대한병리학회지 1996; 30: 595~603

결직장 종양에서의 p53 단백의 면역조직화학적 과발현

-Immunohistochemical study of p53 protein expression in colorectal tumors-

조선대학교 의과대학 병리학교실

이 미 숙 · 서 재 홍 · 임 성 철

Immunohistochemical Study of p53 Protein Expression in Colorectal Tumors

Mi-Sook Lee, M.D., **Chae-Hong Suh**, M.D. and **Sung-Chul Lim**, M.D.

Department of Pathology, Chosun University School of Medicine

The aims of this study were to assess the role of p53 overexpression in colorectal tumorigenesis and the association with clinicopathological features. The immunohistochemical results were semiquantitatively assessed. Expression of aberrant p53, tumor-suppressor gene product, was studied immunohistochemically using a monoclonal antibody in 11 nonneoplastic polyps, 19 tubular adenomas, 9 villous adenomas, and 48 colorectal carcinomas. Five out of 11 nonneoplastic polyps, 14 out of 19 tubular adenomas and one out of 9 villous adenomas expressed p53 protein. Seven out of 24 colorectal carcinomas without lymph node metastasis and 14 out of 24 colorectal carcinomas with lymph node metastsis expressed p53 protein. The case of more than 75% positivity of p53 in colorectal carcinoma with lymph node metastasis was seven out of 24, but that in lymph node negative group was two out of 24. In the colorectal carcinoma with lymph node metastasis group; metastatic intranodal neoplastic cells were expressed positively for p53 in 10 out of 14 cases and zero out of 10 cases in group of positive and negative expression of primary lesions, respectively. p53 protein expression was not significantly correlated with variable clinicopathologic features such as age, sex, tumor location, tumor size, differentiation and Dukes' stage. It is suggested that p53 protein overexpression could be a early event in pathogenesis of colon cancer but is not involved in progression of villous adenoma to adenocarcinoma. p53 overexpression seems to be involved in metastatic ability of colorectal carcinomas. **(Korean J Pathol 1996; 30: 595~603)**

Key Words: p53, Colorectal tumors, Metastasis

접 수 : 1995년 11월 8일, 게재승인 : 1996년 4월 3일
주 소 : 광주시 동구 서석동 588, 우편번호 501-140
조선대학교 부속병원 해부병리과, 이미숙

서 론

대장암의 98%는 선암종이며 용종에서 발생하고 증상이 비교적 빨리 나타나 이 시기에는 완치가 가능하기 때문에 많은 임상가들이 도전하고 있는 중요한 한 분야이기도 한다[1,2]. 그러나 대장암 환자의 약 50%는 전이로 사망하게 되며, 자주 증상이 잘 발현되지 않는 경우가 있다[3]. 예후는 현재까지는 병기에 기초를 두고 있으나, 동일 병기에 있는 환자에서 예후는 종양의 특수한 생물학적 성상에 따라 다르게 나타난다[4].

결직장에서 암의 발생기전을 보면 두가지 기전이 제안되고 있는데 대부분 선종에서 암종으로 전환하여 육안상 돌출되는 종괴를 형성하는 경우와 선종과는 무관하게 원발성으로 정상 점막에서 암이 발생하여 육안상 함몰 내지 편평한 모양을 보이는 경우가 있다.[5,6,7] 선종에서 암이 발생한다는 "선종-암종 연쇄(adenoma-carcinoma sequence)"는 여러가지 증거들에 의해서 증명되어졌다[8]. 또한 분자생물학적 연구에서 선종에서 암이 발생하려면 암 유전자를 활성화시키는 돌연변이나 뿐만 아니라 암억제 유전자의 단계적 상실이 일어나야 한다[8].

p53 유전자의 변이는 인체 암에서 가장 흔히 발견되는 유전자 변화중의 하나로써[9] 심한 이형성을 동반하는 선종에서 암종으로 전환시 관여함이 알려져 왔고[10,11] 또한 최근 예비적 실험결과에서도 여러장기의 발암병인에 관여하고 있음이 증명되었다[10,12,13].

p53 유전자는 17번 염색체의 단완에 위치하며 세포주기 조절에 관여하는 53 KDa의 핵 인단백을 암호화하고 있다[14]. p53 유전자 산물인 p53 단백은 정상세포에서는 자연형으로 존재하며 세포의 성장을 억제한다. 그러나 그 양이 매우 적고 반감기가 짧아 일반적인 면역조직화학 염색에서는 잘 발현되지 않는다[15,16]. 그러나 p53 변이는 비정상 p53단백을 생산해 내는데 자연형 단백보다 반감기가 4~20배 정도 더 증가되어 핵내에 변형단백이 축적되어 면역조직화학 염색에서도 그 발현이 쉽게 인지된다[15]. 수 많은 연구에서 p53 변이와 유방[12,17,18], 폐[13,19] 및 방광암[20]의 예후와의 관련성이 잘 증명되어 있지만 결직장암에서는 p53 발현정도와 종양의 악성도와 관련된 임상-조직학적 변수 및 병기와의 상관관계가 소수에서만 연구되어지고 있다[21~24]. Kern등[25], Yamaguchi등[22] 및 Zeng등[26]의 연구에 의하면 p53 단백질의 발현과 결직장암 환자에서 예후인자와 관련성이 있음을 보고하였다. 그러나 Scott등은 예후와 관련성이 없음을 보고하였고 국내의 연구 결과에서도 비슷한 결과를 보고하였다[27,28].

결직장암에서 환자의 예후는 대장벽에 대한 침습도 및 림파절 전이에 의해 주로 좌우되며 부분적으로 암종의 위치, 병리학적 분화도 및 전이된 림프절 수에 따라 영향을 받게 된다. 그러나 동일한 병기의 환자중에서 재발할 가능성이 높은 고위험군을 찾을 수 있는 객관적 지표는 아직은 잘 알려져 있지 않다. 그러나 앞에서 언급했듯이 Kern등은[25] 종양억제유전자의 결손 빈도가 높을수록 원격전이가 잘 일어난다는 보고와 더불어 결직장암에서 p53유전자가 위치하는 염색체 17번 단완의 결손이 70% 이상에서 발생되며[29], p53 유전자의 변이와 p53 단백의 면역조직화학적 과발현은 여러가지 조건에 의해 위음성과 위양성이라는 제한점이 있으나 서로 상호 관련성이 있는 것으로 알려져 있다[14]. 이러한 지식을 배경으로 비종양성 용종, 종양성 선종, 결직장암에서 국소림프절에 전이가 초래되지 않는 군과 전이가 초래된 군 사이에 p53단백에 대한 면역조직화학적 발현정도를 반정량적으로 검색하여 결직장 상피의 발암에 관한 정보를 얻고 여러 임상-조직학적 변수와의 상관 관계를 밝혀 치료및 환자의 예후 결정에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

본 연구는 1992년 1월부터 1995년 6월까지 조선대학교 부속병원에서 결직장암으로 외과적 근치술을 받은 환자중 본 연구에 합당한 선암종 42예(국소림프절 전이가 없는 21예, 국소림프절 전이가 있는 21예), 점액암종 6예 (국소림프절 전이가 없는 3예, 국소림프절 전이가 있는 3예)와 국소림프절 및 타 장기에 전이가 동반된 결직장암에서는 전이된 림프절도 포함시켰다.

결직장에서 제거된 관상선종 19예(내시경 생검 14예와 결직장암 주위에서 관찰된 5예), 융모상선종 9예(내시경 생검 8예와 결직장암 주위에서 관찰된 1예)와 내시경 생검을 통해 얻은 비종양성 용종 11예를 대상으로 파라핀 포매조직을 이용하여 면역조직화학적 검색을 시행하였다.

2. 면역 조직화학 염색

10% 중성 완충 포르말린에 고정한 후 제작한 파라핀 포매괴를 4μm로 박절하여 Probe-on plus slide (charge and precleaned slides, Fisher Scientic Co)에 부착시켜 하룻밤 동안 정온기에서 충분히 건조한 후 탈파라핀과 함수 과정을 거친 후 실험에 이용하였다. p53 단백의 염색은 BioGenex사의 Improved Biotin-Streptavidin Amplified Detection System을 이용하였으며 발색제는 AEC(3-amino-9-ethylcarbazole)을 이용하였다..

1차항체는 자연형 및 돌연변이형의 p53 단백에 반응하는 마우스 단클론항체(BioGenex CLONE: BP 53-12-1)을 사용하였으며, 양성 대조군은 연구에 사용되었던 결직장암 조직편을, 음성 대조군으로는 1차항체 대신 생리적 식염수를 사용한후 동일한 방법으로 염색하였다.

p53 단백의 항원성을 유지하기 위해 통상의 과정을 통해 탈라핀과 함수과정을 거친 후 microwave oven을 이용한 과정을 거쳤다. microwave oven을 이용한 과정은 10mM, PH 6.0 citrate buffer (Stock solutions: A, 0.1M solution of citrate, B: 0.1 M solution of sodium citrate, Working solution: 9 ml of A + 41ml of B, diluted to a total of 500 ml)가 담긴 유리상자에 함수과정을 거친 유리 슬라이드를 넣고, 이를 microwave oven에 넣어 750W로 조절하여 매 5분씩 4회 반복 가열하였다. 이때 microwave oven에서 가열하는 동안 슬라이드가 건조되지 않게 가열을 멈추고 증발된 양만큼 증류수를 보충해 주었다. 그후 슬라이드는 유리상자에 담긴 채 20분가량 실온에서 방치시켜 냉각시켰고, 인산완충용액으로 세척한 후 사용하였다. 그리고 조직절편위로 p53 단백에 대한 항체를 점적시켜 실온에서 40분간 반응 시킨 후 일련의 통상적인 방법으로 염색을 시행하였다.

3. p53 단백의 판정기준

p53 단백은 핵내에 붉은 반점으로 염색된 경우를 양성 염색소견으로 판정하였으며, 종양세포중 붉은 반점 염색이 전혀 안될 때 0, 1% 이하일 때 ±, 25% 미만일 때 1+, 50% 미만일 때 2+, 75% 미만일 때 3+, 그리고 75% 이상으로 염색되는 경우를 4+ 로 판정하였다.

4. 통계학적 분석

p53 단백의 발현과 여러 임상적-조직학적 변수간의 상관성 여부는 χ^2-test 및 Student's t test를 사용하여 검정하였다.

결 과

1. 임상소견

본 연구에 이용된 결직장암은 48예로서 남녀는 각각 27명, 21명이었으며 평균 연령은 56.5세였고, 조직학적 유형은 선암종이 42예였으며, 점액암종은 6예였다. 선암종의 분화도는 고분화 선암종의 16예, 중등도 및 저분화 선암종이 26예였다.

선암종에서 다른 장기 및 림프절 전이는 21예, 점액암종에서는 3예에서 관찰되었다. 종양의 발병부위는 S-결장 및 직장이 23예로 가장 많았으며, 다음으로 상행결장 16예 (33%), 하행결장 7예, 횡행결장은 2예였다.

종양의 크기는 5 cm 이상인 경우가 24예, 4.9 cm에서 3.5 cm이 15예, 3.5 cm 이하가 9예 였다.

관상선종은 19예로 남녀는 각각 12명, 7명이었으며, 평균 연령은 60세였으나 결직장암 주위에서 관찰되었던 경우를 5예를 제외하면 평균연령은 57세 였다. 발병부위는 S-결장 및 직장이 10예로 가장 많았으며, 하행결장 4예, 상행 결장 4예 그리고 횡행결장에 발생한 경우가 1예였다.

융모상 선종은 남녀는 각각 7명, 2명이었으며 평균 연령은 59세였다. 발병부위는 S-결장 및 직장이 8예로 가장 높았고, 1예는 하행 결장이었다.

비종양성 용종은 11예고 증식성 용종이 9예, 유년성 용종 2예였다. 남녀는 각각 5명, 6명이었이며, 평균 연령은 34세였다. 발병부위는 S-결장 및 직장이 5예, 상행결장 5예, 하행결장이 1예였다.

2. 면역조직화학적 소견

p53 양성 반응은 핵에 국한되어 있었으며, 세포질내에서의 양성반응은 관찰되지 않았고, 주변 정상 점막세포에서는 음성이었다.

p53 과발현과 이미 알려진 임상적, 병리학적 특성들과 상관성을 비교하였을때 림프절 전이가 있는 암종중 원발성 종양에서 p53에 음성을 보인 10예 모두에서 전이된 림프절에서도 음성 소견을 보였으며 p53에 양성을 보인 14예에서는 전이된 림프절에서 10예가 양성(71%)이었으며 4예는 음성을 보였다(Fig. 1, 2). 즉 원발성 종양에서 p53에 양성을 보인 경우에 전이된 림프절에도 높은 양성률을 보여 통계학적으로 유의한 상관관계를 보

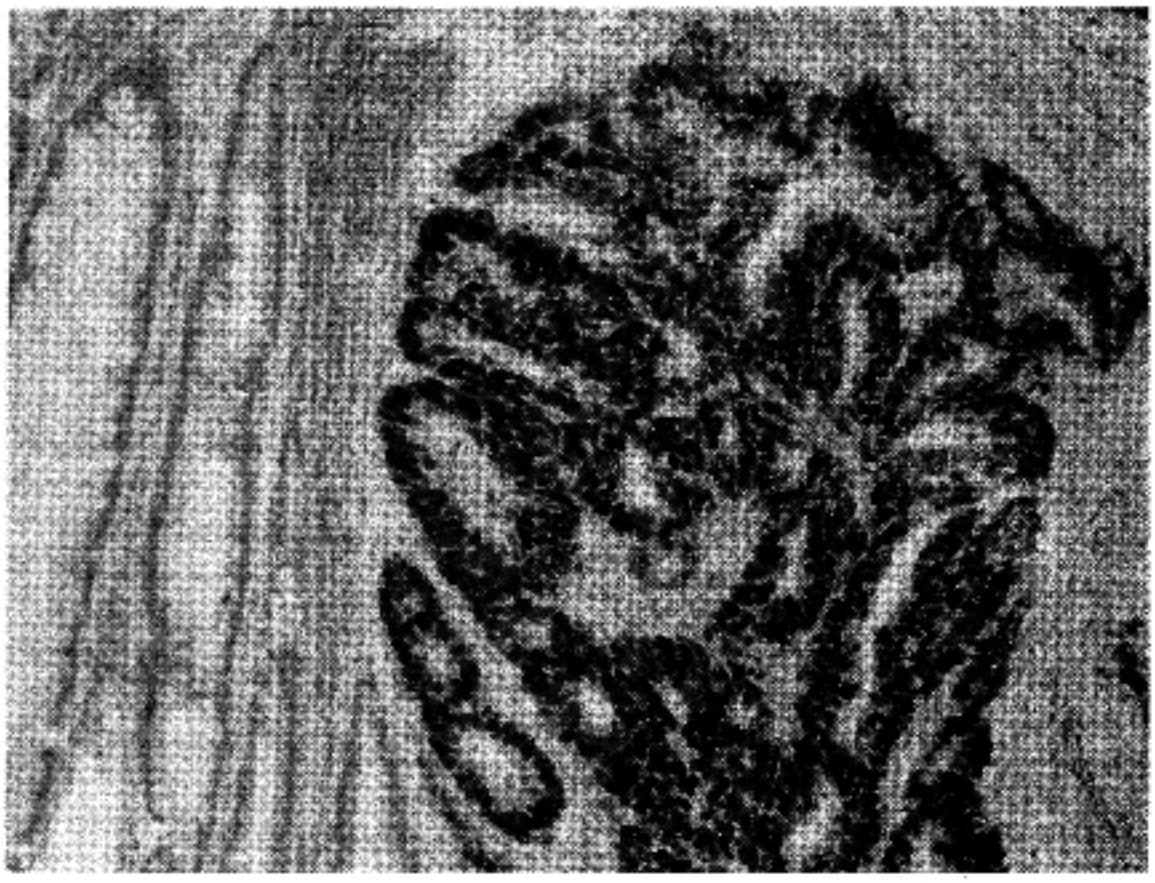

Fig. 1. Immunohistochemical staining of p53 in adenocarcinoma with lymph node metastasis. Section disclosed strong positively stained carcinoma nuclei and adjacent negatively stained normal mucosa.

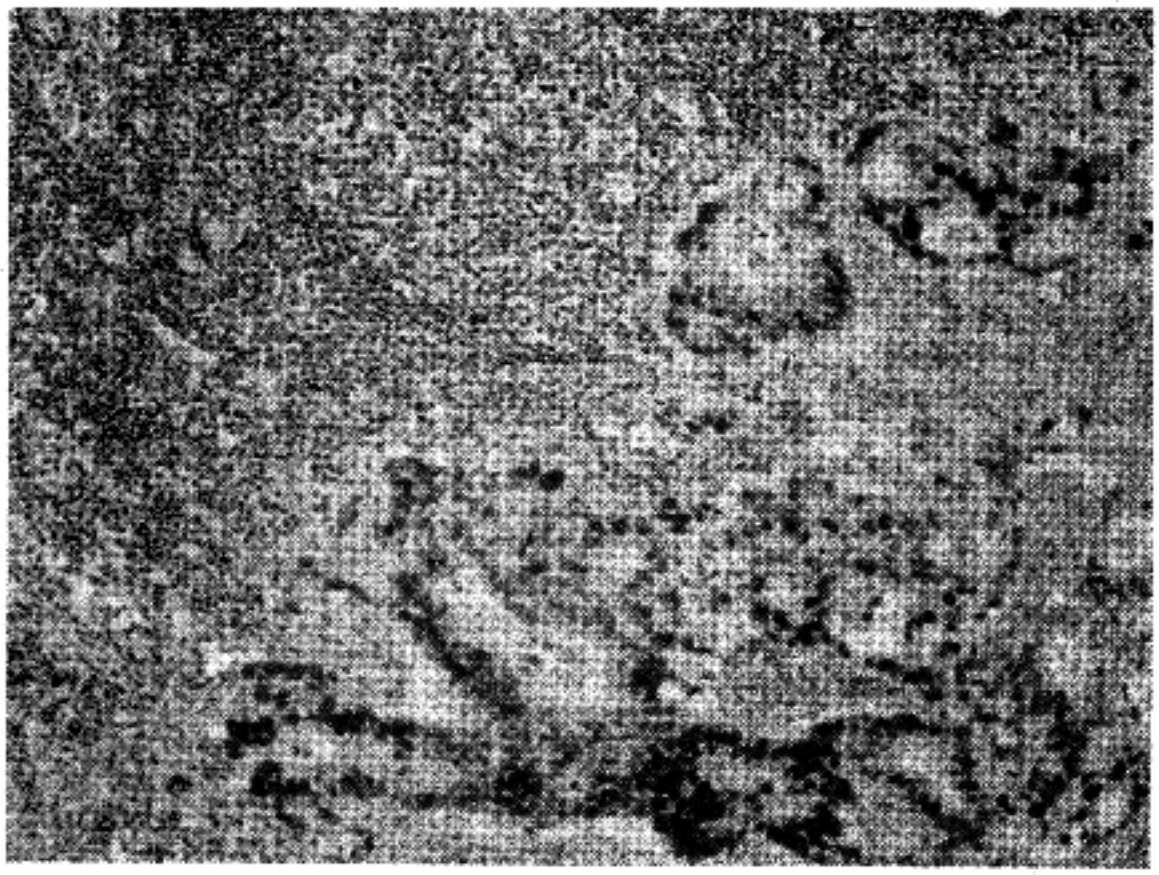

Fig. 2. Immunohistochemical staining of p53 in metastatic lymph node in p53-positive primary adenocarcinoma. Metastatic cancer cells reveal strong immunoreactivity.

Table 1. p53 Overexpression in primary tumor and metastatic lymph nodes

Primary	Total No.	Metastatic lymph node		P Value
		p53( )	p53(−)	
p53(−)	10	10	0	0.003
p53(+)	14	4	10	

였다($p<0.05$)(Table 1). 그러나 심별, 조직학적 유형, 분화정도, 발생부의, 종양의 크기와 수정된 Dukes 병기에 따른 p53 발현정도는 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

관상신종 19예중 14예(내시경 생검 14예중 12예, 결직상 주위에서 관찰된 5예중 2예), 융모상 선종 9예중 내시경 생검을 얻은 검체중 심한 이형성을 동반한 1예에서만 양성이었다. 비종양성 용종 11예중 5예(45%)에서 양성을 보였다(Fig. 3, 4) (Table 3).

결직상암과 선종및 비종양성 용종간의 p53 발현정도를 비교해 보면 75%이상 높은 과발현을 보인 경우는 결직장암의 48예중 9예(19%)였으나, 신종 및 비종양성 용종은 39예중 한 예도 없었다($p<0.05$).

또한 양성종양에서도 1+이상의 과발현을 보여

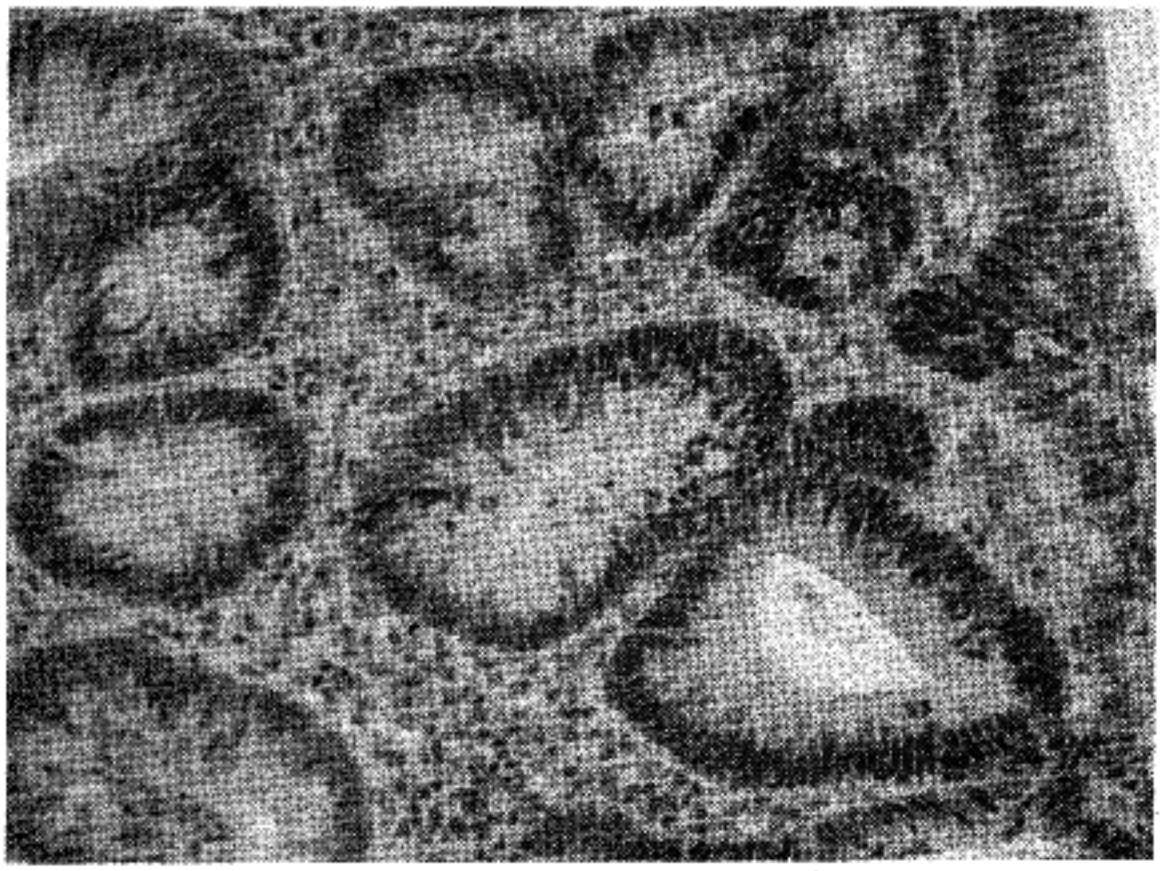

Fig. 3. Immunohistochemical staining of p53 in tubular adenoma. p53 positive cells are restricted some glands.

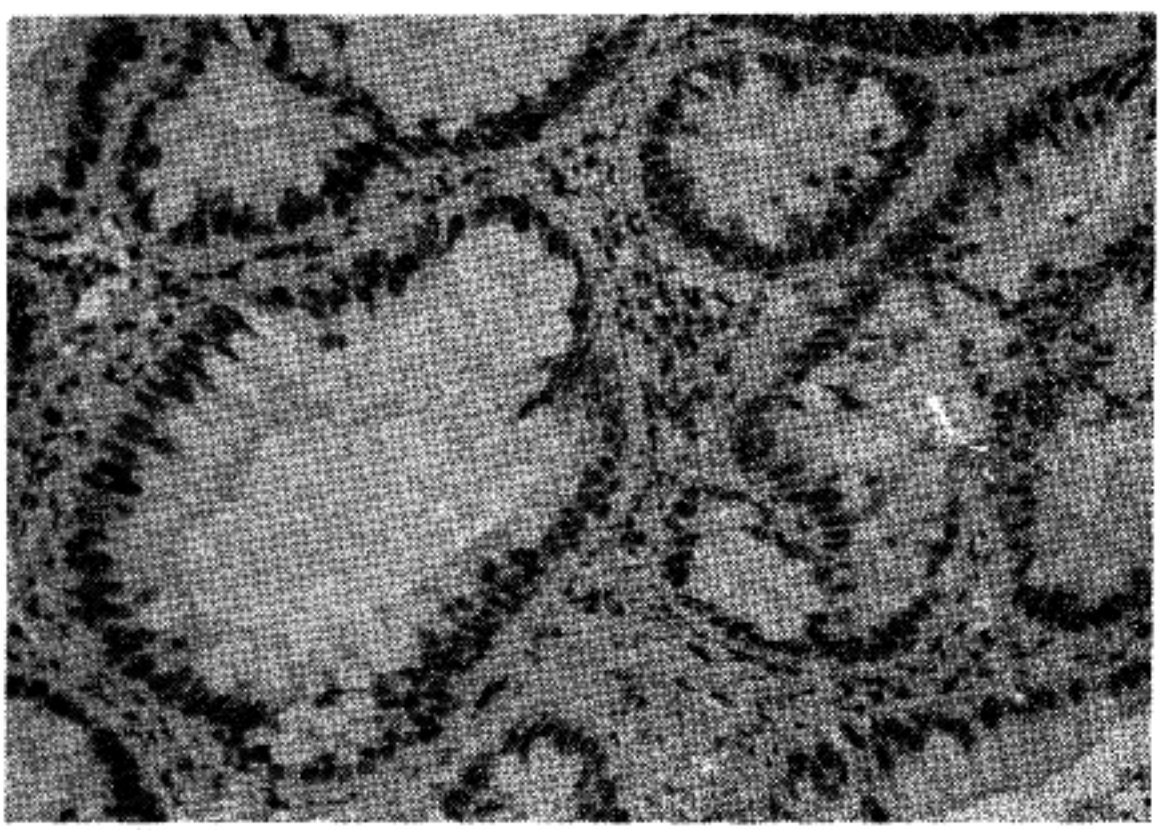

Fig. 4. Immunohistochemical staining of p53 in hyperplastic polyp. p53 immunoreactivity is weak and focal.

Table 2. p53 overexpression and clinicopathological characteristics in colorectal carcinomas

Clinicopathological value	Number of cases	p53 staining		P value
		Negative No.(%)	Positive No.(%)	
1. Sex				
Men	27	14(52%)	13(48%)	NS
Woman	21	13(62%)	8(38%)	
2. Age, year(Mean ± S.D)		56.9 ± 8.2	56.2 ± 10.2	
3. Tumor site				
right colon	16	19(63%)	6(37%)	NS
left colon	7	4(58%)	3(42%)	
transverse colon	23	12(53%)	11(47%)	
rectosigmoid colon	2	1(50%)	1(50%)	
4. Tumor size				
< 3.5 cm	9	6(67%)	3(33%)	NS
3.5 ~ 4.9 cm	15	10(67%)	5(33%)	
> 5 cm	24	11(46%)	13(54%)	
5. Histologic type				
adenocarcinoma	42			
well	16	11(69%)	5(31%)	NS
moderately + poorly	26	12(46%)	14(54%)	
mucinous adenoca	6	4(67%)	2(33%)	
6. Dukes' stage				
adenocarcinoma	42			NS
A + B	20	13(65%)	7(35%)	
C + D	22	9(41%)	13(59%)	
mucinous adenoca	6			NS
A + B	3	3(100%)	0(0%)	
C + D	3	1(33%)	2(66%)	

Table. 3. p53 overexpression in benign neoplasms

Classication	No	P53 staining Positive No.(%)	P Value
Tubular adenoma	19	14(73)	NS
Villous adenoma	9	1(11)	
Non-neoplastic polyp	11	5(45)	

주었으나 결직장암보다는 발현, 염색도및 고발현 정도률은 낮게 관찰되었다(Table 4).

고 찰

모든 인체암은 몇 개의 암유전자 활성화와 두 개 이상의 종양 억제 유전자의 불활성화를 포함하는 여러 유전자 변화가 일어나는 다단계 과정을 거쳐 발생하게 된다[8]. 각각의 유전자변화는 정상세포가 암으로 전환하는데 중요한 역할을 담당하게 된다. 결직장암 환자의 예후 추정인자로는 환자의 연령, 종양의 크기, 병소의 조직학적 분화, 발생 장소, 장폐쇄 유무, 국소침윤과 림프절 전이를 포함하는 Dukes 병기, 조직학적 유형 및 등급,

Table 4. p53 expression in non-neoplastic polyp, adenoma and adenocarcinoma in colorectum.

	Total No.	Percentage of positive stain cells					P Value
		0	<25%	25~49%	50~75%	>75%	
Colorectal carcinoma	48						0.003
Dukes classification							
A+B	24	17	1	1	3	2	
C+D	24	10	2	1	4	7	
Adenoma	28	13	12	2	1	–	
Non-neoplastic polyp	11	6	5	–	–	–	

혈관 및 신경조직 침윤과 암 유전자 발현 (c-myc etc)등이 있는데[30,31] 이중 림프절이나 타장기로의 전이 유무와 혈관침윤이 예후를 판정하는데 독립적인 지표로 이용되고 있다[8]. 또한 동일 병기에 있는 환자에서 예후는 종양의 특수한 생물학적 성상에 따라 다르게 나타난다[4].

본 연구에서는 비종양성 용종, 선종 및 결직장암에서 p53단백 발현과 다양한 임상적 변수와의 관계를 알아보고자 하였다. 결직장암에서 p53발현은 성, 종양의 발생장소, 종양의 크기, 조직학적 유형및 분화도와 Dukes병기와의 관계에서 p53양성군과 음성군과의 관련성이 없었지만 점액암종보다는 선암종에서, 선암종중에서 중등도 및 고분화 선암종군에서, Dukes병기 C/D에서 보다 높은 p53발현을 보였다.

수정된 Dukes병기 C/D에서 원발성 종양과 원격전이된 국소림프절에서 발현 여부를 보면 원발성 종양에서 p53음성군 10예에서는 전이된 림프절에도 모두 음성을 보여 주었으며, p53양성군 14예중 10예가 전이된 림프절에서 양성 소견을 보여 주었는데 통계학적으로 유의하였다($p<0.05$). Kern등의 연구에서는 p53 유전자 돌연변이를 동반한 환자에서 원격전이가 많고 생존률이 낮음을 보고하였는데[25] 환자의 추적검사를 통해서 예후와의 관련성 여부를 면밀히 검토해야 될 것으로 생각하였다.

본 연구에서 p53 발현정도를 양성종양에서 살펴보면 관상선종 19예중 14예, 융모성 선종 9예중 1예, 비종양성 용종(증식성 용종 9예, 유년성 용종 2예) 11예중 5예서 양성 소견을 보였다. 관상선종에서 양성소견 대부분은 25% 이하의 양성률을 보여 주었으며 융모상 선종에서는 심한 이형성을 동반한 1예에서만 양성을 보였다.

비종양성 용종에서 양성 소견을 보인 5예는 모두 25%미만의 양성률을 보였으며 염색도도 낮았다. 본 예에서 이형성을 동반하거나 암으로 전환된 부분은 관찰되지 않았다.

Purdie 연구에 의하면 화생성용종(metaplastic) 9예중 모두 음성이었으며 28예의 선종중 4예에서 양성 소견을 보여 주었으며[11] Kawasaki의 연구에 의하면 44예의 선종중 4예만 양성을 보인 보고도 있었다[32].

본 연구에서 비종양성 용종, 관상 선종및 융모상 선종에서 각각 45%, 73%, 11%로 비교적 높은 양성 소견을 보여 Purdie와 Kawasaki 연구와 상반된 결과를 보여 주었다. 이는 비종양성 용종 및 선종 발생에 p53유전자의 돌연변이가 밀접한 상관관계를 보이고 있음을 시사해 주고 있다. 그러나 75% 이상의 양성률이 양성 병변에서는 발현되지 않아 결직장암의 48예중 9예(18%)에서 발현을 보인것과 비교할 때 통계학적으로 유의성 있게 낮은 것으로 나왔다. 이는 p53의 높은 발현이 진행성 결직장암에서 흔히 발견되며 특히 림프절로의 원격전이가 있는 경우는 24예중 7예(29%)서 75%이상의 과발현을 보여 이는 p53단백의 과발현이 종양의 전이능력과 관련이 있음을 간접적으로 시사해 주고 있다.

동물을 이용한 연구를 보면 돌연변이형 p53발현이 높은 정도로 관찰되지만 종양이 형성되지 않았는데 이는 p53유전자의 단독변이만으로는 암종으로 변화를 일으키는데 충분하지 않음을 보여 주고 있다[33].

즉, 인체의 결직장암의 발생은 p53의 돌연변이 뿐만아니라 몇가지 다른 유전자변이 특히 ki-ras변이와 염색체 5번, 18번및 17번(p53 유전자 좌가 포함됨)의 소실이 동반되어야 한다[29].

본 연구에서 양성 종양에서도 p53발현이 높게 나왔지만 이 단독 소견만으로 암종으로의 전환 가능성을 추정하기는 어렵지만 다른 유전자의 변이 동반 유무가 같이 검색되어진다면 양성 종양을 갖는 환자에서 암종으로의 전환 가능성을 빨리 인지하여 빠른 치료등 적절한 조치로 환자의 생존률 증진에 많은 도움을 줄 것으로 생각된다.

p53유전자가 포함되어 있는 17번 염색체의 소실이 선종-암종 연쇄에서 후기에 발생한다는 여러 보고가 있었는데[8,34] 본 연구에서 비종양성 용종 및 선종에서 p53단백의 높은 발현은 선종-암종 연쇄에서 초기에도 관여함을 시사해 주고 있지만 p53단백에 대한 면역조직화학적 검색만으로 이를 단정하기는 어렵고 다른 종양 유전자, 암억제 유전자 및 염색체등의 검사를 통해서 그 의의성이 검토되어야 될 것으로 생각하였다. 그리고 융모성 선종에서는 p53 발현이 관상선종에 비해 매우 낮았다. 이는 관상 선종에서 융모성 선종으로 전환되거나, 융모성 선종이 선암종으로 진행되는데 p53의 돌연변이는 적어도 주된 역할을 담당하지는 않으리라는 예측을 할 수 있으리라 여겨진다.

그러나, 본 연구의 한계점은 p53에 대한 면역조직화학적 검색이 돌연변이형의 검색에 특이성과 감수성을 모두 가지고 있어야 한다는 점인데, 일반적으로 자연형 p53은 극소량 존재하고, 반감기가 아주 짧아 면역조직화학적 검색으로의 발현은 거의 무시할 정도라는 점에 기초하여 연구되었다. 따라서 위양성과 위음성을 막기 위해서는 PCR-SSCP를 이용한 염색체 수준의 검증이 필요하나 현실적으로 모든 exon에 대한 PCR-SSCP를 시행하는 데에는 한계가 있어, 추후 보안및 검증 절차가 요구된다.

결 론

비종양성 용종 11예, 관상선종19예, 융모성선종 9예와 결직장암 48예(국소림프절 전이가 있는 24예, 국소림프절 전이가 없는 24예)를 대상으로 면역조직화학적 방법으로 돌연변이형 p53단백에 대한 염색을 시행하여 각각에서 발현여부를 비교하여 결직장 종양 발생과정에 어떤 역활을 하는지를 알아보고 국소 림프절 전이가 있는 결직장암과 전이가 없는 결직장암에서 여러 임상-조직학적 변수와의 관련성 여부를 비교 검토하였다.

비종양성 용종, 관상선종 및 융모선종 각각 11예, 19예 및 1예중 5예 (45%), 14예(73%) 및 1예(11%)에서 양성 소견을 보였고 국소림프절 전이가 있는 결직장암 24예중 14예(58%), 국소림프절 전이가 없는 24예중 7예(29%)에서 양성 소견을 보였다. 그러나 종양에서는 75%이상의 과발현은 직장암에서만 관찰되었다. 국소림프절 전이가 있는 예중 원발성 종양에서 p53양성을 보인 경우에 전이된 국소림프절에도 양성을 보인 경우가 10예(71%)였으나 원발성 종양에서 음성을 보인 예는 전이된 국소림프절에서도 모두 음성이었다($p<0.05$).

그리고 p53발현정도와 환자의 성, 나이, 발생위치, 조직학적 유형, 분화정도 및 Dukes병기와의 관련성은 통계학적 유의성은 발견할 수 없었다. 변이형 p53의 역할은 융모성 선종보다 관상 선종의 악성화에 주로 관여하는 것으로 생각되며 p53 변이단백에 대한 증식성 용종 및 선종에서의 발현은 "선종-암종 연쇄"(adenoma-carcinoma sequence)의 조기단계에 p53변이형이 관여하는 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. Cancer 1990; 40: 9-26.
2. Metzger U. Adjuvant therapy for colorectal carcinoma. World J Surg 1991; 15: 576-82.
3. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. Cancer Metastasis Rev 1984; 3: 303-24.
4. Wiggers T, Arends JW, Schutt B, Volvics L, Bosman FT. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. Cancer 1988; 61: 386-95.
5. Tanaka T, Omura K, Watanabe Y, Oda Y, Nakanishi I. Prognostic factors of colorectal cancer: K-ras, mutation, overexpression of the p53 protein, and cell proliferative activity. J Surg Oncol 1994; 57: 57-64.
6. Iish H, Tatsuta M, Tsutsui S, Imanishi K, Otani T, Okuda S, et al. Early depressed adenocarcinoma of the large intestine. Cancer 1992; 69: 2406-10.
7. Kuramoto S, Oohara T. Flat early cancers of the large intestine cancer. 1989; 64: 950-5.
8. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alternations in the adenoma-carcinoma sequence. Cancer 1992; 70: 1727-31.
9. Harris AL. Mutant p53-The commonest genetic abnormality in human cancer ? J Pathol 1990; 162: 5-6.

10. Pignatelli M, Stamp GW, Kafiri G. Over-expression of p53 nuclear oncoprotein in colorectal adenomas. Int J Cancer 1992; 50: 683-8.
11. Purdie CA, O'Grady J, Piris J, Wyllie AH, Bird CC. p53 expression in colorectal tumors. Am J Pathol 1991; 138: 807-13.
12. Allred DC, Clark GM, Elledge R. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 200-6.
13. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T. Prognostic significance of p53 mutations and 3p detection in primary resected non-small cell lung cancer. Cancer Res 1993; 53: 1-4.
14. Rodriguez NR, Rowan A, Smith ME. p53 mutations in colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 7555-9.
15. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. Nature 1991; 84: 826-7.
16. Lane DP, Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene? Genes Dev 1990; 4: 1-8.
17. Callahan R. p53 mutations, another breast cancer prognostic factor. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 826-7.
18. Thor AD, Moore DH II, Edgerton SM. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: An independent marker of prognosis in breast cancers. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 845-55.
19. Quinlam DC, Davidson AG, Summers CL. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. Cancer Res 1992; 52: 4828-31.
20. Sarkis AS, Palbagni G, Cordon-Cardo C. Nuclear over expression of p53 protein in transitional cell bladder carcinomas: A marker for disease progression. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 53-9.
21. Scott N, Sugar P, Stewart J. p53 in colorectal cancer: Clinicopathological correlation and prognostic significance, Br J Cancer 1991; 64: 317-9.
22. Yamaguchi A, Kurosaka Y, Fushida S. Expression of p53 protein in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis. Cancer 1992; 70: 2778-84.
23. Sun XF, Carstensen JM, Zhang H. Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. Lancet 1992; 340: 1369-73.
24. Bosari S, Viale G, Bossi P. Cytoplasmic accumulation of p53 protein: An independent prognostic indicator in colorectal adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 681-7.
25. Kern SE, Fearson ER, Tersmette WF, Enterline JP, Leppert M, Nakamura Y, et al. Clinical and pathologic associations with allelic loss in colorectal carcinomas, JAMA 1989; 261: 3099-103.
26. Zeng ZS, Sarkis AS, Zhang ZF, Klimstra DS, Charytonowicz E, Guillem JG, et al. p53 nuclear overexpression; an independent predictor of survival in lymph node-positive colorectal cancer patients. J Clin Oncol 1994; 12: 2043-50
27. 손승우, 정우식, 장무선, 한기수, 장세경, 유병철, 등. 대장선종과 암종에서의 돌연변이 p53과 PCNA의 발현. 대한소화기병학회지 1994; 26: 647-54.
28. 이강춘, 최동욱, 김용규, 문난모, 백남선, 이종인 등. 직장대장암에서 p53단백질의 발현이 예후에 미치는 영향. J Korean Cancer Assoc 1991; 26: 878-84.
29. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AMM, Bos JI. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Eng J Med 1988; 319: 525-32.29. Griffin MP, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW Jr, Melton LM. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. Cancer 1987; 60: 2318-24.
30. Griffin MP, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW, Melton LM. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of colon and rectum. Cancer 1987; 60: 2318-24.
31. Sikora K, Chan S, Evan G, Gabra H, Markham N, Stewart J, Watson J. C-myc oncogene expression in colorectal cancer. Cancer 1987; 59: 1289-95.
32. Kawasaki Y, Monden T, Morimoto H, Murotani M, Miyoshi Y, Kobayashi T, Shimano T, Mori T. Immunohistochemical study of p53 expression in Microwave-fixed, paraffin embedded sections of colorectal carcinoma and adenoma. Am J Clin Pathol 1992; 97: 244-9.
33. Lavigueur A, Maltby V, Mock D, Rossant J, Pawson T, Bernstein A. High incidence of lung, bone, and lymphoid tumors in trans gene mice overexpressing mutant alleles of the p53 oncogene. Mol Cell Biol 1989; 9: 3982-91.
34. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. Cancer Res 1990; 50: 7717-22.