

제 1기 비소세포폐암 환자에서 p53 과발현과 예후의 관계

성균관대학교 의과대학 ¹내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과, ²병리학과교실, ³흉부외과학교실
엄상원¹, 김호중¹, 권오정¹, 한정호², 심영목³

Prognostic Value of p53 Overexpression in Patients with Pathologic Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Sang-Won Um, M.D.¹, Hojoong Kim, M.D.¹, O Jung Kwon, M.D.¹, Jounggho Han, M.D.², Young Mog Shim, M.D.³

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Departments of Medicine, ²Pathology, ³Thoracic Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Chromosome 17p allele losses and mutations of p53 gene are the most common genetic abnormalities in lung cancer. The purposes of this study were to evaluate the factors associated with p53 protein overexpression and to evaluate its prognostic value in patients with pathologic stage I non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: This is a retrospective review for the patients who underwent surgical resection at Samsung Medical Center between Jan 2003 and Jun 2004. Immunohistochemical staining for p53 protein was performed on tumor tissues from patients with lung cancer. The p53 overexpression was evaluated in relation to age, sex, smoking history, histology and pathologic stage by univariate and multivariate analyses. The disease-free survival (DFS), disease-specific survival (DSS) and overall survival (OS) were analyzed using the Kaplan-Meier methods and the differences in DFS, DSS and OS were assessed by using the log-rank tests.

Results: A total of 125 patients were included in the analysis and a median frequency of p53 expression in tumor tissue was 10%. The p53 overexpression ($\geq 10\%$) was more common in squamous cell carcinoma (66%) than in adenocarcinoma (38%, $p=0.002$). The p53 overexpression was more common in pathologic stage IB (59%) than in IA (38%, $p=0.002$). Patients with p53-overexpressing tumor (27 years) smoked more years compared with those without it (20 years, $p=0.032$). Smoking history ≥ 25 pack-years was more common in patients with p53 overexpression (58%) than in those without it (38%, $p=0.024$). In the multivariate analysis, only histology was significantly associated with p53 overexpression. However, there were no significant differences of DFS, DSS and OS in relation to p53 status.

Conclusion: The p53 overexpression was associated with histology, pathologic stage and smoking history in patients with pathologic stage I NSCLC. However, the p53 overexpression was not associated with patient's survival. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:487-494)

Key Words: p53, Smoking, Non-small cell lung cancer, Survival

서 론

비소세포폐암은 전세계적으로 보아서 남녀 모두 암과 관련된 사망의 주요 원인이다¹. 최근 분자 유전학의 발전

을 통해서 인간의 발암 과정에 다양한 종류의 암 억제 유전자들이 관여함을 알게 되었다². 폐암에서는 염색체 17번 단완의 대립 유전자 소실(chromosome 17p allele loss)과 17번 염색체(17p13.1)에 위치하는 p53 유전자의 돌연변이가 모든 조직형의 폐암에서 가장 흔한 유전적 이상으로 알려져 있다^{3,4}.

p53 유전자의 산물은 53-kD 크기의 인산 단백질로서 체내에서 전사 인자로 작용하여, 표적(target) 유전자의 promoter 또는 인트론(intron)의 consensus binding sequence에 결합하여 그 하부에 위치하는 표적 유전자를 활성화 시키는 것으로 알려져 있다⁵. 주된 p53 단백질의

Address for correspondence: Hojoong Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Phone: 82-2-3410-3429, Fax: 82-2-3410-6956

E-mail: hjk3425@skku.edu

Received: Sep. 20, 2008

Accepted: Oct. 8, 2008

작용은 G1/S와 G2/M check point에서 세포 주기를 조절하고, 세포의 아포토시스(apoptosis)를 유도하며 유전체(genome)를 안정화 시키는 것이다⁶.

폐암에서 대부분의 p53 돌연변이는 과오 돌연변이(missense mutation)이며, 이러한 경우 종양 세포 내에 변형된 p53 단백질(aberrant p53 protein)이 축적될 수 있다⁷. 이러한 변형된 p53 단백질은 인체 내에서 반감기가 4시간에서 12시간 정도로 길어서, 세포 내 축적을 면역조직화학 염색(immunohistochemical staining)으로 확인할 수 있다⁷. 한편, wild-type p53 단백질은 생물학적 반감기가 15~20분 정도로 매우 짧아서 면역조직화학염색 방법으로 검출할 수 없는 것으로 알려져 있다^{7,8}. 이전 연구에 의하면 면역조직화학 염색에 의한 p53 단백질의 과발현(overexpression)은 p53 유전자의 돌연변이와 66%에서 일치하는 것으로 알려져 있다⁹. 비소세포폐암에서 p53 과발현 및 돌연변이는 종양의 조직형^{10,11}, 종양의 조직 분화 정도⁹, 병기¹² 및 흡연력과 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{13,14}.

이전의 연구에도 불구하고, 폐암에서 p53 단백질의 과발현과 생존과의 관계에 대해서는 아직도 논란이 있다. 이전의 p53 단백질 과발현과 폐암 환자의 생존에 관한 연구는 다양한 병기의 환자를 포함한 이질적인 환자군을 포함한 연구라는 제한점을 가지고 있다. 본 연구의 목적은 수술로 절제된 병리학적 병기(pathologic stage) 1기인 비소세포폐암 환자를 대상으로 p53 단백질 과발현과 흡연력을 포함한 여러 임상적 특징의 관계를 평가하고, p53 단백질 과발현과 예후와의 관계를 평가하는 것이다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 삼성서울병원에서 2003년 1월부터 2004년 6월까지 폐암으로 치료 받은 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다. 모든 환자는 수술 전 흉부 및 상복부 CT (computed tomography) 및 PET (positron emission tomography)를 시행하였으며, 임상적으로 적응이 되는 경우 뇌 MRI (magnetic resonance imaging), 단순 방사선 촬영 및 골 주사 검사를 시행하였다. 2003년 1월부터 2004년 6월까지 삼성서울병원에서 217명의 환자가 병리학적 병기 1기 비소세포폐암으로 수술을 받았으며, 이 환자들의 나이, 성별, 흡연력, 조직형(편평세포암, 선암, 대세포암, 세기관지 폐포암, 다형암), 조직 분화 정도(well, moderately 또

는 poorly differentiated), 종양의 크기(병변의 장경을 병리 소견에서 판단), tumor-node-metastasis (TNM) classification of the International System for Staging Lung Cancer에 근거한 병리학적 병기 등을 평가하였다¹⁵. 병리학적 병기 제 1기인 비소세포폐암 환자 중에서 다음의 조건을 만족하는 경우 연구 분석에 포함하기로 하였다: (1) 편평세포암 또는 선암(세기관지 폐포암은 제외), (2) 근치적 절제술을 시행 받은 경우(R0), (3) 엽절제술 또는 전폐절제술과 함께 종격동 림프절 절제술을 같이 시행한 경우, (4) 이전에 폐암으로 치료 받은 적이 없는 경우, (5) 폐암 진단 6개월 이전에 다른 악성 질환으로 진단 받은 적이 없는 경우, (6) 수술 후 3개월 이상 증상, 징후 및 방사선학적 검사로 추적 관찰한 경우, (7) 수술 직후 사망하지 않은 경우.

본 연구는 삼성서울병원의 Institutional Review Board의 승인을 받았으며, 후향적 연구의 특징으로 인해서 개개의 환자로부터의 동의서는 면제할 수 있다는 승인을 받았다.

2. 면역조직화학 염색

환자의 종양 조직을 이용한 면역조직화학 염색은 avidin-biotinylated horseradish peroxidase complex (DAKO LSAB kit, USA)를 이용한 immunoperoxidase 방법으로 시행하였다. 1차 항체로 mouse anti-p53 monoclonal antibody (Clone: BP53.12, Invitrogen & Zymed Technologies, USA)를 이용하였고 1 : 20으로 희석한 용액을 1시간 동안 반응시켰다. 이후 PBS (phosphate buffered saline, pH 7.4)로 10분간 3회 세척한 후 2차 항체(biotinylated anti-mouse IgG)로 30분간 다시 반응시킨 후 PBS로 10분간 3회 세척하였다. Streptavidin-biotin complex peroxidase와 30분간 반응시킨 후 PBS로 다시 10분간 3회 세척하고 diaminobenzidine과 5분간 반응시켜 발색반응을 일으킨 뒤 PBS로 5분간 세척 후 p53 단백질 발현을 관찰하였다.

3. 면역조직화학 염색의 판정

종양 주변의 non-neoplastic stroma를 internal control로 이용하여, p53 면역조직화학 염색 양성을 보이는 종양 세포의 수를 전체 종양 세포의 수로 나누어서 비율(%)을 기술하였다. p53 단백질의 암 조직 내 발현 비율은 전체 환자군의 중앙값을 기준으로 하여 p53 과발현 양성군과 음성군으로 이분하였다.

4. 수술 후 추적 관찰

모든 환자는 수술 당일로부터 이후 추적 관찰하였다. 수술 후 첫 1년 간은 3개월마다 흉부 방사선 촬영 및 CT 검사를 시행하였고, 이후 3년까지는 6개월 마다 상기 검사를 시행하였다. 3년 이후에는 1년마다 상기 검사를 시행하였다. 환자의 증상 및 징후에 변화가 있는 경우, 임상적 적응에 따라서 뇌 CT 또는 MRI, 척추 MRI, 골주사 검사, 복부 CT 및 조직 검사를 통해 재발 여부를 확인하려 하였다. 암의 재발(recurrence)은 수술 후 새로운 암 병소(cancer foci)의 발생으로 정의하였다. 이 경우 병의 재발 부위와 수술 후 재발까지의 기간을 평가하였다. 무병생존기간(duration of disease free survival, DFS)은 수술일로부터 처음 암의 재발을 인지하기까지의 기간, 병의 재발 없이 다른 이유로 사망하기까지의 기간, 또는 병의 재발 없이 마지막으로 임상 관찰한 날까지의 기간으로 정의하였다. 질병특이생존기간(duration of disease specific survival, DSS)은 폐암에 의한 사망까지의 기간으로 하였고, 전체생존기간(duration of overall survival, OS)은 수술 후 모든 원인에 의한 사망(all-cause mortality)까지의 기간으로 하였으며, 마지막 임상 관찰에서 생존해 있는 환자는 censored case로 분류하였다. 임상적 추적 관찰은 2007년 6월 30일을 기준으로 분석하였다.

5. 통계분석

모든 자료는 달리 언급하지 않으면 숫자(%) 또는 중앙값(범위)으로 기술하였다. 성별, 연령, 흡연력, 조직형 등의 임상적 특징들에 따른 p53 발현의 차이를 평가하기 위해서 연속 변수에 대해서는 independent sample T-test를 비연속 변수에 대해서는 chi-square test가 이용되었다. 상기 단변량 분석에서 $p < 0.10$ 인 인자와 성별 및 연령을 포함하여 다변량 분석을 시행하여 폐암 조직 내에서 p53 단백질 과발현과 관련된 독립된 인자를 찾고자 하였다. 한편, p53 면역조직화학 염색과 예후와의 관계를 평가하기 위해서 p53의 과발현 여부에 따른 DFS, DSS 및 OS은 Kaplan-Meier 방법으로 평가하였고, 군간 비교는 log-rank test를 이용하였다. 폐암의 조직형에 따른 p53 과발현의 임상적 의미를 평가하기 위해 각각의 폐암 조직형에서 p53 과발현 여부에 따른 생존의 차이를 분석하였다. 모든 통계 분석은 $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 의미가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

125명의 연구 대상 환자의 특징은 Table 1과 같다. 환자군의 연령의 중앙값은 62세, 남녀 성비는 각각 74%와 26%였다. 비흡연자, 과거 흡연자 및 현재 흡연자는 각각 30%, 22% 및 48%였다. 하루 흡연량의 중앙값은 1갑이었고, 흡연 기간의 중앙값은 26년이였다. 환자의 병리학적 병기는 IA와 IB가 각각 36%와 64%였다. 조직형은 편평세포암과 선암이 각각 47%와 53%였다. 조직 분화의 정도는 well differentiated가 18%, moderately differentiated가 62%, poorly differentiated가 14%였으며 알 수 없는 경우는 5%였다. 수술의 종류는 엽절제술이 94%, 양엽절제술(bilobectomy)이 4%, 전폐절제술이 2%의 순이었다. 병리

Table 1. Clinical characteristics of 125 study patients

Characteristics	Number (%) or median (range)
Age	62 (38~83)
Male / female	92 (73.6%) / 33 (26.4%)
Nonsmoker / ex-smoker / current smoker	38 (30.4%) / 27 (21.6%) / 60 (48.0%)
Smoking, pack per day	1.0 (0~3.0)
Smoking, years	26.0 (0~60.0)
Smoking, pack-years	25.0 (0~120.0)
Pathologic stage	
IA	45 (36%)
IB	80 (64%)
Histology	
Squamous cell carcinoma	59 (47.2%)
Adenocarcinoma	66 (52.8%)
Histologic grade of differentiation	
Well	23 (18.4%)
Moderately	78 (62.4%)
Poorly	18 (14.4%)
Not available	6 (4.8%)
Surgery	
Lobectomy	117 (93.6%)
Bilobectomy	5 (4.0%)
Pneumonectomy	3 (2.4%)
Tumor long diameter, cm	3.0 (0.9~10.0)
P53 expression, percent	10.0 (0~100)
Median follow-up duration, months	40 (6~52)
Disease relapse	29 (23.2%)
Local recurrence	22 (17.6%)
Distant metastasis	7 (5.6%)
Time to disease relapse, months	13 (1~40)
Death due to lung cancer	14 (11.2%)
Death due to any cause	20 (16.0%)

조직에서 확인 한 종양 크기의 중앙값은 3 cm이었다. 종양 조직에서 p53 면역 염색 양성 종양 세포 빈도의 중앙값은 10%였다. 환자의 추적 관찰 기간의 중앙값은 40개월이었으며, 종양이 재발한 경우는 23%였다. 재발까지 기간의 중앙값은 13개월이었으며, 수술 후 경과 관찰 중 폐암에 의한 사망은 11%, 모든 이유에 의한 사망은 16%였다.

2. 종양 조직 내 p53 과발현

종양 조직 내의 p53 면역조직화학 염색에 양성인 세포 빈도의 중앙값인 10%를 기준으로 그 이상인 경우에는 p53 과발현이 양성인 것으로 정의하였고, 그 미만인 경우에는 음성인 것으로 정의하였다. p53 발현의 양상을 각각의 임상 양상에 따라 단변량 분석을 시행하였다(Table 2). 단변량 분석에서 p53 과발현은 조직형, 해부학적 병기 및 흡연력과 관련이 있었다. 흡연과 관련이 있다고 알려진 편평세포암에서 p53 과발현의 빈도가 66% (39/59)로 선암의 38% (25/66)보다 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다($p=0.002$). 병리학적 병기가 IB인 경우 p53 과발현의 빈도가 59% (47/80)로 IA의 38% (17/45)보다 증가되어 있었다($p=0.024$). p53 과발현 된 경우와 그렇지 않은 경우에 하루 흡연량(pack per day)으로 평가된 흡연의 강도

에는 차이가 없었다($p=0.160$). 하지만, 흡연의 기간은 p53이 과발현 된 경우(27년)에 그렇지 않은 경우(20년)보다 통계적으로 유의하게 길었다($p=0.032$). 25갑년 이상의 흡연력도 p53이 과발현 된 경우(58%)에 그렇지 않은 경우(38%)보다 더 흔하게 관찰되었다($p=0.024$). 그러나, 나이, 성별 및 조직의 분화 정도와 p53 과발현은 관련이 없었다.

이상의 단변량 분석에서 종양 세포의 p53 과발현과 관련이 있는 것으로 평가된 인자인 조직형, 병기 및 25갑년 이상의 흡연력과 함께 연령 및 성별을 다변량 분석에 포함하였다. 다변량 분석에서 p53 과발현과 관련된 인자는 조직형뿐인 것으로 평가되었다. 선암과 비교한 편평세포암의 p53 과발현의 odds ratio는 3.2 (95% 신뢰구간, 1.5 ~ 6.7)인 것으로 평가되었다($p=0.002$).

3. 종양 조직 내 p53 발현과 생존의 관계

전체 125명의 환자군의 평균 DFS, DSS 및 OS 기간은 각각 43.3개월, 48.4개월 및 46.8개월이었다. 전체 환자군의 3년 DFS, DSS 및 OS의 비율은 각각 76.4%, 89.8% 및 85.3%였다.

전체 125명의 환자군에서 종양 조직의 p53이 과발현 된 경우($n=64$)와 그렇지 않은 경우($n=61$)에서 평균 DFS,

Table 2. Characteristics of patients and biologic features of tumor: comparison according to p53 status

	Aberrant expression of p53		p-value
	Negative (<10%) n=61	Positive (≥10%) n=64	
Age	61.8±9.0	61.7±9.2	0.912
Sex, male	41 (67.2%)	51 (79.7%)	0.114
Histology			0.002
Squamous cell carcinoma	20 (32.8%)	39 (60.9%)	
Adenocarcinoma	41 (67.2%)	25 (39.1%)	
Pathologic stage			0.024
IA	28 (45.9%)	17 (26.6%)	
IB	33 (54.1%)	47 (73.4%)	
Histologic grade of differentiation*			0.339
Well	14 (24.6%)	9 (14.5%)	
Moderately	34 (59.6%)	44 (71.0%)	
Poorly	9 (15.8%)	9 (14.5%)	
Non-smoker / smoker	23 (37.7%) / 38 (62.3%)	15 (23.4%) / 49 (76.6%)	0.083
Smoking intensity, PPD [†]	0.74±0.73	0.92±0.68	0.160
Smoking duration, years	19.9±18.4	27.0±18.2	0.032
Smoking ≥25 pack-years	23 (37.7%)	37 (57.8%)	0.024
Smoking, pack-years	23.6±26.0	32.9±27.3	0.053

Data are presented as mean±standard deviation or number (%).

*Six cases are missing due to unavailability for the histologic grade of differentiation, [†]pack per day.

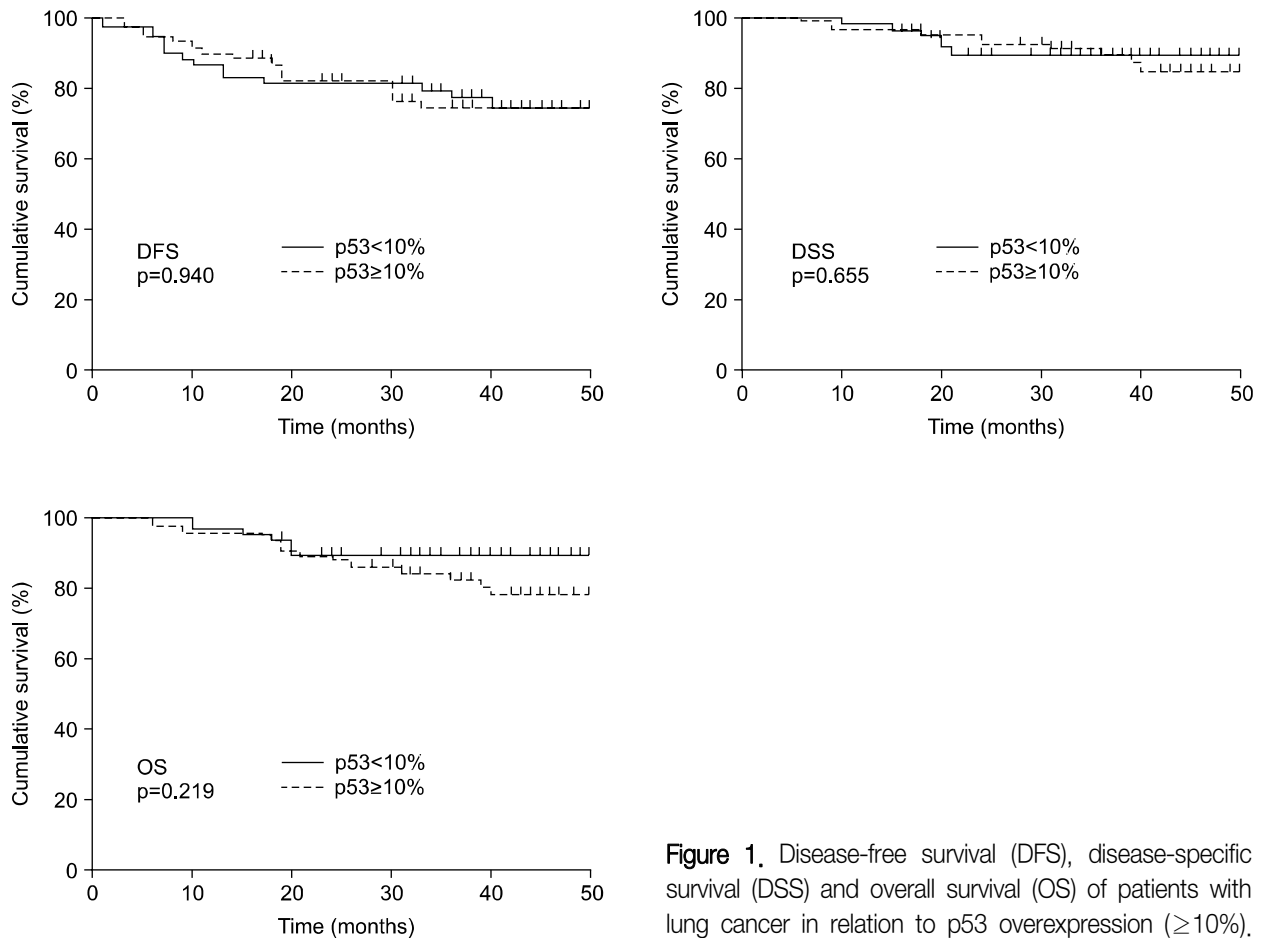


Figure 1. Disease-free survival (DFS), disease-specific survival (DSS) and overall survival (OS) of patients with lung cancer in relation to p53 overexpression ($\geq 10\%$).

DSS 및 OS 기간은 각각 42.6개월과 43.8개월, 48.4개월과 48.5개월, 그리고 45.8개월과 47.9개월로 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Figure 1). 59명의 편평세포암 환자에서 종양 조직의 p53이 과발현된 경우($n=39$)와 그렇지 않은 경우($n=20$)에서 평균 DFS, DSS 및 OS 기간은 각각 45.3개월과 42.5개월, 50.1개월과 48.2개월, 그리고 46.7개월과 48.2개월로 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한, 66명의 선암 환자에서 종양 조직의 p53이 과발현된 경우($n=25$)와 그렇지 않은 경우($n=41$)에서 평균 DFS, DSS 및 OS 기간은 각각 39.9개월과 42.7개월, 44.7개월과 47.7개월, 그리고 43.6개월과 46.8개월로 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

고 찰

폐암의 발생에 다수의 위험 인자가 관여함은 이미 잘 알려져 있다. 종양 억제 유전자인 p53 또는 Rb의 억제 또는 돌연변이 및 발암 유전자의 항진에 의해서 폐암이

발생하는 것으로 이해되고 있다. 이러한 여러 가지 폐암 발생 관련 인자 중에서 p53은 가장 많이 연구된 분야 중의 한 가지이다. p53의 주된 작용은 G1/S와 G2/M check point에서 세포 주기를 조절하고, 세포의 아포토시스를 유도하며 유전체를 안정화 시키는 것이다⁶. p53 단백질의 세포 내 수명은 특징적으로 매우 짧아서 정상 세포 내에서는 매우 낮은 정도로만 존재하는 것으로 알려져 있다. 하지만, 종양 세포는 wild-type뿐 아니라, mutant form의 p53을 축적하는 것으로 알려져 있다^{7,8}.

이전 연구 결과에 의하면 비소세포폐암에서 p53 과발현 및 돌연변이는 종양의 조직형^{10,11}, 종양의 조직 분화 정도⁹, 병기¹² 및 흡연력과 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{13,14}. 종양 조직 내 p53 과발현 또는 돌연변이는 흡연과 관련이 있는 편평세포암과 대세포암에서 선암보다 흔한 것으로 알려져 있다⁹⁻¹¹. 본 연구에서도 p53이 과발현($\geq 10\%$)된 경우가 편평세포암에서 66%, 선암에서 38%로 p53 과발현이 편평세포암에서 선암보다 더 흔하다는 이전의 연구 결과와 부합한다. 한편 이전 연구에서 p53 과

발현 또는 돌연변이는 진행된 병기와 관련이 있었으며^{9,12}, 본 연구에서도 p53 과발현은 IA 병기에서는 38%, IB 병기에서는 59%로 역시 진행된 병기와 관련이 있었다. 하지만, 남성에서 여성보다 p53 유전적 변이의 빈도가 흔하고, 조직 분화 정도와 p53 변이가 관련이 있음이 보고되었으나⁹, 본 연구에서는 그러한 결과를 확인할 수 없었다.

흡연과 p53의 변이에 관한 연구도 이미 여러 차례 보고된 바가 있다. 이전 연구에 의하면, 흡연량의 증가와 폐암 조직 내 p53 과발현 및 돌연변이가 관련이 있었다¹⁶⁻¹⁹. 하지만, 다른 연구에서는 흡연과 p53 과발현이 관련이 없음이 보고된 바도 있다^{12,20}. 또한, 흡연량 (pack-years) 및 흡연 기간과 p53 발현이 음의 상관 관계가 있음이 보고된 바도 있다¹³. 본 연구에서 흡연 기간과 25갑년 이상의 흡연력이 p53 과발현과 관련이 있었으며, 흡연력, 조직형, 병기 및 성별, 연령을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과 제 1기의 수술로 절제한 비소세포폐암에서 조직 내 p53 과발현은 단지 조직형과 관련이 있었다. 이전의 연구에서 폐암 조직에서 p53 과발현과 관련된 독립적 인자는 국내외에 보고된 바가 없다.

한편, 이전의 다양한 연구에서 조직 내 p53 과발현 또는 돌연변이와 생존과의 관계에 대해서 분석하였지만 서로 상이한 결과만을 보고하고 있다²¹. 이러한 p53과 예후와의 관계에 대한 상이한 결과의 일부는 이전 연구들에 포함된 다양한 병기의 환자와 p53 돌연변이 및 과발현에 대한 연구 방법의 차이에 의해서 일부분 설명될 수 있을 것이다. 제1기의 비소세포폐암을 대상으로 한 이전 연구에서도 면역조직화학 염색으로 평가된 p53 과발현은 짧은 생존과 관련된 좋지 않은 예후 인자라는 보고들과²²⁻²⁴, 예후와 관련이 없다는 보고가 엇갈리고 있다²⁵⁻²⁷. 본 연구에서는 면역조직화학 염색으로 평가한 p53 과발현과 예후와는 관련이 없었다. 한편, 이전의 메타 분석에 의하면 p53은 편평세포암에서는 예후 인자가 아니고, 선암에서만 예후 인자가 될 가능성을 제시하고 있다¹⁰. 하지만, 본 연구에서 편평세포암과 선암 환자만을 포함한 각각의 세부 군 분석(subgroup analysis)에서 모두 p53 과발현과 예후와는 관련이 없었다.

이상을 요약하면, 수술로 절제한 제1기 비소세포폐암 조직에서 면역조직화학 염색으로 평가한 p53 과발현은 조직형, 병기 및 흡연력과 관련이 있었고, 다변량 분석에서 조직형만이 p53 과발현과 관련된 독립적 인자였다. 하지만, p53 과발현과 환자의 생존과는 관련이 없었다.

요 약

연구배경: p53 유전자의 돌연변이가 모든 조직형의 폐암에서 가장 흔한 유전적 이상으로 알려져 있다. 이전의 연구에도 불구하고, 폐암 조직에서 p53 단백질의 과발현과 생존과의 관계에 대해서는 아직도 논란이 있다. 본 연구의 목적은 수술로 절제한 병리학적 병기 1기인 비소세포폐암 환자에서 p53 단백질 과발현과 관련된 임상적 특징을 평가하고, p53 단백질 과발현과 예후와의 관계를 평가하는 것이다.

방 법: 본 연구는 삼성서울병원에서 2003년 1월부터 2004년 6월까지 폐암으로 치료 받은 환자 중 병리학적 병기 제 1기의 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다. 폐암 환자의 중앙 조직을 이용하여 p53 단백질에 대한 면역조직화학 염색이 시행되었다. 성별, 연령, 흡연력, 조직형 및 병기 등의 임상적 특징들에 따른 p53 과발현 여부를 단변량 및 다변량 분석으로 평가하였다. 한편, p53의 과발현 여부에 따른 DFS, DSS 및 OS은 Kaplan-Meier 방법으로 평가하였고, 군간 비교는 log-rank test를 이용하였다.

결 과: 125명의 연구 대상 환자에서 p53 면역 염색 양성 중앙 세포 빈도의 중앙값은 10%였다. 편평세포암에서 p53 과발현($\geq 10\%$)의 빈도가 66%로 선암의 38%보다 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다($p=0.002$). 병리학적 병기가 IB인 경우 p53 과발현의 빈도가 59%로 IA의 38%보다 증가되어 있었다($p=0.024$). 흡연의 기간은 p53 이 과발현 된 경우(27년)에 그렇지 않은 경우(20년)보다 통계적으로 유의하게 길었다($p=0.032$). 25갑년 이상의 흡연력도 p53이 과발현 된 경우(58%)에 그렇지 않은 경우(38%)보다 더 흔하게 관찰되었다($p=0.024$). 다변량 분석에서 p53 과발현과 관련된 인자는 편평세포암의 조직형 뿐인 것으로 평가 되었다($p=0.002$). 한편, p53 과발현 여부에 따른 DFS, DSS 및 OS의 차이는 없었으며, 편평세포암과 선암의 세부 군 분석에서도 생존의 차이는 없었다.

결 론: 수술로 절제한 제 1기 비소세포폐암 조직에서 면역조직화학 염색으로 평가한 p53 과발현은 조직형, 병기 및 흡연력과 관련이 있었고, 다변량 분석에서 조직형만이 p53 과발현과 관련된 독립적 인자였다. 하지만, p53 과발현과 환자의 생존과는 관련이 없었다.

참 고 문 헌

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
2. Yokota J, Sugimura T. Multiple steps in carcinogenesis involving alterations of multiple tumor suppressor genes. *FASEB J* 1993;7:920-5.
3. Shiseki M, Kohno T, Adachi J, Okazaki T, Otsuka T, Mizoguchi H, et al. Comparative allelotype of early and advanced stage non-small cell lung carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;17:71-7.
4. Kishimoto Y, Murakami Y, Shiraishi M, Hayashi K, Sekiya T. Aberrations of the p53 tumor suppressor gene in human non-small cell carcinomas of the lung. *Cancer Res* 1992;52:4799-804.
5. Sun Y. p53 and its downstream proteins as molecular targets of cancer. *Mol Carcinog* 2006;45:409-15.
6. Ferreira CG, Tolis C, Giaccone G. p53 and chemosensitivity. *Ann Oncol* 1999;10:1011-21.
7. Tammemagi MC, McLaughlin JR, Mullen JB, Bull SB, Johnston MR, Tsao MS, et al. A study of smoking, p53 tumor suppressor gene alterations and non-small cell lung cancer. *Ann Epidemiol* 2000;10:176-85.
8. Hall PA, Lane DP. p53 in tumour pathology: can we trust immunohistochemistry?—Revisited! *J Pathol* 1994;172:1-4.
9. Tammemagi MC, McLaughlin JR, Bull SB. Meta-analyses of p53 tumor suppressor gene alterations and clinicopathological features in resected lung cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:625-34.
10. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000;6:4055-63.
11. Tanaka F, Takata T, Yamada T, Yanagihara K, Otake Y, Miyahara R, et al. Apoptotic tumor-cell death in response to cell proliferation is influenced by p53 status in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:27-32.
12. Lung ML, Wong MP, Skaanild MT, Fok CL, Lam WK, Yew WW. p53 mutations in non-small cell lung carcinomas in Hong Kong. *Chest* 1996;109:718-26.
13. Haque AK, Au W, Cajas-Salazar N, Khan S, Ginzel AW, Jones DV, et al. CYP2E1 polymorphism, cigarette smoking, p53 expression, and survival in non-small cell lung cancer: a long term follow-up study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12:315-22.
14. Esposito V, Baldi A, De Luca A, Micheli P, Mazzarella G, Baldi F, et al. Prognostic value of p53 in non-small cell lung cancer: relationship with proliferating cell nuclear antigen and cigarette smoking. *Hum Pathol* 1997;28:233-7.
15. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
16. Westra WH, Offerhaus GJ, Goodman SN, Slebos RJ, Polak M, Baas IO, et al. Overexpression of the p53 tumor suppressor gene product in primary lung adenocarcinomas is associated with cigarette smoking. *Am J Surg Pathol* 1993;17:213-20.
17. Gosney JR, Butt SA, Gosney MA, Field JK. Exposure to cigarette smoke and expression of the protein encoded by the p53 gene in bronchial carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:243-7.
18. Dosaka-Akita H, Shindoh M, Fujino M, Kinoshita I, Akie K, Katoh M, et al. Abnormal p53 expression in human lung cancer is associated with histologic subtypes and patient smoking history. *Am J Clin Pathol* 1994;102:660-4.
19. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, Kelm O, Hung RJ, Tanriere P, et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 2005;65:5076-83.
20. Martin B, Verdebout JM, Mascaux C, Paesmans M, Rouas G, Verhest A, et al. Expression of p53 in preneoplastic and early neoplastic bronchial lesions. *Oncol Rep* 2002;9:223-9.
21. Singhal S, Vachani A, Antin-Ozerkis D, Kaiser LR, Albelda SM. Prognostic implications of cell cycle, apoptosis, and angiogenesis biomarkers in non-small cell lung cancer: a review. *Clin Cancer Res* 2005;11:3974-86.
22. D'Amico TA, Massey M, Herndon JE 2nd, Moore MB, Harpole DH Jr. A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients with the use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:736-43.
23. Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Wolfe WG, Iglehart JD, Marks JR. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression. *Cancer Res* 1995;55:51-6.
24. Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, Herndon JE 2nd, Shieh DB, Richards W, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol* 1998;16:2468-77.

25. Pastorino U, Andreola S, Tagliabue E, Pezzella F, Incarbone M, Sozzi G, et al. Immunocytochemical markers in stage I lung cancer: relevance to prognosis. *J Clin Oncol* 1997;15:2858-65.
 26. Haga Y, Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Shimamura F, Iizasa T, et al. Ki-67 expression and prognosis for smokers with resected stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1727-32.
 27. Han H, Landreneau RJ, Santucci TS, Tung MY, Macherey RS, Shackney SE, et al. Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu, and bcl-2 in stage I non-small-cell lung cancer. *Hum Pathol* 2002;33:105-10.
-