

□ 원 저 □

## 약년자 폐암과 노년자 폐암에서 변이형 p53 발현의 비교<sup>†</sup>

영남대학교 의과대학 내과학교실, 해부병리학교실\*

신경철, 이관호, 심영란\*

= Abstract =

### Comprison of p53 Mutation in Non Small Cell Lung Cancer Between Young Patients and Old Patients

Kyeong Cheol Shin, M.D., Kwan Ho Lee, M.D., Young Ran Shim, M.D.

*Department of Internal Medicine and Pathology\*, College of Medicine,  
Yeungnam University, Taegu, Korea*

**Background :** Lung cancer in younger patients seems to be a more aggressive disease and their prognosis may be worse than that of older patients. Abnormal p53 expression in primary lung cancer may be an independent prognostic factor for poor prognosis. This study was conducted to determine the difference of abnormal p53 mutation in patients with primary non-small cell lung cancer (NSCLC) under 45 years of age and 55 years old or greater.

**Method :** The present study was performed to compare the clinical and pathological features of primary NSCLC between patients younger than 45 years old and older than 55 years old and to evaluate the difference of abnormal p53 mutation between two groups. Immunohistochemical detection of abnormal p53 mutation was assessed in all primary NSCLC specimens by pathologist.

**Results :** Positive nuclear staining of p53 mutation was found in 76.0% of younger patients and in 76.9% of older patients with variable intensity of staining. And there was no significant correlation between abnormal p53 mutation according to the disease stage or histologic subtype.

**Conclusion :** In this investigation, there were no difference in p53 mutation between two groups. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 533-541)

---

**Key words :** Non-small cell lung cancer, p53, Young patients.

<sup>†</sup>본 연구의 요지는 1998년도 결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

## 서 론

과거 20년 동안 폐암의 5년 생존율은 약 4-5% 향상되었으나, 폐암에 의한 사망률은 줄어들지 않고 있다<sup>1-3)</sup>. 미국과 유럽등 선진국의 폐암 발생률은 감소하고 있으나 우리나라의 경우 남녀 모두 증가하고 있는 실정이다<sup>4)</sup>. 폐암의 발생률은 연령, 성, 사회경제적 수준, 직업 등에 따라 차이가 있으며 50세 이하 젊은 연령의 발생률은 5-10% 정도로 매우 낮은 편이다<sup>5)</sup>.

젊은 연령에서 발생하는 폐암의 생존률은 전체적, 혹은 병기에 따라 노년층에서 발생하는 경우와 비슷하거나 더 높다는 보고가 드물게 있으나<sup>6-12)</sup>, 대부분 연구에서 병의 진행속도가 빠르고, 이미 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많아 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다<sup>5,13-15)</sup>. 수년 전까지 폐암의 예후를 예측할 수 있는 인자로 병리조직학적 소견, TNM 해부학적 병기, performance status scale 등이 이용되었으나 최근 분자생물학적인 발달과 함께 여러 가지 분자생물학적 인자들을 사용하여 예후를 추정해 보려는 노력이 활발히 이루어지고 있다.

p53 종양억제유전자 변이는 악성종양에서 흔히 발견되는 유전자 변이로 폐암뿐만 아니라 대장암, 유방암, 간암, 피부암, 혈액암 등 여러 가지 종양에서 관찰된다<sup>16,17)</sup>. 정상적인 p53 유전자는 세포증식을 억제하고, 세포를 소멸시키는 기능을 한다. 그러나 p53 종양억제유전자 변이가 일어나면 이러한 기능이 소실되어 세포가 지속적으로 분열과 증식을 함으로써 악성 종양을 형성하게 된다<sup>18-20)</sup>. 정상적인 p53 단백질은 반감기가 짧아 면역조직화학염색으로 확인하기 어렵지만<sup>21,22)</sup>, 유전자 변이가 일어나면 생리적 상태에서 안정되기 때문에 세포핵에서 확인이 가능하다<sup>23)</sup>. p53 종양억제유전자 변이는 폐암에서 McLaren 등<sup>25)</sup>은 좋은 예후인자라고 주장하였으나 임상적으로 예후가 불량한 인자로 알려져 있다<sup>24,26)</sup>.

저자들은 약년자 폐암이 노년층 폐암보다 예후가 불량한 원인을 알아보기 위하여 45세 이하의 약년자와 55세 이상의 노년층 폐암에서 p53 종양억제유전자

변이에 의한 비정상적 p53 발현정도 및 발현율의 차이를 비교하여 보았다.

## 대상 및 방법

1990년 1월부터 1998년 8월까지 영남대학교 의과대학 부속병원에서 조직생검에 의하여 폐암으로 확진된 환자 중 약년자 폐암은 45세 이하로 하였으며, 노년자 폐암은 55세 이상으로 정의하여 비교하였다. 약년자 폐암군은 총 54례 중 소세포암, 전이성 폐암, 조직학적 형태가 분명하지 않거나, 병기가 확실하지 않은 경우, 과거나 현재 다른 악성종양으로 진단 받은 경우, 원발 부위가 명확하지 않은 경우를 제외한 남자 15례, 여자 10례의 총 25례였다. 노년자 폐암군은 나이가 55세 이상이면서 앞에서 서술한 조건을 충족하며 면역조직화학염색을 실시하였던 남자 19례, 여자 7례 총 26례 이었다. 모든 환자의 병기는 컴퓨터 단층 촬영술, 기관지 내시경, 흉막액 천자 및 흉막조직생검, 골스캔, 간스캔 등을 이용한 임상적 병기로 판정하였다.

비정상적인 p53 단백질에 대한 면역조직학적 검사는 p53 단클론성 항체(antihuman p53 monoclonal antibody, DO-7, Novo Castra, U.S.A.)를 이용하여 시행하였다. 10% 중성 포르말린에 폐암 조직을 고정 한 후 파라핀 블록을 만들고 3 $\mu$ m 두께로 얇게 조각을 만든 후 Avidin-Biotin-Complex 방법으로 염색하였다. 얇은 조직절편을 60℃ 배양기 안에 넣고 30분 간 배양한 후 100% 자일렌에 5분간 4회 넣어 파라핀을 제거한 다음, 100%, 95%, 75% 알코올에 차례로 담근 뒤 흐르는 물에 5분간 세척하였다. 121℃, 15기압에서 고압멸균하고 상온에 20분 정도 두어 항원노출이 잘되게 하였다. 증류수를 5분간 도포한 다음 메탄올과 과산화수소수 혼합용액을 15분간 도포하고, 다시 증류수에 5분간 둔 뒤, TBS로 5분간 3회 처리하고 차단항체(blocking antibody)를 10분간 도포하였다. 다음 1차 항체인 p53 단백질(DO-7, anti-human mouse monoclonal antibody, Novo Cas-

tra, U.S.A.)을 1 : 100으로 희석하여 도포한 후 4℃ 냉장고에 하룻밤 두었다. 2차 항체인 biotinylated link antibody(primary rabbit/mouse antibody, LSAB kit Dako, U.S.A.)를 30분간 배양한 후, TBS에 5분간 3회 세척 후, streptavidine-conjugated horseradish peroxidase 용액을 떨어뜨린 다음 실온에서 30분간 방치한 후 TBS에 5분간 3회 두었다. 발색제인 amino-ethyl carbazole(AEC)을 도포하고 10분 지난 후 흐르는 물에 5분간 씻은 뒤 Mayer's 용액으로 5분간 염색한 다음, 수용성 universal mount로 봉입한 후 광학현미경으로 관찰하였다. 40배 저배율 시야에서 핵내에서 갈색으로 암세포가 보이는 부분을 확인한 후 400배 고배율 시야에서 가로, 세로 0.28mm 격자무늬자 안에 있는 암세포 수와 염색된 암세포 수를 세어 그 비율이 5% 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 염색정도가 5% 미만인 경우를 score 0, 5-50% 까지를 score 1, 51% 이상 염색된 경우를 score 2로 분류하였다<sup>27, 28)</sup>.

모든 자료는 SPSSWIN 7.5(SPSS Inc., Chicago U.S.A.) 통계프로그램으로 분석하였으며, 성별, 병리조직학적 형태, 병기에 따른 비정상적 p53 발현정도의 차이는 Chi-square test를 이용하여 검정하였고, 결과 분석은 p값이 0.05 미만인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

45세 이하 폐암환자 54례를 병리조직학적 형태에 따라 분류한 결과 선암이 22례(40.7%)로 가장 많았으며, 편평상피세포암이 16례(29.6%), 소세포암이 13례(24.0%)의 순이었다. 선암은 14례가 여자로 8례였던 남자보다 빈도가 높았으며 편평상피세포암 및 소세포암은 남자에서 발생 빈도가 높았다(Table 1).

p53 단백에 대하여 면역조직화학염색을 시행하였던 환자는 45세 이하는 25례였으며 55세 이상은 26례였다. 약년자 폐암의 남녀비는 1.5 : 1, 노년자 폐암은 2.7 : 1이었으며, 평균연령은 각각 40.1세와 66.3세였다. 대상환자의 병리조직학적 형태는 약년자 폐암군은 선암이 14례, 편평상피세포암이 11례이었으며, 노년자 폐암군은 선암과 편평상피세포암이 각각 8례, 18례이었다.

비정상적 p53의 발현정도는 약년자는 25례 중 19례(76.0%), 노년자는 26례 중 20례(76.9%)가 발현양성으로 두 군 사이에 p53 발현정도는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). 폐암의 세포형태에 따른 두 군사이의 비정상적 p53 발현정도는 선암은 약년자의 경우 염색정도를 나타낸 score 0가 4례, score 1이 5례, score 2가 5례로 전체 14례 중 10례(71.4%)에서 발현양성이었으며, 노년자의 경우 score 0가 2례,

Table 1. Distribution of lung cancer by histologic subtype in patients under 45 years old(n=54)

Histologic subtype	No.	Percentage	Male : Female
Adenocarcinoma	22	40.7	8 : 14
Squamous cell carcinoma	16	29.6	14 : 2
Small cell carcinoma	13	24.0	11 : 2
Large cell carcinoma	—	—	—
Unclassified carcinoma	1	1.9	1 : 0
Metastatic carcinoma	1	1.9	1 : 0
Malignancy, other organ*	1	1.9	1 : 0

\*Metachronous or synchronous cancer.

**Table 2.** Abnormal p53 mutation in non-small cell lung carcinoma

	Expression score			% *
	0	1	2	
≤45 years(n=25)	6	6	13	76.0
Squamous cell carcinoma	2	1	8	81.8
Adenocarcinoma	4	5	5	71.4
≥55 years(n=26)	6	4	16	76.9
Squamous cell carcinoma	4	2	12	77.7
Adenocarcinoma	2	2	4	75.0

\*Positive rate of abnormal p53 mutation

**Table 3.** Abnormal p53 mutation in non-small cell lung carcinoma.

	≤ 45 years		≥ 55 years		p
	No.	p53( + )	No.	p53( + )	
No. of patients	25	19	26	20	>0.05
Male	15	12	19	13	>0.05
Female	10	7	7	7	>0.05
Adenocarcinoma	14	10	8	6	>0.05
Squamous ca.	11	9	18	14	>0.05
Stage I, II, III <sub>A</sub>	6	6	11	6	—
Stage III <sub>B</sub> , IV	19	13	15	14	>0.05

score 1이 2례, score 2가 4례로 전체 8례 중 6례(75.0%)에서 발현양성으로 이 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 편평상피세포암은 약년자에서 score 0가 2례, score 1이 1례, score 2가 8례로 전체 11례 중 9례(81.8%)에서 양성이었으며, 노년자의 경우 score 0가 4례, score 1이 2례, score 2가 12례로 전체 18례 중 14례(77.7%)에서 발현양성으로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다( $p>0.05$ )(Table 2). 성별에 따라서도 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으며 병기별 발현율은 III<sub>A</sub> 이하의 경우 빈도가 적어 직접 비교는 어려웠지만, III<sub>B</sub> 이상에서는 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다( $p>0.05$ )(Table 3).

## 고 찰

약년자 폐암이 노년자 폐암보다 더 악성이며 예후가

더 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 그러나 현재까지도 이와 같은 차이점의 원인에 관하여는 잘 규명되어 있지 않다. 약년자 폐암의 이와 같은 특징은 최근 발달되고 있는 분자생물학적인 방법으로 규명하려는 시도가 되고 있다. 저자들은 약년자 폐암과 노년자 폐암의 종양억제유전자인 p53의 발현차이가 있는지를 알아본 결과 약년자와 노년자 폐암의 p53 발현에는 유의한 차이가 없었다.

약년자의 폐암 발생률은 낮아서 40세 이하의 경우 전체 폐암의 1-6% 정도이며 50세 이후 폐암 발생이 증가한다<sup>29-32</sup>). 약년자 폐암은 노년자 폐암에 비해 여자가 발생률이 높으며<sup>12, 33</sup>) 세포형태는 편평상피세포암이 더 흔하다는 일부 보고도 있으나<sup>10, 34</sup>) 대부분 지역에서는 선암의 발생이 더 흔하다<sup>5-9</sup>). 또한 약년자 폐암은 진행속도가 빨라 이미 상당히 진행된 상태로 발견되는 경우가 많고<sup>5-8</sup>), 백인보다 흑인에서 더 잘 생기는 것으로 알려져 있다<sup>35</sup>). 예후는 일반적으로 약

년자 폐암이 노년자 폐암보다 예후가 더 좋지 않으나 전체적인 생존율이나 병기별 생존율이 노년자에서 발생한 폐암과 비슷하거나 오히려 더 높다는 보고도 있다<sup>6-12)</sup>. 저자들의 연구에서 약년자 폐암이 노년자 폐암보다 여성의 발생빈도가 높았으며, 선암의 발생빈도 역시 여성에서 높았다. 약년자 폐암에 대한 연구를 할 때 연령기준을 정하는 일은 매우 중요하지만 정확한 기준은 아직 없다. 연구자에 따라 40세 이하, 50세 이하 등 다양하게 정의하고 있으나, 저자들은 1992년 미국 시카고, 이스라엘, 이탈리아에서 동시에 진행한 연구 'Lung Cancer in Young Adults<sup>36)</sup>'에서 사용한 45세 이하를 약년자의 구분기준으로 사용하였다. 노년자의 연령기준 역시 정해진 것은 없으나 약년자 폐암의 임상적, 병리학적 특징과 중복을 피하기 위하여 55세 이상으로 정하여 약 10년 정도의 차이를 두었다.

Huang 등<sup>37)</sup>은 암과 같이 급속히 증식하는 세포에는 그렇지 않는 세포에 비하여 핵단백과 DNA의 양이 증가되어 있는 것에 착안하여 약년자 폐암과 노년자 폐암에서 핵단백과 DNA를 정량해 본 결과 폐암 세포핵의 DNA양에는 유의한 차이가 없었으나 핵단백의 양과 핵단백/DNA의 비가 현저하게 증가되어 있음을 증명하였다. 이는 약년자 폐암의 암세포의 증식과 분열이 매우 급격하고 왕성함을 시사하였다.

폐암의 예후를 예측하기 위하여 과거에는 병리조직학적 소견, 해부학적 병기 및 생리적 병기 등이 널리 이용되어 왔으나 최근 분자생물학의 발달과 함께 암세포의 분자 생물학적 특성을 가지는 여러 가지 지표들이 예후를 추정하는 데 널리 이용되고 있다. 이 중 종양억제유전자 p53 유전자는 폐암뿐만 아니라 대장암, 유방암, 혈액종양 및 뇌암 등 여러 가지 종류의 종양에서 유전자 변이와 관계가 있으며<sup>16,17)</sup>, 비소세포 폐암의 약 50%, 소세포 폐암의 75-80% 정도에서 p53 유전자 변이가 있다<sup>18)</sup>.

p53 종양억제유전자는 53 KD의 인산화 단백질인 핵단백질을 생성하며<sup>38-41)</sup> p53 단백질은 핵에 있는 p53 결합부위와 결합하여 전사인자(transcrip-

tion factor)로 작용하여 p21<sup>waf</sup>의 전사를 자극하여 cyclin/CDK(cyclin dependent kinase) 복합체를 억제함으로 세포분열과정 중 G<sub>1</sub>-S기에서 진행을 중지시키고<sup>41-44)</sup>, p21<sup>waf</sup>은 proliferating cell nuclear antigen(PCNA)과 직접 결합하여 DNA합성을 억제한다<sup>19,20)</sup>. 또한 p53 단백질은 GADD45(growth arrest DNA damage protein)의 전사를 유도하여 DNA 복제에 중요한 PCNA와 결합하여 DNA 합성을 억제한다<sup>45)</sup>. 그리고 p53 단백질은 방사선 등 여러 원인에 의하여 DNA가 손상될 경우 세포고사를 유도한다. BCL-2/BAX(cell death-repressing protein/cell death promoting protein) 이질이량체(heterodimer)는 세포고사를 방지하는 단백질로 세포내 역학적인 평형을 이루고있다. 그러나 일단 DNA가 손상되면 p53 단백질은 BAX promoter와 작용하여 BAX 전사를 유도하여 BAX 농도를 증가시키고, BCL-2의 전사를 억제하여 BCL-2 농도를 감소시켜 세포고사를 일으켜<sup>46)</sup>, 정상적인 세포분열 및 성장의 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 하게된다.

이러한 기능을 가진 p53 유전자 변이는 세포 증식 및 분열에 대한 지배력을 잃어 지속적인 세포 분열과 증식으로 암 발생 및 원격전이에 영향을 미치게 된다. p53 유전자 변이는 11개의 엑손 중 5번 엑손에서 8번 엑손에 걸쳐 잘 일어나고 대부분 single codon의 치환(single codon substitution), frame 이동(frame shift), 삽입(insertion), 결실(deletion), 재접합 돌연변이(splicing mutation)등의 기전으로 일어난다<sup>47,48)</sup>. 김 등<sup>49)</sup>은 우리나라 비소세포암 환자를 대상으로 한 p53 돌연변이 연구에서 주로 8번 엑손과 9번 엑손에서 돌연변이가 일어남을 보고하였다. 폐암의 경우 GC-TA transversion되는 것이 가장 잘 알려진 돌연변이이며<sup>50)</sup>. 이는 대장암, 간암 등에서도 관찰할 수 있다.

이러한 p53 유전자 변이가 임상 예후에 미치는 영향에 대해서는 Marchetti 등<sup>24)</sup>이 p53 발현이상이 임파절 전이와 종양의 공격성과 관계 있음을 주장하였고, Morkve 등<sup>51)</sup>은 비소세포암 환자의 비정상적

p53 발현과 염색체 배수성(ploidy)에 대한 연구에서 5년 생존을 예측하는데 p53 발현이상이 가장 중요한 예측인자라 하였다. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 연구<sup>27)</sup>는 cisplatin이 p53의 비정상적 발현에 영향을 미치고, 비정상적 p53 발현은 cisplatin을 중심으로 한 화학요법에 대하여 저항성이 생기는 것과 관련이 있음이 밝히는 등 p53 유전자 변이는 예후 불량인자로 알려지고 있다.

저자들은 이와 같은 특징을 갖고 있는 p53 유전자 변이에 의한 비정상적 단백질의 발현 정도를 약년자와 노년자 폐암에서 조사해 본 결과 양 군에서 비정상적 p53의 발현율은 각각 76.0%, 76.9%로 두 군에서 차이가 없었으며 발현정도도 두 군에서 차이가 없었다. 병리조직학적 형태와 병기에 따라서도 비정상적 p53 유전자의 비정상적인 단백질의 발현에는 두 군 사이에 차이가 없었다. 이와 같은 결과는 약년자 폐암에서 비정상적 p53 유전자의 비정상적 단백질의 발현율이 노년자 폐암에서보다 높게 나타날 것으로 기대했던 저자들의 가설과는 차이가 있었다.

이상의 결과로 약년자 폐암과 노년자 폐암에서 p53 유전자의 비정상적 단백질의 발현율과 발현정도에는 차이가 없었으며 앞으로 약년자 폐암과 노년자 폐암의 임상적인 차이에 대해서는 분자생물학적, 생화학적, 면역학적 등으로 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

## 요 약

### 연구배경 :

45세 이하의 약년자에서 발생하는 폐암은 전체 폐암의 6% 미만이지만 진행속도가 빠르고 이미 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많아 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 그러나 약년자 폐암의 이와 같은 원인에 대해서는 현재까지도 잘 규명되어 있지 않다. 정상적인 p53 유전자는 종양억제유전자로 작용하지만 돌연변이 등에 의한 p53 유전자 변이는 폐암의 예후에 나쁜 영향을 미친다. 저자들은 약년자 폐암이 노년

자 폐암보다 예후가 나쁜 원인을 알아보고자 45세 이하의 약년자 폐암 환자와 55세 이상의 노년자 폐암 환자에서 p53 유전자 변이에 의한 비정상적 p53 단백질의 발현율과 발현정도를 알아보기 위하여 이 연구를 하였다.

### 방 법 :

1990년 1월부터 1998년 8월까지 영남의대 부속병원에서 조직생검에 의하여 폐암으로 진단된 45세 이하의 폐암 25례와 대조군으로 p53에 대한 면역조직화학염색을 실시하였던 55세 이상의 폐암환자 26례를 대상으로 비정상적 p53에 대한 발현율과 발현정도를 비교하였다.

### 결 과 :

비정상적 p53 발현율은 약년자 폐암 25례 중 19례(76.0%), 55세 이상의 폐암 26례 중 20례(76.9%)에서 양성이었으며 양 군에서 유의한 차이는 없었다. p53 발현정도는 45세 이하환자 19례 중 score 1이 6례, score 2가 13례였으며, 55세 이상 환자 20례 중 score 1이 4례, score 2가 16례로 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었다. 두 군 사이에 p53 발현율과 폐암의 조직학적 형태, 병기와도 유의한 차이가 없었다.

### 결 론 :

45세 이하의 약년자 폐암 환자와 55세 이상의 노년자 폐암 환자에서 비정상적 p53 단백질의 발현율과 발현 정도 사이는 유의한 차이가 없었다.

## 참 고 문 헌

1. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al : SEER Cancer Statistics review, 1973-1991 : National Cancer Institute, NIH Pub No 94-2789, Bethesda, MD, 263, 1994
2. Shaw GL, Mulshine JL : Monoclonal antibodies for early cytologic detection of lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg 5 : 201, 1993
3. Shaw GL, Mulshine JL : General strategies for

- early detection : New idea and future direction in lung cancer. Principles and practice, Lippincott-Raven Philadelphia, 1996
4. 오희철, 이강희, 이상욱, 김희옥 : 폐암발생의 역학적 특성 : 강화암등록사업. 제24회 대한 암학회 학술대회 초록집 30 : 60, 1998
  5. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, Smith LJ : Lung cancer in young adults. *Chest* 102 : 1723, 1992
  6. DeCaro L, Benfield JR : Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83 : 372, 1982
  7. Neuman HW, Ellis FH, McDonald JR : bronchogenic carcinoma in persons under forty years of age. *N Engl J Med* 254 : 502, 1956
  8. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O : Bronchogenic cancer in patients under 40 years old : The experience of a Latin American country. *Chest* 104 : 1477, 1993
  9. Kyriakos M, Webber B : Cancer of the lung in young men. *J Thorac Cardiovasc Surg* 67 : 634, 1974
  10. Roviato GC, Varoli F, Zannini P, Fascianella A, Pezzuoli G : Lung cancer in the young. *Chest* 87 : 456, 1985
  11. Icard P, Regnard JF, deNapoli S, Rojas-Miranda A, Darteville P, Lavasseur P : Primary lung cancer in young patients : A study of 82 surgically treated patients. *Ann Thorac Surg* 54 : 99, 1992
  12. Sugio K, Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Sugimachi K : Surgically resected lung cancer in young adults : *Ann Thorac Surg* 53 : 127, 1992
  13. Capewell S, Wathen CG, Sankaran R, Sudlow MF : Lung cancer in young patients. *Respir Med* 86 : 499, 1992
  14. Shimono T, Hayashi T, Kimura H, Yoda I, Namikawa S, Yuasa H, Kusagawa M : Surgical treatment of primary lung cancer in patients less than 40 years of age. *J Clin Oncol* 12 : 981, 1994
  15. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP : Lung cancer in young patients : Analysis of a surveillance, epidemiology, and results database. *J Clin Oncol* 16 : 651, 1998
  16. Greenblatt MS, Bennet WP, Hollstein M, Harris CC : Mutation in the p53 tumor suppressor gene : Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 54 : 4855, 1994
  17. Malkin D : Germline p53 mutations and heritable cancer. *Annu Rev Genet* 28 : 443, 1994
  18. Sidransky D, Hollstein M : Clinical implications of the p53 gene. *Annu Rev Med* 47 : 285, 1996
  19. Flores-Rozas H, Kelman Z, Dean F, Pan ZQ, Harper JW, Elledge SJ, O'Donnell M, Hurwitz J : Cdk-interacting protein I directly binds with proliferating cell nuclear antigen and inhibits DNA polymerase(holoenzyme). *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 8655, 1994
  20. Chen J, Jackson M, Kirschner MW, Dutta A : Separate domain of p21 involved in the inhibition of CDK kinase and PCNA. *Nature* 374 : 386, 1995
  21. Korkolopoulou P, Oates J, Crocker J, Edwards C : p53 expression oat and non oat small cell lung carcinomas : Correlation with proliferating cell nuclear antigen. *J Clin Pathol* 46 : 1093, 1993
  22. Rodrigues NR, Rowan A, Smith ME, Kerr IB, Bodmer WF, Gannon JV, Lane DP : p53 mutation colorctal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 7555, 1990
  23. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nochols WW, von-Eschenbach AC, Conti CJ : p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human pros-

- tate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 85 : 1657, 1993
24. Marchetti A, Buttitia F, Merlo G, Diella F, Pellegrini S, Pepe S, Macchiarini P, Chella A, Angeletti LA, Callahan R : p53 alterations in non-small cell lung cancers correlate with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes. *Cancer Res* 53 : 2846, 1993
25. McLaren R, Kuzu I, Dunnill M, Harris A, Lane D, Gatter KC : The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 66 : 735, 1992
26. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T, Hibi K, Suyama M, Niimi T, Schimokata K, Yamagawa K, Nakamura Y, Ueda R : Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 53 : 1, 1993
27. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, Oliver J, Martini N, Gralla R, Kris M, Dmitrovsky E : Aberrant p53 expression predicts clinical resistance to cisplatin-based chemotherapy in locally advanced non-small lung cancer. *Cancer Res* 55 : 5038, 1995
28. Pastrino U, Andreola S, Tangliabue E, Pezzella F, Incarbone M, Sozzi G, Buyse M, Menard S, Pierotti M, Rilke F : Immunohistochemical markers in stage I lung cancer : relevance to prognosis. *J Clin Oncol* 15 : 2858, 1997
29. Putnam JS : lung carcinoma in young adults. *JAMA* 238 : 35, 1977
30. Deneffe G, Lacquet LM, Verbeken E, Vermaut G : Surgical treatment of bronchogenic carcinoma : a retrospective study of 720 thoracotomies. *Ann Thorac Surg* 45 : 380, 1988
31. Antkowiak JG, Regal AM, Takita H : Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thorac Surg* 47 : 391, 1989
32. McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA : Characteristics of patients with primary lung cancer diagnosed at age 50 or younger. *Chest* 96 : 1298, 1989
33. Zang EA, Wynder EL : Differences in lung cancer risk between men and women : Examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 88 : 183, 1996
34. Seddon DJ, Partridge MR : Carcinoma of the bronchus in young adults. *Brit J Clin Pract* 44 : 24, 1990
35. Schottenfeld D : Epidemiology of lung cancer, in Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds) : *Lung cancer : Principles and Practice*. p305, Philadelphia, PA, Lippincott-Raven 1996
36. Bruke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AHE, Smith LJ : Lung cancer in young adults, *Chest* 102 : 1723, 1992
37. Huang MS, Kato H, Konaka C, Nishimiya K, Yoneyama C, Kawate N, Katsunuma H, Hayata Y : Quantitative cytochemical differences between young and old patients with lung cancer. *Chest* 88 : 964, 1985
38. Takahashi T, Nau MM, Chiba I, Birrer MJ, Rosenberg RK, Vinocour M, Levitt M, Pass H, Gazdar AF, Minna JD : p53 : A frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 246 : 491, 1989
39. Takahashi T, Takahashi T, Suzuki H, Hida T, Sekido Y, Ariyoshi Y, Ueda R : The p53 gene is very frequently mutated in small-cell lung cancer with a distinct nucleotide substitution pattern. *Oncogene* 6 : 1775, 1991
40. Takahashi T, Carbone D, Takahashi T, Nau MM, Hida T, Linnoila I, Ueda R, Minna JD : Wild-type but not mutant p53 suppresses the growth of human lung cancer cells bearing multiple gene



- lesions. *Cancer Res* 52 : 2340, 1992
41. Suzuki H, Takahashi T, Kuroishi T, Suyama M, Ariyoshi Y, Takahashi T, Ueda R : p53 mutations in non-small cell lung cancer in Japan : Association between mutations and smoking. *Cancer Res* 52 : 734, 1992
42. El-Deiry W, Tokino T, Velculescu V, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW, Vogelstein B : WAF1 a potential mediator of p53 tumor suppressiom. *Cell* 75 : 817, 1994
43. Xiong Y, Hannon G, Zhang H, Casso D, Kobayashi R, Beach D : p21 is universal inhibitor of cyclin kinase. *Nature* 366 : 701, 1993
44. Harper JW, Adami GR, Wei N, Keyomarsi K, Elledge SJ : The p21 Cdk-interacting protein CIP1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell* 75 : 805, 1993
45. Smith ML, Chen IT, Zhan Q, Bae I, Chen CY, Gilmer TM, Kastan MB, O'connor PM, Fornace AJ Jr : Interaction of the p53 regulated protein protein GADD45 with proliferating cell nuclear antigen. *Science* 266 : 1376, 1994
46. Steller H : Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 267 : 1445, 1995
47. Melynk A, Rodriguez A : Intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphomas, in Pazdur R (eds) : *Medical oncology. A comprehensive Review* (ed 2). p 99, New York, NY, PRR, Inc, 1995
48. Takahashi T, D'amico D, Chiba I, Buchhagen DL, Minna JD : Identification of intronic point mutations as an alternative mechanism for p53 inactivation in lung cancer. *J Clin Invest* 86 : 363, 1990
49. 김한겸, 박설희, 나영순, 강용구, 김영식, 한정호, 박미자, 김인선 : 폐의 비소세포암에서 p53 유전자 돌연변이와 TGF- $\beta$ 에 관한 분자생물학적 연구. *대한암학회지* 29(6) : 1022, 1997
50. Carbone D : The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 24 : 388, 1997
51. Morkve O, Halvorsen OJ, Skjaerven R, Stangeland L, Gulsvik A, Laerum OD : Prognostic significance of p53 protein expression and DNA ploidy in surgically treated non-small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 13 : 571, 1992