

미만성대세포림프종에서 p16 발현과 예후인자의 상관관계

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 병리과

김동훈 · 손진희 · 김민경 · 이경분 · 강성희 · 채승완

The Expression of p16 in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Its Prognostic Implications

Dong Hoon Kim, M.D., Jin Hee Sohn, M.D., Min Kyung Kim, M.D., Kyoung Bun Lee, M.D.,
Sung Hee Kang, M.D. and Seoung Wan Chae, M.D.

Department of Pathology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The molecular mechanisms that are responsible for the initiation and progression of diffuse large B-cell lymphoma are largely unknown. p16 is an inhibitor of cyclin-dependent kinase and its inactivation by methylation has been reported as a major tumorigenic mechanism in malignant tumors. The aim of this study was to analyze the correlation between the clinical data and the p16 protein expression in diffuse large B-cell lymphomas.

Methods: Tumor samples were obtained from 62 patients who were suffering with diffuse large B-cell lymphoma. To investigate the role of p16 in the pathogenesis and progression of diffuse large B-cell lymphoma, 62 cases of diffuse large B-cell lymphoma were examined for their expression of p16 via performing immunohistochemistry. The correlation of the p16 expression with the various clinico-pathologic findings was also analyzed.

Results: p16 was expressed in all the cases of reactive lymphoid hyperplasia (100%) and in 40 cases (64.5%) out of the 62 cases of diffuse large B-cell lymphoma that we studied. The expression rate of p16 was 31.8% in the high risk group and 82.5% in the low risk group of diffuse large B-cell lymphoma. The expression rate of p16 in the fatal cases was 12.5%. For our results, the loss of a p16 expression in diffuse large B-cell lymphoma was noted, and especially in the high risk group ($P=0.04$).

Conclusion: The loss of p16 appeared to be involved in the genesis or progression of diffuse large B-cell lymphoma. In addition, the loss of the p16 expression may play important roles for patients' progression into the high risk group and it may cause more mortality for those patients with diffuse large B-cell lymphoma. Deranged expressions and loss of the p16 expression may play an important role in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. (*Korean J Hematol 2007;42:129-135.*)

Key Words: Malignant lymphoma, Diffuse large B-cell lymphoma, p16

접수 : 2007년 1월 17일, 수정 : 2007년 5월 3일

승인 : 2007년 5월 16일

교신저자 : 채승완, 서울시 종로구 평동 108번지

① 100-746, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 병리과

Tel: 02-2001-2394, Fax: 02-2001-2398

E-mail: idavidkim@yahoo.co.kr

Correspondence to : Seoung Wan Chae, M.D.

Department of Pathology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University College of Medicine

108, Pyeong-dong, Jongno-gu, Seoul 100-746, Korea

Tel: +82-2-2001-2394, Fax: +82-2-2001-2398

E-mail: idavidkim@yahoo.co.kr

서론

미만성대세포B림프종은 비호즈킨림프종에서 가장 흔한 유형으로, 세계적으로는 전체 비호즈킨 림프종의 30~40% 정도를 차지한다고 알려져 있다. 우리나라는 43.2%로, 서구에 비해 빈도가 다소 높은 편이다.¹⁾ 미만성대세포B림프종은 B 림프구 기원의 대세포로 구성된 림프종으로 정의할 수 있지만 조직형태학적 소견이나 임상 양상, 그리고 예후에 있어서 다양한 스펙트럼의 림프종을 포함하고 있다. 과거에 이들 종양을 조직형태학적인 방법으로 분류하려 시도하였으나, 재현성이 부족하여 Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) 분류에서는 이들을 포괄적으로 미만성대세포B림프종으로 분류하였다.²⁾ 현재 WHO 분류에서도 이와 동일한 개념으로 정의되고 있다.

미만성대세포B림프종 환자들은 적절한 화학요법에 의해 예후가 다소 개선되었으나 아직도 약 50% 정도는 화학요법에 반응하지 않아 예후가 불량하다. 환자의 치료에 대한 반응 및 예후를 예측하기 위한 임상적인 방법으로는 International Prognostic Index (IPI)가 있다.³⁾

세포주기의 G1-S와 G2-M 이행에 있어 cyclins, cyclin 의존성 키나제(cyclin dependent kinases, CDK), CDK 억제제들은 서로 밀접하게 연관되어 있으며 이들의 상호 작용하에 세포주기의 조절이 이루어진다. 세포주기 조절인자의 이상이 악성종양의 발생 및 진행에 있어 중요한 역할을 하고 있음이 여러 종양에서 연구된 바 있다. CDK 억제제는 특정한 CDK나 CDK-cyclin 복합체와 결합하여 G1-S기로의 이행을 억제한다. CDK 억제제는 아미노산 배열에 따라 INK4 과와 CIP/KIP 과로 구분되는데 이 중 INK4 과에 속하는 것으로 p15^{INK4B}, p16^{INK4A}, p18^{INK4C}, p19^{INK4D}이 있으며 G1기에 작용하는 많은 CDK복합체에 다소 비특이적으로 결합한다.

세포주기는 p16과 같은 cyclin dependent kinase 억제인자(CDK inhibitor, CDKI)에 의해 조절되는데, p16은 선택적으로 CDK4와 cyclin D1 복합체의 활성도를 억제한다. p16의 전사는 E2F에 의해서도 활성화되기도 한다. 즉 pRb의 인산화로 유리된 E2F가 p16 유전자의 전사를 활성화하여 세포주기를 억제함으로써 이들은 세포주기 억제인자의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. p16은 9p21 부위에 존재하며 CDK 4/6과 결합하여 CDK에 의한 pRb 단백질의 기능을 보호하는 역할을 한다.⁴⁾

본 연구는 CDK 억제인자인 p16이 미만성대세포B림

프종의 발생 및 진행 과정에서 어떠한 역할을 하며, 또한 미만성대세포B림프종의 임상 및 병리학적 예후인자들과 어떠한 상관관계가 있는지 관찰하기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

림프절 절제나 생검으로 미만성대세포B림프종으로 진단 받은 환자 62예를 연구 대상으로 하였다. 외과적 절제나 생검 후에 10% 포르말린으로 고정하고 파라핀에 포매된 조직 중에서, 보존상태가 양호한 증례들을 대상으로 하였다. 양성대조군으로는 반응성 증식을 보이는 림프절을 사용하였다. 음성대조군은 p16이 표현되지 않는 것으로 알려진 조직이 있으면 그 조직을 사용하였다. 증례는 남성 30명, 여성 32명에서 발생한 것이었고, 연령 분포는 33~94세(평균 58.5±13.4세, 중앙값 59세)였다.

2. 연구 방법

1) 병리조직학적 검사: 먼저 병리과에 보관된 미만성대세포B림프종으로 진단 받고 절제된 환자들의 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin) 염색된 유리 슬라이드를 재검토하였다.

2) 면역조직화학염색: 각 증례의 대표적인 절편을 선택하여 4μm 두께로 박절한 후 탈파라핀한 조직 절편을 증류수에서 5분간 흡수하였다. 구연산 완충액(pH 6.0)에 담가 autoclave 안에서 121°C에서 15분간 작동시켰다. 증류수에 10분간 방치한 후 3% H₂O₂에 30분간 담근 다음 Tris 완충액(pH 7.6)에 10분간 중화시켰다. 그런 다음 차단혈청(blocking serum)에 10분간 작용시켜 비특이성 단백질의 반응을 차단하였다. 일차 항체로 조직에 p16 (Neomarkers, Fremont, CA, USA)을 1:100으로 희석하여 조직 위에 떨어뜨린 후 70분간 실온에서 반응시켰다. Tris 완충액(pH 7.6)에 10분간 방치하여 중화시킨 후 이차 항체(biotinylated anti-mouse immunoglobulin antibody, Dako, San Francisco, CA, USA)를 떨어뜨리고 실온에서 12분간 반응시켰다. 다시 Tris 완충액에서 10분간 중화한 후 Streptavidine-biotin-peroxidase complex technique [UltraTek HRP (Anti-Polyvalent), ScyTek, Logan, Utah, USA]을 이용, 30분간 작용시켰다. 그런 후 Tris 완충액에 10분간 방치하고, AEC (3-amino-9-ethyl carbazole, Dako)로 발색시켰다. 현미경으로 관찰하여 발색이 되는 즉시 증류수

에 넣어 5~10번 정도 수세하였다. 헤마톡실린으로 염색한 후 탈수하고 permount로 봉입하였다.

3) International prognostic index (IPI): 각 IPI는 환자의 나이, 혈청 LDH 값, performance status, 임상 병기 그리고 림프절 외 장기 침범 여부에 근거하여 산출하였다.³⁾ 본 연구에서는 IPI에 따른 low/low-intermediate risk group을 저위험군으로, high-intermediate/high risk group을 고위험군으로 나누어 분석하였다. 연구 대상의 임상정보는 보관되어 있는 의무기록을 통해 수집하였다.

3. 판정 및 통계학적 분석

1) 단백질 발현의 판정: p16은 기존의 연구들처럼 10% 이상의 암종 세포에서 핵에 염색된 경우를 발현된 것으로 판정하였으며, 10% 미만의 경우 음성으로 판독하였다.^{5,6)}

2) 통계학적 분석: 통계 처리는 Windows용 SPSS version 8.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) 프로그램을 이용하여 각 지표에 따라 Chi-square test와 one-way ANOVA를 시행하였다. 그 결과 *P* value가 0.05보다 작은 것들 의의 있는 것으로 분류하였다.

Kaplan-Meier survival curves를 시행하여 p16의 발현 정도와 미만성대세포B림프종 환자의 생존 기간 사이의 상관관계를 보았고, Log-Rank test를 사용하여 통계적 유의성을 분석하였다.

결 과

1. 증례 분석(Table 1, 2)

총 62예의 추적관찰기간은 5개월에서 140개월이었고, 생존 기간의 중앙값은 76개월이었다. 국제예후지표를 기준으로 저위험군은 40예(64.5%), 고위험군은 22예(35.5%)였다. 화학요법에 대한 치료 정도에 따라 완전 관해(26예), 부분적 관해(16예), 안정된 질환군(12예), 진행성 질환군(8예)으로 구분하였다. Ann Arbor 병기로는 5예에서 1병기, 11예는 2병기, 12예는 3병기, 26예는 4병기였으며, 8예에서는 데이터 소실로 인해 병기 구분이 불가하였다(Table 1). 혈청 LDH 증가는 고위험군에서 68.2%, 저위험군에서 47.5%였다. 임상병기 III/IV 증례의 비율은 고위험군에서는 77.3%, 저위험군에서는 45.0%였다(Table 2). 환자 중 이식 수술을 받았거나 후천성 면역결핍증에 감염된 예는 없었고, 모두 CHOP 화학요법을 4~8회(중앙값 6회) 받았다. 고위험군 중 15예에서 방사선 요법을 병행하였다.

Table 1. Clinical data of 62 cases with diffuse large B-cell lymphoma

Sex	Male	30
	Female	32
Age (yr)		33~94 (median, 59)
Clinical follow-up duration (months)		5~140 (median, 76)
Response to chemotherapy		
	Complete remission	26 (41.9%)
	Partial remission	16 (25.8%)
	Stable disease	12 (19.4%)
	Progressive disease	8 (12.9%)
Ann Arbor stage	I	5 (8.1%)
	II	11 (17.7%)
	III	12 (19.4%)
	IV	26 (41.9%)
	Undetermined	8 (12.9%)

Table 2. Patient characteristics of high and low risk groups according to the International Prognostic Index

	High-risk group (22 patients)	Low-risk group (40 patients)
Age (yr)	44~94	33~85
Median	66	50
>60 years	13/22 (59.1%)	17/40 (42.5%)
LDH increase	15/22 (68.2%)	19/40 (47.5%)
Bone marrow involvement	9/22 (40.9%)	0/40 (0%)
Stage III/IV	17/22 (77.3%)	18/40 (45.0%)

침범장기는 림프절이 15예로 가장 많았고, 위 14예, 소장 10예, 편도선 7예, 골 및 연부조직 4예, 구강 3예, 비강 및 부비동 2예, 비장 2예, 대장 1예, 심장 1예, 침샘 1예, 고환 1예, 유방 1예 순이었다. 림프절 중에는 경부 림프절이 7예로 가장 많았고, 하악 림프절 3예, 서혜부 림프절 3예, 복부 2예였다.

2. 면역조직화학염색

1) p16 단백질 발현 양상: p16 단백질 발현은 반응성 증식을 보이는 림프구에서는 모두 양성으로 반응을 보이는 반면에, 미만성대세포B림프종 환자의 총 62예 중 40예(64.5%)에서만 양성으로 p16 단백질 발현의 소실이 있음을 알 수 있었다. 고위험군에서는 31.8% (7/22), 저위험군에서는 82.5% (33/40)로 고위험군에서 p16 단백질 발

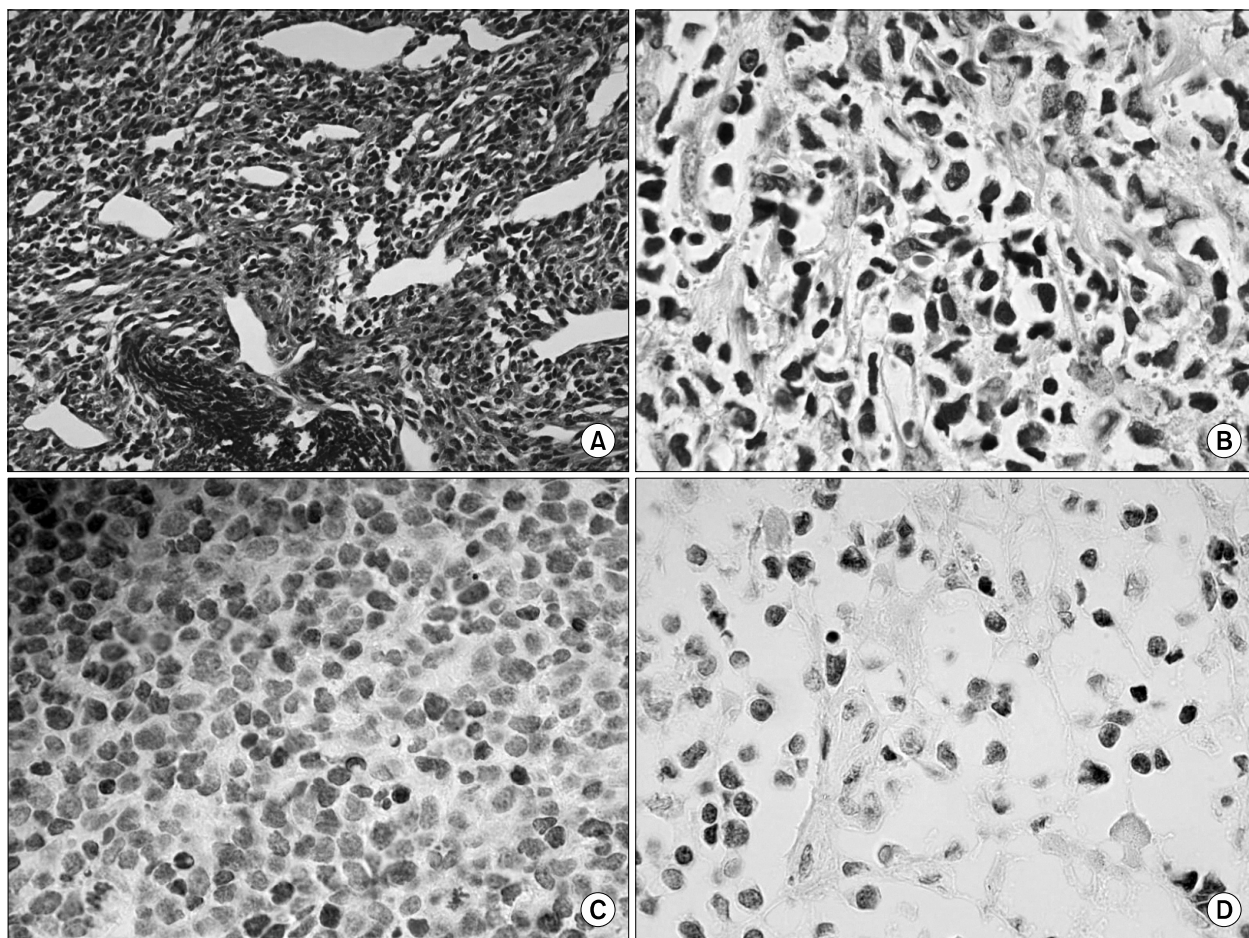


Fig. 1. (A, B) The microscopic morphology of diffuse large B-cell lymphoma. The tumor is composed of medium-sized to large lymphoid cells with oval to round, vesicular nuclei with fine chromatin and membrane bound nucleoli (H&E stain, A: $\times 200$, B: $\times 400$). (C, D) Immunostaining for p16 in low-risk group (C) and in the case of high-risk group (D) of diffuse large B-cell lymphoma. p16 is strongly expressed in the nuclei of low-risk group (C), whereas high-risk group diffuse large B-cell lymphoma cells are weakly expressed in the nuclei (D).

현이 유의하게 감소하였다($P=0.04$)(Fig. 1).

사망한 8예에서 p16 단백 발현율은 12.5% (1/8)였다.

2) 생존 기간과 연관성 분석: 총 62예에 대한 생존 기간 연관성 분석에서 Kaplan-Meier 방법으로 미만성 대세포B림프종 환자의 누적 생존율은 1년 후에는 약 92%, 3년 후에는 76%, 5년 후에는 63%였다. 사망한 8예 모두 고위험군이었으며, 생존기간의 범위는 3개월에서 65개월로 중앙값 17개월이었다. p16이 발현되었을 경우 정중 생존은 72개월이었고, p16이 발현되지 않았을 경우에는 54개월이었으며, Log-Rank 방법(Mantel-Cox)으로 검사 시 $P=0.88$, 일반화된 Wilcoxon 방법(Breslow 검사)에서 $P=0.81$, Tarone-Ware 검사에서 $P=0.83$ 이었다(Fig. 2).

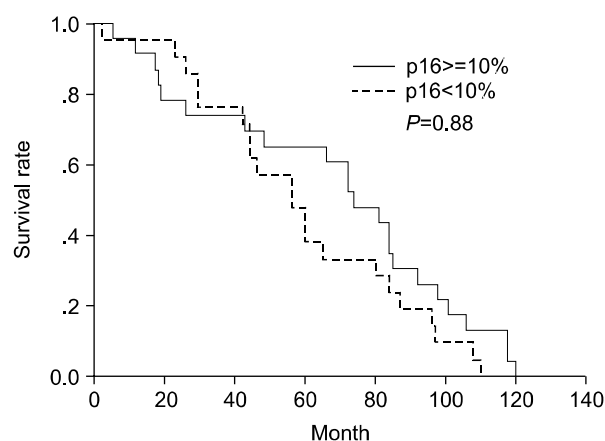


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve stratified according to the extent of p16. When the expression of p16 is stratified as 10% or more ($n=40$) and below 10% ($n=22$), the survival curve of p16 shows no significance.

고 찰

미만성대세포B림프종은 우리나라에서도 가장 흔한 림프종이며, 이질적인 성상의 림프종을 포함하고 있어서 각 증례에 따라 다양한 예후를 보인다.^{1,7,8)} 임상적인 예후예측지수로 국제예후지수(IPI)를 이용하고 있지만 각각의 증례에 따른 예후의 차이를 나타내기에는 부족한 면이 있다.⁹⁾

종양억제인자로 알려진 CDKI들 중에서 INK4는 cyclin D1/p16/pRb 복합체에 작용한다. 최근의 여러 암종에 대한 INK4군 연구들에 의하면, p16 단백질의 경우 유방, 뇌, 대장암 등의 진행에서 정상 조직에 비하여 암 조직에서 대부분 발현이 감소되었으며, 또 종양의 악성도와 예후에 대한 중요한 인자로 알려지고 있다.¹⁰⁻¹²⁾ p16유전자는 유전자 돌연변이나 결손, 혹은 DNA의 과메틸화에 의한 이상이 보고되었다.^{13,14)}

본 연구와 같은 미만성대세포B림프종 환자의 p16단백발현에 대한 임상적 연구는 그리 많지 않다. 기존 연구에서 Paik 등¹⁵⁾은 214예의 미만성대세포B림프종 환자의 연구에서 p16단백의 소실이 있었다. 또한 이들 연구에서 p16 소실이 있는 경우 환자의 예후가 더 나쁜데 이러한 결과는 본 연구와 일치된다. Villuendas 등¹⁴⁾은 112예의 비호지킨악성림프종 연구에서 림프종 발생과 p16단백의 소실과 연관이 있다고 보고했다. 본 연구에서 p16이 반응성 증식을 보인 림프절에서 모두 발현되었고, 미만성대세포B림프종 환자의 림프암종 세포에서는 64.5%에서 발현되어, 미만성대세포B림프종 환자의 림프암종 세포에서 p16의 발현소실이 있었다. 이는 세포주기 중 G1단계에서 S단계로의 이행하는 과정에서 p16이 cdk4를 불활성화시키기 때문으로 생각되며, p16/INK4A 염색체의 5'-CpG islands의 과메틸화에 의한 동형접합자의 소실 등 유전자변이에 의한 결과이다. 즉 p16 발현 소실에 따른 세포증식을 미만성대세포B림프종의 병인으로 추정해 볼 수 있다. p16 유전자의 불활성화는 점 돌연변이에 의한 p53의 불활성화와는 그 기전이 달라 동형접합성 결손이 주된 기전이지만 그 외에 촉진자 부위의 CpG islands에 메틸화로 인하여 전사가 억제되는 것이 다른 하나의 기전이다. 촉진자 부위의 CpG islands의 메틸화는 일반적으로 그 유전자의 결손과 돌연변이와 같은 효과를 낼 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 이와 같은 결과는 세포주기 조절 억제자인 p16이 종양 증식을 억제하는 기능이 있으며, 악성 세포로 진행되는 과정에서 단백질이 소실됨

을 추정할 수 있다.

본 연구에서는 p16 단백질이 저위험군보다 고위험군에서 통계학적으로 유의한 발현 소실이 있었는데, 이는 Zhang 등,⁶⁾ Villuendas 등¹⁴⁾ 및 Shiozawa 등¹⁶⁾의 연구에서도 같은 결과를 보였다. Zhang 등⁶⁾은 45예의 비호지킨림프종 연구에서 고위험군(7.1%)인 경우 저위험군(66.7%)인 림프종보다 훨씬 더 p16단백 발현이 소실되었다. Villuendas 등¹⁴⁾은 비호지킨림프종 연구에서 저등급보다 고등급의 림프종으로 이행과정 중 p16 단백질이 더 소실되었다. 이는 림프종 중 고등급으로의 이행과정에서 더욱 더 p16염색체의 변형이 있음을 추정해 볼 수 있다.

세포증식에 있어서 세포주기 조절인자들은 각기 독립적으로 작용하는 것이 아니라 각 조절인자들 간에 상호 조절적으로 작용하므로 이들 발현의 상관관계를 살펴보는 것이 종양 발생 과정을 이해하는 데 도움이 된다. 여러 연구자로부터 보고된 p16 유전자의 이상은 미만성대세포B림프종에서 약 30~60%의 결손을 나타내며,^{13,15-18)} 이와 더불어 반접합체 결손이나 9p 이형접합성 소실은 악성 림프종에서 20%의 빈도가 보고되고 있다.¹⁴⁾ p16 유전자의 동형접합성 결손이 동반된 미만성대세포B림프종은 동형접합성 결손이 없는 경우보다 MIB-1 증식지수가 높아 p16 유전자의 결손이 미만성대세포B림프종에서 더욱 더 활발한 종양 세포 증식과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각되며, 급속하게 성장하는 종양의 생물학적인 양상과 임상적으로 나쁜 예후를 보이는 경우와 상관관계가 있을 것으로 추정할 수 있다.¹⁸⁾

여러 연구자에 의하면 p16 단백질은 휴지기의 세포에서는 많이 발현되나 세포주기로 들어간 세포에서는 적게 발현된다.^{10,13,17,18)} 즉 비정상적인 세포주기조절과 p16 단백질 발현소실에 의한 정상 세포성장 조절소실이 악성 미만성대세포B림프종의 발생 및 진행에 영향을 미칠 가능성이 있었다.

대장, 유방, 간, 난소, 방광, 간엽 조직, 중추 신경계, 폐, 그리고 조혈 기관에서 기원하는 악성 종양에서 p16 유전자의 변이나 결손이 구체적으로 규명되었다.^{5,6,11,12,19-24)} p16의 발현 소실은 위암, 대장암, 폐암, 전립선암 등에서 종양의 진행뿐 아니라 좋지 않은 예후와 관련이 있다고 보고되고 있으며,^{10,11,19-22)} 세포 간 접착력을 떨어뜨려 전이를 촉진한다는 보고도 있다.²⁵⁾ 인체 종양에서의 p16 유전자가 돌연변이를 일으키거나 소실되는 경우는 거의 없으나, p16 단백질 발현이 저하되면 종양의 진행이나 나쁜 예후와 연관이 있다.^{6,7,14,19-22)} 그러나 자

궁경부와 폐의 소세포암종, 그리고 유방암 일부에서는 종양의 진행에도 불구하고 p16이 많이 발현된다고 보고되어 있다.^{12,23,24)}

종양 억제 유전자인 p16 유전자는 발암 과정에서 매우 다양한 역할을 한다.^{5,13,17)} 그리고 p16 유전자 변이 및 결손은 어느 특정 암에서 일어나는 것이 아니라 인체의 거의 모든 암에서 나타나는 흔한 유전자 변이의 한 형태로 인정되고 있다.^{10,11,13,16-23)}

본 연구에서 Kaplan-Meier survival curves를 시행한 p16의 발현 정도와 미만성대세포B림프종 환자의 생존 기간 사이의 상관관계에서 통계학적으로는 유의성이 없었는데, 이는 환자 추적기간이 일정하지 못해 이와 연관이 있을 것으로 생각된다. 여기에 대해서는 추후 더 연구가 필요하다고 생각된다.

p16 단백질 세포주기 중 G1 후반기에 작용하여 세포 분열을 억제하여 세포분열 과정에서 부정적 조절자로 작용해야 종양세포의 성장을 억제할 수 있는데, p16의 감소로 인하여 결과적으로 미만성대세포B림프종의 발생을 촉진한다. 본 연구에서는 p16이 미만성대세포B림프종과, 특히 고위험군에서 발현소실을 보였으며, 이는 미만성대세포B림프종의 병인으로서 DNA 손상 에 의한 p16 유전자 소실을 추정해 볼 수 있다.

결론적으로 본 연구에서 p16은 반응성 증식을 보이는 림프절에서는 모두 발현된 반면에, 미만성대세포B림프종에서는 64.5%만 발현되었다. 이는 미만성대세포B림프종에서 p16단백의 발현 소실을 의미하며, 이들 중에서 특히 고위험군에서 더욱 더 발현 소실을 보였다. 이로써 미만성대세포B림프종에서 p16 유전자의 변이나 결손이 있음을 추정해 볼 수 있다. 이들 인자들이 예후 인자로서의 중요성을 가지려면 더 많은 분자 생물학적 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

배경: 미만성대세포B림프종의 발생 및 진행에 연관된 분자학적 기전은 잘 알려져 있지 않다. p16은 사이클린 의존성 카이네이즈 억제제이며, 메틸화에 의한 불활성이 악성종양의 주요 발암기전임이 보고되었다. 이 연구의 목적은 미만성대세포B림프종의 임상정보와 p16 단백질발현 사이의 연관성을 분석하였다.

방법: 미만성대세포B림프종 환자 62명에게서 종양 조직을 얻었다. 미만성대세포B림프종의 발암기전과 진행에 있어 p16의 역할을 연구하기 위해, 면역조직화학염색법을 통해 62예의 미만성대세포B림프종에서의

p16단백발현을 관찰하였다. p16단백발현과 다양한 임상 및 병리학적 예후인자들과의 상관관계를 분석하였다.

결과: p16단백발현은 반응성 증식을 보이는 림프구에서는 모두 양성(100%)인 반면에, 미만성대세포B림프종 환자의 총 62예 중 40예(64.5%)에서만 양성이었다. p16 단백질 발현율은 미만성대세포B림프종의 고위험군에서는 31.8%였고, 저위험군에서는 82.5%였다. 사망한 예에서 p16 단백질 발현율은 12.5%였다. 본 연구 결과에서 미만성대세포B림프종에서 p16 단백질 발현이 감소하였고, 특히 고위험군에서 유의하게 감소하였다 ($P=0.04$).

결론: 미만성대세포B림프종의 발생 또는 진행에 p16의 결손이 있음을 추정해 볼 수 있다. 또한 p16의 결손이 미만성대세포B림프종 환자에서 고위험군으로의 진행과 사망률 증가에 중요역할을 하는 것을 추정해 볼 수 있다. p16단백의 발현이상 및 소실이 미만성대세포B림프종 발암과정에 중요역할을 하는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Ko YH, Kim CW, Park CS, et al. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. Revised European-American lymphoma. Cancer 1998;83:806-12.
- 2) Ioachim HL. The revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A belated commentary. Cancer 1996;78:4-9.
- 3) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. N Engl J Med 1993;329:987-94.
- 4) Peter M, Herskowitz I. Joining the complex: cyclin-dependent kinase inhibitory proteins and the cell cycle. Cell 1994;79:181-4.
- 5) Ralhan R, Mathew R, Arora S, Bahl R, Shukla NK, Mathur M. Frequent alterations in the expression of tumor suppressor genes p16INK4A and pRb in esophageal squamous cell carcinoma in the Indian population. J Cancer Res Clin Oncol 2000;126:655-60.
- 6) Zhang S, Li F, Shi Y, et al. The relationship of non-Hodgkin's lymphoma with P16 protein expression. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao 1996;27:254-7.
- 7) Itami M, Takenouchi T, Tamaru J, Harigaya K, Mikata A. Expression of functional molecules in

- non-Hodgkin's lymphoma. Correlation with bone marrow involvement and serum LDH value. *Acta Pathol Jpn* 1991;41:277-85.
- 8) Oshima K, Suzumiya J, Sato K, Kanda M, Haraoka S, Kikuchi M. B-cell lymphoma of 708 cases in Japan: incidence rates and clinical prognosis according to the REAL classification. *Cancer Lett* 1999;135:73-81.
- 9) Cortelazzo S, Rossi A, Oldani E, et al. The modified International Prognostic Index can predict the outcome of localized primary intestinal lymphoma of both extranodal marginal zone B-cell and diffuse large B-cell histologies. *Br J Haematol* 2002;118:218-28.
- 10) Herman JG, Merlo A, Mao L, et al. Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. *Cancer Res* 1995;55:4525-30.
- 11) Dai CY, Furth EE, Mick R, et al. p16(INK4a) expression begins early in human colon neoplasia and correlates inversely with markers of cell proliferation. *Gastroenterology* 2000;119:929-42.
- 12) Milde-Langosch K, Bamberger AM, Rieck G, Kelp B, Löning T. Overexpression of the p16 cell cycle inhibitor in breast cancer is associated with a more malignant phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:61-70.
- 13) Baur AS, Shaw P, Burri N, Delacrétaiz F, Bosman FT, Chaubert P. Frequent methylation silencing of p15(INK4b) (MTS2) and p16(INK4a) (MTS1) in B-cell and T-cell lymphomas. *Blood* 1999;94:1773-81.
- 14) Villuendas R, Sánchez-Beato M, Martínez JC, et al. Loss of p16/INK4A protein expression in non-Hodgkin's lymphomas is a frequent finding associated with tumor progression. *Am J Pathol* 1998;153:887-97.
- 15) Paik JH, Jeon YK, Park SS, et al. Expression and prognostic implications of cell cycle regulatory molecules, p16, p21, p27, p14 and p53 in germinal centre and non-germinal centre B-like diffuse large B-cell lymphomas. *Histopathology* 2005;47:281-91.
- 16) Shiozawa E, Takimoto M, Makino R, et al. Hypermethylation of CpG islands in p16 as a prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma in a high-risk group. *Leuk Res* 2006;30:859-67.
- 17) Neumeister P, Hoeffler G, Beham-Schmid C, et al. Deletion analysis of the p16 tumor suppressor gene in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Gastroenterology* 1997;112:1871-5.
- 18) Møller MB, Kania PW, Ino T, et al. Frequent disruption of the RB1 pathway in diffuse large B cell lymphoma: prognostic significance of E2F-1 and p16INK4A. *Leukemia* 2000;14:898-904.
- 19) Rocco A, Schandl L, Nardone G, et al. Loss of expression of tumor suppressor p16(INK4) protein in human primary gastric cancer is related to the grade of differentiation. *Dig Dis* 2002;20:102-5.
- 20) Kondo K, Takahashi Y, Hirose Y, et al. The reduced expression and aberrant methylation of p16(INK4a) in chromate workers with lung cancer. *Lung Cancer* 2006;53:295-302.
- 21) Chakravarti A, Heydon K, Wu CL, et al. Loss of p16 expression is of prognostic significance in locally advanced prostate cancer: an analysis from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 86-10. *J Clin Oncol* 2003;21:3328-34.
- 22) Kim BN, Yamamoto H, Ikeda K, et al. Methylation and expression of p16INK4 tumor suppressor gene in primary colorectal cancer tissues. *Int J Oncol* 2005;26:1217-26.
- 23) Masumoto N, Fujii T, Ishikawa M, et al. P16 overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Hum Pathol* 2003;34:778-83.
- 24) Yuan J, Knorr J, Altmannsberger M, et al. Expression of p16 and lack of pRB in primary small cell lung cancer. *J Pathol* 1999;189:358-62.
- 25) Yamazaki T, Tomita S, Ichikawa K, et al. P16-immunostaining pattern as a predictive marker of lymph node metastasis and recurrence in early uterine cervical cancer. *Pathobiology* 2006;73:176-82.