

## 담낭암세포에서의 p53, c-erbB-2 및 Ki-67 단백질 발현의 임상적 유용성

가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 외과학교실 및 <sup>1</sup>임상병리학교실

김기환 · 최성호 · 안창혁 · 김정수 · 전해명 · 이은정<sup>1</sup> · 임근우

### The Clinical Value of p53, c-erbB-2 and Ki-67 Expression in Gallbladder Carcinoma

Kee Hwan Kim, M.D., Sung Ho Choi, M.D., Chang Hyeok Ahn, M.D., Jeong Soo Kim, M.D., Hae Myung Jeon, M.D., Eun Jung Lee, M.D.<sup>1</sup> and Keun Woo Lim, M.D.

**Purpose:** We evaluated the correlation between clinicopathologic features and p53, c-erbB-2 and Ki-67 protein expression in gallbladder carcinoma.

**Methods:** From Jan. 1994 to July 1999, thirty-four cases of gallbladder carcinoma were enrolled in this study and their clinicopathologic findings were analyzed. We performed p53, c-erbB-2, and Ki-67 immunohistochemical staining on formalin fixed, paraffin embedded histological sections with an antibody.

**Results:** The rate of overexpression of p53, c-erbB-2, and Ki-67 protein in gallbladder carcinoma was 47.1%, and 70.6%, 55.9%, respectively. The five year patient survival rate was significantly correlated only with tumor stage; the rate being 64.7% (P=0.031) with p53-negative tumors and 59.0% (P=0.023) with c-erbB-2-positive tumors.

**Conclusion:** Progressively increasing incidence of p53, c-erbB-2 and Ki-67 protein overexpression was observed in gallbladder carcinoma patients. Although this study found no correlation between the molecular markers and survival, further study will be needed to evaluate the significance of p53, c-erbB-2 and Ki-67 proteins as prognostic factors. (*J Korean Surg Soc* 2001;60:649-655)

**Key Words:** Gallbladder cancer, p53, c-erbB-2, Ki-67, Immunohistochemical staining

**중심 단어:** 담낭암, p53, c-erbB2, Ki-67, 면역조직화학적 염색

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Clinical Pathology, Uijongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijongbu, Korea

### 서 론

담낭암은 전체암의 0.3~0.7%로(1) 국내 암 발생빈도 중 1.2%를 차지하는 드문 종양으로,(2) 70~79세에서 호발하며 여자에서 더 흔하다.(1) 담낭암은 담석증 및 담낭염과 관련이 있다.(1) 암의 발생과정에는 여러 가지의 암 유전자들이 단계적으로 혹은 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있는데,(3) 다단계 과정의 유전자변화로 종양유전자의 활성화와 종양억제유전자의 불활성화가 있다.(4) 이 중 종양억제유전자로 알려진 p53은 가장 연구가 많이 된 암 유전자이다. p53 단백질 과발현은 유방암, 폐암, 대장암 등 다양한 암종에서 30~50% 정도 발견되는 것으로 알려져 있다.(5,6) 담낭암에서의 p53 단백질의 양성률은 50~90%로 다른 암종에 비해 상당히 높은 편이다.(7-9) p53 유전자는 17번 염색체의 short arm에 위치하여 53 kD의 nuclear phosphoprotein을 생산하는데 정상적으로는 세포가 세포주기의 G1기에서 S기로 진행되는 과정을 차단하여 세포의 증식을 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.(10) 이 단백질은 4개의 domain, 즉 transcriptional activation domain (N-terminal), DNA binding domain, oligomerization domain, negative regulation domain (C-terminal)으로 구성되어 있는데 이들 중 DNA binding domain만이 암 억제역할을 한다고 한다.(11) 세포가 사망할 때는 사전에 이미 준비된 상황에서 사망 프로그램을 가동시켜 능동적인 죽음을 맞게 되는데 이를 apoptosis라 하며, p53 유전자의 중요한 기능 중의 하나는 이러한 apoptosis의 조절이다.(12) 즉 p53 유전자의 변이가 나타나면 암세포의 apoptosis 유발기능의 장애가 발생하여 암세포는 증식할 수 있다. 이러한 p53 유전자의 변이는 인간의 암종에서 가장 흔히 발생하는 유전적 변화로서 많은 악성 종양의 중요 원인 기전으로 밝혀졌다.(13) c-erbB-2 (*neu* or *HER-2*) 종양유전자는 tyrosine

책임저자 : 김정수, 경기도 의정부시 금오동 65-1

☎ 480-130, 의정부성모병원 외과

Tel: 031-820-3048, Fax: 031-847-2717

E-mail: drbreast@cmc.cuk.ac.kr

접수일 : 2001년 4월 11일, 게재승인일 : 2001년 5월 29일

kinase activity를 갖는 185 kD의 transmembrane glycoprotein을 생성한다.(14) 이 단백질은 구조적으로 epidermal growth factor receptor와 매우 동질적(homologous)이나 구별이 된다.(15) 다양한 암종에서 c-erbB-2 종양유전자의 활성화가 관찰되는데, 특히 선암에서 높게 관찰된다.(16,17) 유방암과 난소암에서의 c-erbB-2 종양유전자의 활성화는 예후가 나쁘다고 알려져 있으며 항암제에 대한 저항성 또한 증가된다.(17) Ki-67 단백질은 그 기능은 잘 알려져 있지 않으나 암세포의 세포증식과 매우 연관이 있다.(18) 저자들은 담낭암이 알려진 바와 같이 아직까지는 불량한 예후를 보이는 질환이므로 보다 확실한 예후인자의 개발이 필요하며, 이에 담낭암세포에서의 p53 단백질과 c-erbB-2 단백질 발현이 높게 나오는 보고가 있고(8,16,17) Ki-67 단백질의 과발현과의 관계에 대한 보고가 있어(29) 담낭암의 p53 단백질과 c-erbB-2 단백질 그리고 Ki-67 단백질의 과발현과 임상인자들과의 관계여부를 분석하여 담낭암의 진행 및 예후에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 방 법

### 1) 대상

가톨릭대학교 의정부성모병원 외과에서 1994년 1월부터 1999년 7월까지 담낭암으로 수술한 환자 34예를 대상으로, 암 조직 검체에서 p53 단백질, c-erbB-2 단백질 그리고 Ki-67 단백질에 대한 면역조직학적 염색을 실시하였고 이들의 임상기록을 조사하여 각종 임상적 예후인자들과의 연관성을 후향적으로 분석하였다. 대조군으로는 1999년 9월부터 2000년 5월까지 급성담낭염으로 수술한 22예의 환자의 담낭조직을 p53 단백질, c-erbB-2 단백질 그리고 Ki-67 단백질에 대한 면역조직학적 염색을 실시하였다. 34명의 대상 환자는 임상기록부나 전화 통화를 통하여 그 생존여부를 확인하였으며 본 연구에서 평가하였던 임상적 변수로는 연령, 성별, 혈액검사, 세포의 분화도, 침윤도, 병기, 수술방법 등을 조사하였다.

### 2) 방법

(1) **면역조직학적 염색:** 대상 조직으로 이들의 hematoxylin-eosin 염색포본을 검토한 후 파라핀 포매조직의 상태가 양호한 조직을 선택하여 파라핀 포매 조직을 5 $\mu$ m 두께로 절편하여 slide에 올려 42°C에서 1시간 동안 건조시킨 후, xylene과 alcohol로 탈파라핀과 함수과정을 거쳐 항원을 노출시키기 위해 autoclave를 이용하여 DAKO사의 citrate buffer (pH 6.0)에 넣어 15분간 가열하고, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 용액에 처리하여 과산화효소를 불활성화시켰다. 0.02% Triton X-100에 10분간 담가 놓은 후, Tris buffer로 3분씩 2회 수세하였다. 생리식염수로 20분간 반응시키고 1 : 50

로 희석한 anti-p53 (DAKO, clone DO-7 mouse monoclonal) 과 anti-c-erbB-2 (Novostra, mouse monoclonal) 1차항체와 1 : 25로 희석한 anti-Ki-67 (Diagnostic Biosystems, rabbit polyclonal) 1차항체를 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. Tris buffer로 5분씩 2회 수세하고 biotinylated anti-mouse IgG (Vectastain, ABC kit, Vector)와 streptavidin HRP (Vector)로 각각 20분간 처리하여 2차항체 염색 및 표지항체 염색을 하였다. 이후 3-diaminobenzene 용액으로 발색시키고, hematoxylin 용액으로 대조 염색한 후, 탈수하여 canada balsam으로 mount하였다.

대조군에 대한 p53, c-erbB2, Ki-67의 sensitivity는 각각 47%, 70.6%, 55.9%였으며 specificity는 각각 100%, 90.9%, 77.3% 였다.

(2) **p53, c-erbB-2, Ki-67 단백질 과발현에 대한 분석:** p53 단백질, c-erbB-2 단백질, Ki-67 단백질 과발현에 대한 평가는 염색의 강도와 양상으로 염색되는 세포의 숫자를 고려한 semiquantitative 방법으로 시행하였다. 증식이 왕성한 정상세포에서의 발현보다 더 강한 발현을 보이는 암세포를 선택하여 이러한 암세포가 전체 암세포에서 10% 이상의 발현을 보이는 경우를 양성이라고 판정하였다.

(3) **통계적 분석:** 각종 임상 변수와 p53 단백질, c-erbB-2 단백질, Ki-67 단백질 과발현과의 비교는 SAS를 사용한 chi-square test를 이용하였다. 생존에 대한 통계검정은 Kaplan-Meier법으로 분석하였고 이들의 의의는 log-rank test를 이용하여 평가하였다. 모든 통계는 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의있다고 판정하였다.

## 결 과

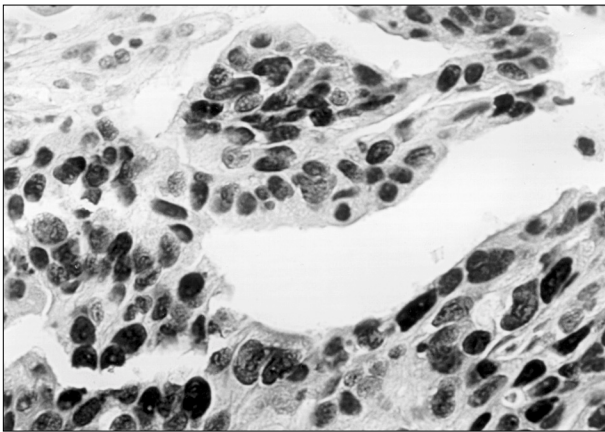
### 1) 임상적 분석

대상 환자 34명에게 시행된 수술방법으로 근치적 수술은 29명(85.3%), 고식적 수술은 5명(14.7%)이었으며, 29예에서 개복수술을 시행하였고 4예에서 복강경담낭절제술을 시행하였고 1예에서는 진단적 복강경하 조직검사를 시행하였으며 근치적 절제술은 29예에서 가능하였으며 담낭절제술만 시행한 경우가 11예(복강경담낭절제술 4예 포함), T-tube를 같이 시행한 경우가 11예, 국소임파절 청소술과 간췌기 절제술을 시행한 경우가 1예, 총수담관절제 및 담도공장문합술을 시행한 경우가 4예 있었다. 고식적 절제술은 5예에서 시행하였는데 담낭절제술만 시행한 경우가 2예, T-tube를 같이 삽입한 경우가 2예, 진단적 복강경하 담낭조직검사를 시행한 경우가 1예 있었다. 대상환자 34예의 평균 나이는 63세(38~77세)였고 남자는 13명(38.2%), 여자는 21명(61.8%)이었다. 병기분류는 수술 후 조직병리소견과 수술전후의 복부초음파와 CT소견을 기초로 분류하였다. 병리조직학적 소견은 34예 모두가 선암이었으며 그중 침윤형이 32예, 유두상형이 2예가 있었다.

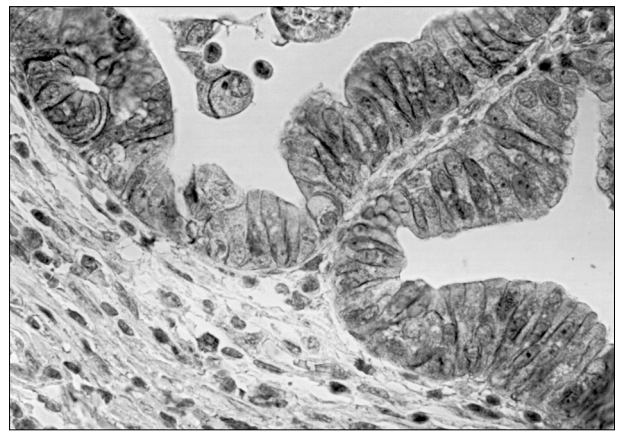
**Table 1.** Relationship between p53, c-erbB-2, Ki-67 protein overexpression and clinicopathological factors in gallbladder carcinoma

		Number	p53*	c-erbB-2*	Ki-67*	p value
Age (yrs)	≤60	14	7 (50.0)	11 (78.6)	5 (35.7)	(0.825/0.672/0.127)
	>60	20	1 (5.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	
Sex	Male	13	6 (46.2)	10 (76.9)	8 (61.5)	(0.934/0.524/0.601)
	Female	21	10 (47.6)	14 (66.7)	11 (52.4)	
Stage	I	10	5 (14.71)	9 (26.47)	7 (20.59)	(0.396/0.162/0.099)
	II	11	3 (8.82)	7 (20.59)	7 (20.59)	
	III	7	4 (11.76)	3 (8.82)	1 (2.94)	
	IV	6	4 (11.76)	5 (14.71)	4 (11.76)	
Histology	Adenoca	34	16 (47.1)	24 (70.6)	19 (55.9)	(0.052/0.056/0.448)
	WD	8	1 (3.13)	8 (25)	6 (18.15)	
	MD	19	12 (37.50)	13 (40.63)	11 (34.38)	
	PD	5	2 (6.25)	2 (6.25)	2 (6.25)	

\* = number of expression (%); Adenoca = adenocarcinoma; WD = well differentiated; MD = moderate differentiated; PD = poorly differentiated.



**Fig. 1.** Immunohistochemical p53 protein overexpression in moderately differentiated adenocarcinoma of gallbladder, stage IV (AEC stain, ×400).



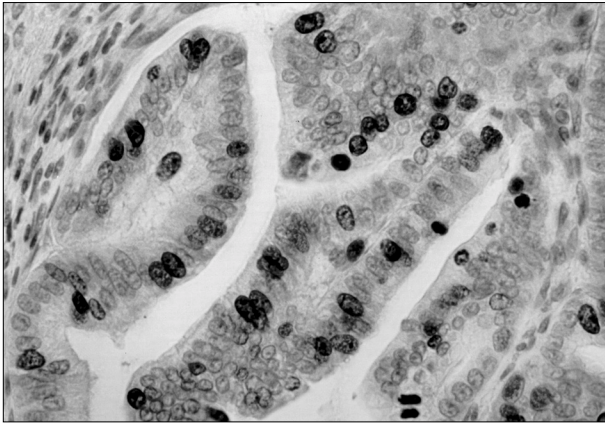
**Fig. 2.** Immunostained with the c-erbB-2 antibody. Strong membrane-bound positivity can be observed in well differentiated adenocarcinoma of gallbladder, stage I (AEC stain, ×400).

TNM분류에 따라 병기별로 분석하여 보면 1기는 10명(29.4%), 2기 11명(32.4%), 3기 7명(20.6%), 4기 6명(17.6%)이었다. 1기 환자 중 4예는 복강경담낭절제술을 받았는데 술후 병리조직상 4예 전부가 T1b로 판명되었으며, 임상적 변수로 검사한 혈액검사(말초혈액소견(WBC), 간기능수치 검사(SGOT, SGPT, TB, ALP), 암표지자검사(CEA, AFP, CA19-9)소견에서는 생존율에 통계학적 의의는 없었다.

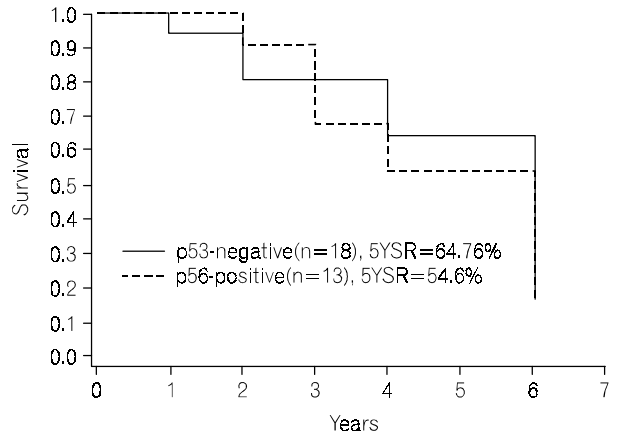
**2) 담낭암의 p53, c-erbB-2, Ki-67 단백질 과발현**

전체 담낭암에서 p53 단백질 과발현의 양성률은 47.1% (16/34), c-erbB-2 단백질 과발현의 양성률은 70.6% (24/34), Ki-67 단백질 과발현의 양성률은 55.9% (19/34)이었다. 나이에 따른 차이를 알아보기 위해서 60세를 기준으로 두 군으로 나누었을 때, p53 단백질, c-erbB-2 단백질 그리고

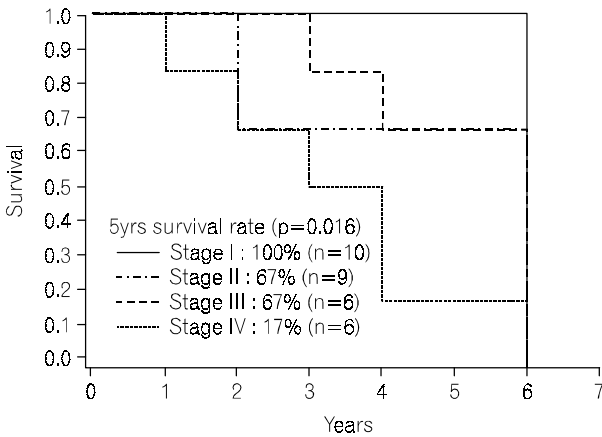
Ki-67 단백질 과발현은 나이에 따른 유의한 차이는 보이지 않았고, 성별에 따른 차이도 보이지 않았다(Table 1). 34예의 담낭암을 조직학적 분류에 따라 분류하였을 때, 모두 선암이었고, 분화도에 따라 구분하여 보면 분화도가 기록되지 않은 2예를 제외하고 고분화암은 8예(25%), 중분화암은 19예(59.4%), 저분화암은 5예(15.6%)였고 이들은 각각 3.13%, 37.5%, 6.25%에서 p53단백질 과발현(Fig. 1)을 보여 marginal significance (P=0.052)로 유의한 결과를 보였고 또한 c-erbB-2 단백질 과발현(Fig. 2)은 각각 25.0%, 40.63%, 6.25%로 marginal significance (P=0.056)로 유의한 결과를 보였으나 Ki-67 단백질 과발현(Fig. 3)은 각각 18.75%, 34.38%, 6.25%로 통계적인 의의는 없었다(P=0.44).



**Fig. 3.** Immunohistochemical Ki-67 protein overexpression in well differentiated adenocarcinoma of gallbladder, stage II (AEC stain, ×400).



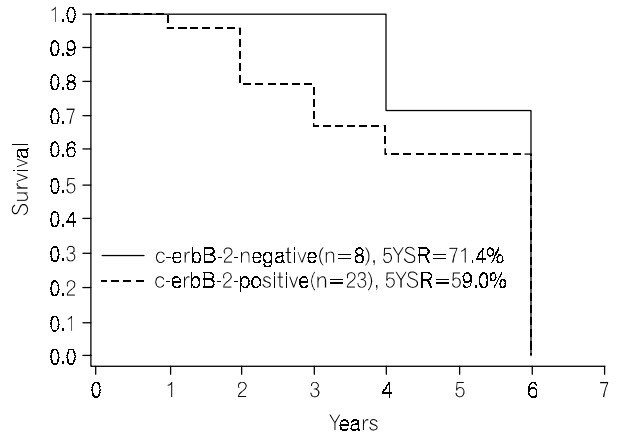
**Fig. 5.** Survival curves of patients according to p53 protein overexpression (P=0.763).



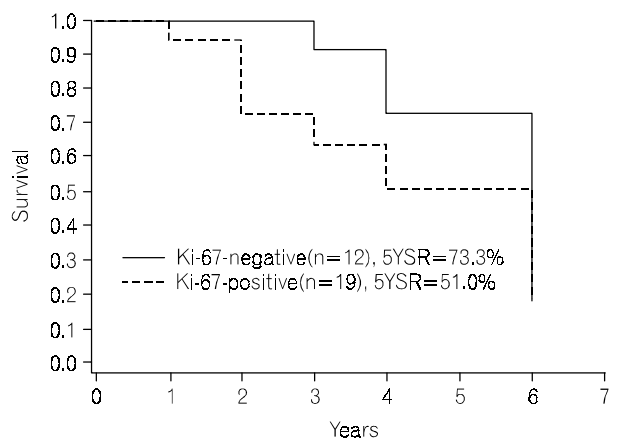
**Fig. 4.** Survival curves of patients with stage I, II, III, IV.

**3) p53, c-erbB2, Ki-67 단백질 과발현과 생존율과의 비교분석**

수술 후 평균 생존기간은  $57.7 \pm 4.0$ 개월이었고 5년 생존율은 61.3%였다. 담낭암의 p53 단백질 과발현의 여부로 생존율의 차이를 비교하였을 때, p53 단백질 과발현이 양성인 군의 5년 생존율은 54.6%인 반면 음성인 군은 64.7%로 p53 단백질 과발현이 있는 경우가 생존율이 나쁘으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 5, P=0.763). 또한 c-erbB-2 단백질 과발현이 양성인 군의 5년 생존율은 59.0%인 반면 음성인 군은 71.4%로 c-erbB-2 단백질 과발현이 있는 경우가 생존율이 나쁘으나 과발현에 따른 생존율도 통계적인 유의성은 없었고(Fig. 6, P=0.894) Ki-67 단백질 과발현이 양성인 군의 5년 생존율은 51.0%인 반면 음성인 군은 73.3%로 Ki-67 단백질 과발현이 있는 경우가 생존율이 나쁘으나 과발현에 따른 생존율도 통계적인 유의성은 없었



**Fig. 6.** Survival curves of patients according to c-erbB-2 protein overexpression (P=0.894).



**Fig. 7.** Survival curves of patients according to Ki-67 protein overexpression (P=0.264).



다(Fig. 7, P=0.264). 다변량 분석(Multivariate Cox regression model)으로 예후에 관련된 인자들을 분석한 결과 생존율에 영향을 미치는 인자로는 병기만이 유의했으며(Fig. 4, P=0.016), 유일하게 의미있는 예후인자로 나타났다. 나머지 p53 (P=0.36), c-erbB-2 (P=0.94), Ki-67 (P=0.34) 단백질 과발현의 영향은 유의하지 않았고(P>0.05), 또한 p53, c-erbB-2, Ki-67 단백질 과발현 양성의 강도를 세분(+, ++, +++)해서 분석하였을 때 병기만이 유의한 영향을 미치며(P=0.005) p53 단백질(P=0.093)은 marginal significance로 유의하였고, 나머지 Ki-67 단백질(P=0.49), c-erbB-2 단백질(P=0.43)의 영향은 유의하지 않았다(P>0.05).

**고 찰**

담낭암은 임상적으로 진단 당시 이미 주변으로의 전이가 많으며 주변의 다른 소화기보다는 먼저 림프절, 담낭 주변 신경, 혈관을 잘 침범하는 특징이 있고 질병의 진행이 빨라 예후가 불량하다. 최근 적극적인 수술치료 방법에 힘입어 일부 환자에서 생존 기간의 연장이 보고되고 있긴 하나, 이미 진단당시 진행된 병기의 환자가 대부분이어서 5년 생존율은 치료 방법의 개선에도 불구하고 대부분 20% 이하로 보고되어 예후가 뚜렷하게 개선되지 못하고 있는 실정이다. 전체 담낭암 환자의 생존기간은 진단 당시의 병기와 수술 방법(19) 및 조직형에 따라 영향을 받으며 제1기의 경우 5년 생존율은 85% 이상,(19) 2기의 경우 25%, 3기의 경우 10% 내외 4기의 경우 2% 내외로 보고되고 있다.(20) 본 연구에서는 전체 환자들의 5년 생존율이 61.3%로 비교적 좋은 예후를 보여 주었다. 이는 다른 연구와는 달리 본 연구대상에서는 1기가 29.4%로 비교적 많았고 1기 환자들의 5년 생존율이 100%였다라는 점과 환자들의 나이가 다른 연구에 비해 젊다는 점이 중요한 이유이지만 대상환자 중 29명(85.3%)에서 근치적인 수술이 시행되었던 점도 중요한 이유가 될 수 있다고 생각한다. 본 연구에서 담낭암의 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 인자는 진단 당시의 병기로 나왔는데 이는 다른 연구에서도 같은 결과를 보고한 바 있다.(21,22) 저자는 면역조직화학적 염색법을 이용하여 34명의 담낭암 환자들의 암 조직에서 p53, c-erbB-2, Ki-67 단백질의 과발현을 관찰하였는데, 보고자에 따라 담낭암의 p53 단백질 과발현은 대략 47%에서 92%로 차이가 있다.(7-9) 저자들의 연구결과에 의하면 p53 단백질 과발현의 양성률은 47.1% (19/34)이었고 담낭암의 p53 단백질 과발현의 여부로 생존율의 차이를 비교하였을 때, p53 단백질 과발현이 양성인 군의 5년 생존율은 54.5%인 반면 음성인 군은 64.7%로 p53 단백질 과발현이 있는 경우가 생존율이 유의하게 낮았다. p53 단백질의 과발현 빈도를 분화도에 따라 구분하여 보면 고분화암, 중분화암, 저분화암에서 각각 6.25%,

37.5%, 3.13%에서 p53 단백질 과발현을 보여 marginal significance (P=0.052)로 유의한 결과를 보였다. 분화도가 나쁜 암세포에서 p53 단백질 과발현을 더 많이 발견하여 p53은 분화도에도 영향을 미치는 것으로 보고한 연구논문도 있다.(8,23) Teh등(7)도 분화도가 나쁜 담낭암 세포에서 p53 단백질 과발현을 더 많이 관찰하였는데 24예의 담낭암에서 22예(92%)가 p53 양성을 보였고 고분화암은 40.0% (2/5)에서, 중분화암은 62.5% (5/8)에서, 저분화암은 80.0% (4/5)에서 양성을 보여 저분화암으로 갈수록 그 발현율이 유의하게 높아진다고 보고하였다. Diamantis등(24)은 담도암이나 담낭암에서 p53 단백질의 과발현이 높을수록 예후가 불량함을 보고하여 예후인자로서의 가치가 평가되고 있는데 본 연구에서도 비록 통계적 의의는 적었지만 p53 단백질 과발현이 있는 경우가 없는 경우에 비해 예후가 불량한 결과가 나왔다. p53 단백질 과발현여부와 병기간에는 통계적으로 유의성은 없었다(P=0.35). 그러나 다변량분석(multivariate analysis)에서 과발현양성의 강도를 세분하였을 때 marginal significance (P=0.093)를 보여 과발현 양성의 강도에 따른 생존율과의 연관성을 연구대상을 늘려 지속적인 연구를 한다면 p53 단백질 과발현은 담낭암의 중요한 예후인자로서의 가치가 높을 것으로 생각된다. c-erbB-2 단백질은 구조적으로 epidermal growth factor receptor와 매우 동질적이고,(15) 다양한 암종에서 c-erbB2 종양유전자의 활성화가 관찰되며, 특히 선암에서의 과발현이 흔하게 관찰된다.(16,17) c-erbB-2의 과발현은 세포의 악성화를 증가하고 전이를 촉진시키는 것으로 알려져 있으며 유방암과 난소암에서의 c-erbB2 종양유전자의 활성화는 항암제 내성이 증가되고 예후가 나쁘다고 한다.(17) 담낭암에서의 c-erbB-2 단백질 과발현에 대한 보고는 거의 없는데, Kamel등(8)은 담낭암 환자의 10% (3/30)에서 발현됨을 보고하였다. 저자들의 연구결과에 의하면 c-erbB-2 단백질 과발현의 양성률은 70.6% (24/34)이었고 분화도에 따라 구분하여 각각 고분화암 6.25%, 중분화암 40.63%, 저분화암 25.0%에서 c-erbB-2 단백질 과발현을 보여 marginal significance (P=0.056)를 보였으며, c-erbB-2 단백질 과발현 양성군 환자에 있어서 생존율은 유의하게 낮았다(Fig. 3, P=0.023). 따라서 향후 지속적인 연구와 대상숫자를 늘려 c-erbB-2 단백질 과발현이 담낭암의 중요한 예후인자로서의 가치가 있는지를 검토해볼 가치가 있다고 사료된다. Ki-67 단백질은 기능은 잘 알려져 있지 않으나 암세포의 세포증식과 매우 관련이 깊다고 한다.(18) Ki-67 단백질은 최초로 1983년 Gerdes등(25)에 의해 밝혀졌고 Ki-67 항체는 특징적인 염색양상을 나타내는데 증식세포의 핵에서 독특하게 나타나고 세포주기의 G<sub>1</sub>과 S기, M기, 그리고 G<sub>2</sub>기에서 나타나지만 G<sub>0</sub>기의 휴식기에서는 나타나지 않는다.(26) Ki-67 항원은 모든 증식세포에서 발현되므로 각 세포군의 growth fraction을 밝혀내는데 아주 훌륭

한 operational marker로 사용된다.(27) Lee등(28)도 13예의 담낭암환자에서 Ki-67 단백질 발현이 담낭염환자보다 현저하게 높았고( $P < 0.001$ ), 담낭암환자에서 분화도가 나쁠수록 Ki-67 단백질 발현이 높으며 또한 예후가 나쁘다고 보고하였다. 본 연구에서도 비록 통계적 의의는 없었지만 ( $P=0.264$ ) Ki-67 단백질 과발현이 있는 경우가 없는 경우에 비해 예후가 불량한 결과를 보일 것으로 생각되어 연구대상을 늘려서 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 담낭암의 진행에 관련된 유전자의 변이는 상당히 많은 종류가 관련되어 복잡하게 작용할 것으로 생각된다. Itoi등(29)은 담낭암의 발생기전을 유전적 측면에서 두 가지로 설명하였는데, de novo 형태의 담낭암은 p53과 K-ras 유전자의 변이로 말미암아 발생하고, adenocarcinoma 형태의 담낭암은 p53, K-ras가 아닌 또 다른 종류의 유전자의 변이로 발생한다고 추측하였다. 따라서 담낭암의 유전자 변이에 있어서 p53의 변이 뿐만 아니라 다른 각종 유전자가 관련이 되어 있을 것으로 생각되므로 담낭암의 발생기전의 이해를 위해서는 향후 다양한 분자생물학적 접근이 필요하다고 하겠다.

## REFERENCES

- Albores-Saavedra J, Henson DE. Etiologic considerations. In: Hartman WH, ed. Tumors of the Gallbladder and Extrahepatic Bile ducts: Atlas of Tumor Pathology (second series, fascicle 22). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1986:38-43.
- Ministry of Health and Welfare in the Republic of Korea (1994. 1. 1~1994. 12. 31). 1995: February.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;253:49-53.
- Cattoretti G, Ricke F, Andreola S, D'Amato L, Domenico D. p53 expression in breast cancer. *Int J Cancer* 1988;41:178-83.
- Porter PL, Gown AM, Kramp SG, Coltrera MD. Widespread p53 overexpression in human malignant tumors. *Am J Pathol* 1992;140:145-53.
- Teh M, Wee A, Raju GC. An immunohistochemical study of p53 protein in gallbladder and extrahepatic bile duct/ampullary carcinomas. *Cancer* 1994;74:1542-5.
- Kamel D, Paakko P, Nuorva K, Vahakangas K, Soini Y. p53 and c-erbB-2 protein expression in adenocarcinomas and epithelial dysplasias of the gall bladder. *J Pathol* 1993;170:67-72.
- Wee A, Teh M, Raju GC. Clinical importance of p53 protein in gall bladder carcinoma and its precursor lesions. *J Clin Pathol* 1994;47:453-6.
- Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992;70:523-6.
- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253:49-53.
- Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994;83:2013-26.
- Harris AL. Mutant p53-the commonest genetic abnormality in human cancer? *J Clin Pathol* 1990;162:5-6.
- Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene. a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986;232:1644-6.
- Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, Miyajima N, et al. Similarity of protein encoded by the human c-erbB-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 1986;319:230-4.
- Hall PA, Hughes CM, Staddon SL, Richman PI, Gullick WJ, Lemoine NR. The c-erbB-2 proto-oncogene on human pancreatic cancer. *J Pathol* 1990;161:195-200.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER/neu proto-oncogene on human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
- Takeji Y, Korenaga D, Tujitani S, Haraguchi M, Maehara Y, Sugimachi K. Predictive value of Ki-67 and argyrophilic nuclear organizer region staining for lymph node metastasis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991;51:3503-6.
- Gall FP, Kockerling F, Scheele J, Schneider C, Hohenverger W. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Germany. *World J Surg* 1991;15:328-36.
- Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995;32:1-90.
- Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996;120:816-21.
- Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term result after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996;224:639-46.
- Wistuba II, Gaxdar AF, Roa I, Albores-Saavedra J. p53 protein overexpression in gallbladder carcinoma and its precursor lesions: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1996;27:360-5.
- Diamantis I, Karamitopoulou E, Perentes E, Zimmermann A. p53 protein immunoreactivity in extrahepatic bile duct and gallbladder cancer: correlation with tumor grade and survival. *Hepatology* 1995;22:774-9.
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
- Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker H-H, Schwav U, Stein

- H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984;133:1710-15.
- 27) Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the Known and the Unknown. *J Cell Physiol* 2000;182:311-22.
- 28) Lee SC. Differences in cell proliferation and prognostic significance of proliferation cell nuclear antigen and Ki-67 antigen immunoreactivity in in situ and invasive carcinomas of the extrahepatic biliary tract. *Cancer* 1996;78:1881-7.
- 29) Itoi T, Watanabe H, Ajioka Y, Oohashi Y, Takei K, Nishikura K, et al. APC, K-ras codon 12 mutations and p53 gene expression in carcinoma and adenoma of the gallbladder suggest two genetic pathways in gallbladder carcinogenesis. *Pathol Int* 1996;46:333-40.
-