

대장암에서 β -catenin 및 p53 단백질의 발현양상과 종양의 병리학적 특성 간의 상호관계

인제대학교 의과대학 일산백병원 외과학교실, ¹해부병리학교실

문길민 · 박영진 · 김한성¹ · 박성혜¹ · 김지일 · 김기홍 · 송병주 · 이명수 · 김철남 · 장석호

Correlation of β -catenin and p53 Protein Expression with Clinico-pathologic Characteristics of Colorectal Cancer

Kil Min Moon, M.D., Young Jin Park, M.D., Han Seung Kim, M.D.¹, Seung Hae Park, M.D.¹, Ji Il Kim, M.D., Ki Hong Kim, M.D., Byung Joo Song, M.D., Meung Soo Lee, M.D., Chul Nam Kim, M.D., Seok Hyo Chang, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Ilsan-Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Goyang, Korea

Purpose: Both the β -catenin and p53 play a crucial role in the process of colon carcinogenesis. The expression of β -catenin and/or p53 has been reported to be associated with pathologic features of tumor and prognosis of patients. In addition, several recent studies have suggested a close biological association between p53 expression and nuclear β -catenin level. We analyzed the pathologic variables and p53 expression according to the intra-nuclear β -catenin expression in colon cancer to make such assumptions more clear since they are still controversial issues.

Methods: The expressions of β -catenin, p53 and Ki-67 protein in colon cancer were determined by immunohistochemical staining. The relationship between these protein expressions and tumor characteristics was statistically analyzed.

Results: The intra-nuclear β -catenin accumulation was not associated with any of the pathological variables including lymph node metastasis and tumor differentiation, but it was correlated with higher level of Ki-67 proliferation index ($P=0.006$) and negative staining of p53 ($P=0.015$). Positive p53 staining was significantly associated with lymph node metastasis ($P=0.006$), lymphatic invasion ($P=0.03$) and venous invasion ($P=0.02$).

Conclusion: These results support the suggestion that intra-nuclear accumulation of β -catenin may regulate the p53 activity in colorectal cancer. In addition, positive

staining of p53 may be used as a valuable prognostic indicator since it was strongly associated with lymph node metastasis, lymphatic and venous invasion. *J Korean Soc Coloproctol* 2002;18:311-316

Key Words: Colorectal cancer, β -catenin, p53, Lymph node metastasis, Differentiation

대장암, 림프절 전이, 분화

서 론

대부분의 대장암은 선종-암종으로 이어지는 일련의 과정을 거쳐 발생하는데 여기에는 APC, k-ras, DCC 및 p53을 비롯한 여러 유전자의 돌연변이 또는 발현이상인 순차적으로 관여되어 있는 것으로 알려져 있다.¹ 그러나 대장암의 발생에 관여한다고 알려진 이런 유전자들의 변이는 모든 대장암에 일률적이지 않고 환자에 따라 발현양상에 있어서 차이가 심하다. 또한 특정한 유전자의 발현여부에 따라 대장암의 생물학적 특성이 달라진다. 따라서 대장암에서 유전자의 발현양상에 따른 병리조직학적 소견을 조사하여 연관성을 분석하는 것은 대장암의 생물학적인 특성을 규명하는 매우 유용한 방법이 된다. 뿐만 아니라 특정한 유전자의 발현여부 및 발현정도는 종종 예후, 항암제 및 방사선에 대한 감수성과 연관되어 있으므로 환자치료에 매우 유용한 정보를 제공한다. 따라서 근래에는 절제된 암 조직에 대하여 통상적인 조직학적 관찰뿐 아니라 암관련 유전자나 단백질에 대한 분석 등의 분자생물학적인 조사를 병행하는 것이 일반적이다.

대장암의 생성과정에 연관된 유전자 중 APC (adenomatous polyposis coli) 유전자는 대장암의 80% 이상에서 기능소실이 발견되고, APC의 기능소실이 대장암의 전구 병변인 용종형성의 시발점이 된다는 점에서 대장암의 발생에 관여하는 핵심유전자이다.² APC단백은 여러 기능을 가진 분자인데 그중 세포 내 β -catenin의 농도를 조절하는 것이 대장암 발암의 중요한 기전으로 주목받고 있다.

책임저자: 박영진, 경기도 고양시 일산구 대화동 2240
인제대학교 일산백병원 외과학교실
(우편번호: 411-706)
Tel: 031-910-7307, Fax: 031-910-7319
E-mail: yjpark@ilsanpaik.ac.kr

본 연구는 2001년도 인제대학교 연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

즉, 세포 내의 β -catenin은 APC, GSK-3 β , 엑신 등과 결합하여 복합체를 형성한 후 proteosome에 의해 분해되어 제거되는데,³ APC의 기능에 결함이 있는 경우 이러한 분해 과정이 차단됨으로 세포 내에 β -catenin이 축적된다. 축적된 β -catenin은 핵 내로 이동하여 TCF/LEF를 활성화시켜 세포의 증식에 관여하는 여러 유전자들 즉, c-myc와 cyclin D1 등을 활성화시킨다.^{4,5} 이외에도 β -catenin은 E-cadherin과 결합하여 세포-세포 간 부착에 중요한 역할을 하므로,⁶ 세포막에서의 β -catenin의 소실은 세포부착 기능의 저하를 초래하여 암세포의 전이를 용이하게 하는 것으로 알려져 있다. 위암의 경우 E-cadherin과 β -catenin의 비정상적인 발현이 나쁜 예후와 연관된 것으로 알려져 있으나,^{7,9} 대장암에서는 아직 이견이 많은 실정이다.

p53은 세포주기를 조절하고 손상된 세포를 자가 사멸시켜 세포가 암세포로 형질전환되는 것을 막는 암억제 유전자로 여러 장기의 암에서 p53의 돌연변이가 흔히 관찰된다. 대장암에서는 용종에서 암종으로 전환되는 단계에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹ p53유전자에 돌연변이가 있으면 분해가 지연되기 때문에 면역염색에서 과염색되는 소견을 보이는 경우가 많고, 이 경우 저분화도 및 혈관의 과형성 등과 관련되어 있고 또한 불량한 예후의 예측인자로 알려져 있다.^{9,10} 그러나 상반된 결과도 있어 이견이 있는 상태이다.¹¹

대장암의 예후를 예측하고 치료방침을 정하는 데 있어 암의 진행정도가 가장 중요하다는 것은 이론의 여지가 없지만 동일한 병기를 가진 환자에서도 치료에 반응하는 정도가 다양한 것은 흔히 경험하는 현상이다. 따라서 치료결과를 예측하는 데 병기 이외의 여러 요소가 종합적으로 고려되어야 한다. 종양의 분화도, 육안적 형태, 종양 내 정맥관 및 림프관의 침습 등이 예후를 예측할 수 있는 인자들로 알려져 왔으며 근래에는 각 유전자의 발현 또는 돌연변이와 같은 분자생물학적 방법들을 이용하여 치료의 결과를 예측하고 보조요법의 사용 여부를 정하려는 연구가 활발하게 진행되고 있다.

이에 저자들은 대장암의 발생과정에 매우 중요한 역할을 한다고 알려진 β -catenin과 p53의 발현도와 대장암의 임상병리학적 소견을 비교함으로써 이들 단백질의 발현 여부가 대장암의 특성에 어떤 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다. 또한 β -catenin과 p53은 세포주기의 조절에 중요한 역할을 하는 단백질이므로 β -catenin과 p53의 발현에 따른 세포주기의 변화를 Ki-67단백의 염색정도를 통해 조사해 보았다.

방 법

2000년 1월부터 2000년 12월까지 인제대학교 일산백병원에서 대장암 수술을 받은 환자 중 조직의 보관상태가 양호한 53예를 대상으로 하였다. 환자군의 연령은 32~78세 사이에 분포하였으며 평균연령은 60.6세였다. 남녀비는 1 : 0.76이었다. 면역조직화학염색을 위해 절제된 조직의 일부를 포르말린에 고정하고 파라핀 포맷된 조직을 4 μ m 두께로 박절하여 슬라이드에 부착시킨 후 67°C에서 1시간 동안 가온하고 통상의 방법으로 탈파라핀화한 후 점차 낮은 농도의 알코올을 거쳐 증류수로 수세하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 3%의 과산화수소를 사용하여 10분간 처리한 후 Tris 완충액(Trizma base 1.21 g, NaCl 16g, H₂O₂ 2 L, pH7.4)에 씻었다. 그 다음에 차단항체를 20분간 반응시킨 후 β -catenin (Dako, Carpinteria, CA, USA), p53 (antimouse antibody, Dako, Carpinteria, CA, USA) 및 Ki67 (M I B-1, immunotech, Marseilles, France)에 대한 일차항체인 단클론성 항체들을 4°C에서 18시간 동안 반응시켰다. 이를 Tris 완충액으로 수세하고 biotin이 결합된 2차 항체를 가하여 실온에서 40분 반응시켰다. 그 후 다시 Tris용액으로 수세한 후 과산화효소가 결합된 스트렙토비딘 용액을 가하여 20분간 반응시키고 다시 Tris 완충액으로 수세하고 발색제인 3-amino-9-ethyl-carbazole (AEC) 용액을 가하여 10분간 반응시켰다. 이후 hematoxylin 으로 대조염색하고 알코올로 탈수한 후 봉입하였다.

면역염색의 정도와 병리학적 소견간의 연관성에 대한 통계적 처리는 chi-square (SAS 6.0)를 이용하였고 P값이 0.05 이하일 때를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 면역염색의 결과판정

β -catenin의 경우는 정상점막세포의 경우 세포막을 따라 염색되고 핵이나 세포질에는 염색되지 않으므로 핵이 염색되는 경우를 양성으로 판정하였다. 관찰된 종양세포의 10% 이상에서 양성 소견을 보인 경우를 양성으로 판정하였다(Fig. 1).

p53의 경우도 10% 이상의 종양세포에서 염색된 경우를 양성으로 판정하였다(Fig. 2). p53유전자에 돌연변이가 있으면 생성되는 p53단백의 분해가 지연되어 면역염색에서 양성 소견을 보이는 경우가 많으므로 p53의 염색이 양성인 경우를 p53의 돌연변이가 있는 것으로 해석하였

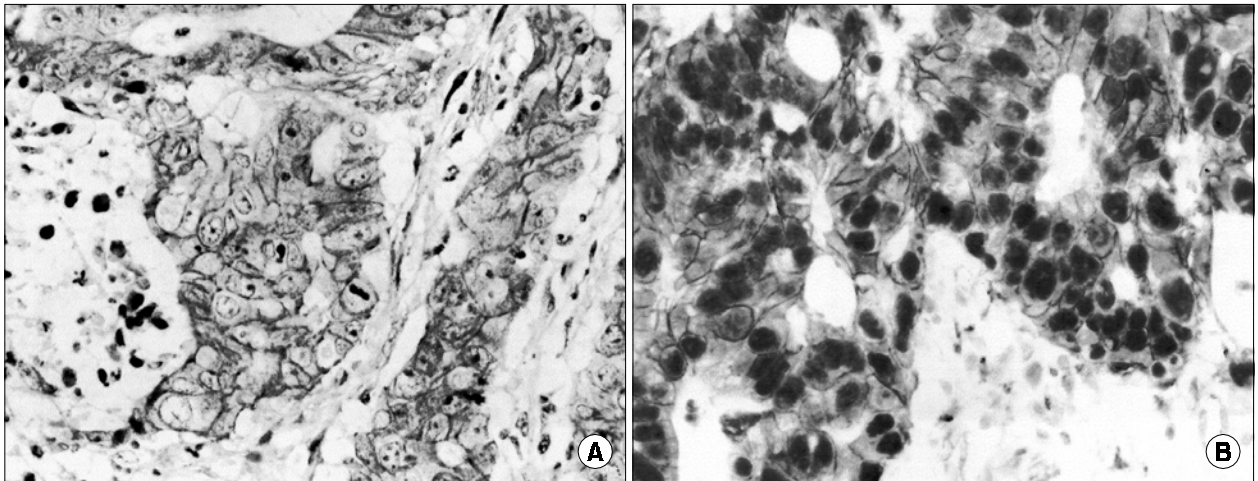


Fig. 1. Immunohistochemical staining of β -catenin. A. Negative staining, cell membrane is stained but nucleus is clear ($\times 100$). B. Positive staining, nucleus of the tumor cells as well as cell membrane are stained ($\times 100$).

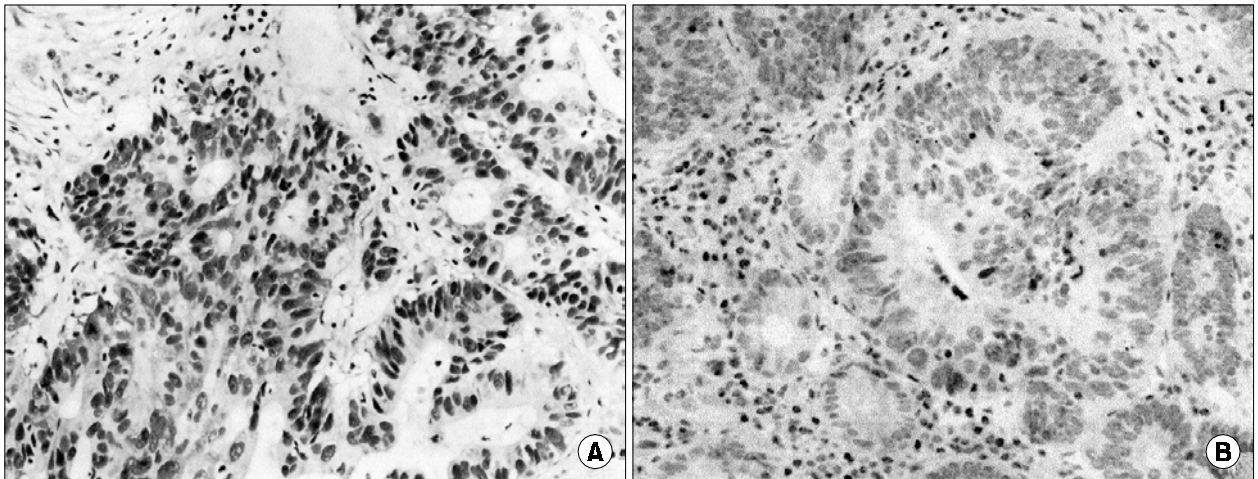


Fig. 2. Immunohistochemical staining of p53. A. Positive staining, nucleus of the tumor cells show intense immunoreactivity ($\times 100$). B. Negative staining ($\times 100$).

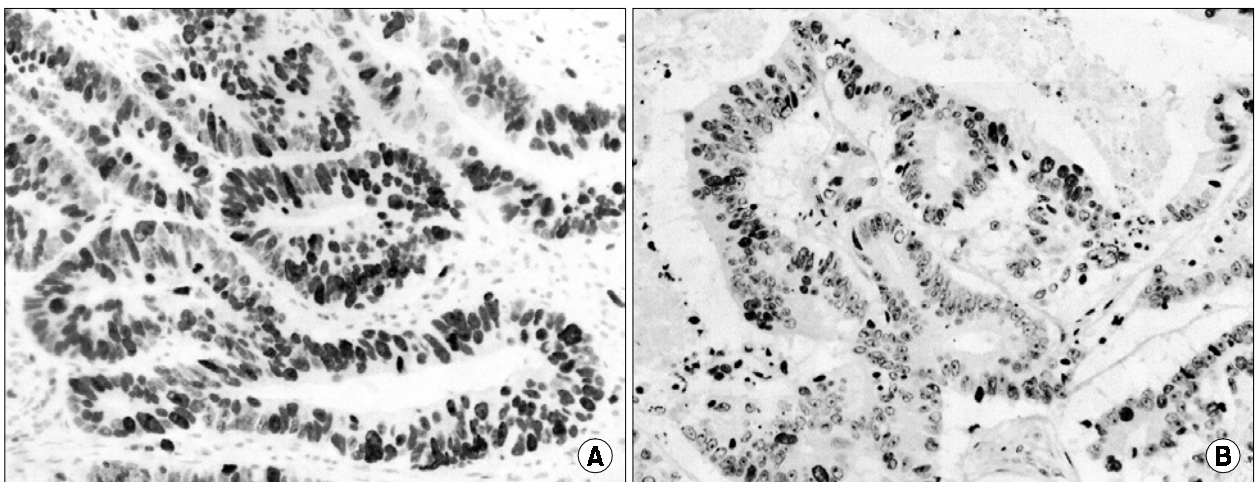


Fig. 3. Immunohistochemical staining of Ki-67. Most of the tumor cells are stained in A, but only small portion is stained in B.

다. 본 결과에서는 β -catenin과 p53에 대한 면역염색의 결과를 양성 또는 음성으로 이분화하여 제시하였지만, 자료의 처리과정 중에는 음성, 약양성 및 강양성의 몇 군으로 나누어 분석하기도 하였다. 그러나 전체적인 결과에서는 양성과 음성으로 이분하는 경우와 차이가 없었다.

Ki-67은 200개의 종양 세포를 세어 50% 이상에서 염색되는 군과 50% 이하에서 염색되는 군으로 나누어 분석하였다(Fig. 3). Ki-67의 경우에 1,000개 또는 100개의 종양 세포 중 몇 개에서 양성의 소견을 보이는지를 수량화하여(Ki-67 labeling index) 분석하는 방법도 사용되지만 본 연구는 p53과 β -catenin의 상태에 따른 대체적인 세포분열의 정도를 알고자 하는 것이었으므로 본 연구와 같이 이분하여 분석하였다.

Table 1. Correlation of β -catenin status and clinico-pathologic characteristics of tumors

Variables	β -catenin staining		P-value	
	Positive (n=32)	Negative (n=21)		
Morphology	Protruding	6	2	0.46
	Ulcerofungating	10	10	
	Ulceroinfiltrative	16	9	
Depth	≤proper muscle	8	6	0.75
	beyond muscle	24	15	
LN metastasis	Yes	10	9	0.34
	No	22	12	
Differentiation	Well	9	8	0.70
	Moderate	19	10	
	Poor and mucinous	4	3	
Lymphatic invasion	Yes	9	10	0.14
	No	23	11	
Location	Right colon	7	8	0.21
	Left colon & rectum	25	13	
Vein invasion	Yes	5	5	0.47
	No	27	16	
Stage	A	5	4	0.54
	B	17	8	
	C	10	9	

2) 각 단백질에 대한 면역염색의 결과의 상호관계 및 종양의 특성과의 관계

β -catenin의 경우 양성 염색소견은 32예(60.4%)에서 관찰되었다. 면역염색에서 β -catenin의 양성소견은 종양의 병기, 림프절이나 림프관의 침윤 및 종양의 분화도 등의

Table 2. Relationship between β -catenin expression and p53 and Ki-67 labeling index

Variables	β -catenin staining		P-value	
	Positive (n=32)	Negative (n=21)		
Ki-67 status	High	10	3	0.006
	Low	10	22	
p53 stain	Positive	18	5	0.015
	Negative	14	16	

Table 3. Correlation of p53 status and clinico-pathologic characteristics of tumors

Variables	p53 staining		P-value	
	Positive (n=23)	Negative (n=30)		
Tumor morphology	Protruding	2	6	0.07
	Ulcerofungating	6	14	
	Ulceroinfiltrative	15	10	
Depth of invasion	≤Proper muscle	4	10	0.22
	Beyond muscle	19	20	
LN metastasis	Yes	13	6	0.006
	No	10	24	
Differentiation	Well	7	10	0.61
	Moderate	14	15	
	Poor	2	5	
Lymphatic invasion	Yes	12	7	0.03
	No	11	23	
Location	Right colon	4	11	0.12
	Left colon & rectum	19	19	
Vein invasion	Yes	6	4	0.02
	No	17	26	
Ki-67 status	High	16	16	0.31
	Low	4	8	

통상적인 병리조직학적 소견과의 연관성은 보이지 않았다(Table 1). 그러나 β -catenin 양성반응은 p53 음성반응과 밀접하게 연관되어 있었고($P=0.015$), 또한 β -catenin의 핵내 축적은 Ki-67의 발현과 비례하였다($P=0.006$) (Table 2).

p53은 23예(43.4%)에서 양성의 염색소견을 보였고 30예에서는 음성이었다. p53에 염색된 경우 즉, p53유전자에 돌연변이가 있다고 해석되는 경우에서 종양의 림프절전이($P=0.006$), 종양 내 림프관의 침입($P=0.03$) 및 정맥관의 침입($P=0.02$)이 더 흔한 소견을 보였다(Table 3).

고 찰

APC의 결손에 의한 용종의 형성은 세포 내 β -catenin의 축적에 의해 매개된다. 또한 APC의 결손이 관찰되지 않는 용종이나 대장암에서는 β -catenin 유전자 자체가 돌연변이되어 있는 경우가 흔하다. 이는 용종의 형성 과정에(APC의 결손에 의한 세포 내 β -catenin의 과축적이 원인인지 또는 β -catenin 자체의 돌연변이에 의하든지 간에) β -catenin이 필수적으로 관여함을 나타낸다.^{12,13}

β -catenin은 용종의 단계뿐 아니라 본 연구에서 보인바와 같이 대장암의 단계에서도 핵 내 축적이 빈번히 관찰된다. 용종에서와는 달리 대장암단계에서 관찰되는 β -catenin의 세포 내 축적의 생물학적인 역할에 대해서는 아직까지 거의 알려져 있지 않다. 간도세포암, 인후부의 상피세포암 및 유방암 등에서는 β -catenin의 과발현이 종양의 악성도와 비례하고 환자의 예후와도 연관되어 있다고 보고되었으나, 폐암에서는 그러한 연관성이 관찰되지 않아, 암이 발생한 장기에 따라 차이가 있음을 보였다.¹⁴⁻¹⁷ 대장암에서는 이에 대한 연구 자체가 제한적일 뿐만 아니라 발표된 몇 보고에서도 분화도 또는 병기 등의 표현형과는 연관되지 않는 것으로 나타났다.¹⁸

본 연구에서도 이전의 다른 보고에서와 마찬가지로 β -catenin의 핵 내 발현과 암의 분화도, 림프절 전이, 림프관 침범 등 암의 악성도나 진행정도를 나타내는 지표들과는 관련을 보이지는 않았지만, Ki-67 및 p53의 염색 정도와는 유의한 상관관계를 보였다. β -catenin과 Ki-67의 유의한 상관관계는 β -catenin의 핵 내 축적이 있을 때(핵질의 양성 면역 염색 소견) Ki-67 labeling index가 높아짐을 나타내는데, 이러한 현상은 축적된 β -catenin이 세포주기 조절 물질인 cyclin D의 발현을 유도하여 세포분열을 촉진함을 뜻한다. 또한 용종이 아닌 대장암에서 이러한 현상이 발견됨은 β -catenin이 용종생성의 초기단계뿐 아니라 그 이후의 단계에서도 cyclin D 등의 down-stream에 위치

하는 표적유전자에 대해 계속적으로 영향을 미침을 시사한다.

Damalas 등¹⁹은 최근에 대장암 발생과정에서 β -catenin의 축적이 p53의 기능을 유도함을 밝혔다. 이러한 현상은 생물학적으로 대장암의 생성초기과정에 β -catenin이 축적된 세포가 암으로 형질전환되는 것을 암억제유전자인 p53이 방어하는 생체방어체계의 일종으로 작용할 것으로 보이지만, 이미 생성된 대장암에서의 β -catenin과 p53의 관계에 대해서는 알려진 바가 없다. 본 연구에서 β -catenin이 핵 내 과발현되는 군에서 p53의 염색률이 현저히 낮음이 관찰되었다. p53에 대한 면역염색에서 양성반응은 주로 돌연변이된 p53유전자에 의해 생성된 단백질의 분해가 지연되는 것이 원인이므로,²⁰ p53에 대한 면역염색 음성의 경우에 정상적인 p53의 기능이 유지되어 있다고 해석한다. 따라서 본 연구의 결과는 대장암에서 β -catenin의 핵 내 축적이 있는 경우에는 정상적인 p53의 기능이 유지되는 경향이 있다고 해석할 수 있다. 이는 Damalas 등¹⁹이 폐암세포주인 H1299와 비종양세포주인 NIH 3T3에서 관찰한 ' β -catenin에 의한 p53의 기능유도'라는 현상을 인체의 암조직에서도 관찰하였다는 면에서 큰 의의가 있다. 그러나 면역조직화학염색에 의한 연구는 사용된 항체에 따라 p53염색의 양성률에서 상당한 차이를 보이고 또한 정상적인 p53단백의 과발현과 돌연변이된 유전자에 의해 생성된 p53의 분해가 지연되어 축적된 경우를 구분하기가 어렵다는 점에서 한계를 보인다. 따라서 명확한 결론을 위해서는 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

p53유전자의 돌연변이는 여러 장기의 암에서 종양의 악성도 및 예후와 연관되어 있다고 보고되어 왔다.²¹ 대장암에서도 p53의 돌연변이가 있는 경우 종양의 악성도가 증가하고 예후도 불량하다는 보고들도 있지만,^{9,10} p53의 돌연변이와 종양의 악성도 및 예후 사이에 관련이 없다는 연구들도 있어 아직은 이견이 있는 상태이다.^{11,22,23} 본 연구에서는 p53항체에 대한 면역염색 양성인 군에서 저분화도, 림프절 전이 및 종양내 림프관 침범 등의 소견과 연관되어 있어 p53의 돌연변이가 종양의 악성도와 비례한다는 연구들과 유사한 결과를 보였다. 비록 본 연구의 대상이 된 환자군에 대한 추적조사기간이 불충분하여 p53에 대한 면역염색결과가 암의 재발 또는 환자의 생존율과 직접적으로 연관되어 있는지는 확인하지 못하였지만 불량한 예후 인자들과 연관되어 있는 것으로 보아 환자의 예후에 나쁜 영향을 미칠 것으로 생각한다.

결 론

본 연구에서 대장암에 β -catenin이 과발현되는 경우 Ki-67 labeling index가 높고 p53단백에 대한 면역염색은 음성이 되는 경향을 관찰하였다. 이는 β -catenin이 대장암에서 암세포의 분열을 촉진시키고(increased Ki-67 labeling index), p53의 기능은 보존시키는 방향(negative p53 staining)으로 작용함을 시사한다.

p53 (p53유전자의 돌연변이)은 분화가 나쁘고 림프절 전이가 있는 경우와 연관된 경우가 많아 대장암의 악성도를 평가하는 데 유의한 인자로 이용될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Eng J Med* 1988;319:525-32.
- Ashton-Rickardt PG, Wyllie AH, Bird CC, Dunlop MG, Steel CM, Morris RG, et al. MCC, a candidate familial polyposis gene in 5q.21, shows frequent allele loss in colorectal and lung cancer. *Oncogene* 1991;6:1881-6.
- Behrens J, Jerchow BA, Wurtele M, Grimm J, Asbrand C, Wirtz R, et al. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. *Science* 1998;280:596-9.
- Molenaar M, van de Wetering M, Oosterwegel M, Peterson-Maduro J, Godsave S, Korinek V, et al. XTcf-3 transcription factor mediates β -catenin-induced axis formation in xenopus embryos. *Cell* 1998;86:391-9.
- Tetsu O, McCormick F. β -Catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* 1999;398:422-6.
- Harrington KJ, Syrigos KN. The role of E-cadherin-catenin complex: more than an intercellular glue? *Ann Surg Oncol* 2000;7:783-8.
- Joo YE, Park CS, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. Prognostic significance of E-cadherin/catenin complex expression in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2000;15:655-66.
- Ramesh S, Nash J, McCulloch PG. Reduction in membranous expression of beta-catenin and increased cytoplasmic E-cadherin expression predict poor survival in gastric cancer. *Br J Cancer* 1999;81:1392-7.
- Yamaguchi A, Nakagawara G, Kurosaka Y, Nishimura G, Yonemura Y, Miyazaki I. p53 immunoreaction in endoscopic biopsy specimens of colorectal cancer and its prognostic significance. *Br J Cancer* 1993;68:399-402.
- Pricolo VE, Finkelstein SD, Hansen K, Cole BF, Bland KI. Mutated p53 gene is an independent adverse predictor of survival in colon carcinoma. *Arch Surg* 1997;132:371-4.
- Soong R, Grieco F, Robbins P, Dix B, Chen D, Parsons R, et al. p53 alterations are associated with improved prognosis in distal colonic carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997;3:1405-11.
- Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916-32.
- Polakis P, Hart M, Rubinfeld B. Defects in the regulation of beta-catenin in colorectal cancer. *Adv Exp Med Biol* 1999;470:23-32.
- Park WS, Oh RR, Park JY, Kim PJ, Shin MS, Lee JH, et al. Nuclear localization of beta-catenin is an important prognostic factor in hepatoblastoma. *J Pathol* 2001;193:483-90.
- Pukkila MJ, Virtaniemi JA, Kumpulainen EJ, Pirinen RT, Johansson RT, Valtonen HJ, et al. Nuclear beta catenin expression is related to unfavourable outcome in oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2001;54:42-7.
- Lin SY, Xia W, Wang JC, Kwong KY, Spohn B, Wen Y, et al. β -Catenin, a novel prognostic marker for breast cancer: its roles in cyclin D1 expression and cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4262-6.
- Pirinen RT, Hirvikoski P, Johansson RT, Hollmen S, Kosma VM. Reduced expression of alpha-catenin, beta-catenin, and gamma-catenin is associated with high cell proliferative activity and poor differentiation in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2001;54:391-5.
- Hugh TJ, Dillon SA, O'Dowd G, Getty B, Pignatelli M, Poston GJ, Kinsella AR. beta-catenin expression in primary and metastatic colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1999;82:504-11.
- Damalas A, Ben-Ze'ev A, Simcha I, Shtutman M, Leal JF, Zhurinsky J, et al. Excess beta-catenin promotes accumulation of transcriptionally active p53. *EMBO* 1999;18:3054-63.
- Rodrigues NR, Rowan A, Smith MEF, Kerr IB, Bodmer WF, Gannon JV. p53 mutations in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7555-9.
- Mehregan D, Mehregan D. Immunohistochemistry: a prognostic as well as diagnostic tool? *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:317-25.
- 박동국, 이찬영, 김정택, 이두선, 정민, 박종권. 대장암 조직에서의 p53 및 bcl-1단백발현과 병리학적 인자와의 상관관계에 대한 연구. *대한대장항문학회지* 1998;14:165-72.
- Morrin M, Kelly M, Barrett N, Delaney P. Mutations of Ki-ras and p53 genes in colorectal cancer and their prognostic significance. *Gut* 1994;35:1627-31.