

## 대장 선종 및 선암종에서 p53과 nm23 단백질의 발현에 관한 연구

한림대학교 의과대학 병리학교실

손진희 · 정은하 · 박혜림 · 박영의

### A Study on the Expression of p53 and nm23 Protein in the Colorectal Adenoma and Carcinoma

Jin Hee Sohn, M.D., Eun Ha Jung, M.D., Hye Rim Park, M.D.  
and Young Eui Park, M.D.

Department of Pathology, Hallym University, College of Medicine

The expression of the nuclear phosphoprotein p53, a product of tumor suppressor gene, has been noted in a number of human tumors as a tumor suppressor. nm23 is a gene associated with low tumor metastatic potential and has been proposed to be a metastasis suppressor gene. To assess the role of p53 and nm23 expression in colorectal tumorigenesis and the association with clinicopathological parameters, an immunohistochemical study for mutant p53 and nm23 was done using mouse monoclonal antibodies in 43 colorectal carcinomas, 55 tubular adenomas and corresponding normal mucosa. In the tubular adenomas, p53 expression was significantly correlated with the degree of atypism ( $p < 0.05$ ) but not with other variables as well as with nm23. In the colorectal carcinoma, there were evidence of some correlation between metastasis, laterality and p53; laterality, depth of invasion and nm23 expression, but without statistical significance. Other clinicopathologic features were not significantly correlated. In the aspect of 'adenoma-carcinoma sequence', normal mucosa was totally negative for both p53 and nm23, and they were increasingly expressed through tubular adenoma to carcinoma with statistical significance ( $p < 0.05$ ). Therefore, it is suggested that both p53 and nm23 expressions occur in and around the time of transition to carcinoma from adenoma but are not significantly associated with the infiltrative behavior and metastasis. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 508~516)

**Key words:** Colorectal carcinoma, p53, nm23, Tumorigenesis

## 서 론

대장암은 구미에서 더 많은 위장관 종양이나 최근에는 우리 나라에서의 발생률도 점차 증가하는 추세로 84년에는 6.0%<sup>1</sup>, 88년부터 92년간의 평균 빈도는 6.9%<sup>2</sup>, 93년에는 7.5%<sup>3</sup>를 보였다. 또한 대장암은 대부분이 선암종이며 이들은 선종에서 암으로의 전환이 이루어지는 것으로 알려져 있다<sup>4</sup>. 이와 같이 점점 증가하는 추세에 있는 대장암의 경우 빠른 시기에 발견하고 암의 발생이나 전이 유발에 결정적인 영향을 주는 인자를 찾아 치료를 하면 좋은 예후를 가질 수 있으므로 각종 인자들을 찾아서 치료에 이용하려는 시도가 계속되어 왔다. 일반적으로 대장암의 예후는 환자의 연령, 종양의 크기, 병소의 조직학적 분화도, 발생 장소, 침윤 정도, 림프절 전이 유무, Dukes 병기, DNA ploidy 상태 등의 소견과 K-ras 돌연변이, 염색체 5q, 18q, 17p의 소실, C-myc 발현 등의 유전자 이상 등이 알려져 있다<sup>5-7</sup>. 그러나 같은 병기의 환자라 하더라도 각 종양의 생물학적 특성에 따라 발생과 예후는 다르게 나타나므로 인체암 중 가장 빈번하게 나타나는 유전자 이상인 P53 종양 억제 유전자와 전이 억제 유전자로 알려진 nm23에 대한 연구가 의의가 있으리라 생각된다. P53과 nm23은 모두 17번 염색체에 위치하고 종양 전이 억제 인자로 알려져 있으며<sup>8-12</sup> 많은 종류의 인체 종양에서 이들 유전자의 변이가 확인되고 있다. p53 종양 억제 유전자는 17번 염색체의 단완에 위치하며 세포가 G1에서 S기로 넘어가는 것을 억제하여 세포 주기를 조절하고 세포의 성장을 억제하는 기능이 있다<sup>8-12</sup>. p53 유전자에서 생성되는 p53 단백질은 53KD의 핵 인단백으로써 세포내의 유전자의 전사에 기여하며 세포 분열을 조절하는 기능이 있는 것으로 알려져 있다<sup>8</sup>. 자연형으로 존재하는 p53 핵 인단백은 양이 매우 적고 반감기가 짧아서 발현을 인지하기가 매우 어렵다. 그러나 p53의 변이가 있을 경우 p53 단백질의 반감기가 증가하여 핵내에 비정상적인 변형 단백질이 축적되므로 면역 조직 화학 염색에서 발현을 인지할 수 있게 되고 이 때는 종양 억제 유전자가 아닌 암유전자로써 작용한다<sup>13-15</sup>. 그러므로 변형된 p53 단백질의 발현이 인체의 거의 모든 종양에서 발견되어 종양 발생이나 예후와의 관계를 시사하였고<sup>15-19</sup> 특히 유방암<sup>20,21</sup>, 간암<sup>22,23</sup>, 위암<sup>24-26</sup>, 난소암<sup>27</sup>, 폐암<sup>28</sup> 등에서 연구가 많이 이루어졌다. 그러나 대장암의 경우 몇몇 연구에서 임상-조

직학적 변수 및 병기와의 상관 관계에 대한 보고가 있으나 결과는 일치하지 않았다<sup>29-32</sup>. nm23도 17번 염색체의 장완(17q22)에 존재하며 17KD의 단백질을 합성하여 이들의 발현이 높을수록 전이력이 낮아 예후가 좋고 림프절 전이가 적으며 발현이 낮을수록 전이력이 높다는 보고가 동물 실험 뿐만 아니라 인체암에서 알려져 왔다<sup>9,12,33-47</sup>. 특히, 유방암에서 종양 전이 억제와의 관계가 많이 보고되었으나<sup>9,44-47</sup> 난소암<sup>34</sup>, 폐암<sup>35</sup>, 전립선암<sup>36</sup>, 간암<sup>37</sup> 등 각종 다른 종양에서도 대체로 종양 전이 억제 인자로서의 역할이 보고되었다. 그러나 소화기계암에 대한 보고는 적으며 매우 다양하고 상반된 결과의 보고들이 있다<sup>12,33,38-43,45</sup>. 이에 저자들은 대장암의 발생에 관여하리라 생각되는 다양한 많은 수의 유전자중 비슷한 위치에 존재하며 보고 결과가 다양한 p53과 nm23을 사용하여 정상 점막, 관상 선종, 선암에 대한 면역 조직 화학 검사를 시행하고 대장암의 각종 임상-조직학적 변수 중 상관 관계가 있는 것을 찾으며 암의 발생과의 관계 및 상호 관련성을 찾아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 연구 재료 및 방법

### 1. 연구재료

1994년부터 1995년까지 2년간 한림 의대 한강 성심 병원에서 대장암(직장암 포함)으로 진단 받고 근치적 대장 절제술을 시행한 환자 중 조직 보관 상태가 좋고 임상 사항을 알 수 있는 43예의 대장암 부위와 정상 대장 점막 및 대장에서 절제술이나 조직 생검으로 얻은 55예의 대장 선종을 대상으로 하였다.

### 2. 연구방법

1) **임상-조직학적 소견**: 일반적인 임상상은 병록지와 병리 검사서를 검토하였고, 조직은 10% 중성 포르말린 고정과 파라핀 포매를 거쳐 통상적인 방법으로 H-E 염색을 시행한 슬라이드를 재검색하여 나이, 성별, 위치, 분화 정도, 이형성 정도, 침윤 깊이, 림프절 전이 유무, Dukes 병기 등의 임상-조직학적 변수들을 검토하였다.

2) **면역 조직 화학 검사**: 10% 중성 포르말린 고정, 파라핀 포매를 거친 포매의 중 보관 상태가 좋고 연구에 합당한 것을 4  $\mu$ m로 박절하여 organosilane으로 도포된 슬라이드에 부착하고 정온기에 충분히 건조시켰다. 이를 통상적인 방법으로 탈파라핀

하고 합수 과정을 거쳐 실험에 사용하였다. p53 단백질의 항원성을 유지하기 위해 합수 과정 후 0.01 M sodium citrate buffer(PH6.0)에 넣어 microwave oven에서 5분간 2회 가열하고 citrate buffer로 냉각시킨 후 TBS buffer(PH7.6)로 수세하는 과정을 거쳤다. 1차 항체는 돌연변이형 p53 단백질에 반응하는 마우스 단클론 항체 p53-DO7(Novocastra Laboratories, Burlingame, CA, U.S.A.)을 1 : 70으로 희석한 후 4°C에서 overnight하였고 2차 항체는 통상적인 LSAB kit(Dako Co. U.S.A)를 사용하여 Avidin-biotin complex법으로 염색하였다. 발색제는 DAB를 사용하였고 헤마톡실린으로 대조 염색하였다. nm23은 p53 염색에 사용된 동일한 블록을 역시 4 μm 두께로 잘라 organosilane으로 도포된 슬라이드에 부착하여 통상적인 탈파라핀 과정, 합수 과정을 거쳐 사용하였다. 일차 항체는 마우스 단클론 항체를 사용하였고(nm23/nuclear diphosphate kinase A, mouse monoclonal, Novocastra Laboratories, Burlingame, CA, U.S.A.), 이를 1 : 200으로 희석하여 37°C에서 45분간 반응시켰다. 이 후는 LSAB(Dako Co. U.S.A)를 사용하여 통상적인 ABC법에 따라 염색하였다. 음성 대조군으로는 일차 항체 대신 증류수를 사용하였고 양성 대조군으로는 유방암 조직을 사용하여 같은 방법으로 염색하였다. 발색제는 AEC (3-amino-9-ethyl-carbazole)을 이용하였으며 헤마톡실린으로 대조 염색하였다.

3) 판독 및 통계학적 분석: p53 단백질의 경우는 종양 세포의 핵내에 갈색으로 염색된 경우를 양성으로 하였고 nm23의 경우는 세포질에 명확한 염색이 보이는 경우를 양성으로 하였다. 이를 1~3까지 3등급으로 나누었다. 즉, 미약하여 확실히 알아보기가 어렵거나 10% 이하에서 약한 양성을 보일 경우는 등급1(-)으로 하였고, 10~50% 정도의 세포가 약하

거나 중등도의 균일한 반응을 보이면 등급2(+), 50% 이상의 세포가 중등도 이상의 강한 반응을 보이면 등급3(++ )으로 하였다. 주위의 정상 조직과 관상 선종의 경우도 같은 등급 기준으로 판독하였다. 통계학적 분석은 관상 선종의 경우 성별, 나이, 위치, 이형성의 정도와 p53 단백질, nm23 단백질의 양성 반응 정도를 교차표를 만들어 분석하였고 chi-square법을 이용하여 검정하였다. 또한 nm23과 p53간의 일치도를 kendall's tau-b법으로 검정하였다. 대장암의 경우는 성별, 연령, 종양의 위치, 종양의 조직형, 침윤 깊이, 림프절 전이 유무, Dukes 병기 등의 임상-조직학적 변수와 nm23 단백질, p53 단백질의 양성 반응 정도를 역시 교차표를 만들어 분석하고 chi-square법을 이용하여 검정하였다. 이 또한 켄달의 일치도 검정(kendall's tau-b)법을 이용하여 nm23과 p53간의 일치도를 보았다. 정상 점막, 관상 선종, 대장암사이의 상관 관계나 연관성을 또한 알아보았다. 이상의 통계학적 분석은 PC-SAS를 이용하였고 통계학적으로 유의한 것은 p값이 0.05보다 작은 것으로 하였다. 상관관계 분석은 Pearson-Spearman법을 이용하였으며 Fisher's exact test로 확인하였다.

연구 결과

1. 관상 선종

1) 임상 조직학적 소견: 관상 선종은 55예로 남자 40예(72.7%), 여자 15예(27.3%)로 남녀 비는 2.7:1로 남자에서 많았고 연령별로는 25세에서 81세(평균 54.0세)까지 다양하나 50대가 20예(36.4%)로 가장 많으며 60대(29.1%), 40대(18.2%), 30대(16.4%)순이었다. 발생 부위로는 결장(맹장에서부터 하행 결장까지)이 19예(34.6%), 결직장(S자 결장과 직장)이 36예(65.5%)로

Table 1. Relationship between nm23, p53 expressions and clinicopathologic parameters in tubular adenomas of colon

Parameters	No.(%)	p53 staining(%)			nm23 staining(%)			p value	
		-	+	++	-	+	++	p53	nm23
Site									
colon(ATD)	19(34.6)	10(52.6)	8(42.1)	1( 5.3)	16(84.2)	3(15.8)	0(0.0)	NS	NS
rectosigmoid	36(65.5)	23(63.9)	9(25.0)	4(11.1)	21(38.3)	13(36.1)	2(5.6)		
Atypism									
mild/mod.	45(81.8)	29(64.4)	14(31.1)	2( 4.4)	30(66.7)	13(28.9)	3(4.4)	p<0.05	NS
severe	10(18.2)	4(40.0)	3(30.0)	3(30.0)	7(70.0)	3(30.0)	0(0.0)		

A; ascending colon T; transverse colon D; descending colon Mod.;moderate

결직장에서 2배 정도 많았다. 현미경적 소견상 이형성이 경도이거나 중등도인 것은 45예(81.8%), 심한 이형성을 보이는 경우는 10예(18.2%)였다.

2) 면역 조직 화학적 검사 소견: p53에 대한 면역 조직 화학적 검사 소견상 총 55예중 22예(40.0%)에서 핵에 양성이었다고 그 중 강양성은 5예(9.1%), 약양성은 17예(30.9%)였다. 이를 각각의 지표들과 비교한 결과 나이, 성별, 발생 부위에 따른 양성율의 차이는 없었으나 이형성 정도에 따라 유의한 차이가 있었다. 즉 이형성이 약한 경우는 음성으로 반응하는 경우가 29예(64.4%), 강양성이 2예(4.4%)를 보인 반면 이형성이 심한 경우는 강양성인 경우가 30.0%로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05). 그러나 nm23 단백질에 대한 면역 조직 화학적 검사 소견상은 나이, 성별, 발생 부위 및 이형성 정도에 따른 차이가 없었다. p53과 nm23 단백질 상호간의 일치도도 없었다(Table 1).

2. 대장암

1) 임상-조직학적 소견: 대장암의 경우는 대부분이

선암종의 형태였고 1예만이 점액성 암종이었다. 성별로는 전체 43예 중 남자가 24예(55.8%), 여자가 19예(44.2%)로 남자에서 조금 많았다. 연령별로는 33세에서 84세(평균 59.7세)사이였으며 50대 18예(41.9%)이고 60대(39.5%), 40대(14.0%), 30대(4.7%)순으로 50~60대에서 전체의 81.4%를 차지하였다. 발생 부위는 결장이 14예(32.6%), 결직장이 29예(67.4%)로 결직장이 많았다. 림프절 전이가 없는 예가 29예(67.4%)였고 림프절 전이가 있는 예가 14예(32.6%)였다. 침윤 깊이는 근층까지 침범한 것이 11예(25.6%), 장막까지 침범한 것이 11예(25.6%)였고 장막을 벗어나 깊이 침윤한 것이 21예(48.8%)였다. 또한 Dukes 병기가 A인 것이 18예(41.9%), B가 11예(25.6%)였고 C+D인 것이 14예(32.6%)였다.

2) 면역 조직 화학적 검사 소견: p53에 대한 면역 조직 화학적 검사상 음성은 전체 43예 중 18예로 41.9%, 양성은 25예로 58.1%였다. 성별, 연령별, 림프절 전이 유무, 침윤 깊이, Dukes 병기 등과는 양성율의 차이가 없었다. 발생 부위에 따라서는 결장의 경우 전체 14예 중 7예(50.0%)가 음성이고 강양

Table 2. Relationship between p53, nm23 expressions and clinicopathologic parameters in colorectal carcinoma

Parameters	No.(%)	p53 staining(%)			nm23 staining(%)			p value	
		-	+	++	-	+	++	p53	nm23
Type									
tubular(W.M)	41(95.4)	17(41.5)	7(17.1)	17(41.5)	17( 41.5)	14(34.2)	10(24.4)	NS	NS
diffuse(P.Mu)	2( 4.6)	1(50.0)	0( 0.0)	1(50.0)	2(100.0)	0( 0.0)	0( 0.0)		
Site									
colon(ATD)	14(32.6)	7(50.0)	4(28.6)	3(21.4)	9( 64.3)	2(14.3)	3(21.4)	0.08	NS
rectosigmoid	29(67.4)	11(37.9)	3(10.3)	15(51.7)	10( 34.5)	12(41.4)	7(24.1)		
LN meta.									
-	29(67.4)	15(51.7)	5(17.2)	9(31.3)	12( 41.4)	10(34.5)	7(24.1)	0.09	NS
+	14(32.6)	3(21.4)	2(14.3)	9(64.3)	7( 50.0)	4(28.6)	3(21.4)		
Depth of invasion									
muscle	11(25.6)	5(45.5)	1( 9.1)	5(45.5)	4( 36.4)	3(27.3)	4(36.4)		
serosa	11(25.6)	4(36.4)	4(36.4)	3(27.3)	4( 36.4)	2(18.2)	5(45.5)	NS	0.08
si	21(48.8)	9(42.9)	2( 9.5)	10(47.6)	11( 52.4)	9(42.9)	1( 4.8)		
Stage									
A	8(41.9)	9(50.0)	4(22.2)	3(27.8)	7( 38.9)	4(22.2)	7(38.9)		
B	11(25.6)	6(54.6)	1( 9.1)	4(36.4)	5( 45.5)	6(54.6)	0( 0.0)	NS	NS
C+D	14(32.6)	3(21.4)	2(14.3)	9(64.3)	7( 50.0)	4(28.6)	3(21.4)		

W; well differentiated M; moderately differentiated P; poorly differentiated  
 A; ascending colon T; transverse colon D; descending colon Mu; mucinous carcinoma  
 LN; lymph node si; over the serosa NS: not significant





Fig. 1. Immunohistochemical staining of p53 in adenocarcinoma. Strong positive reaction(grade III) is noted in the nuclei of the tumor cells.

Table 3. Age, sex distribution and positive rates of the Adenoma and carcinoma in colorectum

	Adenoma	Carcinoma
Age(mean year $\pm$ SD)		
male	55.2 $\pm$ 11.8	59.5 $\pm$ 9.2
female	51.3 $\pm$ 18.4	59.9 $\pm$ 13.1
Sex(number)		
male	40(72.7%)	24(55.8%)
female	15(27.3%)	19(44.2%)
Positive rates(No.)		
p53	22(40.0%)	25(58.1%)
nm23	18(32.7%)	24(55.8%)

성의 경우는 3예(21.4%)였으나 결직장의 경우는 강양성의 경우가 15예(51.7%)로 결직장의 경우 양성율이 높은 경향이였으나 통계학적으로 아주 유의하지는 않았다( $p=0.08$ ). 림프절 전이 유무에 따라서는 전이가 없는 경우 음성이 많았고 있는 경우는 양성이 증가하는 경향이였으나 이 또한 통계학적으로 유의하지는 않았다. nm23 단백질의 경우 발생 부위에 따른 변화로서 결직장의 경우에 양성율이 높고(65.5%) 결장의 경우 음성율(64.3%)이 높은 경향이였으나 통계학적 유의성은 없었고 침윤 깊이가 깊어질수록 음성이 많은 경향이였으나 이 또한 유의성은 없었

다. 그 외 연령, 성별, 림프절 전이 유무, Dukes 병기 등과는 통계학적 유의성이 없었다. 따라서 p53과 nm23 단백질의 일치율도 찾을 수 없었다(Table 2, 3). 그러나 p53, nm23 단백 모두에서 정상 점막에서 선종을 거쳐 암이 될수록 양성율이 유의하게 증가하였다. p53의 경우 정상 점막은 모두 음성이었고 선종에서는 음성이 33예로 60.0%, 강양성이 5예로 9.1%를 보이는 반면, 암의 경우는 강양성이 18예로 41.9%를 차지하였고(Fig. 1) 이는 통계학적으로 상당한 유의성이 관찰되었다( $p=0.001$ ). nm23 단백질의 경우도 정상 점막은 모두 음성, 선종은 음성이 37예(67.3%), 강양성이 2예(3.6%)인 반면 암의 경우는 강양성이 10예(23.3%)(Fig. 2), 음성이 19예(44.2%)를 보여 이 또한 통계학적으로 상당한 유의성이 관찰되었다(Table 4)( $p=0.007$ ).

## 고    찰

종양의 발생 및 진행에 관여하는 다양한 활성화된 암유전자와 불활성화된 종양 억제 인자 중<sup>47</sup>. p53 유전자에서 생성된 p53 단백질의 증가는 각종 인체암에서 나쁜 예후와 관련이 있다는 보고가 있으며 특히 유방암, 폐암, 식도암, 방광암, 위암 및 연부 종양 등 여러 종양에서 발견되었다. 대장암의 경우도 많은 연구가 시행되어 p53 단백질이 양성인 경우 전이를 일으킬 가능성이 많고 병기가 진행되었

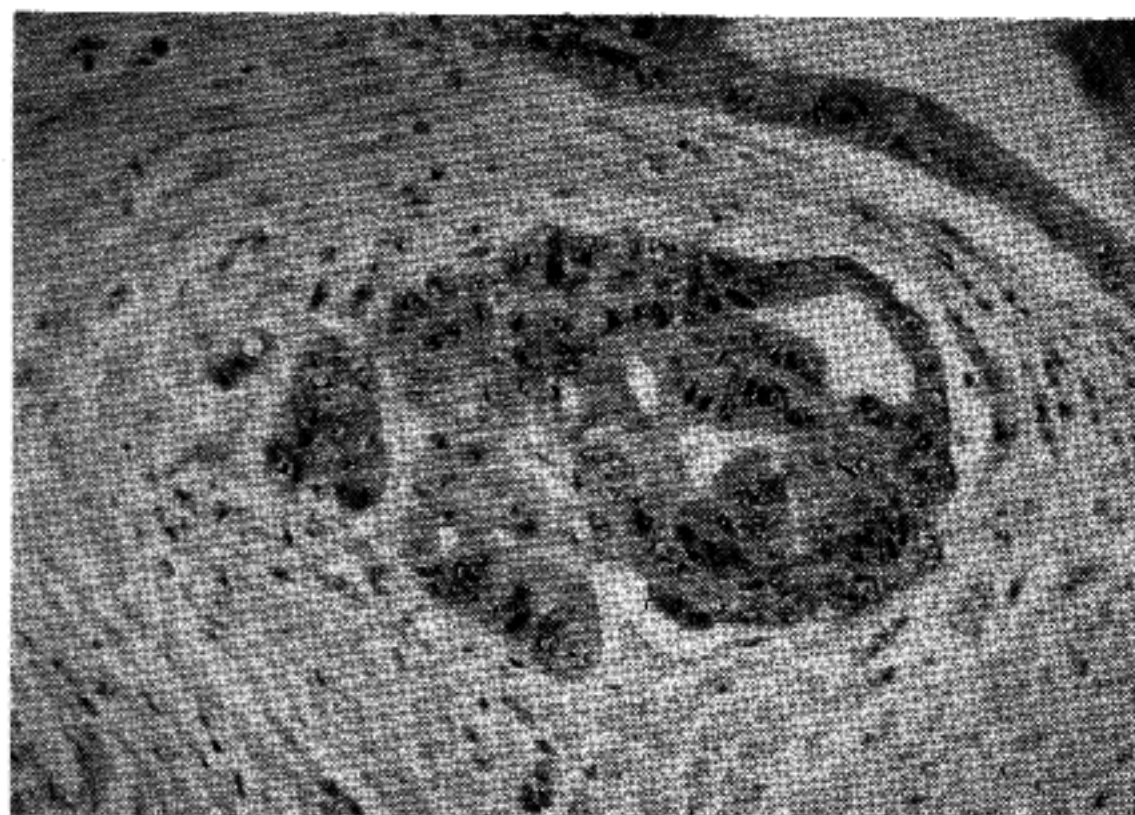


Fig. 2. Immunohistochemical staining of nm23 in invasive adenocarcinoma. Strong cytoplasmic positive reaction(grade III) is noted.

Table 4. Comparison of p53, nm23 immunoreactivity in normal mucosa, tubular adenoma and carcinoma in colorectum

No.	p53 staining(%)			nm23 staining(%)			p value	
	-	+	++	-	+	++		
Normal	43	43(100.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	43(100.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	p=0.001/ p=0.007
Adenoma	55	33( 60.0)	17(30.9)	5( 9.1)	37( 67.3)	16(29.1)	2( 3.6)	
Carcinoma	43	18( 41.9)	7(16.3)	18(41.9)	19( 44.2)	14(32.6)	10(23.3)	

은 경우 양성율이 높다는 보고들이 있다<sup>29-32</sup>. 그러나 예후 추정 인자들과의 관계가 언급되지 않았거나 병기를 비롯한 각 인자들과의 관계가 없다는 보고들이 있다<sup>6,8</sup>. 저자들의 연구에서는 대장암의 경우 통계학적으로 아주 유의하지는 않았으나 좌측 대장(S지형 결장과 직장)에서 우측 대장(결상)보다 발현율이 높은 경향을 보였다. 이는 nm23의 경우도 같은 결과를 보이고 다른 보고들<sup>6,31</sup>에서도 같은 결과들을 볼 수 있어 더 많은 증례를 연구함으로써 통계학적으로 의의 있는 결과를 얻으리라 생각된다. 또한 림프절 전이가 있는 경우가 없는 경우보다 높은 양성율을 보이는 경향이 있어 이 또한 다른 보고와<sup>6</sup> 일치하는 소견이었다. 그러나 Dukes 병기를 비롯한 다른 임상-조직학적 요소들과의 의의 있는 차이는 발견할 수 없었다. 이와 같은 결과에서 대장암의 경우, p53은 암의 발생뿐만 아니라 종양 진행

에도 작용을 하며 대장암 세포들은 이종성(異種性)을 보이고 좌측대장과 우측대장, 결상과 결직장 사이에는 생물학적, 임상적 형태와 특징이 다른 것을 알 수 있었다.

nm23 유전자는 전이 억제 유전자로 알려져 왔으며 NDP Kinase와의 동일성이 알려짐<sup>40</sup>으로 해서 세포의 신호 전달에 참여하며 유전자의 아미노산의 배열은 전사 인자로서의 작용을 시사한다. 또한 세포 골격과 미세소관과의 관련성, 세포의 이동과 유착에 대한 영향 등의 보고들과 더불어 숙주와 종양 간의 다양한 상호 작용을 동반한 일련의 복합적인 과정 중 종양의 형성이나 성장 발기에 전이와 연관된 것이라는 것이 알려졌다<sup>3,37,41,42</sup>. 특히 인체암의 경우 유방암, 악성 흑색종, 간세포암, 위암, 대장암 등에서 전이 억제와 관련된 보고가 있으나 결과는 다양하다. 대장암의 경우 종양에서 정상점막보다 높

은 발현율을 보이거나 림프절 전이와는 관련이 없어 대장암의 발생초기에 관여하고 그 이후에는 지속된다고 하면서 유방암과는 달리 예후 표지자로서의 유용하지 않다는 보고도<sup>40</sup> 있고 nm23-H1의 소실이 대장암의 공격적인 특성이나 나쁜 예후와 관련이 있다는 보고도<sup>38</sup> 있어 다양한 결과를 보인다. 저자들의 연구에서는 장막을 벗어나 진행된 암의 경우는 음성이 많은 반면 근층까지 침범한 경우는 음성이 적고 강양성이 많아 nm23-H1의 소실이 대장암의 공격성이 높은 특징과 관련 있다는 보고와 잘 맞는 소견이다. 그러나 확실한 통계학적 유의성은 없었다. Dukes 병기, 림프절 전이를 비롯한 다른 인자들과의 상관 관계는 없었다.

이번 연구의 목적 중 또 하나의 중요한 것으로 대장암 발생의 병인론에서 확실하게 인정받고 있는 선종-암종 연쇄에 대한 nm23과 p53의 역할을 규명해 보고자 하는 것이었다. 저자들의 선행 연구인 위암에서의 조사<sup>46</sup>에서도 전이력의 억제와는 직접적인 관계가 없었으나 선종을 거쳐 암종으로 이행할 단계에 깊은 관계가 있는 것으로 나왔다. 대장암의 경우에서도 정상 점막에서는 전 예에서 nm23, p53 모두에서 음성이지만 선종에서 암종으로 진행할수록 양성율이 증가하고 특히 p53의 경우 선종의 이형성이 심하면 강양성을 보여 p53이나 nm23 같은 종양(전이) 억제 인자는 선종에서 암으로 전환되는 시기에 작용하고 침윤 형태와의 관계가 있으나 종양의 전이와는 깊은 관계가 없는 것으로 나타났다. 이는 다른 보고에서도<sup>6-8</sup> 같은 소견을 보여 대장암의 경우 일반적으로 알려진 전이 억제 인자로서의 기능보다는 p53과 nm23은 종양의 발생초기(선종-암종 연쇄)에 깊이 관여하고 전이를 비롯한 예후 결정에는 이들 뿐만 아니라 여러 가지 다른 암유전자의 변이나 소실 등이 동반되어야 함을 알 수 있었다. 그러므로 p53과 nm23은 전이나 예후 예측에는 간접적인 가치가 있으나 암종의 악성 전환을 조기에 발견하는 점에는 상당한 유의성이 있음을 시사하였다.

## 결 론

관상 선종 55예, 대장암 43예 및 대응하는 정상 대장 점막을 대상으로 돌연변이형 p53단백, nm23단백에 대한 면역 조직 화학 검사를 시행하여 이들의 대장암 발생 과정에서의 역할을 알아보고 선종과 대장암에서의 발현이 여러 임상-조직학적 변수와 관련성이 있는지를 알아보았다. 관상 선종은 p53이 22

예(40.0%), nm23이 18예(32.7%)에서 양성이었다고 이 중 p53은 종양 세포의 이형성이 심할수록 유의하게 양성율이 증가하였으나( $p < 0.05$ ) nm23은 유의한 차이가 없었고 다른 변수들과도 유의한 차이가 없었다. 대장암의 경우 p53은 종양의 위치와 림프절 전이 유무에 따라, nm23은 침윤 깊이에 따라 양성율의 차이가 있는 경향이었으나 통계학적으로 아주 유의하지는 않았다( $p = 0.08$ ). Dukes 병기를 비롯한 다른 변수들과는 통계학적 유의성이 없었다. p53과 nm23 모두에서 정상 점막에서 선종을 거쳐 암이 되면서 양성율이 유의하게 증가하여( $p < 0.05$ ) 이들이 대장암의 발생 초기(선종-암종 연쇄)에 주로 관여하고 종양의 진행에도 관여하나 전이 예전과는 직접적인 관련이 없는 것으로 보인다.

## 참 고 문 헌

1. 대한 민국, 보건사회부. 한국인 암등록 조사 자료 분석 보고서(1984.7.1-1985.6.60); January, 1986.
2. 대한 민국, 보건사회부. 한국인 암등록 조사 자료 분석 보고서(1988.1.1-1992.12.31); March, 1995.
3. 대한 민국, 보건사회부. 한국인 암등록 조사 자료 분석 보고서(1993.1.1-1993.12.31); March, 1995.
4. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics 1990. *Cancer* 1990; 40: 6-26.
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. Bertorelle R, Esposito G, Mistro AD et al. Association of p53 gene and protein alterations with metastases in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 463-71.
7. Scott N, Sagar P, Stewart J, Blair GE, Dixon MF, Quirke P. P53 in colorectal cancer: Clinicopathological correlation and prognostic significance. *Br J Cancer* 1991; 63: 317-9.
8. Purdie CA, Grady JO, Piris J, Wyllie AH, Bird CC. Rapid communication. P53 expression in colorectal tumors. *Am J Pathol* 1991; 138: 807-13.
9. Steeg PS, Bevilacqua G, Pozzatti R, Liotta LA, Sobel ME. Altered expression of nm23, a gene associated low tumor metastatic potential, during adenovirus 2 Ela inhibition of experimental metastasis. *Cancer Res* 1988; 48: 6550-4.
10. Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 200-4.



11. Solomon E, Ledbetter DH. Report of committee on the genetic constitution of chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 1991; 58: 686-738.
12. Hurlimann J, Saraga EP. Expression of p53 protein in gastric carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1247-53.
13. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-6.
14. Kuerbitz SJ, Plunkett BS, Walsh WV, Kastan MB. Wild type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7491-5.
15. Banks L, Matlashewski G, Crawford L. Isolation of human p53 specific monoclonal antibodies and their use in the studies of human p53 expression. *Eur J Biochem* 1986; 159: 529-34.
16. Fidler IJ, Hart IR. Biological diversity in metastatic neoplasm: Origins and implications. *Science* 1982; 217: 998-1003.
17. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 1318-27.
18. Locker J. Tumor suppressor genes' and the practice of surgical pathology. *Human Path* 1995; 26: 359-61.
19. Donehower LA, Bradley A. The tumor suppressor p53. *Biochemica et Biophysica Acta* 1993; 1155: 181-205.
20. Younes M, Lebovitz RM, Bommer KE et al. P53 accumulation in benign breast biopsy specimen. *Hum Pathol* 1995; 26: 155-8.
21. Callahan R. P53 mutations, another breast cancer prognostic factor. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 826-7.
22. Goldblum JR, Bartos RE, Carr KA, Frank TS. Hepatitis B and alterations of the p53 tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1244-51.
23. Teh M, Wee A, Raju GC. An immunohistochemical study of p53 protein in gallbladder and extrahepatic bile duct/ampullary carcinomas. *Cancer* 1994; 74: 1542-5.
24. Kakeji Y, Korenaga D, Tsujitani S et al. Gastric cancer with p53 overexpression has high potential for metastasising to lymph nodes. *Br J Cancer* 1993; 67: 589-93.
25. Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 720-6.
26. 황호원, 문형배. 진행성 위암의 예후와 p53 단백질 및 PCNA의 관계. *대한병리학회지* 1995; 29: 450-8.
27. Liu FS, Ho ESC, Chen JT, Shin RTP, Tang CH, Shin A. Overexpression or mutation of the p53 tumor suppressor gene does not occur in malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1995; 76: 291-5.
28. Marchetti A, Buttitta F, Merlo G et al. P53 alterations in non-small cell lung cancers correlate with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes. *Cancer Res* 1993; 53: 2846-51.
29. Rodrigues NR, Rowan A, Smith MEF et al. P53 mutations in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7555-9.
30. Hamelin R, Puig PL, Olschwang S et al. Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1994; 106: 42-8.
31. Meling GI, Lothe RA, Borresen AL et al. The TP53 tumor suppressor gene in colorectal carcinomas. II. Relation to DNA ploidy pattern and clinicopathological variables. *Br J Cancer* 1993; 67: 93-8.
32. 이미숙, 서재홍, 임성철. 결직장 종양에서의 p53 단백질의 면역 조직 화학적 과발현. *대한병리학회지* 1996; 30: 595-603.
33. Nakayama H, Yasui W, Yokozaki H, Tahara E. Reduced expression of nm23 is associated with metastasis of human gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 184-190.
34. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Expression of metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-2, and c-erbB-3 genes, and sex steroid receptor expression. *Cancer Res* 1994; 54: 1825-30.
35. Leone A, McBride W, Weston A, et al. Somatic allelic deletion of nm23 in human cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2490-3.
36. Fishman JR, Gumerlock PH, Meyers FJ, deVere White RW. Quantitation of nm23 expression in human prostate tissues. *J Urology* 1994; 152: 202-7.
37. Yamaguchi A, Urano T, Goi T, et al. Expression of human nm23-H1 and nm23-H2 proteins in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2280-4.
38. Campo E, Miquel R, Jares P, et al. Prognostic significance of the loss of heterozygosity of nm23-H1 and p53 genes in human colorectal carcinomas. *Cancer* 1994; 73: 2913-21.
39. Yamaguchi A, Urano T, Goi T, et al. Expression of human nm23-H1 and nm23-H2 proteins in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2280-4.
40. Haut M, Steeg PS, Willson JKV, Markowitz SD. Induction of nm23 gene expression in human colonic neoplasms and equal expression in colon tumors of high and low metastatic potential. *J Nat Cancer Inst*



- 1991; 83: 712-6.
41. Royds JA, Cross SS, Silcocks PB, Scholefield JH, Rees RC, Stephenson TJ. Nm23 'anti-metastatic' gene product expression in colorectal carcinoma. *J Pathology* 1994; 172: 261-6.
42. Yamaguchi A, Urano T, Fushida S, et al. Inverse association of nm23-H1 expression by colorectal cancer with liver metastasis. *Br J Cancer* 1993; 68: 1020-4.
43. Kodaera Y, Isobe KI, Yamauchi M, et al. Expression of nm23 H-1 RNA levels in human gastric cancer tissues. *Cancer* 1994; 73: 259-65.
44. 송상용, 지제근, 한세환, 최국진. 유방암의 nm23 단백질 발현 -면역조직화학적 연구- 대한병리학회지 1995; 29: 469-77.
45. Sastre-Garau X, Lacombe ML, Jouve M, Veron M, Magdelenat H. Nucleoside diphosphate kinase /nm23 expression in breast cancer: Lack of correlation with lymph-node metastasis. *Int J Cancer* 1992; 50: 533-38.
46. 손진희, 박혜림, 박영의. 위암에서의 nm23 단백질 발현 양상에 대한 면역 조직 화학적 검색 -위 암의 발생 및 전이와 nm23 발현과의 관계. 대한병리학회지 1996; 30: 487-94.
47. Simpson JF, O'Malley F, Dupont WD, Page DL. Heterogeneous expression of nm23 gene product in noninvasive breast carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2352-8.
48. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer* 1992; 70: 1727-31.
-