

## 난소의 상피성 종양의 유형 및 악성도에 따른 p53 단백질의 발현 양상

인제대학교 의과대학 부산백병원 해부병리과 및  
부산대학교 의과대학 병리학교실\*

김영주 · 전미영 · 윤혜경 · 설미영\*

### A Study on Expression of p53 Protein according to Histologic Types, Degree of Malignancy and Differentiation of the Ovarian Surface Epithelial Tumors

Young Ju Kim, M.D., Mi Yeong Jeon, M.D.  
Hye Kyoung Yoon, M.D. and Mi Young Sol, M.D.\*

Department of Pathology, Pusan Paik Hospital, College of Medicine,  
Inje University and College of Medicine, Pusan National University\*

p53 gene alterations in the ovarian cancers are regarded as early events in the whole process of carcinogenesis. This study is intended to compare p53 protein expression rate in the ovarian surface epithelial tumors according to histologic types, degree of malignancy and differentiation. 134 cases of ovarian epithelial tumors including 26 cases of serous cystadenoma, 7 cases of serous borderline malignancy, 15 cases of serous cystadenocarcinoma, 40 cases of mucinous cystadenoma, 21 cases of mucinous borderline malignancy, 20 cases of mucinous cystadenocarcinoma, 4 cases of endometrioid carcinoma, and 1 case of clear cell carcinoma were studied. Immunohistochemistry using monoclonal p53 antibody(DO-7) was applied to the routine formalin-fixed paraffin embedded tissue. The results were as follows; 1. No immunohistochemical positivity of p53 protein was found in all 66 cases of benign serous and mucinous tumors studied. 2. There was no significant difference of p53 protein expression between serous and mucinous malignant tumors. 3. The expression rate of p53 protein exhibited a statistically significant difference between borderline(42%) and malignant(74%) ovarian surface epithelial tumors ( $p < 0.05$ ). 4. The expression rate of p53 protein of poorly differentiated carcinomas(100%) was higher than those of moderately (88%) and well differentiated carcinomas(60%), but there was no statistical significance. In summary, p53 protein expression might be a good indicator of malignant transformation of the ovarian surface epithelial tumors. (**Korean J Pathol 1996; 30: 1099~1105**)

**Key Words:** p53, Ovary, Surface epithelial tumor

접 수: 1996년 4월 22일, 게재승인: 1996년 6월 20일

주 소: 부산 부산진구 개금동 633-165, 우편번호: 614-735

부산백병원 해부병리과, 김영주

## 서 론

p53 유전자는 사람의 제 17번 염색체의 단완에 위치하여 정상적으로 세포 증식을 조절하며 특히 G1기에서 세포 성장을 중지시켜 S기로 넘어가는 세포의 수를 조절한다<sup>1</sup>. p53 유전자의 산물인 p53 단백질은 53KD의 분자량을 가지며 393개의 핵인단백으로 구성되어있고 SV40 virus의 large T 항원과 복합체를 형성함으로써 처음으로 알려졌다<sup>2</sup>. p53 단백질에는 정상적으로 존재하는 wild type p53과 p53 유전자의 돌연변이나 allele의 손실로 인한 돌연변이형이 있다. Wild type p53 단백질은 종양 억제 능력을 갖고 있으나 돌연변이형 p53 단백질은 증식 억제 능력을 소실케 하고 wild type p53 단백질에 작용하여 그 기능을 억제시키며 암유전자로 작용하여, 궁극적으로 악성 종양의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>3-9</sup>. p53 유전자의 돌연변이는 인체의 종양에서 발견되는 가장 흔한 유전자 변이로서 이와 관련된 악성 종양으로는 대장암, 폐암, 유방암이 잘 알려져 있고, 방광암, 간세포암, 뇌종양, 림프종 등과의 연관성도 보고되고 있다<sup>9-13</sup>. 대부분의 정상 세포들은 낮은 치의 p53 mRNA를 가지나 p53 단백질의 반감기가 아주 짧기 때문에 정상적으로 분열하는 세포에서도 거의 p53 단백을 검출할 수 없다. 그러나 돌연변이형 p53 단백질은 구조적으로 안정되어 핵내에 축적되며 안정화된 돌연변이형 p53 단백을 p53 단클론 항체를 이용하여 면역조직화학적 염색에 의해 검출할 수 있다<sup>3</sup>.

최근 난소 종양에서 p53 단백질에 대한 면역조직화학적 염색을 이용하여 p53 단백질의 발현과 종양의 발생 및 예후와의 연관에 대하여 연구되고 있고<sup>14-30</sup>, 난소암의 48%~80%에서 p53 유전자의 변이가 보이며 이들 중 다수는 과오돌연변이(missense mutation)라고 보고되고 있다<sup>14,15</sup>.

저자들은 난소 상피성 종양에 있어서 조직학적 유형, 악성도 및 분화도에 따른 p53 단백질의 발현 정도에 유의한 차이가 있는지 검토하고, p53 단백질의 발현 양상을 분석하여 p53 유전자의 변이가 난소 상피성 암종의 발생에 관여하는지를 알아보려고 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

1990년부터 1995년까지 부산백병원 해부병리과에서 난소 상피성 종양으로 진단된 증례 중 파라핀 블록의 보관 상태가 양호한 134예를 대상으로 하였다.

## 2. 방 법

1) 병리조직학적 검사: 난소 상피성 종양으로 진단된 134예를 통상적인 방법으로 제작된 hematoxylin-eosin(H&E) 염색 표본을 광학현미경으로 재검토하여 WHO<sup>31</sup>의 분류에 따라 낭선종, 경계성 암종 및 낭선암종으로 나누었고, 암종은 분화도에 따라 고분화암, 중등도분화암, 저분화암으로 세분하여 검색하였다. 병리조직학적으로 장액성 종양이 48예로써 낭선종 26예, 경계성 암종 7예, 낭선암종 15예였으며, 점액성 종양은 81예로써 낭선종 40예, 경계성 암종 21예 및 낭선암종 20예였고, 자궁내막양암종 4예와 투명세포암종 1예였다.

2) 면역조직화학적 검사: 각 증례당 형태학적으로 잘 보존된 한개의 파라핀 포매 조직을 선택하여 5  $\mu$ m 두께로 박절하여 유리 슬라이드에 부착시키고 60°C에서 4시간 동안 방치한 후 100% xylene으로 파라핀을 제거한 후 100%, 90% 및 75% 알콜로 처리하고 증류수로 함수시켰다. 파라핀 고정으로 조직내 감추어진 항원을 노출시키기 위해 citric acid 용액에 담구어 극초단파를 이용하여 10분간 처리한 후 30분간 실온에 두었다. 3% 과산화수소수로 15분간 처리하여 내인성 과산화효소를 억제시킨 후 증류수로 수세하였다. 이후의 과정은 DAKO의 LASB (Labeled streptavidine biotin) kit를 이용하여 시행하였다. 15분간 normal goat serum을 처리한 후 일차 항체, p53 단클론항체(DO-7, DAKO)를 1:100으로 희석하여 실온에서 60분간 반응시켰고, TBS(Tris-buffered saline, DAKO)로 수세하였다. 이차항체인 biotinylated anti-rabbit, anti-mouse, anti-goat immunoglobulins을 처리하여 실온에서 10분간 둔 후 TBS로 수세하고 peroxidase-conjugated streptavidine(DAKO)을 실온에서 10분간 반응시킨 후 TBS로 수세하고 AEC(Amino-ethyl-carbazole) substrate-chromogen system(DAKO)으로 10~20분간 실온에서 발색시켰다. Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하고 봉입하였다. 양성 대조군으로 예비 실험에 의해 p53 단백질의 발현이 증명된 폐의 편평상피암 조직, 유방의 침윤성 관암종 조직 및 대장의 선암종 조직을 이용하였고, 음성 대조군으로 일차 항체 대신 TBS를 사용하였다. 양성 판정 기준은 종양세포를 평균 500개를 세어 핵에 적갈색으로 염색되는 세포수의 백분율로 계산하여 25% 이상<sup>16</sup>일 경우 양성으로 판정하였다.

3) 통계학적 검색: 난소 상피성 종양의 악성도 및 분화도에 따른 p53에 대한 발현 양상에 대한 결과를 DBSTAT를 이용한 CHI-SQUARE 검정법으로 통계 처리하였고 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

총 134예의 난소 상피성 종양중 42예(31%)에서 p53 단백질 양성반응을 보였다. 조직학적 유형별 p53 단백질 양성률을 살펴보면(Table 1) 장액성 종양은 48예중 15예(31%)에서 양성이었다고 점액성 종양은 81예중 23예(28%)에서 양성을 보여 장액성 종양이 다소 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다.

악성도에 따른 p53 단백질 양성률을 살펴보면(Table 1), 양성 종양인 장액성 낭선종 26예와 점액성 낭선종 40예는 모두 음성이었다. 반면 경계성 암종 이상의 악성 난소 상피성 종양에서는 68예중 42예(62%)에서 양성반응을 보였다. 경계성 암종 및 낭선암종간의 양성률을 비교한 결과(Table 2), 장액성 및 점액성 경계성 암종의 경우 총 28예중 12예(43%)에서 양성반응을 보였으며 낭선암종은 총 35예중 26예(74%)에서 양성반응을 보여, 낭선암종에서 양성률이 현저히 높게 나타났으며 통계학적으로 유의성이 있었다( $p < 0.05$ ). 악성 종양의 유형별 p53 단백질은 장액성 악성 종양의 경우 경계성 암종 7예중 4예(57%), 낭선암종은 15예중 11예(73%)에서 양성반응을 보여 전체 장액성 악성 종양은 68%의 양성률을 나타내었고, 점액성 악성 종양에서는 경계성 암종은 21예중 8예(38%), 낭선암종은 20예중 15예(75%)에서 양성반응을 보여 56%의 양성률을 보였다. 그러나 악성 난소 상피성 종양의 유형별 p53 단백질 발현의 유의한 차이는 인정되지 않았다.

장액성 및 점액성 낭선암종에 있어서 분화도별 p53 단백질 양성률은(Table 2) 장액성 낭선암종중 고분

화암의 경우에는 7예중 4예(57%)에서 양성이었으며 중등도분화암의 경우 4예중 3예(75%)에서 양성으로 나타났고 저분화암 4예는 모두(100%) 양성반응을 나타내었다. 점액성 낭선암종의 고분화암에서는 13예중 8예(62%)에서 양성이었으며 중등도의 분화를 보이는 4예와 저분화암 3예는 모두 100%의 양성을 보였다. 장액성과 점액성 낭선암종 총 35예중 고분화암에서는 60%, 중등도분화를 보이는 경우는 88%, 저분화암은 모두(100%) 양성반응을 보여 낭선암종에

**Table 1.** Expression of p53 protein in ovarian epithelial tumors

Histologic subtype	No. of cases	p53 positive cases (%)
Serous tumor	48	15 (31%)
cystadenoma	26	0 (0%)
borderline malignancy	7	4 (57%)
cystadenocarcinoma	15	11 (73%)
Mucinous tumor	81	23 (28%)
cystadenoma	40	0 (0%)
borderline malignancy	21	8 (38%)
cystadenocarcinoma	20	15 (75%)
Endometrioid carcinoma	4	3 (75%)
Clear cell carcinoma	1	1 (100%)
Total	134	42 (31%)

**Table 2.** Comparison of expression of p53 protein between borderline malignancy and carcinoma in ovarian epithelial tumors

Degree of malignancy & differentiation	p53 positive cases (%)		Total (%)
	serous	mucinous	
Borderline	4/7 (57%)	8/21 (38%)	12/28 (43%)*
Carcinoma	11/15 (73%)	15/20 (75%)	26/35 (74%)*
well differentiated	4/7 (57%)	8/13 (62%)	12/20 (60%)
moderately differentiated	3/4 (75%)	4/4 (100%)	7/8 (88%)
poorly differentiated	4/4 (100%)	3/3 (100%)	7/7 (100%)
Total	15/22 (68%)	23/41 (56%)	38/63 (60%)

\* Result of comparison by chi-square test between borderline malignancy and carcinoma  
 $\chi^2 = 5.1735$  ( $p < 0.05$ )

있어서 분화도가 나쁠수록 p53 단백질의 양성률이 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 그외 자궁내막양암종 4예중 3예(75%)에서 강한 양성을 보였고 1예의 투명세포양암종도 양성반응을 보였으나 증례의 수가 적어 통계학적 검색은 할 수 없었다.

## 고 찰

난소 종양은 여성에 발생하는 흔한 종양 중의 하나이며 이 중 표피 상피에서 유래된 종양은 모든 난소 종양의 약 2/3을 차지하고 난소암종의 90%를 점하고 있어 이 종양의 생물학적 특성을 밝히기 위한 임상-병리학적 검색 및 분자생물학적인 측면에서의 연구가 이루어지고 있다<sup>32,33</sup>. 난소 종양의 예후를 결정하는데는 나이, 병기, 치료반응 등의 임상적 인자뿐만 아니라 조직학적 유형, 악성도 및 분화도 등의 병리학적 요인이 중요한 것으로 알려져 있다<sup>34,35</sup>. 특히 세포의 증식 및 분화와 관련하여 종양유전자 및 성장인자의 발현이 중요하게 인식되고 있으며, 이를 예후의 표지자로서 이용하려는 시도가 점차 증가되고 있는 추세이다<sup>36-38</sup>.

난소 종양에 있어서 종양억제유전자인 p53의 돌연변이 유전자의 표현과의 연관성이 연구되고 있다. Berchuk등<sup>14</sup> 및 Okamoto등<sup>15</sup>의 연구에서 난소암에서 p53 유전자의 변이는 48%~80%에서 나타난다고 하며, p53 유전자의 돌연변이가 병기와 예후와 관련이 있으며<sup>15,17-19</sup>, 난소암의 p53 단백질 발현율은 보고자에 따라 34%~88.8%까지 다양하게 보고되고 있다<sup>14-27</sup>. 본 연구에서 전체 상피성 난소암의 p53 단백질 발현율은 62%로서 Lee등<sup>20</sup>의 34%, Mazars등<sup>21</sup>의 36%에 비해 높고 Kiyokawa등<sup>22</sup>이 보고한 60%와는 유사하였다. 이러한 차이는 조직의 고정 방법, 보존 상태, 항체의 희석 농도 및 연구자의 판독 기준에 따른 것으로 생각되어진다. 또한 이전의 연구 결과에서와 마찬가지로 본 연구에서도 양성 장액성 및 점액성 종양에서는 p53 단백질이 전혀 발현되지 않았다. 그러나 예외적으로 Porter등<sup>23</sup>은 극히 일부이기는 하나 난소의 양성 상피성 종양에서도 p53 단백질 발현이 관찰되는데 이는 양성 병변내에 잠재된 악성 세포군일 것으로 주장하였다.

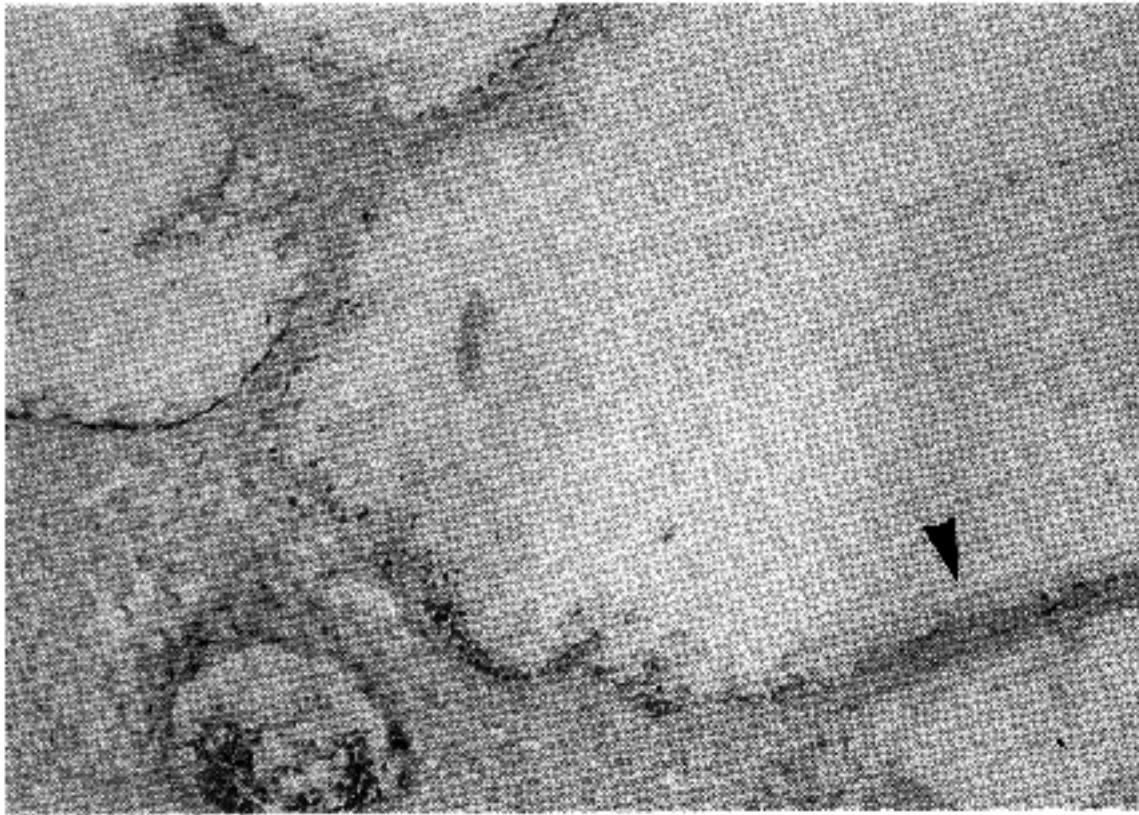
난소 상피성 종양의 조직학적 유형에 따른 p53 단백질 발현율은 본 연구에서 장액성 종양(31%)이 점액성 종양(28%)보다 약간 높게 발현되어 Lee등<sup>20</sup>과 Inoue등<sup>24</sup>의 결과와 비슷하였는데 이는 장액성 종양이 점액성 종양에 비해 비교적 악성도가 높은 점에 기인하는 것으로 추정하였다. 난소 악성 종양중 경계성 암종과 낭선암종간 p53 단백질의 발현의 차이를

보였는데 장액성 및 점액성 낭선암종이 74%(26예/35예)에서 양성반응을 보여 경계성 암종의 양성률 43%(12예/28예)보다 높았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 그리고 분화가 나쁠수록 p53 단백질이 높은 빈도로 발현되었으나 통계학적인 유의성은 없었으며 이 결과는 Porter등<sup>23</sup>과 Marks등<sup>25</sup>의 보고와 일치하였다.

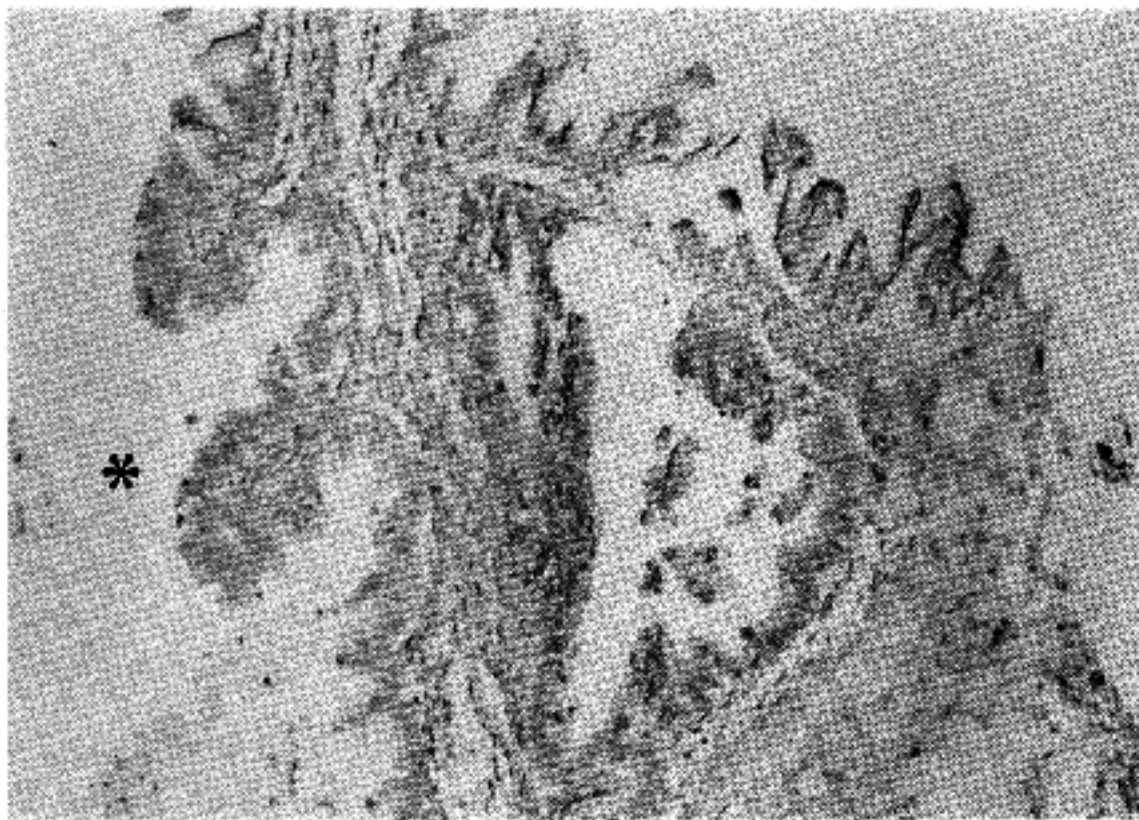
보고자에 따라 경계성 암종의 p53 단백질 발현 양상이 다르게 나타나 난소암의 발생과 p53 유전자의 변이에 대한 해석에 차이가 있었다. Lee등<sup>20</sup>은 임상 병기와 관계없으며 경계성 암종에서는 p53 단백질이 거의 발현되지 않고 낭선암종에서만 발현된다고 보고하였으며, Teneriello등<sup>26</sup>도 경계성 암종에서는 발현되지 않아 p53 단백질의 발현은 말기 난소암종과 관련이 있으며 저악성도의 난소암종과 침습성 악성 난소암종을 구별하는 표지자로서의 p53의 역할을 제시하였고 아울러 Ki-ras 유전자가 경계성 암종에서 30%에서 발현되나 암종에서는 4%에서만 양성을 보여 아마도 경계성 암종과 난소암종은 다른 발암과정을 거쳐 발생한다고 생각하였다. 그러나 Kupryjanczyk등<sup>27</sup>은 p53 단백질이 경계성 암종중 14%에서 양성반응을 보였고, 제 1 병기와 제 2-4 병기 낭선암종에서 각기 36%와 64%의 양성률을 보여 점액성 및 장액성 암종의 악성도가 높을수록 p53 단백질의 양성률이 증가되어 p53 단백질 발현이 난소 상피성 종양의 악성도 해석에 도움이 될 것으로 생각하였다.

Klemi등<sup>18</sup>은 10예의 경계성 암종이 모두 음성이었으나 이중 1예에서 이형성과 유사분열이 많은 곳에서만 예외적으로 p53 단백질의 발현이 보여 p53에 대한 면역조직화학적 검색이 경계성 암종과 암종을 구분하는 진단적 가치가 있는 방법이라고 주장하였다. Marks등<sup>25</sup>은 난소암종에 있어서의 p53 유전자의 변이는 임상 병기에 관계없이 관찰되기 때문에 종양발생의 초기 단계의 유전자 변화의 표현으로서 그 중요성을 강조하였으며<sup>28,29</sup> Kupryjanczyk등<sup>27</sup>은 점액성과 장액성 암종내에서 양성 또는 경계성 병변이 함께 관찰된다는 점과, 자궁내막양암종내에서 p53 단백질의 발현이 미만성으로 강하게 나타나나 이웃한 양성 자궁내막양 조직에서는 발현되지 않는다는 점으로 p53 유전자의 돌연변이로 양성 또는 경계성 암종에서 난소암종이 이행되었을 것이라고 추측하였고 이는 p53 유전자의 변이가 난소암종의 발생에 전반적 그리고 지속적으로 관여하는 것으로 보았다. 특히, 경계성 암종 부분에서의 p53 단백질의 양성은 p53 유전자 변화가 난소암종의 진행과정중 비교적 초기 단계의 유전자 변화의 표현이라고 하였다<sup>16,25,27</sup>.

본 연구에서도 난소의 악성 상피성 종양의 경우



**Fig. 1.** Expression of p53 protein of a mucinous tumor of borderline malignancy is varying from areas to areas exhibiting negative reaction (arrow head) on benign-looking focus and stronger reaction on the others.



**Fig. 2.** In a mucinous cystadenocarcinoma, p53 protein expression of borderline malignancy-looking area (\*) is weaker than adjacent areas.

p53 단백질의 발현 양상에 있어서 한 종양내에서도 다양한 정도를 보았는데, 경계성 암종에서 p53 단백질은 종양 세포의 증식이 현저한 부분에서 강하게 염색되었으며(Fig. 1) 분화가 좋은 난선암종내에서도 부분적으로 양성 또는 경계성 암종을 보이는 곳에서는 p53 단백질의 발현 정도가 상대적으로 낮거나 음성으로 나타났나(Fig. 2). 이로서 p53 단백질은 양성 종양에서는 발현되지 않고 경계성 암종 이상의 악성 종양

에서 발현되고 악성도가 높을수록 발현율이 높아 p53 유전자 변이가 난소암종의 발생에 관여하며 악성 전환의 지표가 될 것으로 생각되어진다. 하지만 연구자들에 따라 상반된 견해가 있으므로 추가적인 연구와 검증이 있어야 할 것으로 사료된다.

### 결 론

p53 종양 억제 유전자의 돌연변이로 야기되는 p53

단백의 발현과 난소 상피성 종양의 유형과 악성도 및 분화도에 따른 차이를 알아보기 위하여 파라핀 포매된 134예의 난소 상피성 종양 조직에 대해 p53 단클론 항체를 이용한 면역조직화학적 방법을 실시하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 양성 난소 상피성 종양 66예에서는 p53 단백질의 발현이 관찰되지 않았다.

2) 악성 난소 상피성 종양의 유형별로 p53 단백질의 발현을 살펴보면 장액성 악성종양의 경우 22예중 15예(68%)에서, 점액성 악성종양의 경우 41예중 23예(56%)에서 양성을 보여 장액성 종양에서 약간 높았으나 통계학적 차이는 없었다.

3) 전체 경계성 암종 28예중 12예(43%)에서, 낭선 암종은 35예중 26예(74%)에서 p53 양성을 보여 악성도가 높을수록 p53 단백질의 양성률이 높게 나타났으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05).

4) 난소 낭선암종의 분화도에 따라 p53 단백질의 양성률은 분화가 나쁠수록 높았으나 통계학적 유의성은 없었다.

이로서 p53 단백질은 난소 상피성 종양중 악성인 경우에만 발현되고 악성도가 높을수록 발현율이 높은 것을 보여주어 p53 단백질의 발현이 난소 종양의 악성 전환을 시사하는 지표로 유용한 것으로 사료되었다.

### 참 고 문 헌

1. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-6.
2. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-3.
3. Thomas DW. p53 in tumor pathology: can we trust immunocytochemistry?. *J Pathol* 1992; 166: 329-30.
4. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. Localization of gene for human p53 tumor antigen to band 17p13. *Nature* 1986; 320: 84-5.
5. Reich NC, Ohren M, Levine AJ. Two distinct mechanisms regulate the levels of a cellular tumor antigen, p53. *Mol Cell Biol* 1983; 3: 2143-50.
6. Marshall CHJ. Tumor suppressor genes. *Cell* 1991; 64: 313-26.
7. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1991; 254: 1138-46.
8. Dittmer D, Pati S, Zambetti G, et al. Gain of function mutations in p53. *Nature Gen* 1993; 4: 42-5.
9. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Vogelstein B. Chromosome 17 deletion and p53 gene mutations in colorectal carcinomas.

10. Iggo R, Gatter K, Bastrek J, Lane DP, Harris AL. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 1990; 335: 675-9.
11. Bartek J, Iggo T, Gannon J, Lane DP. Genetic and immunohistochemical analysis of mutant p53 in human breast cancer cell lines. *Oncogene* 1990; 5: 893-99.
12. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-53.
13. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins pathologic basis of disease. 5th. ed. Philadelphia : WB Saunders, 1994: 266.
14. Berchuck A, Kohler MF, Marks JR, Wiseman R, Boyd J, Bast RC Jr. The p53 tumor suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 246-52.
15. Okamoto A, Sameshima Y, Yokoyama S, et al. Frequent allelic losses and mutations of the p53 gene in human ovarian cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 5171-6.
16. Kohler MF, Kerns BJM, Humphrey PA, et al. Mutation and overexpression of p53 in early stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 643-50.
17. Henriksen R, Stang P, Backstrom T, et al. p53 expression in epithelial ovarian neoplasms: Relationship to clinical and pathological parameters, Ki-67 expression and flow cytometry. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 301-6.
18. Klemi PJ, Takahashi S, Jaensuu H, Kiilholma P, Narimatsu E, Mori M. Immunohistochemical detection of p53 protein in borderline and malignant serous ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 228-33.
19. Bosari S, Viale G, Radaelli U, et al. p53 accumulation in ovarian carcinomas and its prognostic implications. *Hum Pathol* 1993; 24: 1175-9.
20. 이재화, 김영옥, 허만하. 상피성 난소 종양의 p53, c-myc, TGF- $\alpha$ 와 TGF- $\beta$ 의 발현. *대한병리학회지* 1996; 30: 23-31.
21. Mazars R, Pujol P, Maudelonde T, Jeanteur P, Theillet C. p53 mutations in ovarian cancer : a late event? *Oncogene* 1991; 6: 1685-90.
22. Kiyokawa T. Alteration of p53 in ovarian cancer : its occurrence and maintenance in tumor progression. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 311-18.
23. Porter L, Gown AM, Kramp SG, Coltrera MD. Wide-spread p53 overexpression in human malignant

- tumors: an immunohistochemical study using methacarn-fixed, embedded tissue. *Am J Pathol* 1992; 140:145-53.
24. Inoue M, Fujita M, Enomoto T, et al. Immunohistochemical analysis of p53 in gynecologic tumors. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 665-70.
  25. Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ, et al. Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2979-84.
  26. Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RI, et al. p53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res* 1993; 53: 3103-8.
  27. Kupryjanczyk J, Bell DA, Yandell DW, Scully RE, Thor AD. p53 expression in ovarian borderline tumors and stage I carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 671-6.
  28. Ben J, Milner L, Allan A, et al. p53 mutation is common genetic event in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 2128-32.
  29. Friedrich K, Thomas B, Albrecht P, et al. Oncogene and growth factor expression in ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol* 1991; 21: 1643-52.
  30. Kupryjanczyk J, Thor A, Geauchamp R, et al. p53 gene mutations and protein accumulation in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 7: 743-50.
  31. Scrov SF, Scully RE. Histological typing of ovarian tumors. In : International histological classification of tumors. No.9. Geneva : World Health Organization, 1973.
  32. Bauknecht T, Michael R, Michael S, Albrecht P. Occurrence of epidermal growth factor receptors in human adnexal tumors and their prognostic value in advanced ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 147-57.
  33. Bauknecht T, Peter A, Manuela K, et al. Gene structure and expression analysis of the epidermal growth factor receptor, transforming growth factor- $\alpha$ , myc, jun, and metallothionein in human ovarian carcinoma. *Cancer* 1993; 171: 467-75.
  34. Sorbe B, Frankendal B, Veress B. Importance of histologic grade in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 576-82.
  35. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, et al. Ovarian carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264-70.
  36. Kohler MF, Janz I, Wintzer H, Wagner E, Bauknecht T. The expression of EGF receptor, EGF-like factors and c-myc in ovarian and cervical carcinomas and their potential clinical significance. *Anticancer Res* 1989; 9: 1537-48.
  37. Puls LE, Powell DE, DePriest PD, et al. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 53-7.
  38. Berchuck A, Kohler MF, Boente MP, Rodriguez GC, Whitaker RS, Bast RC. Jr. Growth regulation and transformation of ovarian epithelium. *Cancer* 1993; 71: 545-51.
-