16</sup>의 기준에 의해 장경이 3.0 cm 이하인 종괴와 3.0 cm 보다 큰 종괴로 나누었다. 피막의 유무는 섬유성 격막이 분명히 형성된 경우로 하였다. 종양의 형태와 크기 그리고 피막의 유무를 나누는 기준이 되는 육안 사진이 없는 경우에는 조직병리검사 보고서에 기술된 내용과 방사선과 판독 결과지를 기준으로 하여 분류 하였다.

3) 광학현미경적 관찰: 병리조직학적 유형은 WHO 분류<sup>17</sup>와 Edmondson-Steiner 분류<sup>18</sup>를 따랐다. WHO 분류에 따라 종양세포들의 배열형태를 육주형(trabecular), 위선형(pseudoglandular), 치밀형(compact) 및 경

화형(scirrhous)의 4 가지 형태로 나누었으며, 다양한 두께의 코오드를 형성하며 양옆에 내피세포 및 Kupffer 세포로 피복된 동양구조가 있는 형태이면 육주형, 종양세포들이 선구조와 유사한 배열을 하면서 선구조 바깥에 동양구조와 이를 피복하는 내피세포와 Kupffer 세포가 있는 형태이면 위선형, 거대육주형의 극단적인 형태로서 종양세포들이 밀집되어 코오드나 동양구조가 잘 관찰되지 않고 고형성의 종괴로 보이는 형태이면 치밀형, 종양세포들이 형성하는 코오드 사이에 풍부한 섬유조직이 존재하는 형태이면 경화형으로 나누었다. 종양세포들의 분화 정도에 중점을 두어 4 등급으로 나눈 Edmondson-Steiner 분류에 따라 종양세포들이 정상 간세포와 구별이 어려운 정도로 분화가 좋고 얇은 코오드로 구성된 경우를 1 등급, 종양세포의 핵이 다소 크고 농염되어 선구조가 많이 보이는 경우를 2 등급, 종양세포의 핵이 더욱 커지고 거대세포들이 많이 나타나는 경우를 3 등급, 종양세포들의 분화가 나빠서 종양세포들의 대부분이 크고 농염된 핵을 가지며 세포들의 접착성이 없이 밀집되어 있는 경우를 4 등급으로 정의하였다. Edmondson-Steiner 분류는 등급간의 구별이 어려움이 많아 본 연구에서는 핵의 다형성과 농염 정도만의 소견으로 핵등급을 따로 정하였는데, 경미한 핵의 다형성과 농염도를 가지면서 정상 간세포와 닮은 경우를 1 등급, 중등도의 핵의 다형성과 농염도를 가지면서 뚜렷한 핵소체를 가지는 경우를 2 등급, 심한 핵의 다형성과 농염도를 가지면서 괴상한 핵이 보이는 경우를 3 등급으로 정의하였으며, 핵등급이 가장 심한 곳을 선택하여 2명의 병리의사가 각각의 병소를 검토하였으며 의견의 차이는 함께 보면서 조정하였다. 그외의 병리조직학적 소견으로 특수세포형, 세포분열수, 피막형성, 간문맥침습 및 종양주위조직에서의 간경변증의 유무등을 검색하였다.

4) p53 단백질의 염색: p53 단백질의 염색은 각 증례당 형태학적으로 가장 잘 보존된 블록 한개에서 세개를 선택하여 4  $\mu$ m 두께로 절편을 만들어 100% xylene으로 파라핀을 제거한 후 100%, 90%, 75% 알콜로 재수화하였다. 메탄올과 30% 과산화수소수를 15분간 작용시킨 후 Tris 완충액으로 3회 세척한 다음 0.21% citric acid용액에 슬라이드를 넣고 5분간 극초단파로 처치한 후 protein blocker(Zymed, USA)를 30 분간 도포하였다. 1 차항체는 NCL-DO7(Novocastra, U.K.)을 1 : 300으로 희석하여 사용하였으며 37  $^{\circ}$ C에서 2 시간동안 부치시킨 후 Tris 완충액으로 3회 세척하였다. 그후 2 차항체인 Link antibody(LSAB kit, DAKO, USA)를 37  $^{\circ}$ C에서 30분간 도포한후 Tris

완충액으로 3회 세척하였다. Streptoavidin-HRP (Zymed, USA)로 30 분간 도포한 후 Tris 완충액으로 3회 세척하였다. DAB(Diaminobenzidine tetrachloride)를 5~10 분간 도포하여 발색하였고 10% Mayer's hematoxylin으로 대조염색하였다.

5) 양성 판정기준: 종양세포의 핵이 진한 갈색으로 염색된 경우 p53 단백발현 양성으로 판정하였다. p53 단백질이 종양세포질에 염색된 경우는 핵이 동시에 염색된 경우만 양성으로 판정하였다. 본 연구에서는 p53 단백질 발현을 양성과 음성 두가지로 구분하였으며 염색의 강도에 따른 구분은 하지 않았다.

6) 자료분석: p53 단백발현과 임상 및 병리학적 소견간의 관련성은 SPSS/PC+ 프로그램을 이용하여  $\chi^2$ -

test로 검정하였으며 유의수준은 p-value 0.05 이하로 하였다.

성 적

총 54예중 남자는 47예(87%)였고 여자는 7예(13%)였다. 남녀비는 6.7:1 이었다. 환자의 연령은 30 세에서 72 세 사이였고 평균연령은 52 세 였다(Table 1).

혈청 알파태아단백은 측정가능하였던 39예중 300 ng/ml 미만인 17예(44%), 300 ng/ml 이상이 22예(56%)였고, B형 간염표면항원은 측정가능하였던 48예중 28예(58%)에서 양성이었으며, 20예(42%)에서 음성이었다. 300 ng/ml 이상의 알파태아단백은 p53 단백발현과

Table 1. Comparison between p53 immunoreactivity and clinical prognostic factors in 54 liver cell carcinomas

		No.	p53(%)		p value
			(+)	(-)	
Age	30~39	4	2(50)	2( 50)	
	40~49	15	3(20)	12( 80)	
	50~59	21	13(62)	8( 38)	
	60~69	13	7(54)	6( 46)	
	70~79	1	0( 0)	1(100)	
Sex	Male	47	23(49)	24( 51)	NS
	Female	7	2(29)	5( 71)	
α-F P	<300	17	4(24)	13( 76)	<0.05
	≥300	22	13(59)	9( 41)	
HBsAg	(+)	28	12(43)	16( 57)	NS
	(-)	20	11(55)	9( 45)	

NS: not significant

Table 2. Comparison between p53 immunoreactivity and gross findings in 54 liver cell carcinomas

		No.	p53(%)		p value
			(+)	(-)	
Tumor size	≤3.0 cm	12	7(58)	5(42)	NS
	>3.0 cm	42	18(43)	24(57)	
Capsule formation	(+)	43	18(42)	25(58)	NS
	(-)	11	7(64)	4(36)	
Eggel classification	Nodular	44	20(45)	24(55)	NS
	Diffuse	0	0( 0)	0( 0)	
	Massive	10	5(50)	5(50)	

NS: not significant

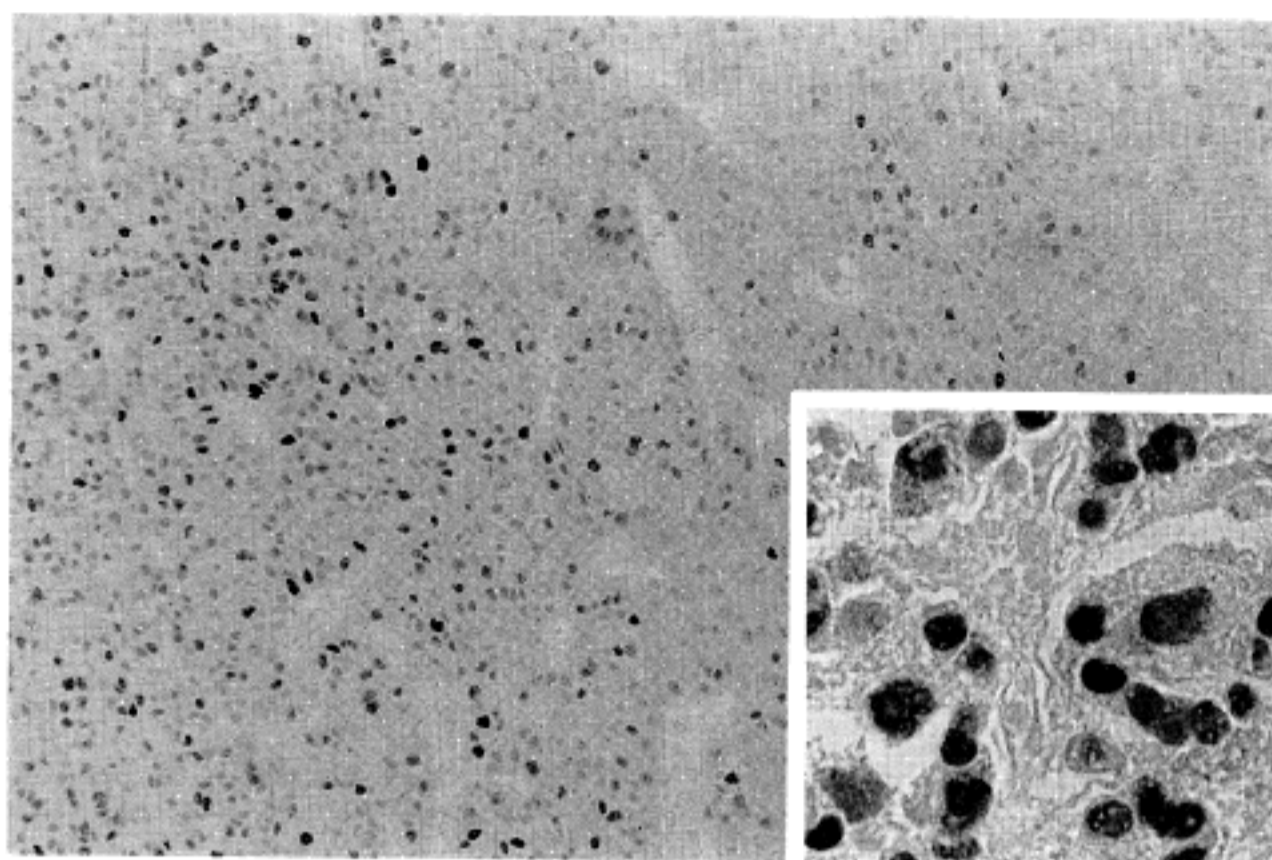


Fig. 1.

Table 3. Comparison between p53 immunoreactivity and microscopic findings in 54 liver cell carcinomas

		No.	p53(%)		p value
			(+)	(-)	
WHO classification	Trabecular	36	13( 36)	23( 64)	<0.05
	Pseudoglandular	1	0( 0)	1(100)	
	Compact	13	8( 62)	5( 38)	
	Scirrhou	4	4(100)	0( 0)	
Edmondson-Steiner grade	I	1	0( 0)	1(100)	<0.05
	II	9	2( 22)	7( 78)	
	III	36	16( 44)	20( 56)	
	IV	8	7( 88)	1( 12)	
Nuclear grade	I	16	5( 31)	11( 69)	<0.05
	II	32	15( 47)	17( 53)	
	III	6	5( 83)	1( 17)	
Special cell type	Clear cell	6	2( 33)	4( 67)	NS
	Giant cell	0	0( 0)	0( 0)	
	Spindle cell	1	1(100)	0( 0)	
Mitosis	< 10/10 HPF	25	11( 44)	14( 56)	NS
	10 ~ 19/10 HPF	16	7( 44)	9( 56)	
	20 ~ 29/10 HPF	8	3( 38)	5( 62)	
	≥ 30/10 HPF	5	4( 80)	1( 20)	
PV invasion	(+)	24	9( 38)	15( 62)	NS
	(-)	30	16( 53)	14( 47)	
Cirrhosis	(+)	30	10( 33)	20( 67)	NS
	(-)	24	15( 63)	9( 37)	

PV: Portal vein, HPF: high power field, NS: not significant



유의한 관련성을 보였으나 B형 간염표면항원은 p53 단백질발현과의 관련성이 없었다(Table 1).

종양의 크기는 3 cm 이하가 12예(22%), 3 cm 보다 큰 것이 42예(82%)였다(Table 2). 이중 육안 사진이 없는 14예중 9예는 조직병리검사 보고서에 기술된 내용으로, 5예는 방사선과 판독 결과지를 기준으로 하여 분류 하였다. 피막이 형성된 경우가 43예(80%), 형성되지 않은 경우가 11예(20%)였다. 간문맥 침습이 있는 경우가 24예(44%), 없는 경우가 30예(56%)였다. 종양주변 조직의 간경변증은 동반된 경우가 30예(56%), 동반되지 않은 경우가 24예(44%)였다(Table 3).

p53 단백질은 주로 핵에 염색되었으며 간혹 세포질에도 염색이 되었으나 세포질에만 염색되는 예는 없었으며 종양주위 조직에서는 간혹 세포질만 염색되는 경우가 있었다 (Fig. 1). p53 단백질발현은 25예(46%)에서 양성이었으며, 종양 주변조직에 동반된 간경변증 30예, 간선종 1예 및 선종성 과증식 2예는 음성이었다. p53 단백질발현이 양성인 예의 종양의 평균 크기는 6.2 cm 이었고, 음성인 예의 평균크기는 6.5 cm 이었다. 종양의 크기, 피막형성유무, 간문맥침습 및 종양주위 조직의 간경변증 모두 p53 단백질발현과 관련성이 없었다(Table 2).

Eggle 분류상 결절형 44예(81%), 대량형 10예(19%)였으며 미만형은 없었다. 이중 육안 사진이 없는 8예는 조직병리검사 보고서에 기술된 내용을 기준으로 하여 결절형으로 분류 하였다. WHO 분류상 육주형은 36예(67%), 위선형은 1예(2%), 지밀형은 13예(24%) 그리고 경화형은 4예(7%)였다. Edmondson-Steiner 등급은 1 등급에서 4 등급이 각각 1예(2%), 9예(17%), 36예(67%) 및 8예(15%)였다. 핵등급은 1 등급에서 4 등급이 각각 16예(30%), 32예(59%) 및 6예(11%)였다. 특수세포형으로는 투명세포형이 6예(11%), 방추세포형이 1예(2%)였으며 거대세포형은 없었다. 유사분열은 10 HPF(high power field)당 10개 미만인 25예(46%), 10~19개가 16예(30%), 20~29개가 8예(15%) 그리고 30개 이상이 5예(9%)였다. WHO 분류, Edmondson-Steiner 등급 및 핵등급은 p53 단백질발현과 유의한 관련성을 보였다(Table 3).

## 고 찰

간세포암은 국내에서는 흔한 악성 종양의 하나이며, 지역적으로는 B형 간염바이러스의 감염률이 높은 아프리카와 동남아시아에서 호발한다<sup>15,19-21</sup>. 국내의 경우는 B형 간염바이러스의 감염빈도가 높고 간

세포암의 발생률이 높아서 남자에서 두번째, 여자에서는 네번째로 흔하다<sup>21</sup>. B형 및 C형 간염바이러스와 아플라톡신의 간세포암과의 관련성에 대한 많은 연구가 이루어져 있다<sup>9</sup>. Shafritz등<sup>22</sup>은 B형 간염바이러스가 간암세포의 chromosomal DNA 내에 통합(integration)된다고 하여 간세포암과 B형 간염바이러스 간의 관련성을 입증하려고 하였다. p53 유전자의 변성은 인체의 종양에서 보이는 가장 흔한 유전자적 변성인데 간세포암을 비롯한 다양한 종양에서 보고되어 있다. p53 유전자 산물인 wild type 의 p53 단백질은 반감기가 짧아 면역조직화학적 방법으로 발현시키기가 어렵다<sup>23</sup>. 그러나 p53 유전자의 돌연변이로 인한 mutant type의 p53 단백질은 hsp70 이나 adenovirus protein E1b와 관련된 단백질질과 결합함으로써 비교적 안정되어 있어 핵내에 축적된다<sup>24-26</sup>. 따라서 면역조직화학적인 방법으로 검출된 p53 단백질은 mutant type 이며, 조직내에서 검출되면 p53 유전자의 돌연변이를 반영할 수 있다<sup>27</sup>. 간세포암의 발암원인으로 생각하고있는 B형 간염바이러스와, 종양에서 흔히 관찰되는 유전자적 변성인 p53 유전자의 돌연변이와의 관련성에 대한 연구는 일부 이루어져 있다. 즉, Zhou등<sup>28</sup>, Robinson등<sup>29</sup> 및 Slagle등<sup>30</sup>은 B형 간염바이러스의 DNA가 chromosome 17 번의 p53 locus 근처에 통합된다고 하여 B형 간염바이러스에 의해 p53 유전자의 돌연변이가 발생할 가능성을 제시하였고, Laurent-Puig등<sup>8</sup>, Goldblum등<sup>27</sup> 및 Hsia등<sup>31</sup>은 B형 간염의 빈도가 높을수록 p53 유전자의 돌연변이율이 높아 p53 유전자의 돌연변이는 B형 간염바이러스와 깊은 관련성이 있다고 하였다. 본 연구에서는 p53 단백질발현 양성율이 46%로서 Hsia등<sup>31</sup>, Di Bisceglie<sup>32</sup> 및 Simonetti등<sup>33</sup>의 결과와 유사하여 국내의 경우 B형 간염의 빈도가 높은 것과 관련이 있을 것으로 생각되었으나, 본 연구에서는 B형 간염표면항원과 p53 단백질발현과는 유의한 관련성이 없었으며, 이는 맹등<sup>34</sup>의 연구에서 20.8%와는 차이가 있으나 B형 간염바이러스와 무관함에 있어서는 일치하였다.

한편 간세포암의 risk factor 중에는 아플라톡신이 있는데 Ozurk<sup>7</sup>와 Laurent-Puig등<sup>8</sup>, Murakami등<sup>35</sup>에 의하면 B형 간염 양성인 환자중 아플라톡신의 섭취량이 많은 예에서 p53 유전자의 돌연변이율이 높아 간세포암에서의 p53 유전자의 돌연변이는 B형 간염바이러스보다 아플라톡신과 관련성이 있다고 하였으나, Hsia등<sup>31</sup>에 의하면 간세포암에서의 p53 유전자 돌연변이는 아플라톡신과는 무관하고 B형 간염바이러스와 관련성이 있다고 하여 간세포암에 있어서 아

플라토신과 p53 유전자의 돌연변이와의 관련성에 대해서는 연구자들간에 논란이 있다. 본 연구에서는 p53 단백질발현과 아플라톡신과의 관련성은 조사할 수 없었다. p53 단백질발현율은 지역적인 위치에 따라 서로 차이가 있어, 즉, 프랑스 15%<sup>8</sup>, 미국 19%<sup>27</sup>, 일본 29%<sup>36</sup>, 홍콩 48%<sup>9</sup>, 중국 50%<sup>37,38</sup> 및 미국 60%<sup>31</sup>로서 지역에 따른 차이가 크다. 이는 각지역의 B형 간염 바이러스의 감염빈도와 아플라톡신 섭취량 등의 특성에 따른 차이라고 생각하였다. 간세포암의 발암기전과 관련시켜 볼때 B형 간염바이러스나 아플라톡신과 p53 유전자의 돌연변이와 관련성을 정확히 규명하기 위해서는 B형 간염바이러스 DNA와 간세포의 genome과의 상호작용과 작용하는 정확한 위치, 지역에 따른 차이 및 risk factor 상호간에 미치는 영향 등에 대한 총괄적인 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 생각하였다. 또한 Zhao등<sup>39</sup>은 사용된 일차항체의 종류에 따라 서로 p53 단백질발현율이 심한 차이를 보여 PAb1801 (Oncogene Science, USA)이 67.5%로서 가장 높으며 DO-7(DAKO, USA)이 10.8%로서 가장 낮았다고 하나, 본 연구에서는 46%로서 비교적 높아 극초단파치치로 인한 항원성의 증가도 일부 작용하였다고 생각하였다. 파라핀 포매조직의 극초단파 치치로 인한 항원성 증가는 이미 Shi등<sup>40</sup>에 의해 보고되어 있다.

종양의 크기에 있어서는 Murakami등<sup>35</sup>은 3 cm이하인 소형간세포암종에서는 p53 단백질이 발현되지 않았으며, 진행된 간세포암에서는 분화가 나쁠수록 p53 단백질발현율이 높아 간세포암에서의 p53 유전자의 변성은 암의 진행과정중 비교적 후기에 관여하는 것으로 생각하였다. 본 연구에서는 소형간세포암의 p53 단백질발현율이 대형간세포암과 차이가 없어 간세포암 진행과정의 초기에 p53 유전자의 변성이 일어나서 진행전과정에 걸쳐 관여하는 것으로 해석할 수도 있겠으나 종양의 크기가 3 cm 이하인 예가 12예 밖에 되지 않아 종양의 크기와 p53 단백질발현과의 관련성에 대해서는 더 많은 증례를 분석해 보아야 할 것으로 생각하였다. 피막형성은 p53 단백질발현과의 관련성은 없었다. 종양주위의 비종양성 혹은 양성병변인 간경변증 30예, 간선종 1예 및 간의 선종성과증식 2예에서는 p53 단백질발현이 음성이었으며 이는 Irene 등<sup>9</sup> 및 Goldblum등<sup>27</sup>의 결과와 유사하였고, p53 유전자의 변성이 간암의 진행과정에 어떻게 작용하는지에 대한 연구의 일부로서 간암의 전단계로 이해되고 있는 선종성과증식 또는 비정형선종성과증식<sup>41</sup>에서의 p53 유전자 변성을 연구하는 것이 필요할 것으로 생각하였다.

WHO 분류, Edmondson-Steiner 등급 및 본 연구에서 임의로 정한 핵등급에서는 분화도가 나쁠수록 p53 단백질발현율이 높아 Laurent-Puig등<sup>8</sup> 및 Murakami 등<sup>35</sup>의 결과와 일치하였다.

결론적으로 간세포암의 진행과정과 p53 단백질발현과의 관련성을 알기 위해서는 B형 간염바이러스 및 아플라톡신의 p53 유전자변성과의 관련성에 대한 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각하였으며, 간세포암에 있어서 p53 단백질발현은 나쁜 병리조직학적 예후인자와 유의한 관련성이 있어 간세포암의 예후추정에 있어서 보조적인 수단이 될 수 있다고 생각하였다.

## 요 약

본 연구에서는 종양절제술로 제거된 54예의 간세포암에서 극초단파 치치과정을 포함한 면역조직화학적 염색법으로 p53 단백질발현을 조사하여 병리조직학적 소견과 비교분석하였다.

간세포암 54예중 25예(46%)에서 양성하였고, 주변에 동반된 간경변증 30예, 간선종 1예 및 선종성과증식 2예에서는 음성이었다. 300 ng/ml 이상의 알파태아단백 수치와 p53 단백질발현과는 관련성이 있었으나 B형 간염바이러스 양성과 p53 단백질발현과는 관련성이 없었다. WHO 분류, Edmondson-Steiner 등급 및 임의로 정한 핵등급에서는 높은 핵등급이 p53 단백질발현과 유의한 관련성이 있었으나 종양의 크기, 피막형성유무, 종양의 간문맥 침습, 종양주위조직의 간경변증유무, Eggle 분류, 특수 세포형 및 세포분열수 등은 p53 단백질발현과 관련성이 없었다.

결론적으로 간세포암에 있어서 p53 단백질발현은 나쁜 병리조직학적 예후인자와 유의한 관련성이 있어 간세포암의 예후추정에 있어서 보조적인 수단이 될 수 있다고 생각하였다.

## 참 고 문 헌

1. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. Science 1987; 235: 305-11.
2. Thor AD, Moore DU, Edgerton SM, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 845-55.
3. Friedrichs K, Gulba S, Editmann H, Jonat W. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. Cancer 1993; 72: 3641-7.

4. 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.
5. Korkolopoulou P, Oates J, Crocker J, Edwards C. p53 expression in oat and non-oat cell lung carcinomas: correlations with proliferating cell nuclear antigen. *J Clin Pathol* 1993; 46: 1093-6.
6. Chen PL, Chen Y, Bookstein R, Lee W. Genetic mechanisms of tumor suppression by the human p53 gene. *Science* 1990; 250: 1576-80.
7. Ozturk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991; 338: 1356-9.
8. Laurent-Puig P, Flejou J, Fabre M, et al. Overexpression of p53: a rare event in a large series of white patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 1171-5.
9. Irene OL, Srivastava G, Chung LP, Tsang SWY, Matthew MT. Overexpression and point mutations of p53 tumor suppressor gene in hepatocellular carcinomas in Hongkong Chinese people. *Cancer* 1994; 74: 30-7.
10. Mercer WE, Shields MT, Amin M, et al. Negative growth regulation in a glioblastoma tumor cell line that conditionally expresses human wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 6166-70.
11. McBride OW, Merry D, Givol D. The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm(17p13). *Proc Natl Acad Sci* 1988; 83: 130-4.
12. Chang F, Syrjänen S, Tervahauta A, Syrjänen K. Tumorigenesis associated with the p53 tumour suppressor gene. *Br J Cancer* 1993; 68: 653-61.
13. Lane DP, Crawford LV: T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-3.
14. Diller L, Kassel J, Nelson CE, et al. p53 functions as a cell cycle control protein in osteosarcomas. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 5772-81.
15. 박찬일, 김호근. 간종양. 박찬일, 김호근, 이유평 편: 간질환의 병리. 서울: 고려의학, 1992: 199-242.
16. Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma: a proposal for a new gross classification. *Cancer* 1987; 60: 810-9.
17. Gibson JB. Histologic typing of tumors of the livers, biliary tract and pancreas. World Health Organization, Geneva, 1978.
18. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462-503.
19. Primack A, Vogel CL, Kyalwazi SK, et al. A staging system for hepatocellular carcinoma: Prognostic factors in Ugandan patients. *Cancer* 1975; 35: 1357-64.
20. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 1983; 51: 863-77.
21. 김성은, 백대근, 도창호 등. 원발성 간세포암의 자연병력 및 예후에 관한 연구. *대한소화기병학회잡지* 1988; 20: 363-70.
22. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis S, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. *N Engl J Med* 1981; 305: 1067-73.
23. Oren M. The p53 cellular tumor antigen: gene structure, expression and protein properties. *Biochim Biophys Acta* 1985; 823: 67-78.
24. Zantema A, Fransen JA, Davis-Oliver A, et al. Localization of the E1B Proteins of adenovirus 5 in transformed cells, as revealed by interaction with monoclonal antibodies. *Virology* 1985; 142: 44-58.
25. Finlay CA, Hinds PW, Tan T-H, Eliyahu D, Oren M, Levine AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 531-9.
26. Wang EH, Friedman PN, Prives C. The murine p53 protein blocks replication of SV40 DNA in vitro by inhibiting the initiation functions of SV40 large T antigen. *Cell* 1989; 57: 379-92.
27. Goldblum JR, Bartos RE, Carr KA, Frank TS. Hepatitis B and alterations of the p53 tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1244-51.
28. Zhou Y, Slagle BL, Donehower LA, vanTuinen P, Ledbetter DH, Butel JS. Structural analysis of a hepatitis B virus genome integrated into chromosome 17p of a human hepatocellular carcinoma. *J Virol* 1988; 62: 4224-31.
29. Robinson WS, Klote L, Aoki N. Hepadnaviruses in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 1990; 31: 18-32.
30. Slagle BL, Zhou Y, Butel JS. Hepatitis B virus integration event in human chromosome 17p near p53 gene identifies the region of the chromosome commonly deleted in virus positive hepatocellular carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51: 49-54.

31. Hsia CC, Kleiner DE, Axiotis CA, et al. Mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma: roles of hepatitis B virus and aflatoxin contamination in the diet. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1638-41.
  32. Di Bisceglie AM. Etiology of hepatocellular carcinoma. In: Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT: *Hepatocellular carcinoma*. *Ann Intern Med* 1988; 108: 390-401.
  33. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma: A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 962-72.
  34. 맹영희, 이선, 박재훈, 이주희, 양문호. 간세포암종에서 B형 간염과 p53 종양억제 유전자간의 관계에 관한 연구(초록). *대한병리학회지* 1994; 28(5) (부록): 65.
  35. Murakami Y, Hayashi K, Hirohashi S, Sekiya T. Aberrations of the tumor suppressor p53 and retinoblastoma genes in human hepatocellular carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51: 5520-5.
  36. Oda T, Tsuda H, Scarpa A, Sakamoto M, Hirohashi S: p53 gene mutation spectrum in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 6358-64.
  37. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang WA, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350: 427-8.
  38. Scorsone KA, Zhou YZ, Butel JS, Slagle BL. p53 mutations cluster at codon 249 in hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinomas from China. *Cancer Res* 1992; 52: 1635-8.
  39. Zhao M, Zhang N, Laissble JA, Zimmermann A. Immunohistochemical analysis of p53 protein overexpression in liver cell dysplasia and in hepatocellular carcinoma. *Virchows Archiv* 1994; 424: 613-21.
  40. Shi SR, Key ME, Kalra KL. Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 1991; 39: 741-8.
  41. Nakanuma Y, Terada T, Terasaki S, et al. 'Atypical adenomatous hyperplasia' in liver cirrhosis: low-grade hepatocellular carcinoma or borderline lesion?. *Histopathology* 1990; 17: 27-35.
-