

흉선상피종에서 bcl-2, p53 단백질의 발현과 악성도

조 성 래* · 전 도 환*

=Abstract=

Expression of bcl-2, p53 Protein and Aggressiveness in Thymic Epithelial Tumor

Sung Rae Cho, M.D.*, Do Hwan Jeon, M.D.*

Background: The distinction between non-invasive and invasive or thymic carcinoma has been severely compromised by lack of objective morphological criteria. A reliable biological marker of tumor aggressiveness is, therefore, mandatory for predicting tumor behavior. **Material and Method:** Thirty thymic epithelial tumors, including 7 non-invasive thymoma, 10 invasive thymoma, and 13 thymic carcinoma of the Rosai's classification; and 5 stage I, 7 stage II, 2 stage III, and 3 stage IVa of the Masaoka stage of thymoma were investigated for expression of bcl-2 and p53 proteins by immunohistochemistry. **Result:** The thymic epithelial cells showed positive immunostain for bcl-2 in 0 (0%), 3 (30%), 8 (61.5%) of categories in the Rosai's classification respectively and in 0 (0%), 1 (14.3%), 2 (100%), 0 (0%) of stage I, II, III, IVa of the Masaoka stage respectively. Thymic carcinoma, and high stage thymoma had significantly higher proportion of bcl-2 expression than thymoma ($p=0.021$) and low stage thymoma ($p=0.011$). However, p53 showed no correlation with the histological subtypes nor with clinical aggressiveness. Bcl-2 expression appeared to be positively correlated with p53 immunoactivity ($p=0.007$, $\kappa=0.525$). **Conclusion:** These data indicate that bcl-2 expression correlates with aggressiveness in thymic epithelial tumors, but further studies on mutation of p53 protein is necessary because bcl-2 expression appeared to be positively correlated with p53 immunoactivity.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:726-31)

Key word : 1. Thymic neoplasm
2. Neoplasm maker
3. Thymoma

서 론

흉선종은 흉선의 피질 혹은 수질의 상피세포로부터 기원하는 상피종양으로 임상 양상과 예후에 관련하여 Rosai 등¹⁾

과 Masaoka 등²⁾과 Müller-Hermenlink 등³⁾에 의해 여러가지 조직학적 분류가 제시되고 또 시도되어 왔으나 아직 종양의 임상양상을 예측할 수 있는 조직학적인 기준이 미흡하며, 믿을만한 생물학적인 표지자가 없는 실정이다.

*고신대학교 복음병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin University, Gospel hospital, Pusan

† 1998년도 대한 흉부외과학회 추계학술대회에서 구연된 내용

논문접수일 : 99년 4월 2일 심사통과일 : 99년 5월 14일

책임저자 : 조성래, (602-702) 부산광역시 서구 압남동 34번지, 고신대학교 복음병원 흉부외과학교실. (Tel) 051-240-6466

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

bcl-2단백은 예정된 세포사를 차단함으로써 암을 유발시키는 독특한 기능을 가진 암 유전자로⁴⁾ 초기에는 소포성 림프종의 70%에서, 그리고 미만성 B세포 림프종의 20%에서 발견되었으나⁵⁾ 다른 악성종양에서도 bcl-2 단백질의 발현이 다양하게 있는 것이 밝혀졌다⁶⁻⁸⁾. 그 후 여러 종류의 인체 암에서 bcl-2 단백질과 관련하여 많은 연구가 시행되어 bcl-2 단백질이 암의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. p53 단백질은 본래 암의 발생을 억제하는 유전자이나, 변이로 인해 암의 발생을 억제하는 기능을 상실하고 예정된 세포사를 차단하여 여러 종류의 인체암을 유발시키고 p53 단백질의 발현과 예후에 대한 많은 연구결과가 보고되고 있다^{9, 10)}. 그러나 흉선상피종에서의 bcl-2 단백질과 p53 단백질에 관한 연구는 드물다. 따라서 흉선상피종의 임상적, 병리조직학적 분류에 따라 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현율을 조사함으로써 bcl-2 단백질과 p53 단백질이 흉선상피종의 악성도를 반영하는 생물학적인 표지자로서의 역할을 할 수 있는지를 규명하기 위하여 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1984년부터 1997년까지 고신대학교 복음병원 흉부외과에서 수술 치험한 흉선상피종 32례 중 병리 조직의 보관이 비교적 양호하고 병력 기록지가 충실한 30례를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 임상적 및 병리조직학적 분류

30례의 흉선상피종을 Rosai씨 분류에 따라 비침습성 흉선종, 침습성 흉선종, 흉선암으로 분류하고 각각의 조직내에서 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현을 조사하였다.

그리고 17례의 흉선종을 Masaoka 병기분류에 따라 1기, 2기, 3기, 4a기로 분류하고 각 병기의 흉선종 조직내 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현율과 중증 근무력증의 동반 여부에 따른 두 단백질의 발현을 비교 분석하였다. 또 bcl-2 단백질과 p53 단백질 발현간의 상관관계에 대해서 조사하였다.

2) bcl-2 단백질과 p53 단백질의 면역조직화학 염색

포르말린으로 고정한 파라핀 포매된 조직으로써 avidin-biotin-peroxidase complex(ABC)법의 면역조직화학적 염색을 다음과 같은 과정으로 시행하였다. 각 증례당 병리조직학적 검색상 조직 보존상태가 양호하면서도 종양을 대변할 수 있는 가장 대표적인 파라핀 포매된 블록을 4~5µm 두께의 절편을 만들어 60°C 이하의 온도에서 건조시킨 후 항원의 표출을 증가시키기 위하여 30분간 50~56°C의 항온기에서 가온

하여 xylene으로 탈파라핀화하고 함수시킨 후 절편을 전자렌지에서 5분간 미리 끓인 구연산(citric acid) 완충액(pH 6.0)에 넣어 전자렌지 내에서 5분간씩 두 번 끓인 후 실온에서 약 20분간 식혔다. 표본을 Immunoassay buffer(pH 7.6, Biomed corp)에 10분간 담근 후 0.3% 과산화수소로 5분간 반응시켜 내인성 과산화수소를 억제시킨 다음, Immunoassay buffer로 10분간 수세하고 정상 면양 혈청을 가하여 20분간 반응시켰다. 일차항체들을 첨가하여 실온에서 30분간 처리한 후 biotin이 부착된 항생쥐 면양혈청인 2차 항체로 12분간 반응시킨 후 완충액으로 세척한 후 avidin과 결합한 과산화효소 복합체를 가하여 15분간 반응시켰다. 일차 항체로 bcl-2(124 Monoclonal antibody, Dako., Denmark)는 1:150, p53(DO7 Monoclonal antibody, Novocastra Lab., U.K.)은 1:70으로 희석하여 사용하였으며, 이차항체로는 각각 biotinylated anti-mouse immunoglobulin과 biotinylated anti-rabbit immunoglobulin을 이용하였다. 발색제는 AEC(3-amino-9-ethylcarbazole)를 사용하였으며, Meyer's hematoxylin으로 대조 염색후 양성반응을 관찰하였다.

3) 면역조직화학 염색의 평가

염색된 조직을 현미경에서 고배율로 관찰하여 적갈색으로 염색되면 양성반응으로 판독하였다. p53 단백질은 핵내에 양성반응을 보였고, bcl-2 단백질은 세포질과 핵막 및 핵내에 염색되었다. 종양조직에서 양성반응의 강도를 관찰하고 양성세포수를 반정량으로 표시하여 종양세포의 5% 이상 발현이 되면 의의가 있는 것으로 판정하여 양성 5% 미만은 음성으로 평가하였다(Fig. 1~4).

4) 통계처리

bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현율은 PC-SAS를 이용한 chi-square 검사를 시행하여 p값이 0.05 이하를 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였고 두 단백질간의 연관성은 kappa치를 구하여 상관관계를 조사하였다.

결 과

1. Rosai 분류에 따른 흉선상피종 조직내 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현

30례의 흉선상피종을 Rosai 분류법에 따라 분류한 결과 비침습성 흉선종 7례(23.3%), 침습성 흉선종 10례(33.3%), 흉선암이 13례(43.3%)였으며, bcl-2 단백질은 비침습성 흉선종 7례 중 발현 예가 없었고 침습성 흉선종은 10례 중 3례(30%), 흉선암은 13례 중 8례(61.5%)에서 발현되어 악성도가 높아 질수록 발현율이 높게 나타났다(p=0.021). p53 단백질은 비침습성 흉선종 7례 중 1례(14.3%), 침습성 흉선종 10례 중 5례(50%), 흉선암 13례 중 8례(61.5%)에서 발현되어 악성도가 높아질수록 발현율이 높아지는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은

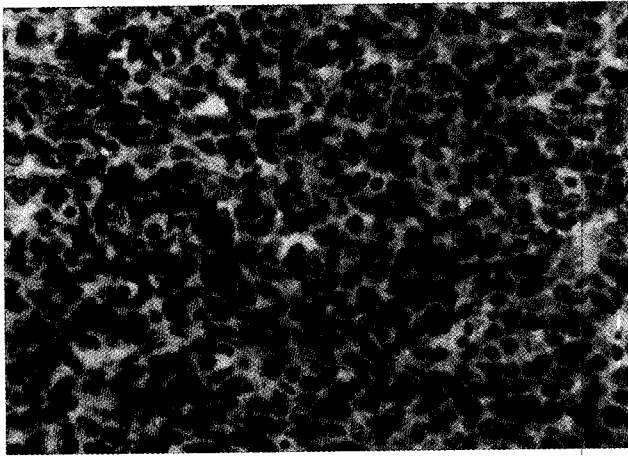


Fig 1. Positive staining of bcl-2 protein in thymoma. (ABC method with Meyer's hematoxylin Counter stain, $\times 400$)

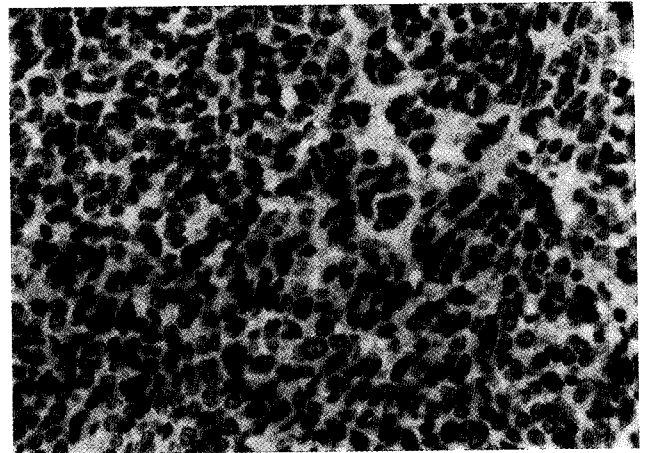


Fig 3. Positive staining of p53 protein in thymoma. (ABC method with Meyer's hematoxylin Counter stain, $\times 400$)

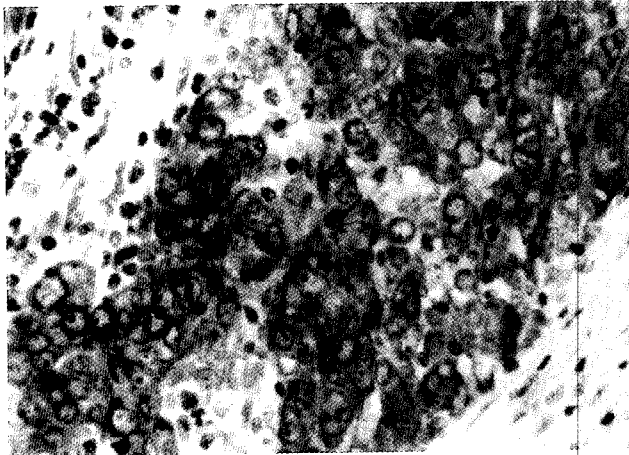


Fig 2. Positive staining of bcl-2 protein in thymic carcinoma. (ABC method with Meyer's hematoxylin Counter stain, $\times 400$)

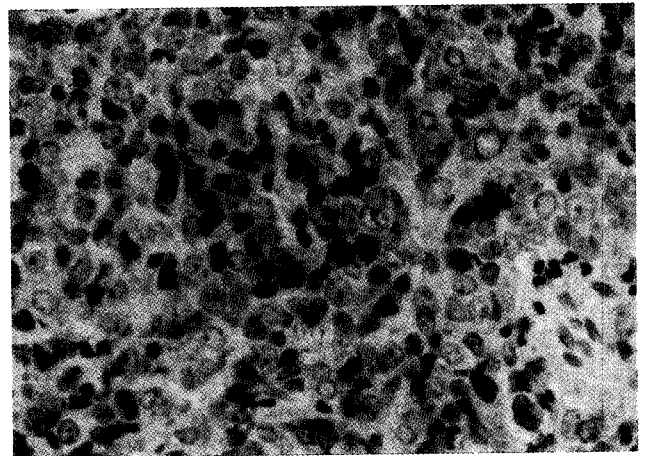


Fig 4. Positive staining of p53 protein in thymic carcinoma. (ABC method with Meyer's hematoxylin Counter stain, $\times 400$)

없었다($p=0.126$)(Table 1).

2. Masaoka 병기분류에 따른 흉선종 조직내 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현

17례의 흉선종을 Masaoka 병기분류에 따라 분류한 결과 1병기가 5례(29.4%), 2병기가 7례(41.2%), 3병기가 2례(28.6%), 4a병기가 3례(17.6%)였으며, bcl-2 단백질은 Masaoka 1병기 5례와 4a병기 3례에서는 발현 예가 없었고, 2병기 7례중 1례(14.3%)에서, 3병기 2례중 2례 모두에서 발현되어 병기가 진행할 수록 발현율이 높아지는 양상을 보였다($p=0.011$). p53 단백질은 1병기 5례 중 1례(20%), 2병기 7례 중 2례(28.6%), 3병기 2례중 2례 모두, 4a병기 3례중 1례(33.3%)에서 발현되어 병기가 진행할수록 발현율이 높아지는 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다($p=0.229$)(Table 2).

3. 중증근무력증의 동반여부에 따른 흉선종 조직내 bcl-2 단백질과 p53 단백질 발현

17례의 흉선종 중 중증근무력증이 동반된 예는 4례로 23.5%의 동반율을 보였으며, 중증근무력증이 동반된 4례 중 bcl-2 단백질이 발현된 경우는 1례도 없었고($p=0.129$), p53 단백질이 발현된 경우는 1례(25%)로($p=0.336$), bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현은 중증근무력증의 동반 여부와는 무관한 것으로 나타났다(Table 3).

4. 흉선상피종 조직내 bcl-2 단백질과 p53 단백질 발현간의 상관 관계

흉선상피종 30례중 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현이 일치하는 경우는 23례(76.7%), 불일치하는 경우는 7례(23.3%)로, 두 단백질의 발현은 일치하는 것으로 나타났다($p=0.007$, kappa치

Table 1. Expression of bcl-2 and p53 protein in thymic epithelial tumor tissue according to Rosai's classification

	bcl-2		p53	
	+	-	+	-
Non-invasive thymoma (n=7)	0(0)	7(100)	1(14.3)	6(85.7)
Invasive thymoma (n=10)	3(30.0)	7(70.0)	5(50.0)	5(50.0)
Thymic carcinoma (n=13)	8(61.5)	5(38.5)	8(61.5)	5(38.5)
p-value	0.021		0.126	

Table 2. Expression of bcl-2 and p53 protein in thymoma tissue according to Masaoka stage

	bcl-2		p53	
	+	-	+	-
I (n=5)	0(0)	5(100.0)	1(20.0)	4(80.0)
II (n=7)	1(14.3)	6(85.7)	2(28.6)	5(71.4)
III (n=2)	2(100.0)	0(0)	2(100.0)	0(0)
IVa (n=3)	0(0)	3(100.0)	1(33.3)	2(66.7)
p-value	0.011		0.229	

Table 3. Expression of bcl-2 and p53 protein thymoma tissue according to accompanying with myasthenia gravis

	bcl-2		p53	
	+	-	+	-
M.G* (-) (n=13)	3(23.1)	10(76.9)	5(38.5)	8(61.5)
M.G* (+) (n=4)	0(0)	4(100.0)	1(25.0)	3(75.0)
p-value	0.011		0.229	

*: Myasthenia Gravis

=0.525)(Table 4).

고찰

흉선상피종은 흉선의 피질 혹은 수질의 상피세포에서 기원하여 주로 전상부 종격동에 발생하는 종양으로 비교적 흔한 종양이나 악성도를 결정하는 것은 쉽지않아 주위 조직의 침습정도와 병리조직학적 소견을 종합하여 결정하게 된다. 그래서 예후와 직접 관련이 있을 수 있는 악성도를 결정하기 위해 학자들에 의해 여러 가지 분류법들이 제시되고는 있으나 그 중 종양의 침습성과 악성도에 따라 비침습성 흉선종, 침습성 흉선종, 흉선암으로 분류한 Rosai 분류¹⁾가 널리 인정되고 있으며 실제로 임상에서 이용되고 있다. 그리고 흉선상피종 중에서 흉선암을 제외한 흉선종의 예후에 관하여서는 임상소견과 병리소견을 종합하여 종양벽 및 주위장기의 침범유무에 따라 1기, 2기, 3기 4a기, 4b기로 나누는 Masaoka 병기²⁾가 임상의로 하여금 예후를 예측하게 함으로써 환자의 치료에 많은 도움을 주고 있다. 그러나 최근 Blumberg 등¹¹⁾은 Masaoka 병기는 예후와는 관련이 없으며 종양조직에 의한 무병혈관의 침범이 있을 경우에 예후가 불량한 것으로 보고하며 혈관침범 여부가 중요한 예후인자라고 주장하였다. 그러나 절제된 종양조직을 이용하여 환자의 예후를 예측할 수 있는 종양 표지자를 찾음으로써 환자의 치료에 많은 도움을 될 것으로 생각된다. bcl-2 단백질과 p53 단백질은 세포사를 차단함으로써 암을 유발시키는 독특한 기능을 가진 대표적인 암유전자로, 이에 대한 연구가 활발하게

Table 4. Correlation bcl-2 protein expression with p53 protein expression in thymic epithelial tumor

	bcl-2	- (%) (n=19)	+ (%) (n=11)
p53			
- (n=16)		14(46.7)	2(6.7)
+ (n=14)		5(16.7)	9(30)

p-value=0.007 Kappa=0.5

이루어져 유방암⁶⁾, 폐암⁷⁾, 위암⁸⁾, 식도암⁹⁾, 대장암¹⁰⁾ 등에서 이들 단백질의 발현과 예후와의 관계에 대해서 많은 연구가 보고되고 있는 실정이다. 본 연구에서는 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현이 흉선상피종의 악성도를 반영하는 생물학적인 표지자로서 역할을 하는지 규명하기 위하여 본 교실에서 수술 치험한 흉선상피종 32례 중에서 침습성 흉선종 1례는 병록지의 분실로, 그리고 흉선암 1례에서는 병리 조직의 분실로 인해 30례를 대상으로 하여 Rosai 분류와 Masaoka 분류에 따른 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현율을 분석하였다. Rosai 분류에 따라서 흉선상피종에서 bcl-2 단백질은 비침습성 흉선종에서는 발현이 없는 반면, 침습성 흉선종에서는 30%, 흉선암에서는 61.5% 발현되어 흉선상피종의 악성도가 높아질수록 높은 발현율을 나타내었으며(p=0.021), Masaoka 분류에 따라서 흉선종에서 bcl-2 단백질의 발현은 1기에서 2기, 3기로 병기가 높아 질수록 발현율이 높게 나타나(p=0.011) 흉선상피종의 악성도와 bcl-2 단백질의 발현과 관련이 있으며 흉선상피종의 악성도를 판정하는 유용한 생물학적인 표지자로 이용

될 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 종양의 종류에 따라 bcl-2 단백질의 발현이 예후에 미치는 영향이 다른 것으로 보고되고 있다. Pezzella 등⁷⁾은 폐의 비소세포 폐암종에서, 그리고 Baretton 등¹²⁾은 대장 암종에서 bcl-2 단백질 양성인 경우가 음성인 경우보다 예후가 좋은 것으로 보고하여 본 연구 결과와 다른 양상을 보였으나, Chen 등¹⁵⁾은 흉선종에서는 bcl-2 단백질이 발현되는 경우에 악성도가 높은 것으로 보고하여 본 연구의 결과와 일치함을 보였다. 반면 p53 단백질은 Rosai 분류에 따라 비침습성 흉선종 14.3%, 침습성 흉선종 50%, 흉선암 61.5%의 발현율을 나타내어 악성도가 높을수록 발현율이 높게 나타나는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.126$). 또 흉선종에서도 1기 20%, 2기 28.6%, 3기 100% 4a기 33.3%로 병기가 높아질수록 발현율이 높아지는 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다($p=0.220$). Weirich 등¹³⁾은 흉선상피종에서 p53 단백질의 발현여부에 따라 각각 5년, 10년 생존율을 비교한 결과 p53 단백질의 발현이 10% 이하인 군에서 생존율이 높은 것으로 보고하며 p53 단백질이 흉선상피종의 예후와 관련이 있는 것으로 주장하였으며, Achille 등¹⁴⁾도 역시 같은 견해를 피력했다.

흉선종은 여러 종류의 질환을 동반할 수 있는데 그 중 가장 흔히 동반되는 질환은 중증근무력증이며, 그 외 저감마글로블린혈증, 순수적혈구생성부전증, 범혈구감소증, 전신성홍반성난창, 다발성근염 등이 있다. 흉선종에 중증근무력증이 동반되는 경우는 7~54%로 보고되고 있으며 본 연구에서는 17례의 흉선종에서 중증근무력증이 4례 동반되어 23.5%의 동반율을 보였다. Chen 등¹⁵⁾은 흉선종에 중증근무력증이 동반된 경우 bcl-2 단백질의 발현율이 높음을 보고하면서 이유로 중증근무력증을 동반하는 흉선종은 아세틸콜린 수용체와 관계되는 종양 단백질에 대한 면역반응이나 상호반응에 의한 것으로 주장하였다. 그러나 Maggi 등¹⁶⁾과 정경영 등¹⁷⁾은 흉선종에 중증근무력증이 동반된 경우에 보다 나은 예후를 보고하면서 그 이유로 중증근무력증으로 인한 증상의 발현으로 흉선종을 조기에 발견할 수 있기 때문이라고 주장하였으나, 대다수의 연구에서 흉선상피종에서 중증근무력증의 동반은 예후와 관련이 없는 것으로 보고하고 있다¹⁸⁾. 본 연구에서도 흉선종에 중증근무력증의 동반 여부와 bcl-2 단백질 및 p53 단백질의 발현율과는 무관한 것으로 나타나 중증근무력증의 동반이 흉선종의 악성도와는 상관이 없을 것으로 사료된다.

bcl-2 단백질과 p53 단백질이 암발생과 관련된 유전자로 알려지면서, 두 유전자간의 관계에 대해 인체 여러장기 암종에서 연구가 이루어졌다. Halder 등¹⁹⁾은 유방암에서 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현율에 대한 상관관계를 연구한 결과 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현이 상호 역위된 관계를 발견하고 변이된 p53 단백질은 bcl-2 단백질의 기능을 대신할 수 있으며 bcl-2

단백을 하향 조정 할 수 있다고 주장하였고, Pezzella 등²⁰⁾도 역시 비호츠킨 림프종에서 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현이 상호 역위된 관계를 발견하고 Halder 등¹⁹⁾과 같은 주장을 하였다. 그러나 본 연구에서는 두 단백질의 발현율이 어느 정도 일치하는 것으로 나타났다. 본 연구에서 이러한 상반된 결과가 나타난 이유로 여러 가지를 생각할 수 있겠으나 이의 규명을 위해서는 p53 단백질의 유전자 변이에 대한 연구와 두 단백질의 발현과 환자의 생존율과의 상관관계에 대한 연구가 요할 것으로 사료된다.

결론

흉선상피종의 조직 내 bcl-2 단백질의 발현은 종양의 악성도를 반영하는 것으로 나타났고, p53 단백질의 발현은 종양의 악성도와 관련이 없는 것으로 나타났다. 그럼에도 두 단백질의 발현간의 상관관계에 있어서는 어느 정도 일치하는 것으로 보아 향후 두 단백질간의 관계를 규명하기 위하여 p53 유전자 변이에 대한 연구와 두 단백질의 발현과 환자의 생존율과의 상관관계에 대한 연구가 요할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Levine GD, Rosai J. *Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts*. Hum Pathol 1978;9:495-515.
2. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. *Follow-up Study of Thymoma with Special Reference to Their Clinical Stages*. Cancer 1981;48:2485-92.
3. Marino M, Müller-Hermelink HK. *Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus*. Virchows Arch 1985;407:119-49.
4. Korsmeyer SJ. *Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: Regulators of cell death*. Blood 1992;80:879-86.
5. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. *Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation*. Science 1984;226:1097-9.
6. Doglioni C, Dei Tos Ap, Laurino L, Barbareschi M, Viale G. *The prevalence of bcl-2 immunoreactivity in breast carcinomas and its clinicopathological correlates, with particular reference to estrogen receptor status*. Virchows Arch 1994;424:47-51.
7. Pezzella F, Turley H, Kuzu I, et al. *Bcl-2 protein in non-small lung carcinoma*. N Eng J Med 1993;329:690-4.
8. Lauwers GY, Scott GV, Karpeh MS. *Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinoma*. Cancer 1995;75:2209-13.
9. Shimaya K, Shiozaki H, Inoue M, Tahara H, Monden T, Shimano T. *Significance of p53 expression as prognostic factor in oesophageal squamous cell carcinoma*. Virchows

Archiv A Pathol Anat 1993;422:271-6.

10. Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Wilson JKV, Vogelstein B. *Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wide-type p53*. Science 1990;249:912-5.
11. Blumberg D, Burt ME, Bains MS, et al. *Thymic carcinoma: current staging does not predict prognosis*. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:2, 303-8.
12. Baretton GB, Diebold J, Christofori G, et al. *Aptosis and immunohistochemical bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas*. Cancer 1996;77:255-64.
13. Weirich G, Schneider P, Fellbaum C, et al. *p53 Alterations in thymic epithelial tumors*. Virchows Arch 1997; 431:17-23.
14. Achille P, Roberto C, Luigi C, Renata P, Massimo G, Giorgio P. *p53 Expression and Proliferative Activity Predict Survival in Non-invasive thymomas*. Int J Cancer 1996;69:180-3.
15. Chen F F, Yan J J, Jin Y T, et al. *Detection of bcl-2 and p53 proteins in Thymoma: Expression of bcl-2 as a Reliable Marker of Tumor Aggressiveness*. Hum Pahtol 1996;27:1089-92.
16. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, et al. *Thymomas: A Review of 169 Cases, With Particular Reference to Results of Surgical Treatment*. Cancer 1986;58:765-76.
17. 정경영, 김길동, 문준호, 등. *흉선종의 수술적 치료 및 예후인자의 평가*. 대흉외지 1996;29:734-40.
18. Edoardo Pescarmona, Erino A Rendina, Venuta F, et al. *Analysis of Prognostic Factors and Clinicopathological Staging of Thymoma*. Ann Thorac Surg 1990;50:534-8.
19. Halder S, Negrini M, Monne M, et al. *Down regulation of bcl-2 by p53 in breast cancer cells*. Cancer Res 1994; 2095-7.
20. Pezzella F, Morrison H, Jones M, et al. *Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in non-Hodgkin's lymphoma*. Histopathology 1993;22:39-44.

=국문초록=

목적 및 배경: 세포사를 조절하는 암유전자 산물인 bcl-2 단백질과 암억제유전자 산물인 p53 단백질은 암의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다. 최근 종양 조직내에서 bcl-2 단백질 및 p53 단백질의 발현과 종양의 악성도 및 예후와의 관련성에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으나 흉선종에서의 연구는 미흡한 실정이다. **대상 및 방법:** 1984년부터 1997년까지 고신대학교 복음병원 흉부외과에서 수술 치험한 흉선상피종 중 병리 조직의 보관이 비교적 양호하고 병력 기록지가 충실한 30례를 대상으로 Rosai씨 분류법 및 Masaoka 병기와 중증근 무력증의 동반 여부에 따라 분류하고 종양조직을 이용하여 면역조직화학 검사를 시행하여 각 분류에 따른 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현율, 그리고 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현간에 상관관계를 조사하였다. **결과:** bcl-2 단백질은 비침습성 흉선종에는 발현된 경우가 없었고 침습성 흉선종 10례 중 3례(30%), 흉선암 11례 중 8례(61.5%)에서 발현되어 악성도가 높을수록 발현율이 높게 나타났다($p=0.021$). p53 단백질은 비침습성 흉선종에서 1례(14.3%), 침습성 흉선종 5례(50%), 흉선암 8례(61.5%)에서 발현되어 악성도가 높을수록 발현율이 높아지는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.126$). 17례의 흉선종의 Masaoka 병기(1기 5례, 2기 7례, 3기 2례, 4a기 3례)에 따른 bcl-2 단백질은 1기와 4a기에서는 발현 예가 없었고, 2기 1례(14.3%), 3기 2례(100%)에서 발현되어 병기가 진행할 수록 높은 발현율을 보였고($p=0.011$), p53 단백질은 1기 1례(20%), 2기 2례(28.6%), 3기 2례(100%), 4a기 1례(33.3%) 발현되어 p53 단백질 역시 병기가 진행할 수록 발현율이 높아지는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.229$). 중증근무력증의 동반 여부와 bcl-2 단백질, p53 단백질의 발현과는 무관하였다. bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현간의 상관관계는 bcl-2 단백질과 p53 단백질의 발현이 일치하는 경우가 23례(76.7%), 불일치하는 경우가 7례(23.3%)로 상관관계가 있는 것으로 나타났다(κ 치=0.525). **결론:** 흉선상피종 조직내 bcl-2 단백질의 발현은 종양의 악성도를 반영하는 것으로 나타났고 p53 단백질은 종양의 악성도와 관련이 없는 것으로 나타났다. 그럼에도 두 단백질의 발현간에 상관관계가 있는 것으로 나타나 이의 규명을 위해서는 향후 p53 단백질의 유전자 변이와 두 단백질의 발현과 환자의 생존율과의 상관관계에 대한 연구가 요할 것으로 사료된다.

중심단어: 흉선상피종, bcl-2 protein, p53 protein