

자궁내막 증식증 및 선암종에서의 p53단백의 발현

조선대학교 의과대학 병리학교실 및 광주기독병원 해부병리과*

김윤신 · 이미숙 · 임성철 · 손장신* · 서재홍

Overexpression of p53 Protein in Endometrial Hyperplasia and Adenocarcinoma

Yun Sin Kim, M.D., Mi Sook Lee, M.D., Sung Chul Lim, M.D.
Jang Shin Sohn, M.D.* and Chae Hong Suh, M.D.

Department of Pathology, Medical College, Chosun University,
Kwangju Christian Hospital*

Proliferations of the endometrial glands form a continuum from focal glandular crowding through simple hyperplasia, complex hyperplasia and atypical hyperplasia to frank adenocarcinoma. But objective criteria to distinguish these proliferative endometrial lesions are not clear-cut and terminology is confusing. The p53 protein is a nuclear phosphoprotein that can regulate cell proliferation and suppress tumor growth. Mutation in the p53 gene have been reported in a variety of human tumors, and in selected malignancies overexpression of p53 has been associated with poor prognosis. In this study we examined a series of endometrial proliferative lesion, including hyperplasia, adenocarcinoma, and adenomyosis to determine whether or not p53 is overexpressed in these lesions. In the result, p53 immunoreactivity was observed in 3 of 17 (17.6%) simple hyperplasia, one of 6 (16.6%) complex hyperplasia, none of 3 (0%) atypical hyperplasia, 6 of 13 (46.1%) adenocarcinoma and none of 10 (0%) adenomyosis. In conclusion, p53 mutation seems to play a role in oncogenesis of endometrial adenocarcinoma in early phase but there was no significant relationship between p53 overexpression and histologic grade of adenocarcinoma. (Korean J Pathol 1997; 31: 655~661)

Key Words: p53 protein, Endometrial hyperplasia, Adenocarcinoma

서론

자궁내막의 증식성 병변은 단순성 증식증에서부터

접 수: 1996년 10월 16일, 게재승인: 1997년 4월 26일

주 소: 광주시 동구 서석동 588, 우편번호 501-140

조선대학교 부속병원 해부병리과, 서재홍

본 연구는 1995년 조선대학교 교내 연구비의 지원을 받아 이루어졌음.

자궁내막 선암종에 이르는 광범위한 형태학적 범주를 포함하고 있다. 그러나 경계성 병변에 있어서는 정확한 형태학적 정의가 규명되어 있지 못하고¹ 문헌에 따라 용어상의 혼동이 있어 연구결과의 직접적인 비교가 어려운 점이 있다². 자궁내막 증식증과 선암종과의 인과관계는 이미 여러 문헌을 통해서 입증된 바 있고 많은 병리학자들의 관심의 대상으로 연구되어 왔다. 단순성 증식증은 악성 전환율이 매우 낮아서 보고자에 따라 1~5%로 보고되어 있고³⁻⁷,

복합성 증식증은 10~25%, 이형성 증식증은 25~80%로 보고^{3,4,7-11} 되어 있다. 자궁내막 암종은 여성의 모든 침윤성 암종의 약 7%를 차지하고 이는 자궁경부 상피내암의 조기 발견과 조기 치료로, 자궁경부암의 발생률이 저하됨으로 인해 젊은 여성군에서는 자궁내막암이 자궁경부암의 발생률을 앞지르고 있다¹². 또한 거의 모든 자궁내막 암종은 자궁내막 증식증이 선행하고 증식의 정도가 심할수록 암종으로의 이행 가능성이 크다¹³. 따라서 자궁내막 증식증과 암종간의 형태학적 감별 및 암종으로의 이행 가능성에 대해, 초미세구조^{14,15}, 형태계측^{16,17}, 스테로이드 호르몬 수용체¹⁸, 증식능 지수(proliferative index)¹⁹, 면역조직화학적 검사²⁰⁻²² 등의 방법을 통한 연구가 이루어져 왔다.

p53유전자는 17번 염색체의 단완에 위치하는 핵인단백(nuclear phosphoprotein)으로 정상에서 세포증식을 조절하는 기능을 갖으나, p53유전자의 기능소실은 손상된 DNA를 가진 세포의 증식을 차단하지 못하여 여러 인체 암종의 발생에 관여하게 된다²³. 일반적으로 자연형 p53단백은 그 양이 적고 반감기가 짧아(6~20분) 일반적인 면역조직화학적 방법으로는 검출되지 않는데, 변이형의 경우 반감기가 6시간까지 증가되므로 세포내 축적이 가능하고 결국 p53단백의 과발현은 p53돌연변이의 간접증거로 이용될 수 있다²⁴. p53과발현은 또한 종양의 조직형(type), 등급, 병기 등과 연관성을 보인다고 알려져 있어^{25-27,40}, 저자들은 연속성 병변으로서의 자궁내막 증식증과 자궁내막 암종간의 p53단백의 발현정도를 비교해 보고, p53 단백질 발현 양상이 경계성 영역에 있는 자궁내막 증식증의 등급 간에 있어서 병리조직학적 감별에 응용될 수 있는지, 또한 자궁내막 선암종의 분화도에 따른 어떤 일관된 양상이 관찰될 것인지를 확인하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

본 연구는 1990년 1월부터 1996년 6월까지 조선대학교 부속병원과 광주기독병원에서 자궁내막 소파생검 또는 자궁절제술로 얻어진 검체에서 자궁내막 증식증(단순성; 17예, 복합성; 6예, 이형성; 3예) 또는 자궁내막 선암종(13예)으로 진단된 총 39예와 대조군으로 총 10예의 자궁선근증을 대상으로하여 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 자궁내막 선암종의 경우, 7예는 소파생검으로, 나머지 6예는 자

궁절제술로 얻어진 조직이었고, 이들을 분화도에 따라 분류해 보면 1등급이 7예, 2등급이 4예, 3등급이 2예였다.

2. 면역조직화학적 염색

파라핀에 포매된 조직을 4~5 μ m 두께로 박절하여 probe on plus slide(Fisher Scientific, U.S.A)에 올리고 통상의 방법으로 탈파라핀, 수세, 탈수 과정을 거친 후 항원성 회복을 위한 microwave oven 법을 이용하였다. 이는 750 W로 조절된 전자레인지 내에서, 10 mM citrate buffer, pH 6.0(Stock solution A: citric acid 21.1 g in 1000 ml DW, B: sodium citrate 29.41 g in 1000 ml DW, Working solution: 9ml of A+41 ml of B, diluted to 450 ml distilled water)가 담긴 유리상자에 슬라이드를 넣고 가온하여 매 5분씩 4회 반복하였다. 가온하는 동안 슬라이드의 건조를 방지하기 위하여 증발된 양만큼을 증류수로 보충하였다. 가온을 마친 후 슬라이드를 유리상자에 둔 채 실온에서 20분간 냉각시키고 TBS(30 mM Tris, 150 mM NaCl, pH 7.2)로 세척하였다. 3% H₂O₂로 내인성 과산화수소를 억제한 후, p53단백에 대한 일차항체를 점적하여 40분간 반응시킨 후 ABC(avidin-biotin conjugate)법을 이용하여 염색하였다. 일차항체는 자연형과 돌연변이형의 p53단백에 대해 반응하는 단클론항체(BioGenex CLONE: BP 53-12-1, U.S.A)를 사용하였고 발색제는 AEC(3-amino-9-ethylcarbazole)를 사용하였다. 양성 대조군으로 대장 선암종 조직을 사용하였으며, 음성 대조군으로는 일차항체 대신 생리식염수를 사용하여 동일한 방법으로 염색하였다.

3. 염색의 판정

p53단백에 대한 면역조직화학적 염색의 판정은, 핵내 붉은 반점이 전혀 나타나지 않을 때를 0, 1% 이하일 때를 \pm , 25% 미만일 때를 1+, 25% 이상 50% 미만일 때를 2+, 50% 이상 75% 미만일 때를 3+, 그리고 75% 이상인 경우를 4+으로 하였다.

결 과

1. 임상소견

단순성 증식증 17예의 연령분포는 21~68세로 평균 42.4세, 복합성 증식증은 6예로 25~68세까지 이고 평균 45.3세, 이형성 증식증은 3예로 34~48세까지이고, 평균 41.7세였다. 자궁내막 선암종은 13예로 34~69세까지였고 평균 55.2세였다(Table 1).

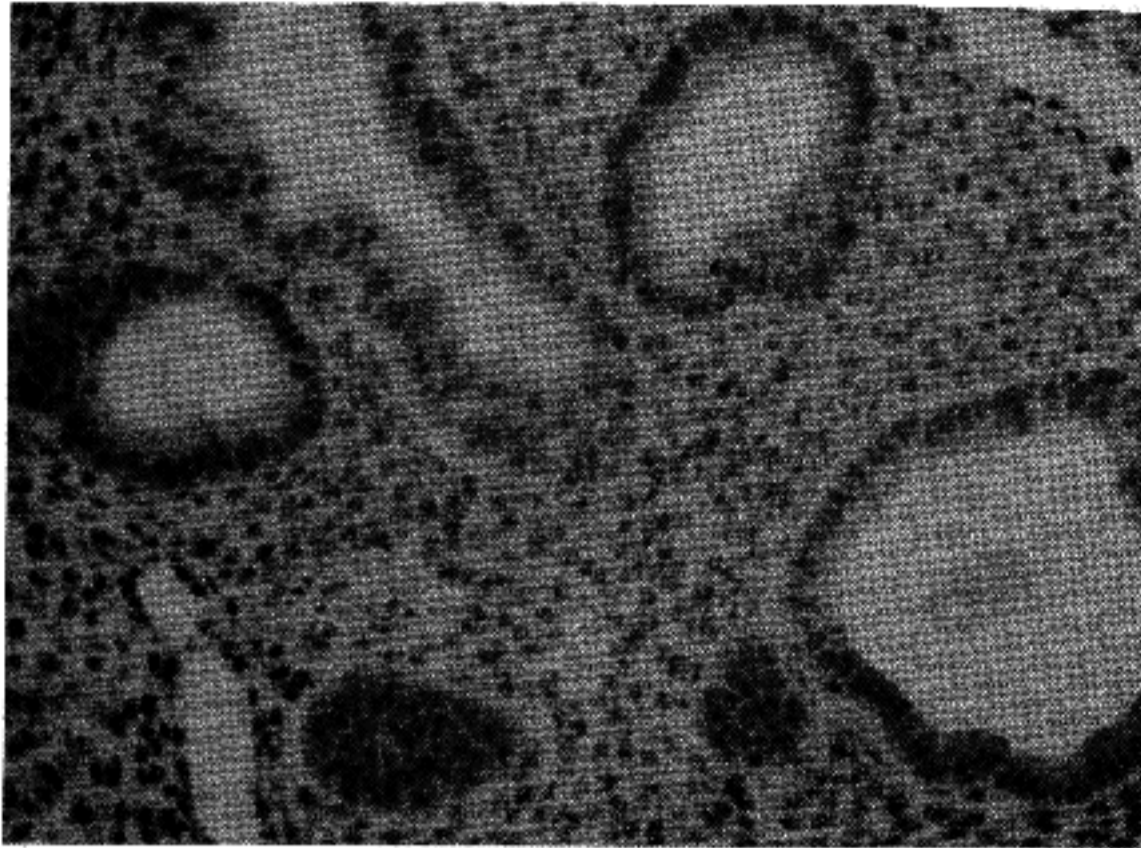


Fig. 1. Immunostaining to p53 in simple hyperplasia. Some endometrial glandular cells show positive nuclear reaction(1+)(ABC, $\times 200$).



Fig. 2. Glandular epithelial cells in complex hyperplasia show immunoreactivity to p53 protein(1+)(ABC, $\times 200$).

Table 1. Age distribution of cases

Histology	below 39	40-60	over 61	Total
Simple H.	5	11(4)	1	17
Complex H.	2(1)	3(1)	1	6
Atypical H.	1	2	3	
Adenocarcinoma	1	6(2)	6(4)	13

(); No. of p53 positive cases H.: hyperplasia

2. 조직학적 및 면역조직화학적 소견

자궁내막 증식증의 분류는 ISGP(International Society of Gynecological Pathologists)의 명명법을 따랐다^{28,29}. 자궁선근증 10예는 모두 비기능성이었으며 p53염색에 모두 음성반응이었다. 단순성 증식증은 양성 반응을 보인 3예(3/17, 17.6%) 모두 1+였고 나머지 14예는 음성이었다.(Fig 1) 복합성 증식증은 1

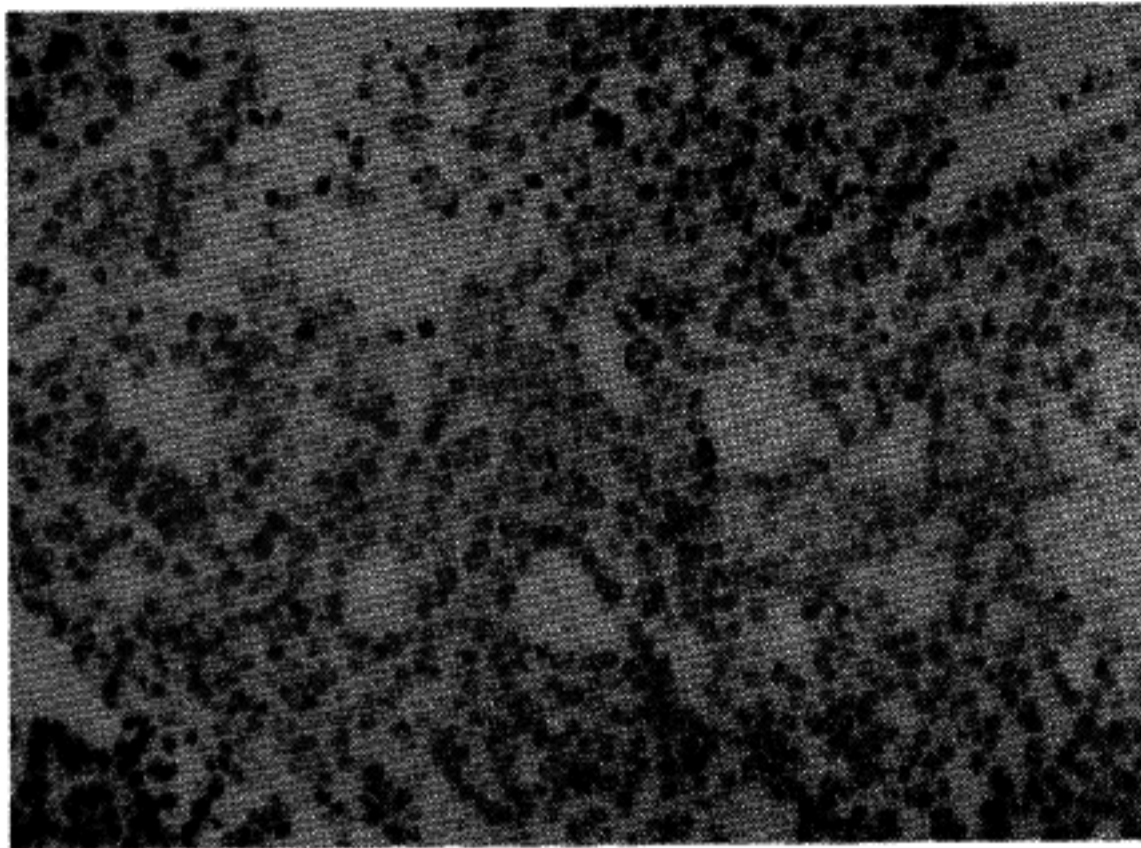


Fig. 3. Diffuse nuclear immunoreactivity(4+) to p53 protein is noted in neoplastic endometrial glandular cells of adenocarcinoma, grade 2.(ABC, ×200).

Table 2. Result of immunohistochemical staining for p53

Histology	Extent of p53 staining					Total
	0	1+	2+	3+	4+	
Simple H.	14	3				17
Complex H.	5	1				6
Atypical H.	3					3
Adenocarcinoma	7	1	2	1	2	13
Adenomyosis	10					10

에에서 1-반응을 보였고(1/6, 16.6%) 나머지 5에는 음성이었다.(Fig 2) 이형성 증식증은 3예 모두 음성 반응을 보였으며(0/3, 0%) 선암종은 6예에서 양성반응(6/13, 46.1%)을 보였고, 그중 1+와 3+인예가 각각 1예씩 있었고 2+와 4+인예가 각각 2예씩 있었다.(Fig 3) 자궁질체순로 얻어진 조직 6예 중 2예에서 자궁근층을 침습하고 있었으며, 이 두 예는 분화도가 1등급(grade 1)이었으나 p53단백 항체에 각각 1+와 2+의 양성반응을 보였다. 이러한 염색결과를 조직형(type) 및 암종의 등급에 따라 세분하여 보면, 단순성 증식증은 17예중 3예에서, 복합성 증식증은 6예중 1예에서 양성반응을 보며, 증식증에서의 양성예(4/23)는 모두 1-였으며, 선암종의 경우 양성반응

Table 3. Comparison of p53 immunostaining result to histologic grade of adenocarcinoma

Grade	Extent of p53 staining					Total
	0	1+	2+	3+	4+	
Grade 1	4	1*	1*	1		7
Grade 2	2		1		1	4
Grade 3	1				1	2
Total	7	1	2	1	2	13

*: cases with myometrial invasion

을 보인 6예중, 1등급으로 분류된 7예중 3예에서 각각 1+, 2+, 3+의 반응을, 2등급으로 분류된 4예중 2예에서 각각 2+와 4+의 반응을, 그리고 3등급으로 분류된 2예중 1예에서는 4+의 반응을 보였다 (Table 2, 3).

고 합

p53 유전자는 16~20 kb의 세포질 DNA로 17번 염색체의 단원(17p13.1)에 위치하며 375개의 아미노산 핵 단백을 암호화(encode)하며 세포증식의 조절에 관여하는데, 이러한 p53단백의 기능의 소실은

세포변형(cell transformation) 및 종양 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다²³. 변이 유전자의 축적의 결과, 세포 성장과 그 최종 분화에 장애를 초래하여 종양이 형성되는 것으로 설명되고 있다^{30,31}. p53단백은 정상 세포에서는 매우 소량(반감기; 6~20분)으로 발견되는데 배양중인 변형세포나 종양세포에서는 그 양이 5~100배 까지 증가될 수 있고, 그로 인해 일반적인 면역조직화학적염색으로 검사가 가능해진다^{24,32}. 따라서 p53단백의 과발현은 p53돌연변이의 간접적인 증거가 될 수 있다. 본 연구에서는 이러한 사실을 바탕으로 자궁내막 증식증의 단계간에 있어서, 그리고 자궁내막 암종에 있어서 p53단백 발현의 유무와 정도를 확인하고자 하였다.

단순성 증식증은 3예에서 양성반응을 보여 17.6%의 양성률을 보였고, 복합성 증식증은 16.6%, 이형성 증식증은 0%를 보여 증식증의 등급 간에 양성률의 유의한 상관관계를 유추할 수 없었으나 선암종의 경우에 있어서는 46.1%의 양성률을 보여 유의한 결과를 보였다. 또한 반응의 정도에 있어서도 단순성 증식증은 3예 모두에서 1+인 반면, 선암종의 경우는 2+~4+가 5예를 차지하였다. Yoshida등³³의 보고에 따르면 선암종에서는 38%에서 양성이었으나 이형성 증식증과 정상 내막 선조직에서는 음성이었다고, Yu등³⁴의 연구에서는 선암종의 경우 47%의 양성률을 보였으나 단순성 및 이형성 증식증은 국소적인 양성반응을 보였다고 하였다. 또한 Ambros등²⁵의 보고에 따르면 이형성증식증 15%, 선암종 39%의 양성률을 보여, 암종의 경우 연구자 간에 비슷한 양성률을 보였으나 증식증의 경우에 있어서는 상당한 차이를 보이고 있다. 따라서 전암성 병변으로서의 자궁내막 증식증에 대한 p53단백발현 여부에 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

p53유전자가 자궁내막 선암종의 발생에 관여한다는 것은 기지의 사실이나 대부분의 연구에 있어서 돌연변이, 결합유전자산물의 과발현, 대립유전자소실 등이 따로 평가되었기 때문에 p53유전자변이의 의의에 대한 적절한 평가가 이루어지지 못하였고, 또한 암종발생에 있어서의 다단계 과정(multi-step process)을 고려한다면³⁶ 단순히 변이 p53단백의 발현 여부만으로 암종발생의 직접적인 원인으로 결론짓는 것은 다소 무리가 있다고 생각된다. Jiko등³⁷의 연구 결과에 따르면 p53단백항체를 이용한 면역염색에서 항체의 종류에 따라 자궁내막 암종의 경우 42~48%에서 p53단백발현을 보였으나 그 결과와 환자의 연령, 병기, 조직학적 등급, 자궁근층 침습의

깊이 등과는 유의한 관련성을 보이지 않았다 하였고, in situ hybridization을 동시에 시행하였을 때 p53 hybridization signal의 종양세포내 축적이 관찰되지 않았다고 하였다. 따라서 면역염색에서의 p53과발현이 곧 종양세포내에 p53 mRNA의 지속적인 증가를 의미하는 것은 아니라고 하였다. 면역 조직화학적 방법에 의해 검색된 p53과발현과 분자생물학적 기법에 의한 p53유전자 돌연변이의 검색 결과의 이러한 불일치를 Niemann등³⁹은 유전자 변이가 없이도 p53단백 과발현을 보일 수 있고, 또 반대로 돌연변이에 의해 p53단백이 상실되면 면역염색상 음성 반응을 보일 수 있기 때문이라고 설명하였다. 그러나 면역조직화학적 염색은 p53변이를 검사할 수 있는 비교적 간단한 방법으로서 유전자 변이를 검색하기 전에 이용할 수 있는 중요한 검사 기법으로 많은 연구가 이루어지고 있다. 본 실험의 결과를 통해 볼 때, 자궁내막 증식증에서 p53단백의 과발현이 관찰되는 점으로 보아 증식증-선암종 연쇄(sequence)에 있어서 p53단백은 종양 형성의 초기단계에서 부터 관여할 것으로 추측되나, 자궁내막 암종의 발생에 있어서 여러 가지 종양유전자의 이상(c-myc, c-erbB-2, k-ras, p53)이 동시에 관여³⁰한다는 사실과, 축적된 변이 p53단백의 기능적 발현 여부를 고려한다면 단순한 p53단백의 과발현 여부만으로 종양의 생물학적 성상을 예측할 수는 없으리라 생각되며, 좀 더 많은 증례를 대상으로 자궁내막 증식증에 있어서의 p53 유전자 돌연변이에 대한 비교, 평가가 이루어져야 하겠다.

결 론

자궁선근증 10예와, 자궁내막증식증 26예(단순성 17예, 복합성 6예, 이형성 3예), 그리고 13예의 자궁내막 선암종에 대한 p53단백의 면역염색 결과, 단순성 증식증은 17.6%의 양성률을 보였고, 복잡성증식증은 16.6%, 그리고 선암종은 46.1%의 양성률을 보였다. 증식증의 양성반응은 핵내 반응이 다소 약하고 양성반응을 보인 세포 비율이 25%(1+)이내인 반면, 암종의 경우는 양성반응을 보인 6예중 5예에서 2+이상의 반응을 보여 유의한 차이를 보였다. 기존의 연구에 있어서 증식증에 있어서의 p53양성률에 대한 연구자간의 상이한 결과가 보고되어 변이 p53단백이 암종 형성의 초기 과정에 관여하는지 혹은 후기 과정에 관여하는지에 대한 논란이 있으나 본 연구의 결과를 통해 보면 이는 암종 형성의

조기과정에서 부터 관여하는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Norris HJ, Becker RL, Mikel UV. A comparative morphometric and cytophotometric study of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 219-23.
- Gompel C, Silverberg SG. *Pathology in Gynecology and Obstetrics*. 4th ed. Philadelphia: JB. Lippincott, 1994: 229-39.
- Fox H. The endometrial hyperplasias. *Obstet Gynecol Annu* 1984; 13: 197-209
- Huang SJ, Amparo EG, Fu YS. Endometrial hyperplasia: Histologic classification and behavior. *Surg Pathol* 1: 215-29.
- Norris HJ, Connor MP, Kurman RJ. Preinvasive lesions of the endometrium. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13: 725-38.
- Silverberg SG. Hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 135-53.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-12.
- Sherman AI, Brown S. The precursors of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 947-56.
- Wentz WB. Progestin therapy in endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 362-8.
- Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progesteron-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 126-31.
- Fox H, Buckley CH. The endometrial hyperplasia and their relationship to endometrial neoplasias. *Histopathology* 1982; 6: 493-510.
- Kotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of disease*. 4th. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 1060-3
- Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th. ed. St. Louis: Mosby, 1995: 1403-6
- Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983; 51: 1705-9
- Fox H, Brander WL. Sertoliform endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Histopathology* 1988; 13: 584-6
- Cacciatorre B, Lehtovirta P, Wahlstrom T, Ylostalo P. Preoperative sonographic evaluation of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 133-7
- Gernow A, Ahrentsen OD. Adenoid cystic carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 1989; 15: 197-8
- Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinocopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1511-23
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987; 60(Suppl 8): 2035-41
- Marshall RB, Kute TE, Homesley HD. Correlation of female sex steroid hormone receptors with histologic and ultrastructural differentiation in adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer* 1986; 58: 1506-17
- Hall JB, Young RH, Nelson JH Jr. The prognostic significance of adenomyosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 32-40
- Hendrickson MR, Kempson RL. Ciliated carcinoma-a variant of endometrial adenocarcinoma: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 1-12
- Chang F, Syrjänen S, Kurvinen K, Sci M, Syrjänen K. The p53 tumor suppressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 174-86.
- Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-6.
- Ambros RA, Vigna PA, Figge J et al. Observations on tumor and metastatic suppressor gene status in endometrial carcinoma with particular emphasis on p53. *Cancer* 1994; 73: 1686-92.
- Reinartz JJ, George E, Lindgren BR, Niehans GA. Expression of p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol* 1994; 25: 1075-83.
- Sasano H, Watanabe K, Ito K, Sato S, Yajima A. New concepts in the diagnosis and prognosis of endometrial carcinoma. *Pathol Annu* 1995; 29(Pt 2): 31-49.
- Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. *Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicle 3*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1992
- Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Millis SE, Oberman HA. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd. eds. New York: Raven Press, 1994: 2116-20.
- Bishop JM. The molecular genetics of cancers. *Science* 1987; 235: 305-11

31. Cohen SM, Ellwein LB. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51: 6493-505
 32. Milner J, Medcalf EA, Cook AC. Tumor suppressor p53: Analysis of wild type and mutant p53 complexes. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 12-9
 33. Yoshida A, Harada T, Hayashi S, Mori I, Miyajima H, Maita K. Endometrial carcinogenesis induced by concurrent oral administration of ethylthiourea and sodium nitrite in mice. *Carcinogenesis* 1994; 15: 2311-8
 34. Yu CC, Wilkinson N, Brito MJ, Buckley CH, Fox H, Levison DA. Patterns of immunohistochemical staining for proliferating cell nuclear antigen and p53 in benign and neoplastic human endometrium. *Histopathology* 1993; 23: 367-71
 35. Kihana T, Hamada K, Inoue Y, et al. Mutation and Allelic loss of the p53 gene in endometrial carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 72-8
 36. Sato S. Evaluation of the degree of biological behavior in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an investigation of proliferative activity, oncogene, and extracellular matrix. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1993; 45: 776-88
 37. Jiko K, Sasano H, Ito K, Ozawa N, Sato S, Yajima A. Immunohistochemical and in situ hybridization analysis of p53 in human endometrial carcinoma of the uterus. *Anticancer Res* 1993; 13: 305-10
 39. Niemann TH, Raab SS, Lenel JC, Rodgers JR, Robinson RA. p53 protein overexpression in smooth muscle tumor of the uterus. *Hum Pathol* 1995; 26: 375-9
 40. Bur ME, Perlman C, Edelmann L, Fey E, Rose PG. p53 expression in neoplasms of the uterine corpus. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 81-7
-