

대장직장암에서 p27^{Kip1} 단백질 발현과 임상병리학적 예후인자와의 관계

중앙대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

홍범기 · 김형중¹ · 이태진¹ · 박용검 · 지경천 · 장인택 · 박성일 · 이정효

Expression of p27^{Kip1} Protein and Correlation with Clinicopathologic Factors in Colorectal Carcinoma

Bum Ki Hong, M.D., Hyung Joong Kim, M.D.¹, Tae Jin Lee, M.D.¹, Yong Gum Park, M.D., Gyung Cheon Ji, M.D., In Taik Chang, M.D., Seung Il Park, M.D. and Jung Hyo Lee, M.D.

Purpose: The p27^{Kip1} gene has been recognized as a negative regulator of the cell cycle and a potential tumor suppressor gene. Reduced expression of the p27^{Kip1} protein has been reported in several human tumors and has been associated with a poor prognosis in breast, lung, colon, prostate, bladder, esophageal and gastric cancers. In the present study, we assessed p27 expression in patients with colorectal cancer in relation to their clinicohistological parameters. **Methods:** We investigated p27 expression in 80 patients with colorectal cancers using immunohistochemical staining and the results were analyzed regarding the survival and clinicopathological parameters.

Results: Among 80 cases of colorectal carcinomas, p27^{Kip1} expression was detected in the nuclei of tumor cells in 48 cases (60%). With the exception of differentiation ($p < 0.01$), no significant correlation was found between p27^{Kip1} and TMN stage, lymph node metastasis, depth of tumor invasion or overall survival.

Conclusion: The results suggest that reduced expression of p27^{Kip1} protein plays a role in the differentiation of colorectal carcinoma and may be a potential prognostic factor. But, more studies are required in order to determine whether p27^{Kip1} protein expression is a clinically valuable prognostic factor. (J Korean Surg Soc 2001;60:536-541)

Key Words: Colorectal carcinoma, P27^{Kip1}

중심 단어: 대장직장암, P27^{Kip1}

Departments of General Surgery and ¹Pathology, College of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

책임저자 : 이정효, 서울시 용산구 한강로 3가 65-207
(☎) 140-757, 중앙대학부속 용산병원 외과학교실
Tel: 02-748-9560, Fax: 02-793-1042
접수일 : 2001년 2월 28일, 게재승인일 : 2001년 3월 19일

서 론

대장 및 직장암의 발생 빈도는 서구의 경우 폐암 다음으로 높은 발생 빈도를 나타내며 소화기계 암 중엔 발생 빈도가 가장 높다.(1) 악성 종양 중 현재 우리 나라에서는 남자는 위암, 간암, 폐암 순이고 여자는 위암, 유방암, 자궁암 순으로, 대장 및 직장암의 빈도가 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있다.(2) 현재까지 대장직장암의 수술 후 치료방침을 정하거나 예후를 예측하는데는 병리조직학적 소견과 임상적 병기에만 의존하여 왔으나, 같은 병기의 암이라도 재발률 및 생존율에 차이가 있는 경우가 많아서 기존의 방법을 보완하거나 새로운 예후인자의 발견이 필요한 실정이며 많은 연구자들에 의해서 발암과정을 분자생물학적 측면에서 밝히고 이를 임상적으로 이용하기 위한 연구가 활발히 진행 중이다.

과거 수 년 동안 세포주기 조절 인자에 대한 연구로 정상 세포주기의 장애가 암 발생의 주요한 과정이라는 사실이 밝혀졌고 이 세포주기에 관여하는 여러 구성성분의 이상이 여러 형태의 인체종양에서 보고되었다.(3,4) 세포주기는 4 단계로 나눌 수 있으며 세포주기 중 G1 단계에서 S 단계로의 이행이 세포의 증식에 가장 중요한 것으로 알려져 있으며, 여러 조절인자들 중에서도 cyclin-dependent kinase (CDK)와 cyclin은 세포주기 진행 중 중요한 조절촉진인자로 알려져 있다. CDK와 cyclin의 복합체는 CDK inhibitor (CKI)라는 물질들에 의해서 불활성화된다. 따라서 이들 CKI들은 세포주기 진행에서 억제인자로서 작용을 하며, 잠정적인 종양 억제인자로 작용할 수 있다.(4,5)

세포주기 조절인자의 일종인 p27^{Kip1}(p27)은 CKI로서, 이 유전자는 12p12.3에 위치하고 있으며 세포주기를 조절하는 CDK와 cyclin의 복합체와 결합하여 G1에서 S기로 주로 세포주기 진행을 차단하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.(6) CKI는 두 군으로 나뉘어지며, INK4에는 p15^{INK4B}, p16^{INK4A}, p18^{INK4C}, p19^{INK4D}가 속하고, CIP/KIP군에는 p21^{WAF1/CIP1}, p27^{Kip1}, p57^{Kip2}가 있다.(7) CKI들 중에서 INK4은 주로 cyclin D-CDK4/6 복합체를 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 이와는 달리 CIP/KIP군은 cyclinE-CDK2, cyclinD-CDK4/6, 그 외의 cyclin들에 작용하는 것으로 알려져 있다.(5) CIP/KIP군 중 p27은 인체 종양의 다른 발암억제 유전자와는 달리 유전자상의 돌연변이나 유전

자 소실이 거의 없고 mRNA로의 발현에도 거의 변화가 없다.(6) p27 단백질 발현은 후전사단계에서 ubiquitin-proteasome에 의하여 매개되는 단백질 분해 기전에 의하여 조절되는 것으로 알려져 있다.(8) 이러한 p27 단백질 발현의 소실은 유방암, 위암, 전립선암, 폐암, 대장암 식도암 등에서 종양의 진행 뿐 아니라 재발, 전이와 더불어 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고되고 있다.(9,10) 그러나 소세포 폐암 종과 유방암종 일부에서는 종양의 진행에도 불구하고 계속 높은 p27의 발현이 보고되어 p27 발현에 불 균일성이 있음이 알려져 있다.(12)

이에 본 연구에서는 p27의 면역조직학적 염색을 실시하여 대장직장암에서 그들의 발현과 종양의 분화도, 림프절전이, 암의 침습 정도, 병기, 생존율 간의 상관 관계를 통해 대장직장암의 예후인자로서의 가치를 알아보고자 하였다.

방 법

1) 연구재료

1989년 1월부터 1995년 12월까지에서 병리학적으로 대장직장암종으로 진단되어 외과적으로 수술한 환자 조직 표본이 양호하고 1998년 8월까지 임상 추적조사가 가능했던 환자 80명을 대상으로 하였다.

2) 연구방법

(1) **면역조직화학 염색:** 파라핀 포매조직을 두께 4~5 μm 절편으로 박절하고 xylene으로 5분간 3회 탈파라핀화 후 무수 알코올, 90%, 75% 및 50% 에탄올에 각각 2분씩 처리하여 흡수시켰다. 조직 절편에 있는 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리 후 증류수로 세척하였다. 절편을 50 mM Tris 완충용액(TBS, pH 7.5)으로 수세 후 비특이적 항원을 제거하기 위해 30분간 염소혈청과 반응시켰다. 여분의 용액을 제거한 후 일차항체로 p27^{Kip1} (Clone DCS-72.F6, NeoMarkers사, USA)을 1 : 50으로 희석하여 실온에서 2시간 동안 작용시켰다. 일차항체 반응 후 절편을 TBS로 5분간 3회 수세한 다음 biotin이 부착된 이차항체(1; 300, Zymed사)와 작용시킨 후 통상적인 avidin-biotin complex법으로 20분간 반응시켰다. 발색제는 3-amino-9-ethyl carbazole (AEC)을 사용하였고 Mayer's hematoxyline으로 대조염색하여 glycerol gelatin으로 봉입한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

(2) **면역조직화학염색 결과 판정:** 조직검체의 p27 발현은 고배율시야(×400)에서 1,000개의 종양세포 중에서 핵에 진하게 갈색으로 염색되는 종양세포의 백분율을 구한 후 염색되는 세포가 10% 이상일 때를 양성으로 10% 미만일 때를 음성으로 판정하였다.(13)

(3) **통계학적 분석:** Chi-square 검정으로 p27 단백질 발현과 암의 침습정도, 림프절전이 정도, WHO 기준에 따른 암의 분화도, American Joint Committee on Cancer (AJCC)에 따른 병기와의 관계를 분석하였고, p value가 0.05 미만일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 하였다. 생존곡선은 Kaplan-Meier의 생존율 분석을 이용하였고 통계학적인 유의성은 로그순위법(log-rank)으로 검정하였다.

결 과

1) 임상 및 조직소견

대상환자 80예의 성별은 남자가 38예 여자가 42예로 남녀비는 1 : 1.1이었다. 연령 분포는 36세에서 92세까지로 평균 연령은 남자가 58세 여자가 63세였고, 전체 연령 평균은 61세였다. WHO 기준에 의한 조직학적 분화도는 고

Table 1. Association between p27 expression and clinicopathologic factors

	(n=80)	p27		p-value
		(-) n ₁ =32 (40%)	(+) n ₂ =48 (60.0%)	
Sex				NS
Female	42	18 (42.9%)	24 (57.1%)	
Male	38	14 (36.8%)	24 (63.2%)	
Age				NS
≤ 50 yr	16	8 (50.0%)	8 (50.0%)	
> 50 yr	64	24 (37.5%)	40 (67.5%)	
Differentiation				< 0.01
Well	18	1 (5.6%)	17 (94.4%)	
Moderate	52	22 (42.3%)	30 (57.7%)	
Poor	10	9 (90.0%)	1 (10.0%)	
T-stage				NS*
1	2	0 (0%)	2 (100%)	
2	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)	
3	66	26 (39.4%)	40 (60.6%)	
4	5	3 (60.0%)	2 (40.0%)	
Lymph node status				NS
0	41	14 (34.1%)	27 (65.9%)	
1	20	10 (50.0%)	10 (50.0%)	
2	19	10 (52.6%)	9 (47.4%)	
TNM stage				NS
1	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	
2	34	12 (35.3%)	22 (64.7%)	
3	37	16 (43.2%)	21 (56.8%)	
4	2	2 (100%)	0 (0%)	

*NS = not significant.

분화도가 18예로 22.5%, 중등도 분화도는 52예로 65%, 저 분화도는 10예로 12.5%를 차지하고 있었다. AJCC의 TMN 분류법을 이용하여 암의 침습성, 림프절 전이 정도, 병기 별로 분류하였을 때, T1은 2예로 2.5%, T2는 7예 8.75%, T3는 66예 82.5%, T4는 5예로 6.25%이었고, N0는 41예로 51.25%, N1는 20예로 25%, N2는 19예로 23.75%를 차지했으며, 병기 1은 7예로 8.8% , 병기 2는 34예로 42.5%, 병기 3은 37예로 46.3%, 병기 4는 2예로 2.5%이었다(Table 1).

2) p27의 면역조직화학적 염색 결과

80예의 대장직장암에서 p27의 발현은 48예(60.0%)에서 양성이었으며 32예(40.0%)에서 음성이었다. 암의 침습 정도와 p27의 발현은 상관성이 없었으며, 림프절 전이 정도와 p27 발현은 N0 27예(65.9%), N1은 10예(50.0%), N2는 9예(47.4%)로 림프절 전이가 많을수록 p27 발현이 감소하는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다($p > 0.05$). 또

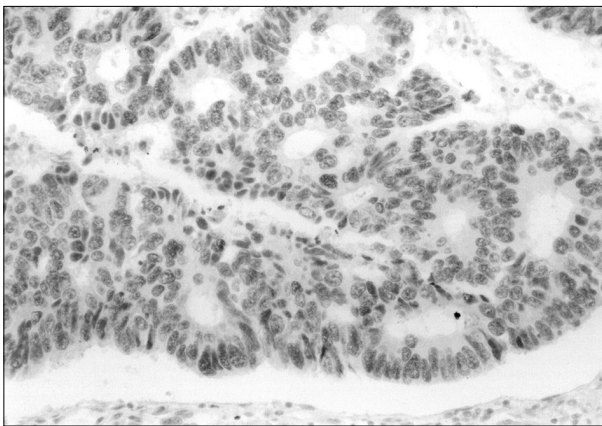


Fig. 1. Immunohistochemical staining, p27^{Kip1} is strongly expressed in the well differentiated adenocarcinoma, ×200.

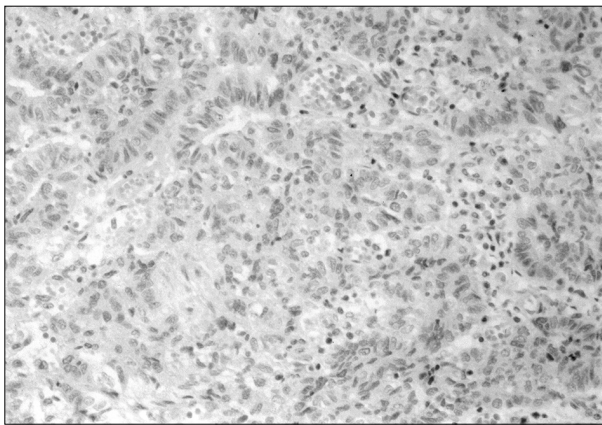


Fig. 2. Immunohistochemical staining, p27^{Kip1} is not expressed in the moderately differentiated adenocarcinoma, ×200.

한, 병기에 따른 p27의 발현은 병기 1에서 5예(71.4%), 병기 2에서 22예(64.7%), 병기 3에서 21예(56.8%), 병기 4에서는 0예(0%)로 p27 발현이 감소하는 추세를 보였으나, 이 또한 통계적 유의성은 없었다. 그러나, 대장직장암에서의 분화도에 따른 p27의 발현은 고분화도 암종에서 17예(94.4%), 중등도 분화도 암종에서 30예(57.7%), 저 분화도 암종에서는 1예(10.0%)에서 양성을 나타내서 분화도가 나빠질수록 p27의 발현이 감소하는 역 상관관계를 보여 주었다($p < 0.01$)(Table 1, Fig. 1, 2).

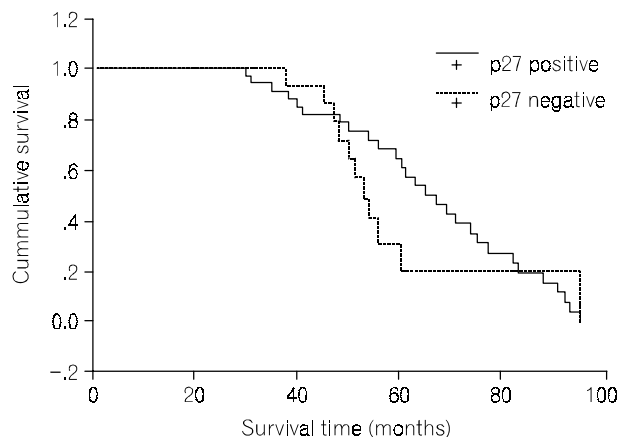


Fig. 3. Cumulative survival curves according to p27 expression in all cases (n=80). The survival rates between p27 positive expression group and p27 negative expression group were not significantly different ($p=0.34$), tested with the log-rank analysis.

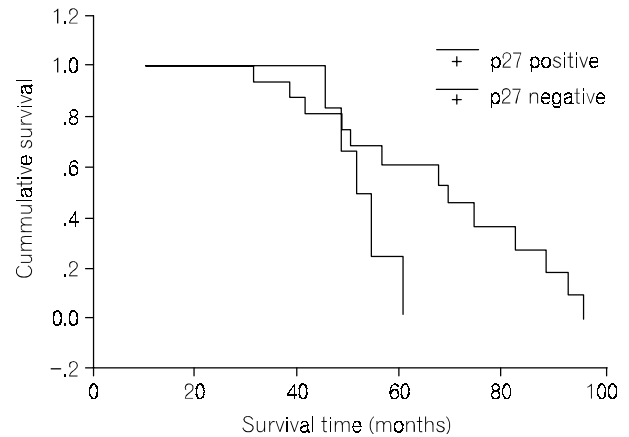


Fig. 4. Cumulative survival curves according to p27 expression in stage II patients (n=34). The survival rates between p27 positive expression group and p27 negative expression group in the same stage II were not also significantly different ($p=0.09$), tested with the log-rank analysis.

3) p27의 발현과 생존율

p27발현 양성을 보인 대장직장암종의 평균 생존기간은 66개월이었고, 음성을 보이는 경우는 60개월이었으나, 통계상의 유의한 차이는 없었다(p=0.34)(Fig. 3). 또한, 각각의 분화도 및 림프절 전이에 따른 생존기간의 통계적 차이는 없었다. 병기 1에서 p27 양성군의 평균 생존기간은 62개월, 음성군의 평균생존 기간은 47개월로 15개월의 평균생존기간의 차이를 보이고 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 병기 2에서도 p27 발현 양성군의 평균생존기간은 67개월, 음성군은 53개월로 14개월의 평균 생존기간의 차이를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.09)(Fig. 4). 그 외의 병기에서도 생존율의 유의한 차이는 없었다.

고 찰

대장직장암종은 서구에 비해 발생빈도는 적으나, 우리나라에서도 발생빈도가 점차 증가하여 1990년대는 한국인 10대 암종 중 남녀 모두에서 4위를 차지하는 호발 암종이 되었다.(2)

대장직장암은 소화기계 암 중에서는 근치적 절제 후 높은 생존율을 보이고 있으나, 근치적 수술 후 1/3 이상이 재발하고,(14) 재발의 2/3 이상이 2년 이내에 발생하여 결국에는 원격전이로 인해 사망하게 된다.(14) 현재까지의 대장직장암의 수술 후 치료방침을 정하거나 예후를 예측하는데는 Dukes'병기가 가장 중요하지만, 이 외에도 환자의 연령, 장천공의 유부, 장폐쇄의 유무와 같은 임상조건과 조직학적 유형 및 분화도, 종양의 성장 양상, 종양 주위의 림프구 침윤, 혈관 및 신경조직 침윤과 같은 조직 소견이 있다. 이중 Dukes'병기가 예후와 가장 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 왔으나, 림프절 전이가 있는 Dukes C 군에 속하는 암종을 가진 환자들 중에서도 1/3 가량이 장기간 생존하는가 하면, 림프절 전이가 없었던 대장암 환자의 20~30%가 5년 이내에 재발하여 사망에 이르게 되는 등 재발 및 예후 측정 지표로서의 부족함이 많았다.(15) 최근에는 새로운 예후인자를 찾고자 하는 노력들이 활발하게 진행되고 있으며, 분자생물학의 발달에 힘입어 정상세포가 암세포로 형질 전환을 하는 여러 단계 및 이에 관여하는 물질들이 밝혀지고 있으며, 암의 신생혈관 생성, 침윤성에 관여하는 많은 물질들이 발견되었다. 그러나 이런 연구의 진전에도 불구하고, 대장직장암종에서의 분자생물학적인 기전은 아직도 확실하지 않다.

최근 여러 연구의 결과로 CDK와 cyclin의 복합체가 세포주기의 진행에 중요한 조절작용을 하고 CKI가 이 복합체를 억제하여 세포주기를 차단한다는 사실이 알려졌다.(4,5) CKI의 일종인 p27 단백질은 198개의 아미노산으로 구성된 단백질로 세포주기 중 G1후기에서 S기로 진행을

차단하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. p27은 실험적으로 상피세포에서는 transforming growth factor (TGF)- β 에 의해 섬유모세포에서는 세포간 접촉에 의해 그리고 쥐 대식세포에서는 cyclic AMP를 증가시키는 물질에 의해, (16,7) T림프구에서는 rapamycin에 의해,(17) 그 외 여러 세포에서 interferon (INF)- γ , β , Interleukin (IL)-2 등과 같은 성장억제물질과 함께 상향조절 되어 G1 정지에 관여한다.(17,18) p27 단백질은 휴지기의 세포에서는 높은 발현을 보이나 세포주기로 들어간 세포에서는 발현이 저하된다. 지금까지 알려진 p27의 기능은 세포주기를 조절하는 것 외에 잠정적인 종양억제유전자로의 역할, apoptosis의 촉진제, 일부 종양에서의 약물 저항에 대한 조절자, 세포의 분화, 염증성 손상에 대한 보호자로서의 역할이 여러 연구에 의해 제시되고 있다.(19,20) 인체 종양에서 p27은 다른 발암억제 유전자와는 달리 돌연변이나 유전자 소실은 드물고 유방암종, 위암종, 대장암종, 폐암종, 전립선암종, 식도암종 등에서 종양의 진행과 좋지 않은 예후와 관계된다고 보고되고 있으며,(9-11) 세포간의 접착력을 감소시켜 전이를 촉진한다는 보고가 있다.(19)

본 연구에서는 p27 단백질의 발현은 암의 침습 정도, 림프절의 전이정도, 병기와 생존율과는 유의한 상관 관계가 없었으나, p27 단백질 발현은 조직학적 분화도가 나뉠수록 감소하는 것을 알 수 있었다. 이는 Ciaparrone등(21)이나 Fredersdorf등(12)과 Sgambato등(22)에서의 연구 결과와 일치하였고, 이는 다른 병소에서 시행된 p27 발현에 대한 연구들과 유사한 연구들과 유사한 결과로 판단된다.(23) 이는 대장직장암종의 분화도가 예후에 관계되는 이미 알려진 사실에 비추어 볼 때 p27 단백질 발현이 대장직장암종의 예후인자로 가능성이 있다고 할 수 있겠다. 또한 대장직장암종 외에 다른 병소 암종에서의 분화도와 p27 단백질 발현의 역상관계와 p27을 없앤 쥐에서 비장, 흉선, 뇌하구체 등의 내부장기의 크기가 증가하였다는 보고와 p27을 없앤 황체 세포에서 성장과 분화가 없었다는 보고는 p27이 세포 분화와 연관된 세포주기를 억제하는 중요한 역할을 하는 것을 시사하며,(24) p27의 세포분화에 대한 작용을 이용하여 종양세포의 변화, 분화도의 변화를 유도하여 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 Loda등(10), Thomas등(25)과 Palmqvist등(26)의 연구에서는 연관성이 없는 것으로 보고하였고 본 연구도 조직 분화도와 p27 단백질 발현간의 생존율간의 상관성이 없는 것은 세포주기의 조절에 p27외의 다른 경로가 존재하며 p27의 다른 기능이 있음을 시사한다.

p27은 악성도가 높은 암종에서 protease 활성도, TGF- β 신호전달 체계, 세포고사(apoptosis), 세포간 및 세포와 기질간의 접촉 등과 같은 세포학적 기전과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 TGF- β 는 고농도의 p27 단백질 발현을 유도하고 세포고사를 유발하는 것으로 알려져 있

다.(26) p27과 p21은 CDK 억제자로서의 기능을 가지고 있고 ubiquitin-proteasome pathway을 이용하여 분해될 수 있는데 p21의 활성도가 상대적으로 분해능력과 큰 연관이 없는 반면, p27은 단백 분해 능력과 연관이 있다고 한다.(26) 이는 CDK 억제자로서의 기능 외에 다른 부가적인 기능이 있음을 시사한다고 할 수 있다. Thomas등(25)은 p27이 세포부착과정에 관여하여 암의 전이에 영향을 준다고 하였다. 본 연구에서는 암의 침습정도(T-stage)와 p27 단백질 발현에는 상관 관계가 없었으나, Palmqvist등(26)은 암의 침습정도와 유의한 상관 관계가 있다고 보고하였다. 또한 본 연구에서 림프절 전이와 암의 병기와 p27 단백질 발현에는 상관 관계가 없었고, 이는 Ciaparrone등(21)과 Palmqvist등(26)의 연구와 동일하였다. 그러나, Fredersdorf 등(12)의 보고에서는 병기가 진행될수록 p27 단백질 발현이 감소한다고 하였다.

p27 단백질 발현과 생존율에 관한 연구는 제한적으로 발표되었는데, 본 연구에서는 병기와 p27 단백질 발현 양성군과 음성군과의 생존율의 유의한 차이는 없었고, 암종의 분화도, 암의 침습정도, 림프절 전이, 병기에서 각각의 p27 양성군과 음성군과의 생존율의 유의한 차이는 없었다. 그러나 병기 1과 병기 2에서 각각 14개월과 15개월의 차이를 보여 p27 양성군에서 1년 이상 생존율이 증가하였지만 통계적인 유의성은 없었다. 본 연구 결과와는 달리 Loda등(10)의 연구에서는 p27 양성군과 음성군과의 생존율에서 유의한 차이를 나타낸다고 하였고, 특히 병기 2에서는 유의한 차이를 보고하였으며, Yao등(11)도 p27 양성군과 음성군과의 생존율의 차이를 보고하였다. 또한 Palmqvist등(26)은 p27의 염색정도와의 생존율의 유의한 차이를 보고하여 p27의 예후 인자로서의 가능성을 발표하였다. 본 연구에서 통계적 유의성은 적었으나, 병기 1과 2에 평균 생존기간의 차이는 Loda등(10)의 연구와 Yao등(11)의 연구에서처럼 병기 2, 저위험군(stage I-II)에서 p27의 음성군에서 선택적으로 수술 후 보존적 항암치료군을 선정하는데 도움이 될 수 있다는 주장에 비추어 볼 때 치료군을 선정하는데 도움이 될 수 있으리라 사료된다.

본 연구는 다른 연구와 실험에 사용한 p27 항체의 차이, 양성 판정 기준의 차이, 실험대상의 차이 등으로 인하여 다른 결과들이 발생할 수 있을 가능성이 존재하나, 이번 연구에서 보여진 조직 분화도에 따른 유의한 상관관계는 p27발현의 저하가 대장직장암종의 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 사료되며, 비록 제한적이기는 하지만 예후 인자로 사용 될 수 있음을 보여 주었다. 최근 p27 유전자의 변이가 관찰되었으며,(27) 세포질 내의 p27 단백질 발현의 증가와 핵 내의 p27 단백질 발현 감소의 관계에 대한 연구들이 이루어졌고,(28) 대장암종과 췌장암종에서 TGF- β 신호전달 체계에 관계하는 유전자의 변종인 TGF- β receptor II와 DPC-4가 최근에 보고되고 있으며,(29) 이러한 보

고들은 대장암종에서 P27의 낮은 발현율에 대한 새로운 설명이 될 수 있을 것이다.

결 론

1989년 1월부터 1995년 12월까지 중앙대학교 의료원에서 병리학적으로 대장직장암종으로 진단되어 외과적으로 수술한 환자 중 1989년 1월부터 1998년 8월까지 추적조사가 가능했던 환자 80명을 대상으로 p27에 대한 면역조직화학 염색을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 80예 중 p27 단백질 발현은 48예(60.0%)에서 양성이었으며 32예(40.0%)에서 음성이었고, 종양의 분화도에 따른 분석에서 고분화도의 94.4%(18예), 중등도 분화도의 57.7%(30예), 저분도의 10%(1예)에서 양성으로 종양의 분화도가 나뉠수록 p27 단백질 발현이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 그러나 T-stage, 림프절 전이 여부, 병기와는 연관성이 없었다. p27 발현과 평균 생존기간과는 통계상의 유의한 차이는 없었으며, 각각의 분화도 및 림프절 전이에 따른 생존기간의 통계적 차이는 없었다. 병기 1과 병기 2에서 각각 14개월과 15개월의 차이를 보여 p27 양성군에서 1년 이상 생존율이 증가하였지만 통계적인 유의성은 없었다. 결론적으로 p27 단백질의 감소가 종양의 분화도에 관여하는 것으로 사료되며 예후 인자로서의 역할을 규명하기 위해서는 향후 분자생물학적 연구를 포함한 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Lyerly HK. Carcinoma of the colon, rectum, and anus In: Sabiston DC, Lyerly HK. editors. Textbook of surgery the biological basis of modern surgical practice. 15 thed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997; p.1020-32.
- 2) Annual report of the central cancer registry in Korea (Based on registered data from 128 hospitals; Jan, 1999.-Dec, 1999.). Central cancer registry center in Korea, Ministry of health and Welfare May, 2001.
- 3) MacLachlan TK, Sang N, Giordano A. Cyclins, cyclin-dependent kinases and Cdk inhibitors: implications in cell cycle control and cancer. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 1995;5: 127-56.
- 4) Sherr CJ. Cancer cell cycles. Science 1995;274:1672-77.
- 5) Sherr CJ, Roberts JM. Inhibitor of mammalian G1 cyclin-dependent kinases. Genes Develop 1995;9:1149-63.
- 6) Marin E, Cacheux V, Cave H, Lapiere JM, Le Pastier D, Grnadehamp B. Localization of rht CDKN4/p27(kip1) gene to human chromosome 12p12.3. Hum Genet 1995;96:668-70.
- 7) Polyak K, Lee MH, Erdjument-Bromage H, Koff A, Roberts JM. Tempst P, et al. Cloning of p27kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular

- antimitogenic signals. *Cell* 1994;78:59-66.
- 8) Tomoda K, Kubota Y, Kato J. Degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1} is instigated by Jab1. *Nature* 1999;398:160-5.
 - 9) Carzavels C, Bhattachaya N, Ung YC, Wilson JA, Roncan L, Sandhu C, et al. Decreased levels of the cell-cycle inhibitor p27^{Kip1} protein: prognostic implications in primary breast cancer. *Nature Med* 1997;3:227-30.
 - 10) Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, et al. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinoma. *Nature Med* 1997;3:231-4.
 - 11) Yao J, Eu KW, Seow-Choen F, Cheah PY. Down-regulation of p27 is a significant predictor of poor overall survival and may facilitate metastasis. *Int J Cancer* 2000;89:213-6.
 - 12) Fredersdorf S, Burns J, Milne AM, Packham G, Fallis S, Gillett CE, et al. High level expression of p27^{Kip1} and cyclin D1 in some human breast cancer cells: inverse correlation between the expression of p27^{Kip1} and degree of malignancy in human breast and colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6380-5.
 - 13) Lee HI, Kim DH, Nam ES, Park HR, Chae SW, Park CJ, et al. Expression of p27^{Kip1} protein in colorectal adenocarcinoma. *Korean J of Pathology* 2000;34:132-7.
 - 14) Chung EU, Kim CS, Park YK. Cancer recurrence after curative colorectal tumor resection. *J Korean Surg Soc* 1986;30:334-45.
 - 15) Broll R, Schauer V, Schimmelpenninck H, Strik M, Wolmann A, Bruch HP, et al. Prognostic relevance of occult tumor cells in lymph nodes of colorectal carcinomas: an immunohistochemical study. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1465-71.
 - 16) Polyak K, Kato JY, Solomon MJ, Sherr CJ, Massague J, Roberts JM, et al. p27^{Kip1}, a cyclin-Cdk inhibitor links retransforming growth factor- β and contact inhibition to cell cycle arrest. *Genes Dev* 1994;8:9-22.
 - 17) Nourse J, Firpo E, Flanagan MW, Coats S, Polyak K, Lee MH, et al. Interleukin-2-mediated elimination of the p27^{Kip1} cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin. *Nature* 1994;372:570-3.
 - 18) Harvat BL, Wnag A, Srth P, Jetter AM. Up-regulation of p27^{Kip1}, p21^{WAF1/Cip1} and p16Ink 4a is associated with, but not sufficient for, induction of squamous differentiation. *J Cell Sci* 1998;111:1185-96.
 - 19) St. Croix B, Florenes VA, Rak JW, Flanagan M, Bhattacharya N, Slingerland JM, et al. Impact of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1} on resistance of tumor cells to anti-cancer agents. *Nature Med* 1996;2:1204-10.
 - 20) Zabludoff SD, Csete M, Wagner R, Yu X, Wold BJ. p27^{Kip1} is expressed transiently in developing myotomes and enhanced myogenesis. *Cell Growth Differ* 1998;9:1-11.
 - 21) Ciapparelli M, Hirofumi Y, Yao Y, Sgambato A, Cattoretti G, Tomita N, et al. Localization and expression of p27^{Kip1} in multistage colorectal carcinogenesis. *Cancer Res* 1998;58:114-22.
 - 22) Sgambato A, Ratto C, Faraglia B, Merico M, Ardito R, Schinzari G, et al. Reduced expression and altered subcellular localization of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1} in human colon cancer. *Molecular Carcinogenesis* 1999;26:172-9.
 - 23) Sgambato A, Migaldi M, Faraglia B, Garagnani L, Romano G, Ferrari P, et al. Loss of p27^{Kip1} expression correlates with tumor grade and with reduced disease-free survival in primary superficial bladder cancers. *Cancer Res* 1999;59:3245-50.
 - 24) Kiyokawa H, Kineman RD, Manova-Toderova KO, Soares VC, Hoffman ES, Ono M, et al. Enhanced growth of mice lacking the cyclin-dependent kinase inhibitor function of p27^{Kip1}. *Cell* 1996;85:707-20.
 - 25) Thomas GV, Szigi K, Murphy M, Draetta G, Pagano M, Loda M. Down-regulation of p27 is associated with development of colorectal adenocarcinoma metastases. *Am J Pathol* 1998;153:681-7.
 - 26) Palmqvist R, Stenling R, Öberg Å, Landberg G. Prognostic significance of p27^{Kip1} expression in colorectal cancer: A clinico-pathological characterization. *Journal of Pathology* 1999;188:18-23.
 - 27) Ferrando AA, Balbin M, Pendas AM, Vizoso F, Velasco G, Lopez-Otin C. Mutational analysis of the human cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1} in primary breast carcinomas. *Hum Genet* 1996;97:91-4.
 - 28) Togo G, Toda N, Kanai F, Kato N, Shiratori Y, Kishi K, et al. A transforming growth factor beta type II receptor gene mutation common in sporadic cecum cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1996;56:5620-3.
 - 29) Grau AM, Zhang L, Wang WX, Ruan S, Evans DB, Chiaio PJ, et al. Induction of p21^{Waf1} expression and growth inhibition by transforming growth factor beta involve the tumor suppressor gene DPC4 in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 1997;57:3929-34.