Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 47, No. 3, Sep, 1999

□원 저□

다발성 악성종양에 동반된 폐암의 임상 특징과 변이형 p53 발현†

영남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

신창진, 박혜정, 신경철, 심영란*, 정진흉, 이관호

= Abstract =

Clinical Characteristics and Abnormal p53 Expression of Lung Cancer Associated with Multiple Primary Cancer

Chang Jin Shin, M.D., Hye Jung Park, M.D., Kyeong Cheol Shin, M.D., Young Ran Shim, M.D.*, Jin Hong Chung, M.D., Kwan Ho Lee, M.D.

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

Background : Nearly 10% of cancer patients will develop a second primary cancer within ten years after surgical removal of the primary tumor. The detection of risk factors for developing multiple primary tumors would be important. This study was conducted to evaluate the clinical characteristics and abnormal p53 expression of lung cancer associated with multiple primary cancer(MPC).

Method : Clinical characteristics and abnormal p53 expression were compared between 20 cases of lung cancer(NSCLC ; 16 cases, SCLC ; 4 cases) associated with MPC and 26 cases of primary non-small cell lung cancer.

Result : MPC associated with lung cancer was gastric cancer(8), lung cancer(2), esophageal cancer(2), colon cancer(2), laryngeal cancer(1), bladder cancer(1), small bowel cancer(1), adrenal cancer(1), hepatocellular carcinoma(1), and breast cancer(1) in order. The clinical stage of primary NSCLC was relatively advanced, but NSCLC associated with MPC was even distribution at each stage. The detected incidences of abnormal p53 expressions were 62.5% in NSCLC associated with MPC and 76.9% in primary NSCLC($p>0.05$).

Conclusion : There was no difference in abnormal p53 expression between non-small cell carcinoma associat-

---

†본 연구의 요지는 1998년도 결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

Address for correspondence :
Kwan Ho Lee, M.D.
Yeungnam University Hospital, Deparment of Internal Medicine,
317-1, Daemyung dong, Namgu, Taegu, 705-035
Phone : 053-620-3838 Fax : 053-654-8386 E-mail : ghlee@medical.yeungnam.ac.kr

ed with multiple primary cancer and primary non-small cell carcinoma. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 331-338)

Key words : Multiple primary cancer, Non-small cell carcinoma, p53.

서 론

한 사람에 발생하는 두 가지 이상의 중복 암은 과거 보고가 그리 많지 않았으나, 악성종양에 대한 진단 및 치료법의 발달은 여러 악성종양에 대한 조기진단을 가능하게 하였다. 환자에 대한 적극적인 치료는 평균 생존기간을 연장시켰을 뿐만 아니라 완치율 또한 과거보다 향상되어, Hanai 등[1]은 전체 악성종양의 약 40% 정도는 현재 사용하고 있는 일반적인 치료 방법으로 완치 할 수 있다고 주장하기도 하였다. 이렇게 악성종양 환자의 생존기간이 늘어나면서 또 다른 형태의 악성종양이 발생할 위험성이 높아지고, 실제 수술적 절제술로 악성종양을 제거한 환자 중 약 10% 정도는 10년 이내 속발성 악성종양이 발생하는 것으로 알려져 있다[2].

다발성 원발성 악성종양의 발생은 환경적 요인과 유전적 요인이 서로 밀접하게 관련되어 있는 것으로 알려져 있으나, 분자생물학적 기법의 발달로 p53, ras 등 유전자 변이가 다발성 원발성 악성종양의 발생에 중요한 부분을 차지하고 있음이 밝혀졌다[3-7].

p53 종양 억제 유전자의 변이는 폐암에서 가장 흔하게 나타나며, 비소세포폐암에서는 약 50% 정도, 소세포암의 경우 거의 대부분에서 나타난다[8]. 그 외 대장암, 유방암, 식도암, 난소암, 췌장암, 두경부암, 간암 등 여러 가지 종양에서 p53 종양 억제 유전자의 변이를 볼 수 있다[9,10]. 정상적인 p53 유전자는 세포의 증식을 억제하고, 회복 할 수 없는 손상을 입은 세포는 사멸(apoptosis)를 유도하여[11] 항상성을 유지하게 된다. 이러한 기능의 소실은 지속적인 세포분열과 증식을 일으켜 악성종양을 일으키게 된다[12-14]. 외국의 경우 다발성 원발성 악성종양의 유전자 변이에 대한 연구가 이루어지고 있으나, 국내의 경우[15-19] 주로 임상적 특징에 대한 연구는 많지만 변이형 p53 발현율을 비롯한 유전자 변이에 대한 연구는 없는 듯하다.

저자들은 다발성 원발성 악성종양에 병발한 폐암의 임상적 특징과, 다발성 원발성 악성종양에 병발한 폐암과 원발성 폐암의 p53 종양 억제 유전자 변이에 의한 변이형 p53의 발현율의 차이를 알아보고자 이 연구를 하였다.

대상 및 방법

다발성 원발성 악성종양은 동일한 기관내에 발생한 다발성 원발성 악성종양, 상이한 조직 또는 기관에서 발생한 다발성 원발성 악성종양, 동일한 기관과 상이한 조직 또는 기관에서 발생한 다발성 원발성 악성종양 등을 진단기준으로 제시한 Moertel[20]의 분류를 기준으로 삼았다. 일차 암의 진단에서 이차 암의 진단까지 시간 간격에 따라 동시성(synchronous), 속발성(metachronous)로 구분하였는데, Cleary 등[21]의 기준에 따라 6개월 이전에 이차 암이 진단된 경우 동시성 암으로, 그 이후에 이차 암이 진단된 경우 속발성 암으로 분류하였다.

저자들은 Moertel의 분류에 의하여 진단된 20예를 대상으로 하였으며, 이들은 모두 폐암이 동반되었다. 이들 중 비소세포폐암이 16예(남자 14예, 여자 2예), 소세포암은 4예(남자 3예, 여자 1예) 이었으며, 원발성 비소세포폐암 26예(남자 19예, 여자 7예)를 비교 군으로 하였다. 변이형 p53 단백에 대한 면역조직화학 염색은 대상환자 중 비소세포암으로 진단된 16예와 비교 군 26예에 대하여 실시하였다. 모든 환자의 병기는 컴퓨터 단층촬영, 기관지 내시경, 흉수천자 및 흉막조직 생검, 골스캔, 간스캔, 폐스캔 등을 이용한 임상적 병기로 하였으며, 조직학적 분화

정도는 분화가 좋은 암종(well differentiated carcinoma), 분화가 중등도인 암종(moderately differentiated carcinoma), 그리고 분화도가 나쁜 암종(poorly differentiated carcinoma)으로 분류하였다.

변이형 p53 단백에 대한 면역조직학적 검출은 항인 p53 단클론성 항체(antihuman p53 monoclonal antibody, DO-7, Novo Castra, U.S.A.)를 이용하여 시행하였다. 10%의 중성 포르말린에 조직을 고정한 후 파라핀 블록을 만들고 3㎛ 두께로 얇게 조각을 만든 후 Avidin-Biotin-Complex 방법을 이용하여 염색을 시행하였다. 얇은 조직 절편을 60℃ 배양기 안에 넣고 30분간 배양한 후 100% 자일렌에 5분간 4회 넣어 파라핀을 제거한 다음, 100%, 95%, 75% 알코올에 순차적으로 담근 뒤 흐르는 물에 5분간 작용시켰다. 121℃, 15기압에서 고온멸균하고 상온에 20분 정도 두어서 항원에 노출이 잘되게 하였다. 그 후 증류수를 5분간 둔 뒤, TBS로 5분간 3회 처리하고 차단항체(blocking antibody)를 10분간 도포 하였다. 다음 1차 항체인 p53 단백(DO-7, antihuman mouse monoclonal antibody, Novo Castra, 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 세척하고, streptavidine-conjugated horseradish peroxidase 용액을 떨어뜨린 다음 광학현미경으로 관찰하였다. 40배 저배율 시야에서 핵 내 갈색으로 암세포가 보이는 부분을 정한 후, 400배 고배율 시야에서 가로, 세로 0.28mm 격자무늬 자 안에 있는 암세포 수와 염색된 암세포 수를 세어 그 비율이 5% 이상인 경우를 양성으로 판독하였다.

모든 자료는 SPSSWIN 7.5(SPSS inc., Chicago U.S.A.) 통계프로그램으로 처리하였으며, 다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암과 원발성 비소세포암의 임상적 병기, 조직학적 분화도의 차이는 Fisher's exact test로 검증하였으며, 모든 결과 분석은 p 값 0.05 미만인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 해석하였다.

결 과

1. 다발성 원발성 악성종양에 동반된 폐암의 임상특징

다발성 원발성 악성종양에 동반된 폐암을 조직학적 형태에 따라 분류하면 비소세포암 16예(남자 14예, 여자 2예), 소세포암 4예(남자 3예, 여자 1예)였고, 평균 나이는 62.8±7.7세였다. 흡연력은 비소세포암 환자 16예 중 15예, 소세포암 환자 4예 모두 흡연력이 있었고, 평균 흡연기간은 각각 31.6±18.6, 35±18.7 pack years 이었다. 일차 암 진단 후 이차 암 진단까지 시간간격은 2개의 암이 동시에 진단된 경우가 4예 있었고, 악성종양의 발생간격이 가장 긴 경우는 96개월로 위암 절제술 후 폐 내 비소세포암이 생

Table 1. Clinical characteristics of patients with lung cancer associated with multiple primary cancers

	No. male (No. female)	Age, yrs	Smoking, pyr	Syn.*	Meta.**	Primary†	Secondary‡	Survival, mon
NSCLE	14(2)	63.3±8.4	31.6±18.6	8	8	4	12	8.2±2.4
SCLC	3(1)	61.4±3.5	35.0±18.7	2	2	2	2	6.3±2.6
Total	17(3)	62.8±7.7	32.3±18.2	10	10	6	14	7.8±1.9

* Syn. : synchronous, **Meta. : metachronous

†Primary : lung cancer as primary lesion, ‡Secondary : lung cancer as secondary lesion.

긴 경우이었다. 비소세포암 환자의 평균 생존기간은 8.2±2.4개월, 소세포폐암 환자의 평균 생존기간은 6.3±2.6개월, 전체 환자의 평균 생존기간은 7.8±1.9개월이었다(Table 1).

폐암과 동반한 악성종양은 위암이 8예로 가장 많았으며, 식도암, 폐암, 대장암이 각각 2례, 후두암, 방광암, 소장암, 부신암, 간암, 유방암이 각각 1예 이었다. 이 중 2예의 폐암환자 중 1예는 편평상피세포암과 소세포암이 동반된 경우고, 나머지 1예는 편평상피세포암, 선암, 그리고, 소세포암이 동반되었다.

일차 암과 이차 암의 발생을 6개월을 기준으로 할 때 동시성(synchronous) 암과 속발성(metachronous) 암은 각각 10예 이었고, 폐암이 일차 암으로 진단된 경우는 6예, 이차 암으로 진단된 경우는 14예이었다. 속발성인 경우 일차 암의 진단에서 이차 암의 진단까지 평균기간은 2.8년이었다.

2. 다발성 원발성 악성종양에 동반된 비소세포암과 원발성 비소세포암의 임상 양상과 변이형 p53 발현율의 비교

다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암과 원발성 비소세포암 환자의 평균 나이는 각각 63.3±8.4세, 66.7±7.4세 이었다. 남녀비는 각각 7:1, 2.7:1 이었고, 16예 중 15예, 26예 중 19예가 흡연력이 있었으며, 평균 흡연기간은 각각 31.6±18.7 pack years, 36.2±29.2 pack years 이었다. 다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암은 남자의 비율이 높았고 흡연자도 많았다.

다발성 원발성 악성 종양에 동반한 비소세포암의 임상적 병기는 비교적 균등한 분포를 나타내었으며, 원발성 비소세포암은 stage Ⅲ 이상의 진행된 암이 많았다($p<0.05$, Fig. 1). 조직학적 분화도는 원발성 비소세포암의 경우 비교적 균등한 분포를 보이지만 다발성 악성 종양에 병발한 폐암은 비교적 분화도가 나쁜 경우가 많았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($p>0.05$, Fig. 2).

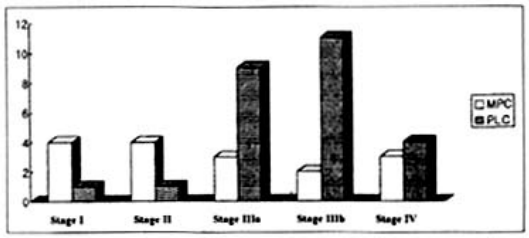

Fig. 1. Clinical stage of NSCLC associated with multiple primary cancer(MPC) and primary lung cancer(PLC).

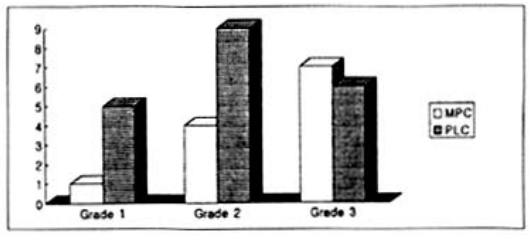

Fig. 2. The degree of differentiation in NSCLC associated with multiple primary cancer (MPC) and primary lung cancer(PLC). Grade 1=well differentiated, Grade 2=moderately differentiated, Grade 3=poorly differentiated.

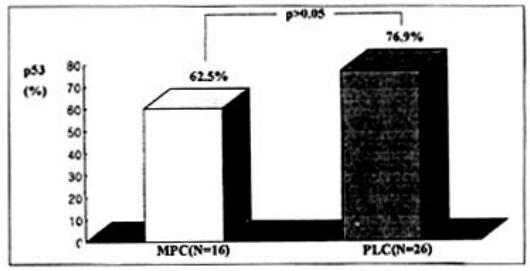

Fig. 3. Abnormal p53 expression of NSCLC associated with multiple primary cancer (MPC) and primary lung cancer(PLC).

변이형 p53 발현율은 다발성 악성종양에 병발한 비소세포암은 16예 중 10예(62.5%)에서 양성이었으며, 원발성 비소세포암은 26예 중 20예(76.9%)가 양성으로 나타났으나 두 집단 사이에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($p>0.05$, Fig. 3).

고 찰

저자들의 연구결과 동시성 폐암 및 속발성 폐암은 각각 10예 이었으며, 폐암이 이차 암으로 진단된 경우가 훨씬 많았다. 속발성인 경우 일차 암에서 이차 암의 진단까지 기간이 가장 짧은 경우는 8개월이었고, 가장 긴 경우는 96개월로, 평균 기간은 김 등[15]은 4.1년으로 보고하였으나, 본 연구에서는 평균 2.8년으로 비교적 짧았다. 그러나 전자의 연구가 다발성 원발성 악성종양의 모든 경우를 대상으로 하였으나, 저자들은 폐암이 동반된 다발성 원발성 악성종양으로 한정하여 조사한 결과로 폐암이 이차 암으로 동반되는 경우 다른 조직이나 기관에 생기는 이차 암 보다 일찍 발생하는 경향은 있으나 두 연구의 결과를 직접 비교하기는 어렵겠다.

다발성 원발성 악성종양의 발생원인으로 발암물질에 지속적인 과다노출, 가족력 및 유전적 소인, 일차 암에 대한 항암화학요법 및 방사선요법에 의한 영향, 그리고 면역기능저하 등을 원인으로 생각하고 있으나 아직 정확한 원인은 규명되지 않고 있다. 저자들의 연구결과 위암, 식도암, 후두암, 방광암 등 흡연과 관련된 악성종양과 폐암이 동반된 경우가 많았다. Engeland 등[22]은 폐암에 걸린 환자는 흡연과 관련된 다른 악성종양이 생길 위험이 높다고 하였고, Levi 등[23]도 흡연과 관련된 악성종양을 가진 환자는 흡연과 관련된 다른 악성종양이 발생할 위험이 높다고 보고하였다. 최근의 연구는 흡연가의 위암 발생률이 흡연을 하지 않는 사람보다 1.5-2.5배정도 높다고 보고하는 등[24-26] 흡연이 다발성 원발성 악성종양의 주요한 원인으로 인정되고 있다. Slaughter 등[3]은 상부 기도-소화기계(upper aero-digestive tract)와 폐는 발암물질에 지속적으로 노출되기 때문에 다발성 원발성 악성종양이 생길 가능성이 높아, 이러한 효과를 지역 종양화(field cancerization)라고 정의하였다. 가족력 및 유전적 요인에 관해서는 Lynch 등[4]은 21.5% 정도가 가족력이 있음을 보고하였으나, 우리 나라의 경우 오 등[19]이 악성종양의 가족력이 있는 남자가 상행결장에 일차 암이 발생하고 10년 후에 횡행 결장에 이차 암이 발생한 1예를 보고하고 있다. 또한 Klinefelter증후군이 유방암에 잘 걸리고, Jacobs[27]는 염색체 이상과 Fanconi's anemia의 발암이 관계가 있음을 발견하는 등 유전적 요인과도 관계가 있음이 알려졌다. 일차 암에 대한 cyclophosphamide 치료 후 방광암이 발생한 경우나, 호지킨씨 병에서 방사선 치료 및 항암화학요법 치료 후 백혈병과 유방암이 발생하는 등 방사선 치료 및 항암화학요법이 이차 암 발생과 관계가 있다[28,29]. 다발성 원발성 악성종양 발생에 대한 면역기능의 역할은 일차 암의 발생 후 악성종양에 대한 감수성이나 소인의 증가, 혈중 IL-2, IL-1b등의 생성량의 감소로 새로운 악성종양의 발생빈도가 증가하고, 이식수술 후 면역억제 치료를 받는 사람은 악성종양이 발생할 위험성이 증가하는 등 급격한 면역기능의 감소가 원인으로 여겨지고 있다[30,31].

분자생물학적 기법의 발전으로 종양발생에 관계하는 암유전자(oncogene), 종양억제유전자(tumor suppressor gene) 등이 알려지면서 다발성 원발성 악성종양의 발생원인으로 유전자 변이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 폐암의 p53 유전자 변이는 비소세포암의 50% 정도와 대부분의 소세포암에서 나타난다[8]. 이러한 돌연변이는 주로 엑손 5-8번 사이에서 일어나며, 보고된 p53 돌연변이의 95%가 이 부위에서 일어난다[32]. 김 등[33]은 우리 나라 비소세포암 환자들은 주로 8번 엑손과 9번 엑손에서 돌연변이를 일으킨다고 보고하였으며, 흡연에 의하여 폐암이 생길 경우 guanine이 thymine으로 바뀌는 염기 전환형(transverse)의 돌연변이가 많다[4].

Chung 등[34]은 원발성 두경부 종양과 속발성 상부 기도-소화기계(upper aero-digestive system) 악성종양을 가진 환자에서 두 종양의 p53 유전자의 DNA 염기배열을 조사한 결과 원발성 종양과 속발성 종양의 염기배열이 차이가 있음을 발견하였다. Yang 등[7]도 상부 기도-소화기계(upper aero-digestive system) 악성종양 환자에 생긴 속발성 악성종양에 대한 TP53 및 RAS 유전자에 대한 DNA 염기배열의

차이를 연구한 결과 폐암과 후두암 등 두경부에 발생하는 흡연과 관계 깊은 종양은 G:C가 T:A로, G:C가 C:G로 바뀌는 염기 전환형(transversion)이나 G:C가 A:T로, A:T가 G:C로 바뀌는 염기 전위형(transition) 돌연변이가 모두 발견되었으나, 대장암이나 직장암 등 흡연과 관계가 없는 종양은 G:C가 A:T로, A:T가 G:C로 바뀌는 염기 전위형(transition) 돌연변이가 주로 일어남을 관찰하였다. 또한 이들 원발성 종양과 속발성 종양의 유전자 돌연변이의 형태는 일치하지 않음을 설명하였다. Greenblat 등[9]도 TP53에 대한 연구에서 유사한 결과를 보고하였다. 즉 속발성 악성종양의 유전자 변이 양상은 원발성 악성종양의 유전자 변이와 비슷하게 일어나지만, 동일한 환자에 발생한 여러 가지 속발성 종양이라도 TP53 및 RAS 유전자 변이는 각각 독립적으로 일어나 각각의 유전자 염기배열이 일치하지 않는다는 것이다. Mitsudomi 등[35]은 16명의 환자에서 발생한 원발성 폐암과 속발성 폐암의 DNA 염기배열분석에서 p53 유전자 돌연변이가 동일한 위치에 일어난 경우는 없으며, 두 병소가 동일한 조직학적 형태를 가졌다 할지라도 p53 유전자 변이는 서로 달라 각각의 폐암의 발생 클론이 다르다는 사실을 보고하였다. 한편 Reichel 등[36]은 원발성 폐암이 폐 실질로 전이된 경우, 두 병소의 p53 유전자 돌연변이의 위치가 일치함을 증명하는 등 여러 연구에서 p53 유전자 분석이 원발성 폐암의 전이 병소와 속발성 폐암을 구분하는데 유용함을 보고하고 있다.

저자들의 조사결과 다발성 원발성 악성종양에 동반된 비소세포암의 변이형 p53 단백 발현율은 62.5%로 Yang 등[7]의 54%와 비슷하였으나, 원발성 비소세포암은 76.9%로 다발성 원발성 악성종양에 동반된 비소세포암과 차이가 없었다. 이러한 사실로 변이형 p53 단백 발현율은 다발성 원발성 악성종양에 병발한 폐암과 원발성 폐암을 구별하는데 유용하지 않음을 알 수 있다. 그러나 대조군으로 선정한 원발성 비소세포암 26예는 그 수가 적어 전체 비소세포암을 대표할 수 없어, 저자들의 연구결과가 전체 비소세포암에 적용하는데는 한계가 있음을 밝혀둔다.

결론적으로 다발성 원발성 악성종양에 병발한 폐암은 흡연과 관계 있는 악성종양과 병발한 경우가 많았고, 원발성 폐암보다 조직분화도가 나쁜 경향이 있으며, 임상적 병기는 비교적 균등하게 분포하였고, 속발성으로 진단된 경우가 많았다. 다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암의 변이형 p53 단백 발현율은 원발성 비소세포암과 차이가 없어, 변이형 p53 단백 염색법은 다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암과 원발성 비소세포암을 구별하는데 유용성을 인정할 수 없었다.

요 약

연구배경 :

악성종양에 대한 진단 및 치료방법의 발전으로 악성종양 환자의 생존기간이 연장되고, 생존율 또한 과거보다 높아졌다. 또한 수술적 절제술로 악성종양을 제거한 환자 중 약 10% 정도는 약 10년이내 속발성 원발성 종양이 생긴다고 알려지고 있다. 그래서 다발성 원발성 악성종양의 원인과 위험 인자 및 조기 진단은 매우 중요한 일이다. 저자들은 다발성 원발성 악성종양에 병발한 폐암과 원발성 폐암의 임상적 특징과 p53 종양 억제 유전자 변이에 의한 변이형 p53 발현율을 조사하여 두 질환사이의 차이를 비교해 보았다.

방 법 :

Moertel의 다발성 원발성 악성 종양의 분류에 적합한 환자 중 폐암이 동반된 20례(비소세포암 16례, 소세포암 4례)와 비교군으로 원발성 비소세포암 26례를 대상으로 변이형 p53 발현율을 면역조직화학 염색법을 이용하여 조사하였다.

결 과 :

폐암과 동반된 악성종양은 위암이 8례로 가장 많았고, 식도암, 폐암, 대장암이 각각 2례 이었으며, 후두암, 방광암, 간암, 유방암, 부신암, 소장암이 각각 1례 이었다.

다발성 원발성 악성종양과 병발한 비소세포암과 원

발성 비소세포암의 남녀비는 각각 7:1, 2.7:1 이었고, 흡연력은 각각 16례 중 15례, 26례 중 19례가 있었다.

다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암은 원발성 비소세포암에 비해 임상적 병기가 비교적 균등하였으며($p<0.05$), 조직학적 분화도는 나쁜 경우가 많은 경향이었다($p>0.05$).

다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암과 원발성 비소세포암의 변이형 p53 발현율은 각각 62.5 %, 76.7%로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$).

결 론:

다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암과 원발성 비소세포암의 변이형 p53 단백 발현율은 차이가 없었다. 변이형 p53 단백 염색법은 다발성 원발성 악성종양에 병발한 비소세포암과 원발성 비소세포암을 구별하는데 유용성을 인정할 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Hanai A, Tsukuma H, Hiyama T, Fujimoto I. Cancer survival in Osaka. Gann Monogr. Cancer Res 1994;41:159-65.
2. Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, Hiyama T, Kitagawa T, Kinoshita N. Incidence of second primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risks. Jpn J Cancer Res 1994;85:339-45.
3. Slaughter D, Southwick H, Smejakal M."Field cancerization"in oral stratified squamous epithelium. Cancer(Phila) 1953;6:963-8.
4. Lynch HT, Lanspa S, Smy가 T, Borman B, Watson P, Lynch J. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer(Lynch syndromes Ⅰ & Ⅲ);Genetics, Pathology, Natural history, and Cancer Control. Cancer Genet Cytogenet 1991;53:143-60.
5. De Vries N, Drexhage HA, de Waal LP, de Lnge G, Snow GB. Human leukocyte antigen and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. Cancer 1987;60:957-61.
6. Horil A, Han HJ, Shimada M, Yanagiwasa A, Kato Y, Ohta H, Yasui W, Tahara E, Nakamura Y. Frequent replication errors at microsatellite loci in tumors of with multiple primary cancers. Cancer Res 1994;54:3373-5.
7. Yang HK, Linnoila I, Conrad NK, Krasna MJ, Aisner SC, Johnson BE, Kelley MJ. Tp53 and ras mutations in metachronous tumors from patients with cancer of the upper aerodigestive tract. Int. J. Cancer(Pred. Oncol) 1995;64:229-33.
8. Gazdar AF. The molecular and cellular basis of human lung cancer. Anticancer Res 1994;13: 261-8.
9. Greenblatt MS, Bennet WP, Hollstein M, Harris CC. Mutation in the p53 tumor suppressor gene: Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Res 1994;54:4855-78.
10. Malkin D. Germline p53 mutation and heritable cancer. Annu Rev Genet 1994;28:443-65.
11. Lane DP. A death in the life of p53. Nature 1993;362:786-7.
12. Sidransky D, Hollstein M. Clinical implications of the p53 gene. Annu Rev Med 1996;47:285-301.
13. Chen J, Jackson M, Kirschner MW, Dutta A. Seperate domain of p21 involve in the inhibition of CDK kinase and PCNA. Nature 1995;374: 386-8.
14. 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). Pro Natl Acad Sci USA 1994;91:8655-9.
15. Kim KY, Lee YH, Kim KB. Multiple primary malignant neoplasm. JKSS 1988;35:514-21.
16. Kim SH, Min JS, Whang KC. Multiple primary

malignant tumors. JKSS 1984;26:314-9.
17. Choi EK, Cho MJ, Ha SW, Park CI, Bang YJ, Kim NK. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasm. J Korean Sco Ther Radiol 1986;4:129
18. 신동훈, 이승도, 서재관. 다발성 원발성 악성 종양. 대한암학회지 1993;25:578-85.
19. 오상훈, 김경기, 최영길, 홍관희, 김상효. 다발성 원발성 악성 종양의 임상적 고찰. 인제의학 1995;16:395-401.
20. Moertel CG. Mutiple primary malignant neoplasm: Histologic perseptives. Cancer Suppl 1977;40:1786-92.
21. Cleary J, Kazarian K, Mersheimer W. Multiple primary cancer:thirty patients with three or more primary cancers. Am J Surg 1975;129:686-90.
22. Engeland A, Bjorge T, Haldorsen T, Tretli S. Use of multiple primary cancers to indicate associations between smoking and cancer incidence: an analysis of 500,000 cancer cases diagnosed in Norway during 1953-93. Int J Cancer 1997;70(4):401-7.
23. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Erler G, Te VC. Multiple primary cancers to indicate associations between smoking and cancer incidence: Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994. Int J Cancer 1998;76:913-4.
24. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tabacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. Int J Cancer 1997;72:565-73.
25. Gajalakshmi C, Shanta V. Life style and risk of stomach cancer:a hospital-based case-control study. Int J Epidemiol 1996;25:1146-53.
26. Burns PB, Swanson GM. Stomach cancer risk among black and white men and women:the role of occupation and cigarette smoking. J Occup Environ Med 1995;37(10):1218-23.
27. Jacobs P, Karabus C. Fanconi's anemia. A family study with 20-year follow-up including associated breast pathology. Cancer 1977;54:1850-3.
28. Worth PH. Cyclophosphamide and the bladder. Br Med J 1971;3:182
29. Brody RS, Schottenfeld D, Reid A. Multiple primary cancer risk after treatment for Hodgkin's disease. Cancer 1977;40:1917-26.
30. Baxevanis CN, Reclos GJ, Gritzapis AD, Delousis GV, Arsenis P, Katasiyiannis A, Mitsis PG et al. Comparison of immune parameters in patients with one or two primary malignant neoplasm. Nat-Immun 1993;12(1):41-9.
31. Penn I. Immunosuppression and cancer. Cancer 1974;34:1474-80.
32. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. Nature 1991;6:453-6.
33. 김한겸, 박설희, 나영순, 강용구, 김경식, 한정호, 박미자, 김인선 : 폐의 비소세포폐암에서 p53 유전자 돌연변이와 TGF-β에 관한 분자생물학적 연구. 대한암학회지 1997;29:1022-31.
34. Chung KY, Mukhoppadhyay T, Kim J, Casson A, Ro JY, Goepfert H, Hong WK, Roth JA. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of the upper aerodigestive tract. Cancer Res 1993;53:1676-83.
35. Mitsudomi T, Yatabe Y, Koshigawa T, Hatooka S, Shinoda M, Suyama M, Sugiura T, Ogawa M, Takahashi T. Mutation of the p53 tumor supperssor gene as clonal marker for multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovas S 1977;114:354-60.
36. Reichel MB, Ohgaki H, Petersen I, Kleihues P. p53 mutations in primary human lung tumors and their metastases. Mol Carcinog 1994;9:105-9.