

위암에서의 p53발현에 대한 연구

고신대학교 의학부 내과학교실

오원섭 · 박선자 · 구자영

The Expression of p53 in Gastric Carcinoma

Won Sup Oho, Seon Ja Park and Ja Young Koo

Department of Internal Medicine, Kosin Medical College, Pusan, Korea

Background/Aims: This study was done to investigate the role of p53 in gastric carcinoma development and progression. **Method:** The expression of p53 was studied by immunohistochemical staining applied to paraffin-embedded tissue sections of endoscopic biopsy materials of 71 cases of gastric carcinoma (24 early and 47 advanced), 22 intestinal metaplasia and 11 dysplasia. **Results:** 1) p53 was expressed in 23 cases of total 71 gastric carcinoma (32.4%), and immunopositivity of p53 of the advanced carcinoma cases (34.0%) was not different from that of early carcinoma cases (29.2%). 2) The expression of p53 was not found in intestinal metaplasia, but 18.2% of dysplasia showed p53 immunopositivity. 3) The immunopositivity of p53 in well/moderately differentiated gastric carcinoma cases was 47.1% (16/34), and was significantly higher than 18.9% (7/37) of poorly differentiated group ($p < 0.05$). 4) There was no correlation between the expression of p53 and the degree of mononuclear cell infiltration in tumor area, the elevation of serum CEA levels, the presence of distant metastases, and no difference was found in p53 expression according to metastases sites. **Conclusions:** Above data suggest that abnormalities of p53 may play an important role in the late stage of carcinogenesis, especially in well/moderate differentiation group, permitting precancerous lesion to change to carcinoma, and immunohistochemical staining of p53 can be used in the early detection of gastric carcinoma.

Key Words: p53, Gastric carcinoma

서 론

인체가 정상적인 발달 및 항상성을 유지하기 위해서는 인체를 이루고 있는 세포의 성장, 분화 및 소실이 상호간에 정확하게 조절되어야 하며, 이

과정들에 이상이 생겨 상호간의 균형이 깨어질 때에는 암과 같은 심각한 질병이 발생하게 된다.¹⁾

근래 암의 발생 및 진전에 대한 연구 결과, 암은 세포의 성장, 분화 및 소실을 주관하는 유전자들의 다단계적인 변이에 의해 일어나는 질병으로 밝혀지고 있으며, 이에 관여하는 유전자들로서는 암유전자(oncogenes), 암억제 유전자(tumor suppressor genes) 및 세포의 apoptosis를 주관하는 유전자 등이 알려지고 있고, 이외에도 암의 발생 및 진전

에 관여하는 여러 유전자들이 계속 밝혀지고 있는 형편이다.^{1~3)}

이중 암억제 유전자들은 세포의 성장을 억제함으로써 암의 발생을 막는 기능을 가지며, 현재까지는 Rb (Retinoblastoma), p53, APC (Adenomatous polyposis coli) 등 수종의 유전자들이 알려져 있는데, 이러한 암억제 유전자들은 암유전자들과는 달리 최소한 2군데 이상의 유전자변이가 있음으로써 한쌍의 유전자가 모두 다 그 기능을 잃을 때 (열성유전형태)에 암의 발생이 증가하며, 또한 이러한 암억제유전자들의 변이는 암유전자들과는 달리 유전하는 경향을 보이는 것이 특징이다.⁴⁾

이러한 암억제유전자중의 하나인 p53유전자의 이상은 현재 인체암종과 관련된 유전자이상중 가장 많은 빈도를 보이고,⁵⁾ 유전자의 이상으로서는 점돌연변이와 대립유전자의 소실이 같이 있는 경우가 가장 흔하며,⁶⁾ 거의 대부분의 인체암에서 p53유전자 이상을 관찰할 수 있지만 특히, 대장암(70%), 유방암(30~50%), 폐암(50%)등에서 높은 빈도를 보이며,¹⁾ 위암에서도 p53유전자 이상에 대한 보고들^{7~22)}이 많지만, 그 발현양태나, 예후나, 진행정도 및 전이유무와의 관계등에 대해서 보고자들에 따라 상당한 차이를 보이고 있다.

이에 저자들은 이러한 p53유전자와 위암과의 관계를 보다 더 정확히 규명하고, 그 결과가 임상적으로도 도움이 될 수 있는지 알아보기 위해, 임상에서 손쉽게 얻을 수 있는 내시경으로 채취한 위암조직과 전암성병변인 장상피화생 및 이형성 세포에 대해 면역조직화학적 검사를 시행하여 p53단백(이하 p53이라 함)의 발현도를 조사하여 그 결과들을 여러 임상상과 비교 검토하여 그 성적을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대 상

대상환자는 근래 고신의료원 내과에서 시행한 위내시경 생검조직상 위선암으로 진단받은 조기 위암환자 24예, 진행위암환자 47예, 모두 71예로 하였고, 전암성병변으로서 장상피화생 22예 및 이형성 11예에 대해서 p53의 발현도를 같이 조사하였다. 위암의 병기결정은 전산화 단층촬영, 초음

파 검사, 수술 등으로 시행하였다. 이중 조기위암 환자는 전 예가 수술로 확진되었으며 이중 10예가 점막에 국한되어 있었고, 14예는 점막하층까지 침범한 예들이었다. 그리고 진행위암 47예중 8예가 수술을 받았으며, 이중 38예가 AJCC분류법상²³⁾ stage IV군에 속하였고, 7예는 stage III, 2예는 stage II군이었으며, 진행위암의 육안형별 빈도는 Borrmann III형이 37예, IV형이 5예, II형 3예, I형 2예였다.

또한 진행위암 47예중 carcinoembryonic antigen (CEA) 양성(>10 ng/ml)이었던 예들이 15예, 음성이었던 예들이 32예였으며, AJCC기준에 따른 원격전이는 47예중 25예에서 관찰할 수 있었고, 조기위암에서는 전 예 모두 CEA치가 정상이었고 원격전이도 없었다.

2) 종양의 조직학적 분류 및 종양주위의 단핵세포의 침윤도

암세포의 분화도는 WHO의 분류²⁴⁾에 준하여 고(중)분화암과 저분화암으로 분류하였고, 종양주위의 단핵세포의 침윤도는 광학현미경의 저배율 시야에서 관찰하여 괴사나 출혈이 있는 부위는 제외하고 종양의 전 부위를 살펴보아 수개의 고배율 시야에서 단핵세포가 10개 이하인 경우를 경미한 침윤으로 하였고, 그보다 더 저명한 경우는 현저한 침윤으로 하였다.

3) 면역조직화학적 염색

면역조직화학적 염색은 포르말린에 고정되어 파라핀에 포매된 내시경 생검조직에 정상(wild type) 및 변형(mutant type) p53단백 모두에 반응하는 단일 클론 항체인 DO7 (Novocastra Lab)을 사용하여 통상적인 avidin-biotin peroxidase complex (ABC)법으로 시행하였다. 염색의 판정은 종양의 세포핵에 뚜렷한 갈색 과립으로 염색되는 것을 양성으로 보고 종양의 전 부위를 관찰하여 종양세포의 대략 10~40%, 40~70%, 70% 이상이 염색되는 경우를 각각 (+), (++) , (+++)로 정하였고 10% 미만이 염색된 경우는 (-)로 하였다(Fig. 1).

4) 혈청 CEA 측정

혈청 CEA 측정은 RIA 방법으로 시행하였고,

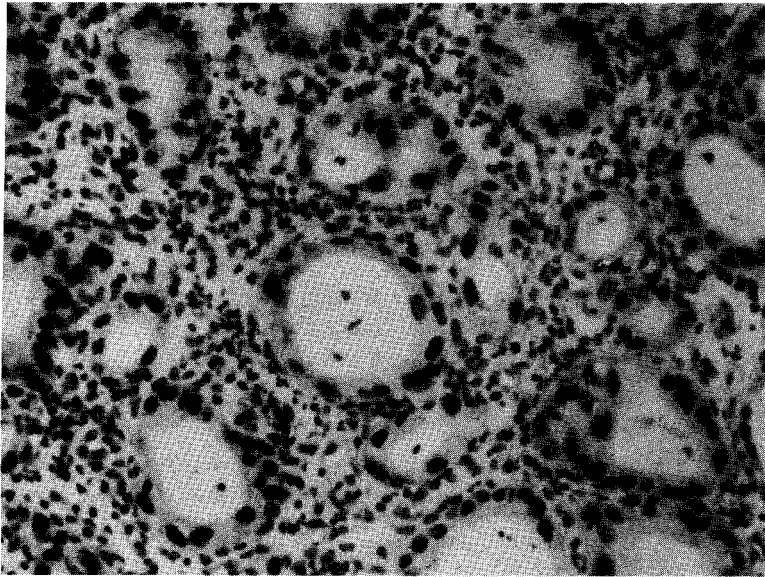


Fig. 1. The tumor cells forming anaplastic glands reveal immunoreactivity for p53 (ABC method, ×200).

Table 1. Expression of p53 in early gastric carcinoma (EGC) and advanced gastric carcinoma (AGC) cases

	Immunopositivity				Positive/Total (%)
	-	+	++	+++	
EGC	17	5	2		7/24 (29.2) ^a
AGC	31	6	9	1	16/47 (34.0) ^b
Total	48	10	12	1	23/71 (32.4)

-: number of immunoreactive cells <10%, +: 10% to 40%, ++: 40% to 70%, +++: >70%, * p value between a and b=0.791

그 정상범위는 10 ng/ml 이하²⁵⁾로 하였다.

5) 통계학적 방법

통계학적 유의성은 X² 방법으로 검증하였고 그 유의 수준은 p<0.05 이하로 하였으며 Cohen's kappa coefficient (k)로 항원발현의 상관성을 구하였다.

결 과

1) 전체 위암에서의 p53발현

전체 위암 71예중 p53이 발현되었던 예들은 23예로서 32.4%를 차지하였고, p53은 모두 핵에서

발현되었으며, 위암의 진행도에 따르는 단백질 발현도는 조기위암군에서는 전체 24예중 7예로서 29.2%의 빈도를 보였고 진행위암군에서는 전체 47예중 16예로서 34%의 빈도를 보여 양군 사이에 큰 차이가 없었다(Table 1).

2) 전암성 병변들에서의 p53의 발현

장상피화생에서의 p53발현은 전예 22예 가운데 한예도 없었으며, 이형성세포에서는 11예 중 2예에서 양성을 보여 18.2%의 빈도를 나타냄으로써 조기위암 및 진행위암의 29.2% 및 34.0%보다 현저히 낮은 발현도를 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다(Table 2).

Table 2. Expression of p53 in precancerous lesions and gastric carcinoma

	Immunopositivity				Positive/Total (%)
	-	+	++	+++	
Intestinal Metaplasia	22				0/22 (0.0)
Dysplasia	9	2			2/11 (18.2) ^a
EGC	17	5	2		7/24 (29.2) ^b
AGC	31	6	9	1	16/47 (34.0) ^c

* p value between a and b=0.685, b and c=0.791, a and c=0.474

Table 3. Expression of p53 according to histologic differentiation

Differentiation	Immunopositivity (%)		
	EGC	AGC	Total
Moderate/Well	5/13 (38.5)	11/21 (52.4) ^a	16/34 (47.1) ^c
Poor	2/11 (18.2)	5/26 (19.2) ^b	7/37 (18.9) ^d

p value between: a and b=0.029, c and d=0.021

Table 4. Expression of p53 according to mononuclear cell infiltration

Mononuclear cell infiltration	Immunopositivity (%)		
	EGC	AGC	Total
Mild	7/18 (38.9)	12/34 (35.3)	19/52 (36.5) ^a
Moderate/Marked	0/6 (0.0)	4/13 (30.8)	4/19 (21.1) ^b

p value between: a and b=0.263

3) 조직분화도에 따르는 p53의 발현

조직분화도에 따르는 p53의 발현도를 보면, 고분화군에서는 전예 34예 가운데 16예(47.1%)에서 양성이었다고, 저분화군에서는 전예 37예 가운데 7예(18.9%)가 양성을 보임으로써, 고분화군에서의 p53발현도가 저분화군에서의 발현도보다 현저히 높은 경향을 보였다(p<0.05)(Table 3).

4) 단핵세포침윤에 따르는 p53의 발현

단핵세포침윤에 따르는 p53의 발현도는 종양주위의 단핵세포침윤이 경미했던 군에서 36.5% (19/52)의 양성률을 보여, 단핵세포침윤이 현저했던 군의 21.1%(4/19)보다 더 높은 경향을 보였으

나 통계학적인 유의성은 없었다(Table 4).

5) 혈청 CEA치에 따르는 p53의 발현

진행위암에 있어서 혈청 CEA에 따르는 p53의 발현도를 보면, 혈청 CEA가 증가했던 군에서 46.7%(7/15)에서 양성을 보여, 혈청 CEA가 정상이었던 군에서의 28.1%(9/32)보다 더 높았으나 통계학적으로는 유의하지 않았다(Table 5).

6) 원격전이 유무 및 전이병소에 따르는 p53의 발현

원격전이 유무에 따르는 p53의 발현도를 보면, 원격전이가 있었던 25예 가운데 9예에서 p53의 발현을 보여 36.0%의 양성률을 나타냄으로써 원

Table 5. Expression of p53 according to serum CEA, and distant metastases in advanced gastric cancer (AGC)

	Immunopositivity (%)
Serum CEA	
≤ 10 ng/ml (n=32)	9/32 (28.1) ^a
> 10 ng/ml (n=15)	7/15 (46.7) ^b
Distant metastases	
absent (n=22)	7/22 (31.8) ^c
present (n=25)	9/25 (36.0) ^d

p value between: a and b=0.322, c and d=1.000

Table 6. Expression of p53 according to metastatic sites in AGC

Metastasis sites	Immunopositivity (%)
Liver (n=17)	7/17 (41.2) ^a
Peritoneum (n=5)	2/5 (40.0) ^b
Nodes (n=6)	1/6 (16.7) ^c

p value between: a and b=0.962, b and c=0.545, a and c=0.369

격전이 없이 있던 군의 31.8%(7/22)와 큰 차이가 없었고, 병소별로는 간전이군(7/17, 41.2%)과 복막전이군(2/5, 40%)에서 그 발현도가 비슷하였고, 림프절 전이의 양성빈도는 16.7%(1/6)로서 매우 낮았지만 예수가 적어서 뚜렷한 경향을 말하기는 어려웠다(Table 5, 6).

고 찰

p53유전자는 사람의 17번째 염색체의 단완(17p13.1)에 위치하여 393개의 아미노산을 포함하는 53-kd (kilodalton)의 핵인단백(nuclear phosphoprotein)을 생산하며, 이 단백질은 방사선이나, 항암제 등에 의해 세포의 핵산이 손상되었을 때 많이 생산되어 p21 (WAF1, pic1, Sdi1), Gadd45, Bax, cyclinG, mdm2 등의 유전자들의 전사를 유도하고, 또한 bcl-2, c-fos, c-jun, c-myc 등의 유전자들의 전사를 억제함으로써, 세포주기의 진행(G1→S and/or G2→M)을 막거나 apoptosis를 유도하며, 이러한 여러 작용들에 의해 손상된 핵산이 계속 유전되어 암의 발생을 증가시키는 것을 차단하게 된다.^{5,6,30)}

즉, p53단백은 세포내유전자의 손상이 있을 때

에 이의 수복을 유도하거나, 손상된 핵산을 가진 세포가 증식하지 못하도록 apoptosis를 유도함으로써 정상적인 유전자들만 다음 세대로 잘 전달될 수 있도록 유전자들을 보호하는 역할(guardian of genome)을 가지며, 이 p53유전자가 그 기능을 잃을 때에는 유전자 손상을 입은 세포를 apoptosis에 의해 제거하는 작용이 없어짐으로써, 결과적으로 유전자 손상을 입은 세포가 계속 증식하게 되고, 또 이에 의해 전체 유전자의 불안정화가 일어나서 유전자들의 많은 돌연변이들이 발생하게 되며, 결국은 암발생 및 진전을 촉진시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{5,6,26)}

이러한 p53유전자의 산물인 핵단백은 1979년에 악성으로 변형된 SV40세포주에서 SV40 large T항원과 복합체를 형성하는 인단백으로 처음 발견되었으며, 그 후 여러 연구들^{27~30)}에 의해 정상 p53단백(wild type)은 암의 성장을 억제하는 것이 알려졌다고, p53유전자의 이상이나 DNA tumor virus들이 p53단백에 결합함으로써, p53단백의 작용이 소실될 때에 암의 발생이 현저히 증가하는 것도 밝혀졌다.²⁶⁾

그리고 p53유전자의 이상을 조사하는 데 있어서, 정상 p53유전자의 산물인 p53단백(wild type)은 그 생산량이 매우 적고 반감기가 15~30분이 내로서 매우 짧아서 그 발현을 측정하기가 곤란하지만, 점돌연변이에 의해 생성된 p53단백(mutant type)는 반감기가 수시간 정도로서 세포내의 양이 많으므로 측정이 가능하며, 따라서 이러한 변형단백의 발현을 면역조직화학적으로 검사하는 것은 p53유전자의 이상을 구명하는데 아주 도움이 되며, 실제 p53단백의 면역조직화학적 발현은 위음성과 위양성이라는 제한점에도 불구하고 p53 유전자 이상을 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.^{5,31,32)}

본 연구에서 p53은 위암 전에 71예중 23예에서 발현됨으로서 32.4%의 양성률을 나타내었는데, 이러한 성적은 Uchino등,⁷⁾ 입등,⁸⁾ Sasano등,⁹⁾ 이등,¹⁰⁾ 이등,¹¹⁾ Hurlimann등¹²⁾의 30~38.8%와 비슷하였고, Joypaul등,³⁾ Martin등,⁴⁾ Joypaul등,⁵⁾ Fukunaga등,⁶⁾ Kakeji등,⁷⁾ 김등,⁸⁾ 김등,⁹⁾ 류등²⁰⁾의 43.5~61.2%보다는 낮았으며, 원등,¹⁾ 이등²⁾의 17.2%, 및 26.7%보다는 높았다. 이러한 양성률의 차이는 대

상조직이나, 항체 및 microwave법³³⁾의 사용 등 염색방법에 영향을 받은 것으로 생각되며, 본 연구에서는 항원 발현율을 높일 수 있는 microwave법을 사용하지 않았기 때문에 비교적 낮은 발현율을 보인 것으로 생각되었다.

또한 본 연구 및 상기한 다른 여러 보고들^{7~21)}에서의 결과와 같이, 위암의 일부에서만 p53의 발현이 있다는 사실은 위암의 발생이나 진전에 p53유전자 이상을 통한 경로 이외에도 다른 경로를 통해 일어날 수도 있음을 나타내며, 실제 이러한 소견은 p53유전자의 이상이 없이 ras유전자와 c-myc 유전자의 이상이 동시에 일어나는 것만으로도 암의 발생과 진전이 이루어진다는 in vitro 연구³⁴⁾에 의해 어느 정도 간접적으로 입증되고 있다.

따라서 이러한 면에서 볼 때에 저자의 성적에서 p53발현율이 고분화암군에서 저분화암군보다 현저하게 높았던 사실은 흥미로운 소견이라 할 수 있는데, 이러한 성적은 Uchino등,⁷⁾ Brito등³⁵⁾의 보고에서도 볼 수 있었으며, 이러한 결과들로 미루어 볼 때에 p53유전자의 이상은 특히 분화가 잘 된 위암의 발생과 진전에 관여하는 인자의 하나로 생각할 수 있었으며, 이는 고분화암과 비슷한 특성을 가진 것으로 알려져 있는 장형 위암³⁵⁾에서 미만형 위암에서 보다 p53의 발현율이 더 높았던 것을 보고한 여러 연구들^{8,11,12,16)}의 결과들과, 17번째 염색체의 이형접합성소실이 미만형 위암에서보다 장형위암에서 현저하게 많았던 보고³⁶⁾에 의해서도 뒷받침되는 것이라 할 수 있었다.

본 연구에서 전암성 병변에서의 p53발현도를 보면, 장상피화생군에서는 p53발현이 한 예도 없었던 반면, 이형성군에서는 전예의 18.2%에서 양성을 보였는데, 이러한 경향은 다른 보고들^{11,13,16,35,37)}에서도 관찰할 수 있었고, 이로 미루어 볼 때에 p53유전자의 이상은 암의 발생과정의 말기에 작용하여, 전암성 병변이 암으로 변화하는 과정에 중요한 역할을 할 것으로 생각되었으며, 이러한 경향은 대장암발생에서의 p53의 역할³⁸⁾과 유사함을 보이는 매우 흥미있는 소견이라 하겠으며, 앞으로 위암의 발생과정의 연구에 있어서 다른 인자들과 함께 더욱 깊이 연구되어야 할 것으로 생각되었고, 또한 위암발생의 가능성이 높은 고위험인자군의 위점막조직에서 p53의 발현을 검사함으로써

위암의 조기진단에도 이용할 수 있을 것으로 생각되었다.

위암의 진전과 예후면에 있어서의 p53유전자의 역할에 대해서는 보고자들에 따라 그 결과가 너무도 다양하여 일정한 결론을 내리기가 쉽지 않다. 즉 어떤 연구들^{7~10,12,15,16,19,20,22)}은 p53발현은 암의 진전도, 임파선 전이, 생존기간 등의 인자들과 아무런 관계가 없는 것으로 보고한 반면, 다른 연구들^{14,17,18,21)}은 그러한 인자들과 p53발현이 밀접한 관계가 있다고 보고하고 있으며, 또한 발생장기에 따라서도 다른 경향을 보이고 있는 형편이다.⁶⁾

본 연구에서는 p53발현도가 조기위암과 진행위암 사이에 큰 차이가 없었고, 암의 악성도를 나타내는 혈청CEA의 증가와도 무관하였으며, 전이유무나, 전이병소에 따르는 차이도 보이지 않음으로써, 일견 p53발현이 암의 진행정도나 악성도와는 직접적인 관련성이 없음을 시사하였다. 따라서 p53유전자는 암의 발생에는 중요한 역할을 하지만, 암의 진전에 있어서는 발생장기에 따라서 혹은 동일장기라도 다른 인자들과의 연관성이나, 혹은 개체적인 조건들에 의해서 그 결과가 다양함을 보임으로써 그 역할이 수동적인 것이라고 생각할 수 있었고, 이러한 해석은 상기한 여러 보고들의 상이한 결과들을 고려할 때에 가장 타당성이 있는 것으로 생각되었으나, 이를 명확히 하기 위해서는 앞으로 더 깊은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각되었다.

암조직에서의 단핵세포침윤은 암에 대한 숙주의 면역기능을 잘 반영할 수 있는 지표로서,³⁹⁾ 암환자에서는 그 수뿐 아니라 기능면에서도 여러 정도로 억제되어 있고,⁴⁰⁾ 위암을 비롯한 여러 암에서 단핵세포침윤이 저명한 경우에서는 그 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다.⁴¹⁾ 따라서 이러한 단핵세포침윤과 위암의 진전에 영향을 미치는 인자들간의 관련성을 조사하는 것은 각 인자들의 작용기전의 규명에 있어서 한 방편이 되고 예후 추정에도 큰 도움이 될 수 있다.

본 연구에서 p53의 발현은 단핵세포침윤과 무관하였으며, 이는 p53의 역할이 세포분열억제나, apoptosis임을 감안할 때에 수궁할 수 있는 소견이라고 하겠으며, 또한 이러한 성적은 TGF- β (Transforming Growth Factor- β)의 발현이 단핵세포침윤

이 경미했던 군과 밀접한 연관성을 보였던 것⁴²⁾과는 대조를 이루었다.

결 론

p53발현은 전암성 병변인 이형성군에서 그 발현이 처음으로 나타났고, 조기위암과 진행위암에서의 발현도에는 차이가 없었으며, CEA증가나, 원격전이유무나, 전이병소에 따르는 발현도의 차이를 보이지 않음으로써, p53유전자 이상은 위암의 발암과정에는 중요한 역할을 담당하는 반면, 위암의 진전이나 악성도에 미치는 역할은 크지 않을 것으로 생각되었으나, 이의 보다 더 정확한 구명을 위해서는 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 판단되었다. 그리고 특히 고분화암에서 저분화암에서 보다 p53의 발현도가 높았던 점은 p53유전자 이상이 고분화위암에서의 발암과정에 더 중요한 역할을 할 것을 시사하였으며, 전암성 병변인 이형성조직에서도 p53 발현이 나타나기 때문에 면역조직화학적 방법으로 위점막에서의 p53발현을 조사하는 것은 위암의 조기진단에 도움이 될 것으로 생각되었다.

참고 문헌

- 1) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 5th ed., Philadelphia, WB Saunder Companys 1994; pp241-303.
- 2) Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991; 64: 235-248.
- 3) Krontiris TG. Oncogenes. *N Eng J Med* 1995; 333: 303-306.
- 4) Levine AJ. The tumor suppressor genes. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 623-51.
- 5) Selivanova G, Wiman KG. p53: A cell cycle regulator activated by DNA damage. *Advance Cancer Reserch* 1995; 66: 143-188.
- 6) Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 Tumor-suppressor gene. *N Eng J Med* 1993; 329: 1318-1327.
- 7) Uchino S, Noguchi M, Hirota T, Itabashi M, Saito T, Kobayashi M, Hirohashi S. High incidence of nuclear accumulation of p53 protein in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 225-231.
- 8) 임성철, 김천권. 위암의 종양액관 형성능과 p53에 관한 연구. *J Kor Cancer Assoc* 1996; 28: 1-11.
- 9) Sasano H, Date F, Imatani A, Asaki S, Nagura H.

Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in humon stomach cancer cells. *Hum Pathol* 1993; 24: 584-589.

- 10) 이한일, 허영수, 유완식, 김익수. 인체 위 선암 조직에서 p53 단백질 발현이 예후에 미치는 영향. *J Kor Cancer Assoc* 1996; 28: 427-431.
- 11) 이상숙, 김상표, 손수상. 장형 조기 위암에서 p53 단백질의 과발현. *J Kor Cancer Assoc* 1996; 28: 632-638.
- 12) Hurlimann J, Saraga EP. Expression of p53 protein in gastric carcinomas. Association with histologic type and prognosis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18 (12): 1247-1253.
- 13) Joypaul BV, Newman EL, Hopwood D, Grant A, Qureshi S, Lane DP, Cuschieri A. Expression of p53 protein in normal, dysplastic, and malignant gastric mucosa: an immunohistochemical study. *J Pathol* 1993; 170: 279-283.
- 14) Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992; 50: 859-862.
- 15) Joypaul BV, Hopwood D, Newman EL, Qureshi S, Grant A, Ogston SA, Lane DP, Cuschieri A. The prognostic significance of the accumulation of p53 tumor-suppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69: 943-946.
- 16) Fukunaga M, Monden T, Nakanishi H, Ohue M, Fukuda K, Tomita N, Shimano T, Mori T. Immunohistochemical study of p53 in gastric carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 177-180.
- 17) Kakeji 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: 589-593.
- 18) 김우호, 송상영, 김종재, 김용일, 김진복. 위암중에서 p53 단백질 과발현과 환자의 예후와의 관계에 대한 연구. *J Kor Cancer Assoc* 1994; 26: 702-710.
- 19) 김진희, 서광식, 이충식, 김성걸, 임의혁, 육은주, 정현용, 이현명, 김영진. 위선종과 위암에서 면역조직화학적 염색을 이용한 p53 단백질 발현율의 비교. *대한소화기학회지* 1995; 27: 509-516.
- 20) 류도현, 주영은, 박창수. 위암중에서 p53 유전자 산물에 대한 면역조직화학적 연구. *대한내과학회지* 1995; 48: 419-427.
- 21) 원용환, 이옥재, 김영채. 위 선암에서 p53 종양억제 유전자 발현에 관한 면역조직화학적 연구. *대한소화기학회지* 1997; 30: 30-38.
- 22) 이석환, 고영관, 고석환, 오수명. 위암조직의 p53과 PCNA의 발현이 예후에 미치는 영향에 관한 면역조직화학적 고찰. *외과학회지* 1993; 45: 781-791.
- 23) TNM classification of malignant tumors, fourth ed., International Union Against Cancer, Berlin: Springer-Verlag, 1987: pp43.
- 24) Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histologic typing of

- esophageal and gastric tumors, 2nd ed., WHO International Histological Classification of Tumors, Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong. In Nishi M, ed. Gastric cancer. 1st. ed. Tokyo: Springer-Verlag, 1993: pp46.
- 25) Bates SE, Longo DL. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol* 1987; 14: 102-138.
 - 26) Kastan MB, Canman CE, Leonard CJ. p53, cell cycle control and apoptosis: Implications for cancer. *Cancer Meta Rev* 1995; 14: 3-15.
 - 27) Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willson JK, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 1990; 249: 912-915
 - 28) Casey G, Lo-Hsueh M, Loper ME. Growth suppression of human breast cancer cells by the introduction of a wild type p53 gene. *Oncogene* 1991; 6: 1791-1797.
 - 29) Michalovitz D, Halevy O, Oren M. Conditional inhibition of transformation and of cell production by a temperature-sensitive mutant of p53. *Cell* 1990; 62: 671-680.
 - 30) Mercer WE, Shields MT, Lin D, Appella E, Ullrich SJ. Growth suppression induced by wild-type p53 protein is accompanied by selective down-regulation of proliferating-cell nuclear antigen expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1958-1962.
 - 31) Thomas DW. p53 in tumour pathology: Can we trust immunocytochemistry? *J Pathol* 1992; 166: 329-330.
 - 32) Hall PA, Lane DP. p53 in tumour pathology : Can we trust immunocytochemistry? -Revisited! *J Pathol* 1994; 172: 1-4.
 - 33) Mckee PH, Hobbs C, Hall PA. Antigen retrieval by microwave irradiation lowers immunohistological detection thresholds. *Histopathology* 1993; 23: 377-379.
 - 34) Lu X, Park SH, Thompson TC, Lane DP. ras-Induced Hyperplasia occurs with mutation of p53, but activated ras and myc together can induce carcinoma without p53 mutation. *Cell* 1992; 70: 153-161.
 - 35) Brito MJ, Williams GT, Thompson H, Filipe MI. Expression of p53 in early (T1) gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa. *Gut* 1994; 35: 1697-1700.
 - 36) Sano T, Tsujino T, Yoshida K, Nakayama H, Haruma K, Ito H, et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 1q, 5q, and 17p in human gastric carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51(11): 2926-2931.
 - 37) Craanen ME, Blok P, Dekker W, Offerhaus GJA, Tytgat GNJ. Chronology of p53 protein accumulation in gastric carcinogenesis. *Gut* 1995; 36: 848-852.
 - 38) Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759
 - 39) Vos BM, Moore M. Human tumor infiltrating lymphocytes: a marker of host response. *Semin Hematol* 1985; 22: 27-40.
 - 40) James HP. Tumor-infiltrating lymphocytes: New therapy, new hopes. *Gastroenterology* 1990; 98: 531-534.
 - 41) Inoue H, Adachi M, Karimine N, et al. Immunohistochemical analysis of lymphocyte subsets infiltrating gastric carcinoma after mitomycin C administration. *Can Immunol Immunother* 1992; 35: 297-301.
 - 42) 구자영, 공덕경, 박종남, 박선자, 정숙금, 허만하. 위암에서의 Transforming growth factor- β 의 발현에 대한 연구. *대한소화기학회지* 1996; 28: 336-348.
-