

식도 편평세포암 환자에서 Cyclin B1, p53의 발현과 예후

김치학* · 조봉균* · 조성래* · 전봉권**

Prognostic Significance of Cyclin B1 and p53 Expression in Patient with Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Chi Hak Kim, M.D.*, Bhong Gyun Jo, M.D.* , Sung Rae Cho, M.D.* , Bong Kwon Chun, M.D.**

Background: It has been reported that p53 regulates the G2-M checkpoint transition through cyclin B1, and it has been suggested that p53 plays an important role in the development and progression of various malignancies. The aim of this study is to clarify the role of the cell cycle regulators, cyclin B1 and p53 in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Material and Method:** Tissue samples from 46 patients with ESCC were included in this study. Expression levels of cyclin B1 and p53 in samples of normal squamous epithelium, dysplasia, and tumor cells from patients with ESCC were analyzed by immunohistochemical study. **Result:** Several cells in the basement layer of normal epithelium expressed cyclin B1. The number of cyclin B1 positive cells tended to increase as the degree of dysplasia increased from low grade to high grade. More than 10% of tumor cells were cyclin B1 positive in 19 patients (41.3%). Several clinicopathologic parameters, including tumor stage ($p < 0.05$), pathologic lymph node status ($p < 0.05$) and invasion of lymphatic vessels ($p < 0.05$), were correlated with the overexpression of cyclin B1. Elevated expression levels of cyclin B1 also correlated with a poor prognosis in patient with ESCC in univariate analysis ($p < 0.05$) and multivariate analysis ($p < 0.05$). In contrast, p53 expression exhibited significant correlation with the level of cyclin B1 expression, but was not associated with prognostic parameters in patients with ESCC. **Conclusion:** These findings suggest that cyclin B1 is involved in the pathogenesis of carcinoma of the esophagus and that elevated levels of cyclin B1 expression, but not p53 expression, may indicate a poor prognosis for patients with ESCC.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2003;36:952-960)

Key words:

1. Esophageal neoplasms
2. Cancer, Squamous
3. Protein p53
4. Neoplasm marker

서 론

식도암은 예후가 매우 불량한 암 중 하나로 치료성적을

향상시키기 위한 방법으로 식도암의 생물학적인 특성을 결정하는 분자의학적 기전을 밝히기 위한 많은 연구가 최근까지 시행되어 왔다[1].

*고신대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin University College of Medicine

**고신대학교 의과대학 병리학교실

Department of Pathology, Kosin University College of Medicine

논문접수일 : 2003년 6월 16일, 심사통과일 : 2003년 9월 9일

책임저자 : 조성래 (602-702) 부산광역시 서구 암남동 34번지, 고신대학교 의과대학 흉부외과학교실

(Tel) 051-990-6237, (Fax) 051-254-5446, E-mail: srcho@ns.kosinmed.or.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

p53은 세포주기를 조절하는 데 중요한 역할을 하는 종양 억제 유전자이다. 그러나 많은 연구에도 불구하고 식도암의 발병이나 진행에서 p53에 의한 역할은 밝혀져 있지 않다[2-6]. p53은 중요한 세포주기 checkpoint인 G2-M 이행을 조절하므로 p53의 결핍이나 변형세포는 G2기에서 세포주기를 중지시키는 일을 수행한다[7,8]. Wild-type p53은 cdc2/cyclin B1의 활동을 억제하는 Gadd45 단백을 조절한다. 그래서 세포주기 진행을 막는 G2-M checkpoint는 세포내 cyclin B1과 cyclin B1의 활동을 억제하는 p53을 통해 조절된다[9-11].

최근 cyclin B1이 여러 종류의 암이 발생하는데 중요한 요소가 될 수 있다는 보고가 있는데 cyclin B1이 암 발생에 관여한다는 연구는 유방암과 대장암에서뿐만 아니라 이들 암의 암전구 병변 환자의 연구에서도 알려져 있다 [12]. Cyclin B1의 과발현은 초기 폐암에서 예후인자뿐만 아니라 성상세포종의 grade와 관련이 있다는 보고[13,14]가 있고 전립선암이나 위 선암 환자에서는 예후적 의미를 가지지 않는다는 보고도 있다[15,16]. 그러나 식도암 환자에서 cyclin B1과 관련된 연구는 Murakami 등[17]과 Takeno 등[18]의 보고 외는 거의 없으며 그들 역시 앞으로 보다 많은 증례의 식도암을 대상으로 cyclin B1에 대한 많은 연구가 필요하다고 결론 지었다. Cyclin B1의 발현과 p34cdc2, cyclin B1과 증식표지자 Ki-67이나 증식세포 핵항원(PCNA)과의 관련성에 대해서는 다양한 종류의 인체 암에서 면역조직화학법으로 연구되어 왔으나[19,20] 식도암뿐만 아니라 인체 어떤 종류의 암에서 동시에 cyclin B1과 p53의 발현을 조사하고 이를 서로의 상관관계에 대한 연구는 없다.

식도암의 생물학적 특성에 대한 cyclin B1과 p53의 영향을 조사하고 이들의 발현과 임상병리학적 인자와의 상관성을 연구하는 것은 식도암 치료성적의 향상에 도움이 될 것으로 사료된다. 따라서 수술 시행한 식도암 환자를 대상으로 면역조직화학적 방법으로 cyclin B1과 p53의 발현을 조사하고 임상병리학적 인자와 예후와의 관련성 및 두 유전자의 상관관계에 대해서 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 연구대상

1994년 1월부터 1998년 12월까지 고신대학교 홍부외과 학교실에서 수술 치험한 식도 평평 세포암 환자 중 병리 기록지가 충실하고 병리표본의 보관 상태가 양호한 46예

를 대상으로 하였다. 환자는 남자가 43명, 여자가 3명으로 대부분 남자였고 연령은 44세부터 77세까지로 평균연령은 60세 였다. 수술은 모든 예에서 근치적 식도절제술 후 이를 이용한 식도재건술을 시행하였고 술전 항암치료를 시행한 예는 없었다. 타 장기로의 전이가 있는 TNM 분류 제4병기 환자는 연구대상에서 제외하였다. 절제된 표본은 TNM 병기에 따라 분류하였고 병리학적으로 암세포의 분화도, 림프관과 혈관침범에 대한 조사를 추가로 시행하였다.

2) 연구방법

(1) 임상-병리조직학적 분석: 환자의 임상기록을 검토하여 환자의 나이, 성별, 생존여부와 생존기간 등을 조사하였고 육안 병리학적 소견은 환자의 수술기록지와 보관된 병리보고서를 참고로 하였다. 외과적으로 절제된 식도암 조직을 10% 중성 포르말린 용액에 12시간 고정한 후, 통상적인 조직표본 제작법에 따라 틸수, 투명, 침투의 과정을 거친 후 파라핀에 포매하고 4~5 μm의 두께로 박절한 후 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였고 광학현미경 하에서 재검사를 하였다. 각 증례는 다음의 병리학적인 파라미터에 따라 분석하였다. 식도암의 조직학적 분화의 등급, T병기, 식도 주위 림프절 전이 여부, 림프관과 혈관의 침범 여부 등을 조사하였는데 조직학적인 분화의 정도는 3단계로 나누어 고등급, 중등도, 저등급으로 분류하였다.

(2) 면역조직화학 염색 및 판정

① 일차항체: Cyclin B1 mouse monoclonal antibody (Clone GNS11, NeoMarkers, Fremont, U.S.A.)와 p53 mouse monoclonal antibody(Clone DO-7, NeoMarkers, Fremont, U.S.A.)를 각각 1 : 50으로 희석하여 사용하였다.

② 면역조직화학 염색: 포르말린 고정과 파라핀 포매 조직으로서 각 항원에 대한 단클론 항체를 이용하여 avidin-biotin complex (ABC) 법으로 면역조직화학 염색을 아래와 같은 과정으로 시행하였다. 종양의 대표적인 부위의 넓이가 20×20 mm 이상이며 이웃한 비종양성 식도조직을 포함하는 대표적인 파라핀 포매 블록을 4~5 μm의 두께로 박절하고 60°C 오븐에서 12시간 이상 건조 시킨 후 xylene에서 10분간 탈파라핀 과정을 거친 다음 100%, 90% 에탄올의 순서로 각각 두 번씩 3분 동안 함수과정을 수행하고 Tris 완충용액(×10 Immunoassay buffer: Biameda, Foster, U.S.A)에 10분간 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 pH 6.0의 citrate 완충용액에 슬라이드를 담근 후 극초단파로 약 15분간 끓인 후, 실온에 약 20분간 방치하여 온도를 내

린 다음 Tris 완충용액(×10 Immunoassay buffer: Biomeda, Foster, U.S.A.)에 10분간 수세하였다. H₂O₂로 endogenous peroxidase 활성도를 억제시킨 후 Tris 완충용액(×10 Immunoassay buffer: Biomeda, Foster, U.S.A.)에 10분간 수세하였다. 비특이적인 배경 염색을 방지하기 위하여 정상 양혈청(LSAB kit: DAKO, Carpenteria, U.S.A.)을 처리하여 실온에서 약 30분간 반응시켰다. 각 일차항체의 희석액을 슬라이드 조직위에 충분한 양으로 떨어뜨린 후 상온에서 90분간 두어 반응시켰다. Tris 완충용액(×10 Immunoassay buffer: Biomeda, Foster, U.S.A.)에 10분간 수세하고 2차 항체(LSAB kit: DAKO, Carpenter, U.S.A.)로 약 30분간 처리하였다. 다시 Tris 완충용액(×10 Immunoassay buffer: Biomeda, Foster, U.S.A.)에 10분간 수세하고 streptavidin horse radish peroxidase (HRP)에 30분간 반응시켜 biotin-avidin 특이 결합을 유도하고 다시 Tris 완충용액(×10 Immunoassay buffer: Biomeda, Foster, U.S.A.)에 10분간 수세하였다. 3-amino-9-ethylcabazole (AEC, DAKO company, Carpenteria, U.S.A.)을 도포하여 6분간 두어 발색하고 다시 Tris 완충용액(10× Immunoassay buffer: Biomeda, Foster, U.S.A.)에 10분간 수세하였다. Mayer hematoxylin으로 대조 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다. 양성 대조군 조직으로 cyclin B1은 선종을 포함한 편도조직을, p53은 육종조직을 사용하였다. 음성 대조군 조직은 일차항체를 생략하였다.

(3) 면역조직화학 염색의 판정: 면역조직화학 염색의 판정은 cyclin B1 단백의 세포질에 염색된 경우를, p53 단백은 핵에 적갈색으로 염색된 경우를 양성으로 하였다. 염색의 강도에 따라서 발현이 없는 경우(-), 약하게 발현된 경우(+), 분명한 발현이 있는 경우(++)+, 아주 강하게 발현된 경우(++)로 분류하였다. 이 중에서 (++)와 (++)로 발현된 경우만을 양성으로 판정하였다. 또 양성으로 판정된 핵염색을 보이는 종양세포의 범위는 발현이 없는 경우와 10% 미만의 종양세포가 양성인 경우는 음성으로, 10% 이상의 양성인 경우는 양성으로 판정하였다.

(3) 통계분석: SPSS 프로그램(statistical package for, Windows, 10.0.7, SPSS Inc., Chicago, U.S.A.)을 사용하여 통계학적 분석을 하였다. Log-rank 검사를 이용하여 생존과 여러 가지의 병리학적 인자들, 즉 종양의 분화 정도, 식도벽 침범정도, 식도 주위 림프절 침범, TNM 병기, 림프관과 혈관의 침범, 그리고 cyclin B1, p53의 발현과의 상관성을 조사하였다. 생존곡선은 Kaplan-Meier법을 이용하였고 cyclin B1과 p53을 포함한 여러 가지 임상-병리학적 인자들과의 상관성을 Fisher exact probability test 및 Pearson

chi-square test를 이용하여 조사하였다. 의미있는 다변량분석을 위해서는 Cox proportional hazards 모델을 이용하였다. 모든 통계학적 분석은 p값이 0.05 이하일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 식도 편평세포암 환자의 임상-병리조직학적 특징

총 46예의 식도 편평세포암 환자의 연령은 64세 이하가 33명(71.7%), 64세 이상이 13명(28.3%)이었고 성별로는 남자가 43명(93.4%), 여자 3명(6.6%)으로 남자가 대부분을 차지하였다. 종양세포의 분화 정도는 고분화가 22예(47.8%), 중등도 분화가 18예(39.1%), 저분화가 6예(13.0%)였다. 46예의 식도 편평세포암 환자를 T병기에 따라 분류하면 T1이 15예(32.6%), T2가 11예(23.9%), T3가 20예(43.4%)였으며 식도 주위 림프절로 침범된 경우가 17예(37.0%), 침범되지 않은 경우가 29예(63.0%)였다. TNM 병기에 따라 제1기가 14예(30.4%), 제2기가 22예(47.8%), 제3기가 10예(21.7%)였다. 종양이 림프관을 침범한 경우가 18예(39.1%), 침범하지 않은 경우가 28예(60.9%)였고 종양이 혈관을 침범한 경우가 5예(10.9%), 침범하지 않은 경우가 41예(89.1%)였다(Table 1, 2).

2) 면역조직화학염색

Cyclin B1은 정상 편평상피에서는 핵에서 염색되며, 기저층의 몇 개의 세포에서만 표현되었다. 이형성 편평상피에서는 세포질에 염색되며 cyclin B1 양성세포들이 기저층 상방의 세포층에서도 관찰되었고, 고등급의 이형성에서 저등급의 이형성에 비해 cyclin B1 양성세포가 표면상피의 표층 가까이에서도 관찰되었으며, 양성세포의 수도 증가하였다(Fig. 1).

식도 편평세포암에서 cyclin B1의 발현은 세포질에 관찰되었고(Fig. 2), 46예 중 19예에서 발현되어 41.3%의 양성 발현율을 보였다(Table 1). p53은 식도 편평세포암의 핵에서 발현되었고(Fig. 3), 27예에서 발현되어 58.7%의 양성발현율을 보았다(Table 2).

3) Cyclin B1의 발현과 임상-병리학적 인자와의 상관성

Cyclin B1의 발현은 환자의 연령과 성별, 그리고 식도암의 조직학적 분화도에 따른 차이는 없었고 식도벽의 침범 정도에 따라 T1이 25.0%(3예/15예), T2가 36.4%(4예/7예), T3가 60.0%(12예/20예)로 식도벽의 침범 정도가 심할수록

Table 1. Immunohistochemical status of cyclin B1 in patients with esophageal squamous cell carcinoma (n=46)

Clinicopathologic characteristics	Cyclin B1		
	Positive (n=19)	Negative (n=27)	p value
Age (yrs)			0.106
<64	16	17	
≥64	3	10	
Sex			0.561
Male	17	26	
Female	2	1	
Histological type			0.837
Well	10	12	
Moderately	7	11	
Poorly	2	4	
pT status			0.050
1	3	12	
2	4	7	
3	12	8	
pN status			0.028
Positive	11	6	
Negative	8	21	
Histopathological stage			0.042
I	2	12	
II	11	11	
III	6	4	
Lymphatic invasion			0.006
Positive	12	6	
Negative	7	21	
Vascular invasion			0.667
Positive	2	3	
Negative	17	24	

발현율이 높았으며($p=0.05$), 식도 주위 림프절의 전이가 있는 경우 64.7% (11예/17예)로 림프절 전이가 없는 경우 27.6% (8예/29예)에 비해 유의하게 높은 발현율을 보였다 ($p=0.02$). TNM 병기에 따라서는 제1기는 14.2% (2예/14 예), 제2기는 50% (11예/22예), 제3기는 60% (6예/10예)에서 각각 발현되어 병기가 높아질수록 cyclin B1의 발현율이 높았다($p=0.04$). 종양이 림프관을 침범한 경우 66.7% (12예/18예)로, 침범하지 않은 경우 33.3% (7예/22예)에 비해 높았으나($p=0.006$), 혈관을 침범한 경우는 의미가 없었다($p=0.667$) (Table 1).

Table 2. Immunohistochemical status of p53 in patients with esophageal squamous cell carcinoma (n=46)

Clinicopathologic characteristics	p53		
	Positive (n=27)	Negative (n=19)	p value
Age (yrs)			0.492
<64	19	14	
≥64	8	5	
Sex			0.632
Male	25	18	
Female	2	1	
Histological type			0.328
Well	11	11	
Moderately	11	7	
Poorly	5	1	
pT status			0.225
1	10	5	
2	4	7	
3	13	7	
pN status			0.382
Positive	9	8	
Negative	18	11	
Histopathological stage			0.842
I	9	5	
II	12	10	
III	6	4	
Lymphatic invasion			0.482
Positive	10	8	
Negative	17	11	
Vascular invasion			0.667
Positive	3	2	
Negative	24	17	

4) p53의 발현과 임상-병리학적 인자와의 상관성

p53의 발현은 환자의 연령, 성별, 종양세포의 조직학적 분화도, 종양의 식도벽 침범 정도, 종양의 식도 주위 림프절 전이, TNM 병기, 종양의 림프관과 혈관의 침범에 따른 차이는 없었다(Table 2).

5) Cyclin B1과 p53의 발현과의 상관관계

총 46예의 식도 평평세포암 중 cyclin B1과 p53의 발현이 일치하는 경우가 30예(65.2%), cyclin B1과 p53의 발현이 일치하지 않는 경우가 16예(34.8%)로, cyclin B1과 p53의 발현은 상호 상관성이 있는 것으로 나타났다($p=0.03$) (Table 3).

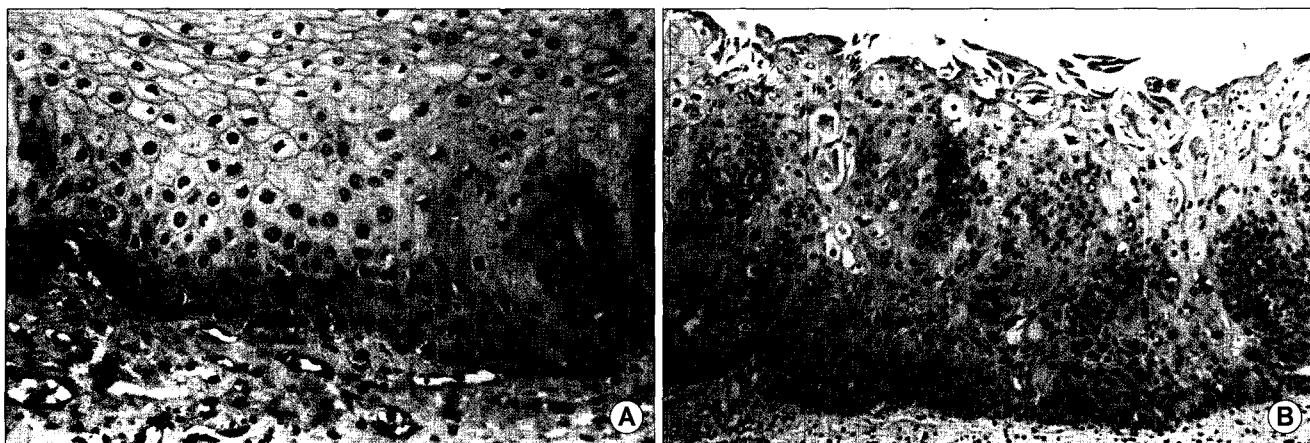


Fig. 1. Immunohistochemical expression of cyclin B1 in esophageal low-grade dysplasia (A, $\times 200$) and high-grade dysplasia (B, $\times 100$). Positive staining is observed in the cytoplasm of dysplastic cells.

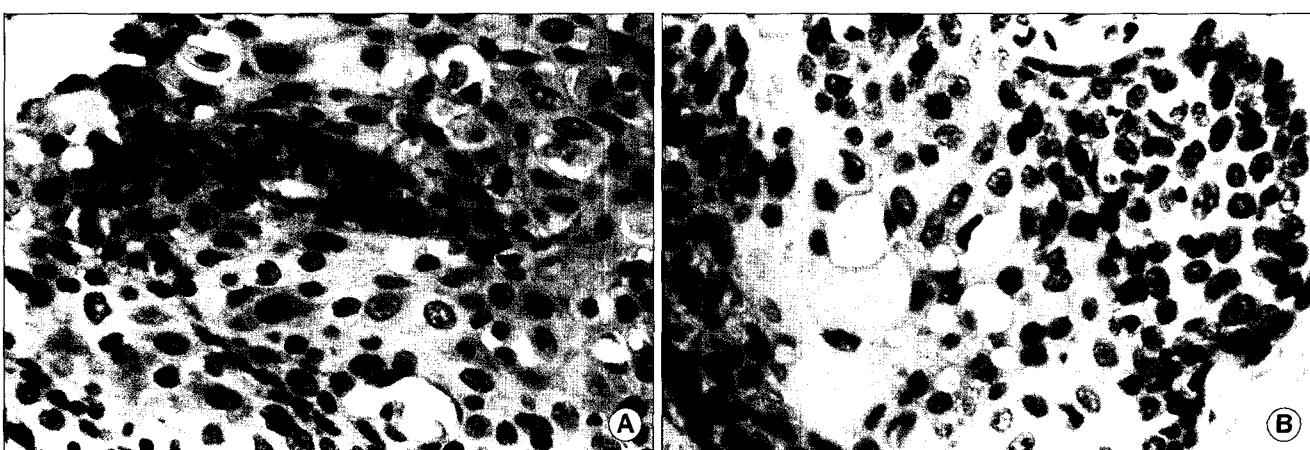


Fig. 2. Immunohistochemical expression of cyclin B1 in esophageal squamous cell carcinoma. Positive staining is observed in the cytoplasm and the nuclear membrane of cancer cells (A, $\times 400$). Negative control for cyclin B1 in esophageal squamous cell carcinoma (B, $\times 400$).

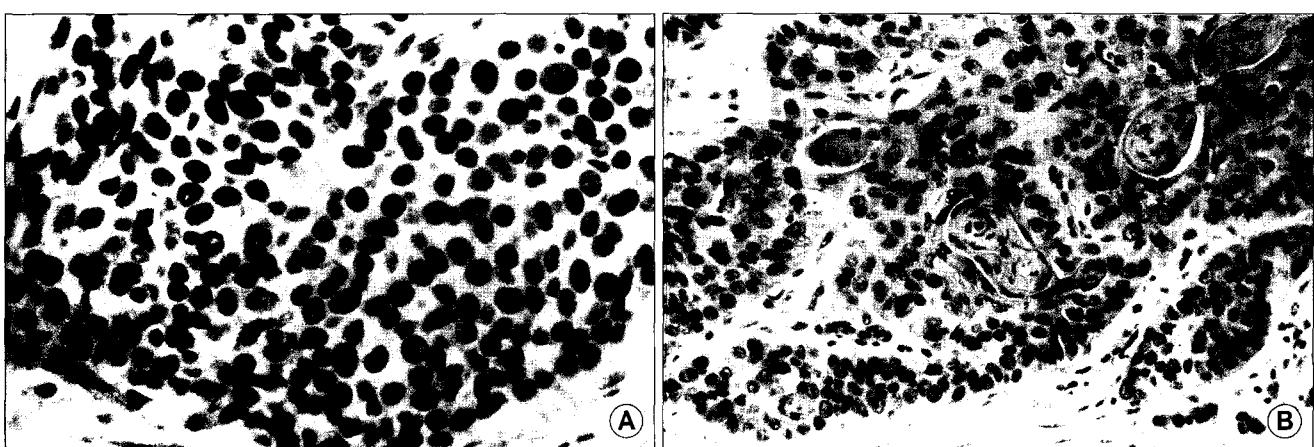


Fig. 3. Immunohistochemical overexpression of p53 in esophageal squamous cell carcinoma. Most of cancer cell nuclei reveal positive staining for p53 (A, $\times 400$). Negative control for p53 in esophageal squamous cell carcinoma (B, $\times 400$).

Table 3. Correlation between the expression of p53 and cyclin B1 in esophageal squamous cell carcinoma (n=46)

p53	Cyclin B1	
	Positive (n=19)	Negative (n=27)
Positive (n=27)	15	12
Negative (n=19)	4	15

p value=0.033; Kappa=0.019.

Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma

Factors	Odds ratio	95% confidence interval (CI)	p value
pT (1 vs. 2~3)	1.046	0.416~2.628	0.924
pN (negative vs. positive)	1.259	0.480~3.301	0.639
Stage	1.979	0.449~8.728	0.043
Lymphatic invasion	1.025	0.372~3.245	0.701
Cyclin B1	3.821	1.375~10.614	0.010

6) 예후인자의 단변량 분석

식도 평평세포암의 병리조직학적 인자 중 생존율과 비교 분석한 결과 식도벽 침범 정도($p<0.01$), 식도 주위 림프절 전이($p<0.05$), TNM 병기($p<0.01$), 림프관 침습($p<0.05$) 등은 예후적 의미가 있는 것으로 나타났으나 조직의 분화도와 혈관 침습은 예후적 의미가 없었다. Cyclin B1의 과발현은 불량한 예후와 관계가 있었다($p<0.01$)(Fig. 4). p53의 발현은 예후적 의미가 없었다($p=0.79$)(Fig. 5).

7) 예후인자의 다변량 분석

단변량 분석에서 예후적 의미가 있는 인자들을 이용한 다변량 분석을 시행한 결과 TNM 병기와 cyclin B1의 발현만이 독립적인 예후인자로 나타났다($p=0.04$, $p=0.01$) (Table 4).

고 졸

여러 문헌들은 p53이 cyclin B1치를 감소시킴으로써 G2-M기로의 이행을 조절하는 것으로 보고하였다[7-11]. Murakami 등[22]의 연구에서도 p53이 세포주기 조절을 통하여 식도암 발생기전에 중요한 역할을 한다고 보고하였

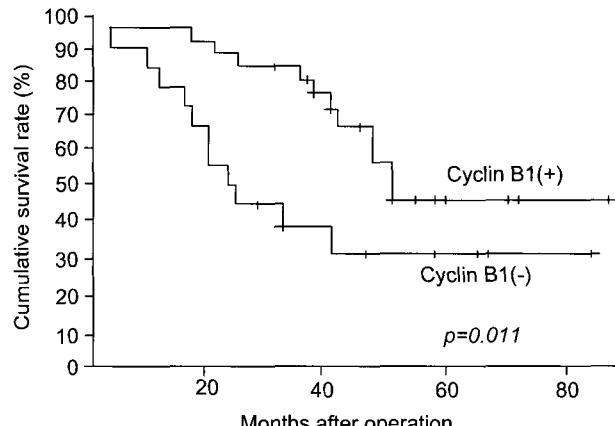


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curves according to expression of cyclin B1 protein in esophageal squamous cell carcinoma.

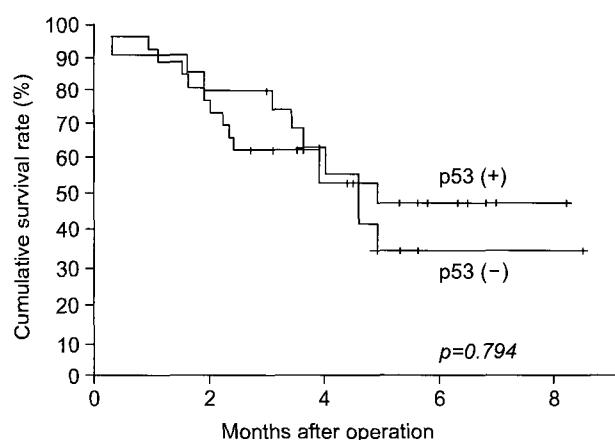


Fig. 5. Kaplan-Meier survival curves according to expression of p53 protein in esophageal squamous cell carcinoma.

다. 그러나 식도암 환자에서 암 발생과 다양한 임상-병리학적 인자들에 대한 cyclin B1의 역할은 분명하지 않다. Cyclin B1 양성세포들은 주로 정상 평평세포의 기저층에 국한된다. 본 연구에서는 cyclin B1 양성세포가 이형성의 정도에 따라 증가하였으며, 이러한 소견은 Takeno 등[18]의 보고와도 일치한다. 고등급의 이형성에서 이형성 부위 전부에서 cyclin B1 양성세포가 관찰되는 것은 아니며, 평상상피 암종에서도 cyclin B1 양성세포는 개별적으로 또는 몇 개의 세포의 덩어리로 관찰되는 소견은 Cyclin B1의 과발현이 식도암 발생의 조기에 관여함을 시사한다고 생각된다. 간 세포암을 가진 어떤 환자들에서 cyclin B1의 이상은 악성변형에 관련된다는 보고가 있다. Cyclin B1의 간 세포암 발생에 대한 역할로 볼 때 식도암의 발생에도

관여할 수 있다[23]. 식도암의 진행에서 cyclin B1의 역할은 본 연구에서 알 수 있듯이 림프절 침범, 식도 주위 림프절 침범과 TNM 병기가 높아질수록 발현율이 높게 나타난다는 것이다. Murakami 등[17]은 cyclin B1은 식도 편평세포암 환자에서 종양의 침범과 혈관의 침범시 높게 나타난다고 보고하였고, Takeno 등[18]은 종양의 모양이 궤양성일 때, 종양이 식도층을 깊게 침범할 때, 식도 주위 림프절 침범과 타 장기로의 전이가 있을 때, 림프절 침범과 식도암의 병기가 높을 때 cyclin B1의 발현율이 높은 것으로 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 림프절과 식도 주위 림프절의 침범 시, TNM 병기가 높을 때 cyclin B1의 발현율이 높게 나타났다. 이는 cyclin B1 발현 정도에 따라 양성으로 판정하는 기준의 차이가 있을 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 cyclin B1의 높은 발현율은 세 연구 모두 다른 판정기준으로 적용했음에도 불구하고 식도암 환자에서 다변량 분석에 따른 나쁜 예후를 반영한다는 것은 매우 흥미있는 연구 결과이다. Soria 등[22] 역시 cut-off치를 15%로 했을 때 초기 비소세포폐암, 특히 편평세포 폐암 환자에서 cyclin B1의 과발현의 임상적 의의를 보고하였다. 그러나 cyclin B1의 발현이 위암과 전립선암에서 예후적 의의가 없다는 보고가 있다. 이것은 편평세포암과 선암의 병리조직학적 차이에 기인된다. 유방암 환자에서 cyclin B1은 G2-M checkpoint를 조절하여 암 발생에 중요한 역할을 하는 보고도 있지만 암의 진행과 cyclin B1의 임상적인 결과에 대한 암시는 편평세포암 환자에만 해당될 수도 있다.

최근 p53 dependent G2-M 세포주기 checkpoint는 Gadd45 단백에 의해 중재되는 cyclin B1량의 감소에 의해 조절되고 생체에서 p53 결핍 세포나 p53 변형 세포에서는 G2-M 정지가 관찰되지 않는다는 보고가 있었다[7-11]. 반면, 식도암 환자에서 p53의 발현과 임상결과 사이의 상관성에 대해서는 명백하지 않다. 그러므로 이번 연구에서 cyclin B1뿐만 아니라 p53의 발현에 대해서도 분석하게 되었다. 본 연구에서는 cyclin B1은 식도암 환자에서 예후적 의의를 가지는 반면, p53은 예후적 의의를 가지지 못했다. 그러나 p53과 cyclin B1의 발현에 있어서 상관성을 보인 것은 매우 흥미롭다 하겠다.

본 연구에서 cyclin B1은 직접적으로 암의 진행과 예후에 영향을 주고 p53은 간접적으로 암의 진행을 조절하는데 왜냐하면 cyclin B1과 cdc2의 발현은 p53의 발현과 관계없이 G2-M을 통해 세포를 통과하는 cdc2 kinase를 활성화시킬 수 있고[11], 또 서로 직접적으로 관련이 없기 때-

문에 p53의 변형이 면역조직화학적 과발현보다 중요하다는 추정이 가능하다[2,4,5]. 왜냐하면 p53의 변형이나 p53 부족 세포들은 G2-M 정지를 수행할 수 없기 때문에 향후 p53의 변형에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다 [7,8].

본 연구의 결과로 cyclin B1의 과발현은 암의 발생에 있어서 중요한 역할을 하며, cyclin B1의 발현에 대한 분석은 식도 편평세포암의 진행과 수술 후 예후 판정에 매우 유용할 수 있다. 따라서 식도 편평세포암의 수술 후 예후가 불량한 증례를 미리 예측할 수 있으므로 보강적인 항암요법을 추가적으로 시행함으로써 식도암 치료성적의 향상에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

이상의 결과로 cyclin B1의 발현은 식도암의 발생에 있어서 중요한 역할을 하며 식도 편평세포암종에서 cyclin B1의 발현을 연구하는 것은 암의 진행과 치료 후 예후 판정에 유용할 것으로 생각된다. 따라서 식도암 수술 후 암 조직에서 cyclin B1의 발현을 조사하여 추가적인 항암치료를 시행함으로써 치료성적의 향상에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. *Estimates of the world-wide mortality from 25 cancers in 1990*. Int J Cancer 1999;83:18-29.
- Ribeiro U Jr, Finkelstein SD, Safatle-Ribeiro AV, et al. *p53 sequence analysis predicts treatment response and outcome of patients with esophageal carcinoma*. Cancer 1998;83:7-18.
- Ikeda G, Isaji S, Chandra B, Watanabe M, Kawarada Y. *Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of esophagus*. Cancer 1999; 86:1396-405.
- Lam KY, Tsao SW, Zhang D, et al. *Prevalance and predictive value of p53 mutation in patients with esophageal squamous cell carcinoma; a prospective clinicopathological study and survival analysis of 70 patients*. Int J Cancer 1997;74:212-9.
- Coggi G, Bosari S, Roncalli M, et al. *p53 protein accumulation and p53 gene mutation in esophageal carcinoma. A molecular and immunohistochemical study with clinicopathological correlations*. Cancer 1997;79:425-32.
- Kanamoto A, Kato H, Tachimori Y, et al. *No prognostic significance of p53 expression in esophageal squamous cell carcinoma*. Jpn J Clin Oncol 1999;29:21-7.

- carcinoma. J Surg Oncol 1999;72:94-8.
7. Zhan Q, Antinore MJ, Wang XW, et al. Association with Cdc2 and inhibition of Cdc2/Cyclin B1 kinase activity by the p53-regulated protein Gadd45. Oncogene 1999;18:2892-900.
 8. Wang W, Zhan Q, Coursen, et al. GADD45 induction of a G2/M cell cycle checkpoint. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:3706-11.
 9. Innocente SA, Abrahamson JL, Cogswell JP, Lee JM. p53 regulates a G2 checkpoint through cyclin B1. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:2147-52.
 10. Badie C, Bourhis J, Sobczak-Thepot J, et al. p53-dependent G2 arrest associated with a decrease in cyclin A2 and B1 levels in a human carcinoma cell line. Br J Cancer 2000;82:642-50.
 11. Park M, Chae HD, Yun J, et al. Constitutive activation of cyclin B1-associated cdc2 kinase overrides p53-mediated G2-M arrest. Cancer Res 2000;60:542-5.
 12. Kamamoto H, Koizumi H, Uchikoshi T. Expression of the G2-M checkpoint regulators cyclin B1 and cdc2 in non-malignant and malignant human breast lesions. immunocytochemical and quantitative image analyses. Am J Pathol 1997;150:15-23.
 13. Soria JC, Jang SJ, Khuri FR, et al. Overexpression of cyclin B1 in early-stage non-small cell lung cancer and its clinical implication. Cancer Res 2000;60: 4000-4.
 14. Allan K, Jordan RC, Ang LC, Taylor M, Young B. Overexpression of cyclin A and cyclin B1 proteins in astrocytomas. Arch Pathol Lab Med 2000;124:216-20.
 15. Brien TP, Depowski PL, Sheehan CE, Ross JS, McKenna BJ. Prognostic factors in gastric cancer. Mod Pathol 1998; 11:870-7.
 16. Kallakury BV, Sheehan CE, Rhee SJ, et al. The prognostic significance of proliferation-associated nucleolar protein p120 expression in prostate adenocarcinoma; a comparison with cyclins A and B1, ki-67, proliferating cell nuclear antigen, and p34cdc2. Cancer 1999;85:1569-76.
 17. Murakami H, Furihata M, Ohtsuki Y, Ogoshi S. Determination of the prognostic significance of cyclin B1 overexpression in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Virchows Arch 1999;434:153-8.
 18. Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R, Uchida Y, Yokoyama S, Muller W. Prognostic value of cyclin B1 in patient with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 2002; 94:2874-81.
 19. Leoncini L, Megha T, Lazzi S, et al. Cellular kinetic differences between Hodgkin's and anaplastic large cell lymphomas; relation to the expression of p34cdc2 and cyclin B1. Int J Cancer 1998;77:408-14.
 20. Megha T, Lazzi S, Ferrari F, et al. Expression of the G2-M checkpoint regulators cyclin B1 and P34CDC2 in breast cancer; a correlation with cellular kinetics. Anticancer Res 1999;19:163-9.
 21. Sabin LH, Wittekind C, editors. UICC TNM classification of malignant tumours. 5th ed New York; Wiley-Liss, Inc 1997:54-8.
 22. Murakami S, Uchida Y, Takeno S, Noguchi T, Matsumoto K, Shimoda H. Expression of PCNA and p53 in esophageal dysplasia and esophageal carcinoma. Surg Today 1997;27:593-9.
 23. Covini G, Chan EK, Nishioka M, Morshed SA, Reed SI, Tan EM. Immune response to cyclin B1 in hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997;25:75-80.

=국문 초록=

배경: p53은 cyclin B1을 통해 세포주기 중 G2-M checkpoint 이행을 조절하는 것으로 알려져 있으며 이것은 p53이 여러 종류의 악성종양의 생성과 진행에 중요한 역할을 하는 것을 암시한다. 본 연구의 목적은 식도 편평세포암 환자에서 세포주기 조절인자인 cyclin B1과 p53의 역할을 규명하는 데 있다.

대상 및 방법: 46예의 식도 편평세포암 환자에서 채취한 정상 편평상피, 이형성 조직과 암조직에서 면역조직화학검사를 이용하여 cyclin B1과 p53의 발현을 조사하고 임상병리학적인 인자 및 생존율과의 상관관계를 분석하였다. 결과: 정상상피의 기저층에 있는 몇 개의 세포들에서 cyclin B1이 발현되었다. Cyclin B1 양성세포의 범위는 이형성증의 정도가 심해질수록 증가하였다. Cyclin B1의 양성을은 41.3% (19예/46예)였고 p53의 양성 발현율은 58.7% (27예/46예)였다. 임상병리학적 인자들 중 병기($p < 0.05$), 식도 주위 림프절 전이($p=0.05$), 림프절 관 침범($p < 0.05$)만이 cyclin B1의 발현과 관련이 있었고 단변량분석과 다변량분석에서 cyclin B1의 발현은 예후불량과 관련이 있었다. p53의 발현은 cyclin B1의 발현과는 상관관계가 있었으나, 임상병리학적 인자들과 예후와는 무관하였다. 결론: 이상의 결과로 cyclin B1은 식도암의 생성에 관여함을 알 수 있었고 식도 편평세포암 환자에서 cyclin B1의 발현은 불량한 예후를 나타내며 술 후 보강 항암요법을 시행함으로써 생존율의 향상에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

- 중심 단어 : 1. 식도 종양
2. 편평세포암
3. 단백질 p53
4. 종양 발현 인자