

# 연부조직 평활근육종에서 p53 단백질, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체의 면역조직화학적 발현과 그 의의

성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 해부병리과

김 병 현

## Immunohistochemical Expression of p53 Protein, Estrogen and Progesterone Receptor in Soft Tissue Leiomyosarcoma and Its Significance

Byung Heon Kim

Department of Anatomic Pathology, Sungkyunkwan University College of Medicine, Masan Samsung Hospital, Masan 630-522, Korea

This study was carried out to evaluate the expressions of the p53 protein, the estrogen receptor (ER) and the progesterone receptor (PR), as well as the relationship between their expressions and clinicopathologic prognostic factors with storage duration of a paraffin block, and correlation between the p53 protein, the ER and the PR expressions in 29 cases of leiomyosarcoma of soft tissue. The expressions of the p53 protein, the ER and the PR were semiquantitatively analyzed in paraffin sections by the immunohistochemical method out of 29 cases the p53 protein, ER and PR were expressed in 9 (31.0%), 2 (6.9%) and 5 (17.2%), respectively. The expression of the p53 protein was not significantly associated with sex, age, anatomic site, tumor size, tumor depth, histological differentiation or mitotic rate ( $p > 0.05$ ), but statistically correlated to storage duration of a paraffin block ( $p = 0.028$ ). There was no significant relationship between the expression of the ER and all the clinicopathological prognostic factors with storage duration of a paraffin block ( $p > 0.05$ ). The expression of the PR was related to the histological differentiation ( $p = 0.02$ ), but not related to other clinicopathological prognostic parameters and storage duration of a paraffin block ( $p > 0.05$ ). The expression of the p53 protein and the PR had a significant relationship ( $p = 0.022$ ), but the expression of the p53 protein and the ER had no significant correlation. In conclusion, these results suggest that the expression of the p53 protein and the PR may play a role in development and growth of soft tissue leiomyosarcoma. Further studies of large numbers are needed to clarify the exact relationship between tumorigenesis and the p53 and the PR expressions in leiomyosarcoma of soft tissue. (*Korean J Pathol* 1998; 32: 1015~1024)

**Key Words:** Soft tissue leiomyosarcoma, p53 protein, Estrogen receptor, Progesterone receptor, Immunohistochemistry

### 서 론

연부조직에서 발생하는 평활근육종은 비교적 드문 악성종양으로 전체 연부조직에서 기원하는 육종의 약 5~10%를 점유하며, 주로 성인에서 발생하고 지방육종

과 악성 섬유성 조직구종 다음 순위의 발생빈도를 나타낸다.<sup>1,2</sup> 이 종양의 발생원인 역시 다른 종양과 같이 분명하게 밝혀져 있지 않으나 유전적 변이가 관여하는 것으로 알려져 있으며,<sup>3~10</sup> 그 이외 임신 혹은 에스트로겐 자극, 방사선 노출, 중금속<sup>11</sup> 및 항암제<sup>12</sup> 등도 발생 혹은 성장 인자로 작용하는 것으로 보고되고 있다.

모든 종양발생은 조절기능 상실에 의한 세포의 성장이라는 것은 널리 알려져 있다. 정상세포의 증식은 분자생물학적으로 자극과 억제를 일으키는 다단계 과정에 의해 조절되며 이러한 과정에서 발생한 유전자 산물

접 수: 1998년 7월 14일, 게재승인: 1998년 9월 10일  
주 소: 경남 마산시 회원구 합성2동 50번지, 우편번호 630-522  
성균관의대 마산삼성병원 해부병리과, 김병현  
ISSN : 0379-1149

의 상호작용은 엄격한 통제하에 세포주기를 유지하게 된다.<sup>3,13-15</sup> p53 유전자 산물인 p53 단백질은 정상적으로 존재하는 야생형과 p53 유전자 돌연변이에 의해 합성된 돌연변이형이 있으며, 야생형은 핵내 인단백으로서 분자량이 53 kD이며, 반감기는 약 20분 정도로 짧고 핵내에 그 농도는 매우 낮고 불안정하여 면역조직화학적 방법에 의해서는 쉽게 검출되지 않으나 대립유전자 결손 혹은 돌연변이에 의해 생산된 돌연변이형은 반감기가 수시간으로 길어져 대사적으로 안정화되어 핵내에 쉽게 축적되므로 면역조직화학적 방법에 의해 검출이 용이하다.<sup>13-16</sup> 돌연변이형 p53 단백질은 많은 종류의 인체 암에서 관찰되는 가장 흔한 유전적 변이이며, 일반적으로 암종<sup>8,15,17</sup>이 육종<sup>3-9</sup>보다 높은 발현율을 나타내며 과발현과 예후와의 연관성에 대해 널리 연구되어 왔다. 연부조직 육종은 다양한 아형을 포함하고 있기 때문에 연구자<sup>3-9</sup>에 따라 p53 단백질 발현율 및 그 발현과 임상병리학적 예후인자간의 상관관계에 대한 결과가 다양하며, 그중 연부조직 평활근육종만을 선택하여 연구한 몇몇 보고<sup>3-7</sup> 역시 결과에 차이가 있다.

에스트로젠 수용체 (estrogen receptor, ER) 및 프로게스테론 수용체 (progesterone receptor, PR)는 에스트로젠 및 프로게스테론 호르몬에 의해 조절되는 조직에서 발생한 유방암종과 자궁내막암종에서 광범위하게 연구되어 그 임상적 유용성이 잘 알려져 있으나, 스테로이드 호르몬 의존성이 없는 것으로 알려진 조직에서 기원한 두경부암,<sup>18</sup> 대장암,<sup>19</sup> 전립선 선암종,<sup>20</sup> 신세포암,<sup>21</sup> 췌장암,<sup>22</sup> 간암,<sup>23</sup> 폐암,<sup>24</sup> 악성 흑색종,<sup>25</sup> 피부 악성종양<sup>26</sup>과 연부조직 및 골종양<sup>27</sup> 등 여러 가지 다른 암에서 ER와 PR 발현과 종양발생 사이의 연관성 및 그들 발현과 임상병리학적 예후인자간의 상관관계에 대해서는 보고자에 따라 결과가 상반되어 아직까지 논란이 있다.

최근 ER이나 PR이 발현되는 일부 종양에서 에스트로젠 혹은 프로게스테론에 대한 감수성이 항진되어 p53 단백질의 변이가 일어나며, 이러한 변이가 종양발생의 원인이 될 수 있다는 보고<sup>28,29</sup>가 있으나, 연부조직 평활근육종에서 p53 단백질과 ER 및 PR 발현이 연부조직 평활근육종의 발생과 임상병리학적 예후인자에 미치는 영향과 그들 발현 상호간의 상관관계에 대한 체계적이고 구체적인 연구에 대한 보고는 국내외적으로 찾을 수 없었다.

이에 저자는 연부조직 기원의 평활근육종에서 p53 단백질과 ER 및 PR의 발현빈도를 관찰하고, 이어서 이들 발현과 임상병리학적 예후인자와의 연관성을 조사하고, 또 p53 단백질과 ER 및 PR 발현간의 상관관계를 알아보려고 본 연구를 시도하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료

1981년 3월부터 1998년 2월까지 만 17년간 성균관대

학교 의과대학 마산삼성병원 해부병리과에서 진단된 37예의 연부조직 평활근육종종 파라핀 블록의 보관상태가 양호한 29예를 연구 재료로 제공하였다.

### 2. 연구 방법

1) **임상병리조직학적 검색:** 연구대상 환자의 임상병력과 병리보고서를 재검토하여 연령, 성별, 해부학적 위치, 종양의 크기를 조사하였고, 병리조직학적 소견을 관찰하기 위해 파라핀에 포매된 모든 증례의 블록을 3~5  $\mu$ m 두께로 박절하여 Hematoxylin-Eosin (H-E) 염색을 시행하였다. 평활근육종의 진단은 Enzinger와 Weiss<sup>1</sup>에 의해 기술된 판정 기준에 근거하였으며, 모든 예는 확진을 위해 Masson's trichrome 염색과 desmin,  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -sma) 및 S-100 단백 항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 시행하였으며, 조직학적 소견에서 평활근육종이 분명하나  $\alpha$ -sma와 desmin항체를 이용한 면역조직화학적 검사에서 음성인 3예는 경북의대 중앙전자현미경실에 의뢰하여 전자현미경적 검사를 시행한 결과 평활근육종으로 확인되었다. 병리조직학적 소견은 세포 모양, 세포 밀집도, 핵의 다형태, 핵 농염도, 세포분열수 및 괴사에 비중을 두고 관찰한 후 Enzinger와 Weiss<sup>1</sup>의 분류법에 따라 종양을 고분화, 중분화 및 저분화로 나누었다. 조직학적 분화도는 원칙적으로 핵의 비정형 정도와 세포분열수에 근거하였고 그의 세포밀집도, 기질 양 및 괴사도 참조하였다. 세포분열수는 종양 세포들이 밀집해 있고 세포분열이 왕성한 부위를 선택하여 고배율 ( $\times 400$ )의 시야에서 연속적으로 50 군데의 세포분열수를 센 후 10 고배율 시야 (10 HPF)당 평균을 계산하였다.

2) **면역조직화학적 검색:** 10% 중성 포르말린에 고정된 후 제작한 파라핀 블록을 4  $\mu$ m 두께로 박절하여 연속 절편을 사용하였다. 탈 파라핀과 함수과정을 거친 조직절편은 증류수로 수세하였다. 항원 복구를 위해 조직절편을 10 mM citrate (pH 6.0) 완충액에 담겨 microwave oven에서 증발액은 증류수로 보충해 주며 5분씩 3회 끓인 후, 20분간 실온에 방치하여 서서히 식혀 10분간 수세하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 3% 과산화수소를 사용하여 5분간 처리 후 증류수로 세척하였다. 그 후 phosphate 완충액 (0.1M, pH 7.3)에 5분간 처리 후 실온에서 10분간 일차항체와 반응시켰다. 사용한 일차항체는 p53 (monoclonal, 1 : 50, Dako, Glostrup, Denmark), estrogen receptor (ER, monoclonal, 1 : 50, Dako, Glostrup, Denmark) 및 progesterone receptor (PR, monoclonal, 1 : 10, Dako, Carpinteria, Ca. USA)에 대한 항체였다. 일차항체와 이후의 과정은 DAKO사의 LSAB kit2를 사용하였다. Biotinylated 이차항체에 10분 동안 부치시킨 다음 phosphate 완충액으로 10분간 수세하였다. 그 다음 streptavidin-alkaline peroxidase에 10분 동안 부치시킨 후 phosphate 완충액으로 10분간 수세하였다. AEC (amino-ethylcarbazole)를 10분간 도포하여 발

색한 후 수세하였다. 10% Mayer's hematoxylin으로 5분간 대조염색 후 수세하여 수용성 봉입제 (glycerin jelly)로 봉입하였다. 양성대조군으로서 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체는 염색강도가 높고, 분포가 미만성이었던 기존 유방암 조직절편을, p53 단백질은 위암 조직절편을 이용하였다. 음성대조군은 일차항체 대신 DAKO사의 토끼 혈청을 사용하여 같은 방법으로 염색한 후 관찰하였다.

3) 면역조직화학적 염색의 판정: p53 단백질과 ER 및 PR의 염색은 종양세포의 핵내 뚜렷한 적갈색 과립이 관찰될 때 양성으로 간주하였다. p53 단백질과 ER 및 PR은 염색이 양호한 부위를 선정하여 고배율 (×400) 시야에서 500개 이상의 종양세포를 세어서 100분율로 환산하여 양성세포가 5% 미만인 경우는 음성 (-), 5% 이상 20% 미만인 경우 1+, 20% 이상 50% 미만 경우 2+, 50% 이상인 경우 3+로 반정량적 판정으로 발현정

Table 1. Clinicopathological features and immunohistochemical results in 29 cases of soft tissue leiomyosarcoma

Case no.	Sex	Age (yr)	Anatomic site	Size (cm)	Differentiation	Tumor depth	Mitotic rate/10 HPF	Immunohistochemical results					
								α -sma	Desmin	S-100	p53	ER	PR
1	M	26	Thigh	3.3	WD	D	5	+++	+	-	-	-	-
2	F	38	Thigh	2.5	WD	S	5	++	+	-	-	-	-
3	M	11	Shoulder	8.0	WD	S	5	++	+	-	-	-	-
4	F	67	Axilla	3.0	WD	S	6	-	-	-	-	-	-
5	F	29	Forearm	1.5	WD	S	7	++	++	-	-	-	-
6	M	31	Thigh	7.0	WD	S	7	+++	++	-	-	-	-
7	M	48	Thigh	11.0	WD	M	7	+++	+	-	-	-	-
8	M	38	Chest wall	7.0	WD	S	9	+	-	-	-	-	-
9	M	80	Retroperitoneum	10.5	WD		10	+++	++	-	+	-	-
10	F	37	Ankle	1.8	MD	S	5	+++	+++	-	-	-	-
11	F	48	Retroperitoneum	11.1	MD		6	+	+	-	-	-	+++
12	M	47	Thigh	6.5	MD	S	7	++	+	-	-	-	-
13	M	40	Mesentery	8.6	MD		8	++	+	-	++	-	++
14	M	65	Abdominal wall	17.0	MD	M	11	+	-	-	-	-	-
15	F	55	Mesentery	5.9	MD		11	-	-	-	-	-	-
16	F	45	Thigh	3.2	MD	S	12	++	+	-	++	+	+
17	F	45	Scalp	2.1	MD	D	14	+++	-	-	++	+++	+
18	M	65	Retroperitoneum	6.7	MD		16	+++	++	+	+++	-	++
19	F	37	Retroperitoneum	10.0	MD		18	++	+	-	-	-	-
20	M	72	Forearm	5.0	MD	S	18	++	+	-	-	-	-
21	F	46	Thigh	5.1	MD	S	18	+++	+++	-	-	-	-
22	F	72	Shoulder	4.3	MD	S	21	+++	++	-	-	-	-
23	M	78	Neck	1.5	PD	S	15	+++	-	-	++	-	-
24	F	46	Mesentery	5.5	PD		17	-	-	-	-	-	-
25	F	36	Thumb	2.0	PD	S	20	+	-	-	+	-	-
26	M	52	Neck	6.5	PD	M	23	++	+	+	+++	-	-
27	F	48	Retroperitoneum	6.5	PD		32	+++	+++	-	-	-	-
28	M	54	Chest wall	6.0	PD	D	54	+++	+++	-	-	-	-
29	F	56	Abdominal wall	7.5	PD	M	65	+	-	-	++	-	-
Positive cases/Total cases								26/29	20/29	2/29	9/29	2/29	5/29
(Positive rate: %)								(89.7)	(69.0)	(6.9)	(31.0)	(6.9)	(17.2)

HPF: High power field, D: Dermis, S: Subcutaneous tissue, M: Muscle tissue, WD: Well differentiated, MD: Moderately differentiated, PD: Poorly differentiated, α -sma: Alpha-smooth muscle actin, S-100: S-100 protein, ER: Estrogen receptor, PR: Progesterone receptor, and - : <5%, 1+ : 5% to <20%, 2+ : 20% to <50%, 3+ : ≥ 50% of all neoplastic cells. Case 4, 15 and 24 were confirmed by electron microscopic method.

도를 구별하였다. 염색강도는 고려하지 않았고, 세포질에만 양성반응을 나타내는 경우는 음성으로 취급하였다.

4) 통계학적 분석: Fisher's exact test를 이용하여 p53 단백질, ER 및 PR 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도, 세포분열수 및 파라핀 블록의 보관기간과의 연관성과 p53 단백질과 ER 및 PR 발현간의 상관관계를 분석하였고 유의수준은 p 값이 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

### 1. 임상병리학적 소견 (Table 1)

29예의 평활근육종에서 발생연령은 21세에서 80세까지이고 평균연령은 49세였다. 남녀비는 1 : 1.1 (14 : 15)로 비슷하였으며, 남자 14예의 평균연령은 52세이며, 여자 15예의 평균연령은 46세로 남자에서 다소 높았다. 40세 미만 연령에서 9예 (31.0%)이고 40세 이상 연령에서 20예 (69%)로 40세 이상에서 훨씬 높은 발생빈도를 보였다. 연령에 따른 발생빈도는 40대에서 9예 (31.0%)로 가장 빈발하였고, 그 다음 30대 및 50대에서 각각 4

Table 2. Relationship between expressions of p53 protein, ER and PR and clinicopathological prognostic parameters in 29 soft tissue leiomyosarcomas

	Case no.	p53			ER			PR		
		+	-	P value	+	-	P value	+	-	P value
Sex										
Male	14	5 (35.7)	9 (64.3)	0.70	0 (0.3)	12 (100)	0.23	2 (14.8)	12 (85.2)	1.00
Female	15	4 (26.7)	11 (73.3)		2 (13.3)	15 (86.7)		3 (20.0)	12 (80.0)	
Age (yr)										
< 40	9	1 (11.1)	8 (88.9)	0.20	0 (0.0)	9 (100)	0.50	0 (0.0)	9 (100)	0.15
≥ 40	20	8 (40.0)	12 (60.0)		2 (10.0)	12 (90.0)		5 (25.0)	15 (75.0)	
Anatomic site										
Superficial	21	6 (28.6)	15 (71.4)	0.67	2 (9.5)	19 (90.5)	1.00	2 (9.5)	19 (90.5)	0.11
Deep	8	3 (37.5)	5 (62.5)		0 (0.0)	8 (100)		3 (37.5)	5 (12.5)	
Tumor size (cm)										
< 5	10	4 (40.0)	6 (60.0)	0.67	2 (20.0)	10 (80.0)	0.14	2 (20.0)	8 (80.0)	1.00
≥ 5	19	5 (26.3)	14 (73.7)		0 (0.0)	19 (100)		3 (15.8)	16 (84.2)	
Tumor depth										
Skin	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0.52	1 (33.3)	2 (66.7)	0.29	1 (33.3)	2 (11.2)	0.29
Subcutaneous	14	3 (21.4)	11 (78.6)		1 (7.1)	13 (92.9)		1 (7.1)	13 (92.9)	
Muscle	4	2 (50.0)	2 (50.0)		0 (0.0)	4 (100)		0 (0.0)	4 (100)	
Histological differentiation										
WD	9	1 (11.1)	8 (88.9)	0.14	0 (0.0)	9 (100)	0.27	0 (0.0)	9 (100)	0.02
MD	13	4 (30.8)	9 (69.2)		2 (15.4)	11 (84.6)		5 (38.5)	8 (11.5)	
PD	7	4 (57.1)	3 (42.9)		0 (0.0)	7 (100)		0 (0.0)	7 (100)	
Mitotic rate (/10 HPFs)										
< 10	12	1 (8.3)	11 (91.7)	0.08	0 (0.0)	12 (100)	0.22	2 (16.7)	10 (83.3)	0.13
10~19	11	5 (45.5)	6 (54.5)		2 (18.2)	9 (81.8)		3 (27.3)	8 (72.2)	
≥ 20	6	3 (50.0)	3 (50.0)		0 (0.0)	3 (100)		0 (0.0)	3 (100)	
Storage duration of paraffin block (yr)										
< 6	10	6 (60.0)	4 (40.0)	0.026	1 (10.0)	9 (90.0)	0.70	3 (30.0)	7 (70.0)	0.27
6~10	12	3 (25.0)	9 (75.0)		1 (8.3)	11 (91.7)		2 (16.7)	10 (83.3)	
≥ 11	7	0 (0.0)	7 (100)		0 (0.0)	7 (100)		0 (0.0)	7 (100)	

ER: Estrogen receptor, PR: Progesterone receptor, WD: Well differentiated, MD: Moderately differentiated, PD: Poorly differentiated, HPF: High power field.



예 (13.8%)였다. 종양의 해부학적 위치는 피부, 피하조직, 근육조직 등 신체 표면에 위치하는 표재형이 21예 (72.4%)였고, 장간막과 후복막에 위치하는 심부형이 8예 (27.6%)로 표재형이 매우 높은 발생율을 나타냈다. 표재형 21예는 대퇴부에서 7예 (33.3%)로 가장 빈발하

였다. 종양의 크기는 장경이 1.5 cm에서 17.0 cm까지 이고 평균은 6.1 cm였다. 남자 14예의 평균크기는 7.5 cm 이고 여자 15예는 4.8 cm로 남자에서 비교적 컸다. 표재형 21예의 평균크기는 5.3 cm이고 심부형 8예는 6.9 cm로 심부형이 다소 크게 나타났다.

2. p53 단백질 발현과 임상병리학적 소견과의 상관관계 (Table 2)

p53 단백질 발현율은 31.0% (9/29)에서 양성이고, 69.0% (20/29)에서 음성반응을 나타냈다. 양성소견을 나타낸 세포는 대부분이 핵내에 적갈색의 과립을 나타내었으며 일부 종양세포는 세포질에 양성반응이 관찰되었다 (Fig. 1). 종양세포중 양성세포의 비율은 5% 미만에서 90% 까지 다양하게 나타났으며 양성반응의 염색강도는 약한 반응에서부터 강한 반응까지 다양하였다. 2예에서는 양성세포가 각각 1%, 2%에서 관찰되었으나 음성으로 간주하였다. p53 단백질 발현율은 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도 및 세포분열수와 유의적인 연관성이 통계학적으로 인정되지 않았다. p53 단백질 발현율은 파라핀 블럭의 보관기간이 짧을수록 높았고, 이는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다 ( $p=0.026 < 0.05$ ).

3. 에스트로겐 수용체 발현과 임상병리학적 소견과의 관계 (Table 2)

ER 발현율은 6.9% (2/29)에서 양성반응, 93.1% (27/29)에서 음성반응을 나타냈다. 양성세포는 대부분이 핵내

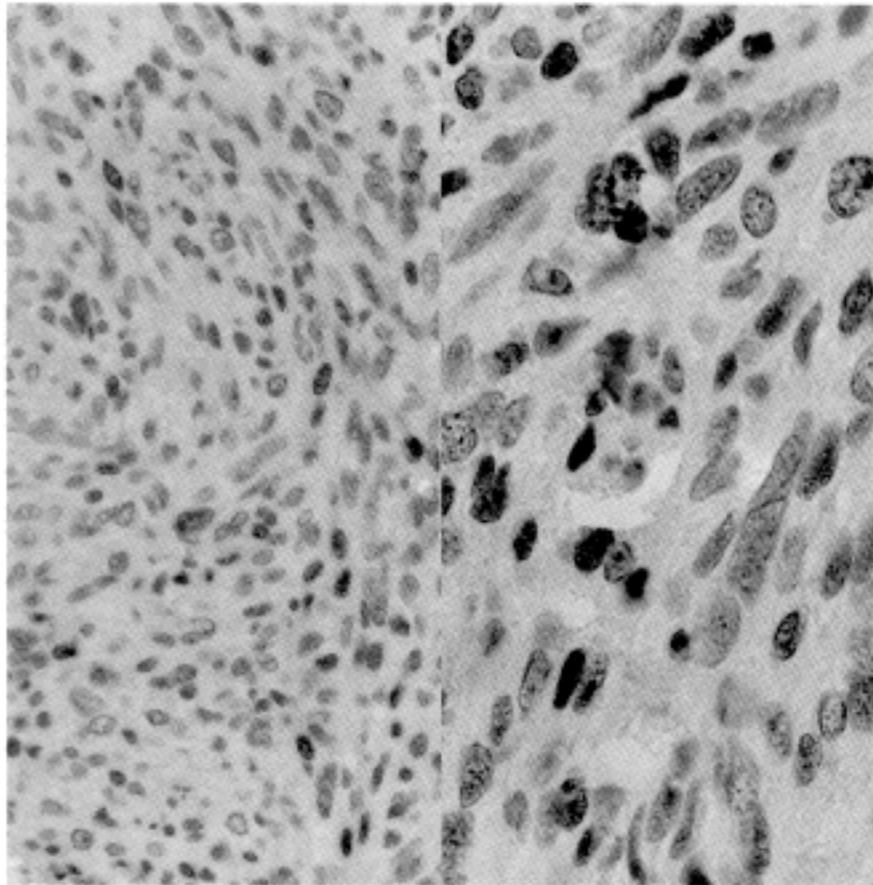


Fig. 1. The immunohistochemical staining for p53 oncoprotein. It shows strong nuclear immunoreaction in poorly differentiated leiomyosarcoma of neck.

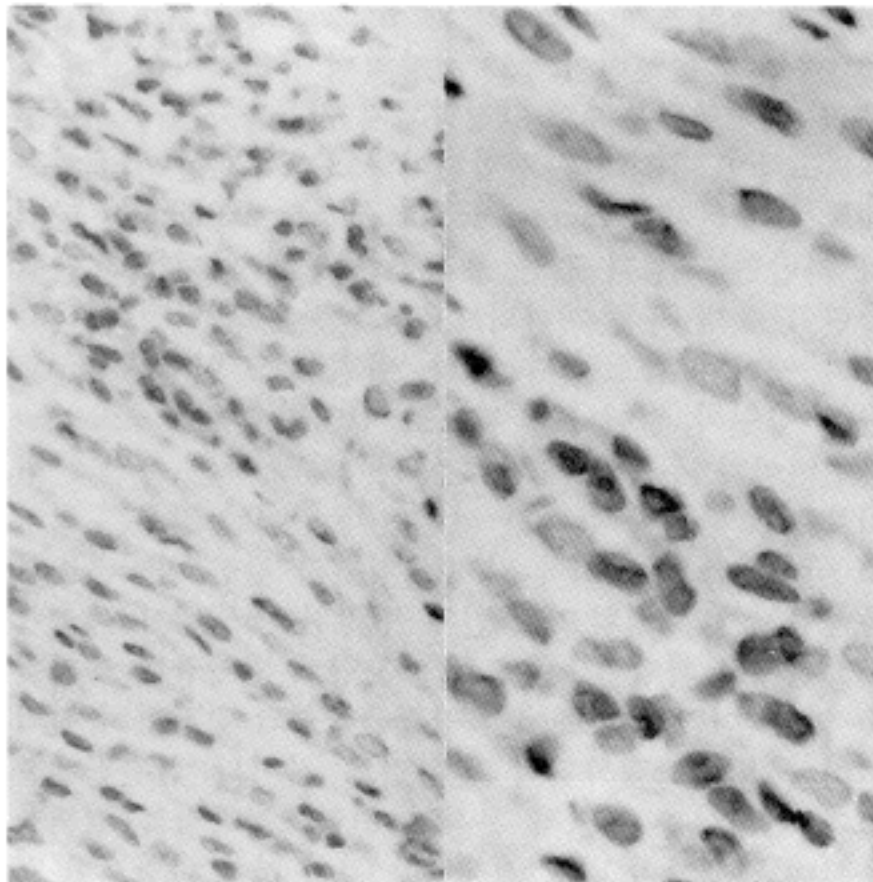


Fig. 2. The immunohistochemical staining for estrogen receptor protein. It shows intense nuclear immunoreactivity in moderately differentiated leiomyosarcoma of scalp.

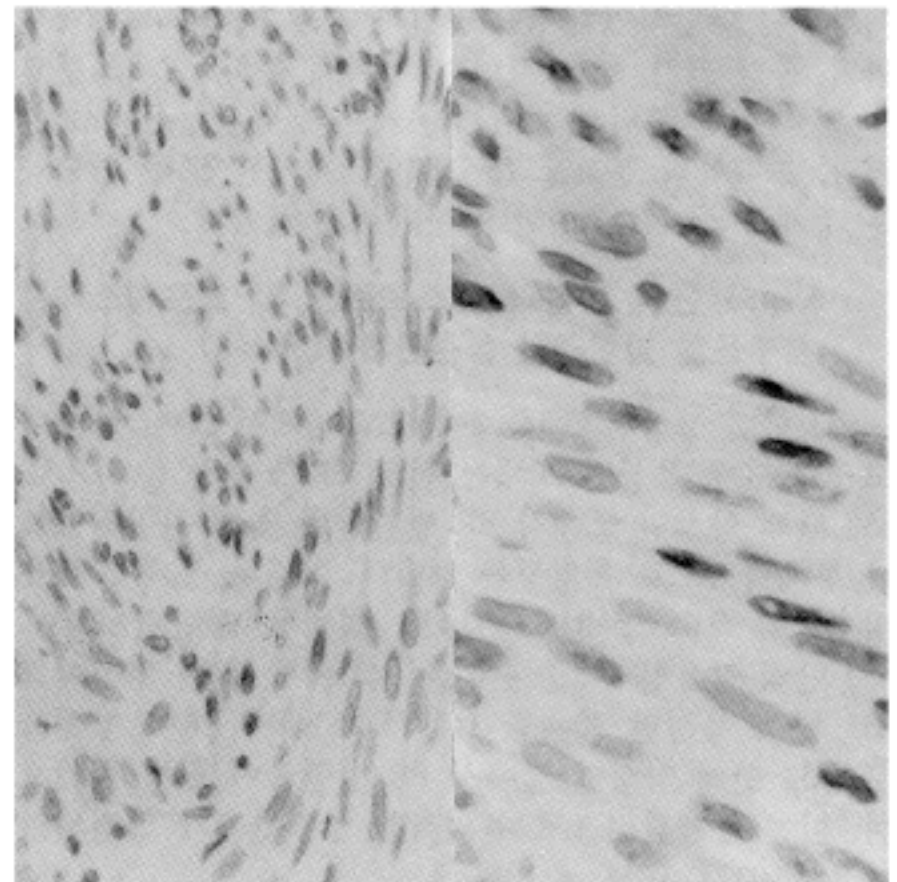


Fig. 3. The immunohistochemical staining for progesterone receptor protein. It shows strong nuclear immunoreactivity in moderately differentiated leiomyosarcoma of retroperitoneum.

Table 3. Correlation between p53 protein, ER and PR expressions

	Total (%)	ER			PR		
		+	-	P value	+	-	P value
p53 positive	9 (100)	2 (22.2)	7 (77.8)	0.089	4 (44.4)	5 (55.6)	0.022
p53 negative	20 (100)	0 (0.0)	20 (100)		1 (5.0)	19 (95.0)	
	29	2	27		5	24	

ER : Estrogen receptor, PR : Progesterone receptor

에 적갈색의 과립을 나타내었고 일부 종양세포는 세포질에 약양성이 관찰되었다 (Fig. 2). 2예중 1예는 종양세포의 85%에서 다른 1예는 15%에서 양성을 보였으며 염색강도는 약양성에서 강양성까지 다양하였다. ER 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침습 깊이, 조직학적 분화도, 세포분열수 및 파라핀 블록의 보관기간과의 연관성을 비교한 결과 모든 변량과는 통계학적 상관관계가 발견되지 않았다.

#### 4. 프로게스테론 수용체 발현과 임상병리학적 소견과의 관계 (Table 2)

PR 발현율은 17.2% (5/29)에서 양성반응, 82.8% (24/29)에서 음성반응으로 관찰되었다. 양성세포는 대부분이 핵내에 적갈색의 과립을 나타내었고 일부 종양세포는 세포질에 약 혹은 중양성이 관찰되었다 (Fig. 3). 5예중 1예는 종양세포의 50% 이상에서, 2예는 30%, 41%, 그리고 나머지 2예는 10%, 15%에서 양성을 보였으며 염색강도는 다양하였다. PR 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침습 깊이, 조직학적 분화도, 세포분열수 및 파라핀 블록의 보관기간 사이의 연관성을 비교한 결과, 조직학적 분화도 ( $p=0.02$ )를 제외한 모든 변수와는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다.

#### 5. p53 단백질 발현과 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 발현간의 상관관계 (Table 3)

p53 단백질 양성인 9예중 2예 (22.2%)에서 ER이 양성이고 p53 단백질 음성인 20예는 전부 ER에 음성 (0%)으로, p53 단백질 양성인 군에서 ER 발현율이 높게 관찰되었으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 그러나 통계학적 유의수준이  $0.05 < p=0.089 < 0.1$ 로 경계성 상관관계였다. p53 단백질 양성인 9예중 4예 (44.4%)에서 PR이 양성이고 p53 단백질 음성인 20예중 1예 (5.0%)에서 PR이 양성으로, p53 단백질 양성인 군에서 PR 발현율이 훨씬 높았으며, 이는 통계학적으로 유의적인 상관관계가 인정되었다 ( $p=0.022 < 0.05$ ).

## 고 찰

연부조직에서 발생한 평활근육종에서 면역조직화학적 염색에 의한 p53 단백질 발현율은 보고자에 따라 17~57%로 다양한 차이가 있다.<sup>3-7,9</sup> 본 연구의 결과에서 p53 단백질 발현율은 31.0% (9/29)로 Patterson등<sup>4</sup>의 17%와 Konomoto등<sup>5</sup>의 22%보다 다소 높았으며, Drobnjak등<sup>9</sup>의 31%와 일치하였고, Dei Tos등<sup>3</sup>의 52%와 Wurl등<sup>6</sup>의 57%보다 훨씬 낮았다. 이와같이 연구자간에 발현율이 다양하게 나타나는 것은 조직의 고정방법과 보관기간,<sup>27,30</sup> 열처리 방법,<sup>31</sup> 사용항체 종류,<sup>15</sup> 판독기준,<sup>30,32</sup> 관찰 증례수<sup>32</sup> 및 p53 유전자 돌연변이 형태<sup>4,14,15,32-35</sup> 등에 의한 것으로 보고되고 있다. 이중 유전적 변이 형태가 발현율 차이에 큰 비중을 차지 하고 있는 것으로 알려져 있어, 평활근육종을 포함하는 연부조직 육종에서 최근 대두되고 있는 p53 단백질 발현에 영향을 미치는 유전적 원인을 살펴보면, 대립유전자 소실,<sup>35</sup> 재배열<sup>32,34</sup> 및 p53 단백질이 절단되는 nonsense<sup>32,35</sup>와 frameshift 돌연변이<sup>32</sup> 등 p53 유전자 돌연변이, p53 종양억제 유전자 이외의 유전자 변이,<sup>33</sup> 불충분하고 안정화되지 않은 p53 단백질 변이,<sup>4</sup> 그리고 p53 유전자와 결합하여 p53 활성화를 억제하는 세포성 유전자인 murine double minute 2 (mdm-2) 단백질의 과발현<sup>4,34</sup> 등과 같은 유전적 원인에 의해 p53 단백질 발현이 방해 혹은 저하되므로 p53 단백질 발현이 나타나지 않거나 감소될 수 있다. 한편 85% 이상에서 p53 단백질 발현이 일어나는 것으로 알려진 과오 (missense) 돌연변이가 우세할 때,<sup>7,32,35</sup> p53 이외의 다른 유전자 변이로 p53 단백질과 유사한 과발현이 일어날 경우,<sup>33</sup> 그리고 야생형 p53 단백질이 SV40 T항원과 같은 바이러스성 종양유전자와 결합으로 인해 변형된 세포에서 야생형 p53 단백질의 과발현<sup>14</sup> 등으로 p53 단백질 발현율이 증가될 수 있다. 이러한 이유에서 평활근육종의 정확한 유전적 변이와 면역조직화학적 발현빈도 사이의 상관관계를 알기 위해서는 유전적 분석과 면역조직화학적 염색을 동시에 시행하여 비교 검색하는 것이 가장 바람직한 것으로 생각된다.

연부조직 평활근육종에서 p53 단백질 발현과 임상병리학적 예후인자와의 상관관계에 관한 기존 문헌은 매우

제한되어 있다. Golough등<sup>36</sup>은 평활근육종을 포함하는 연부조직 방추형 세포 육종을 연구한 결과에서 p53 단백질 발현과 발생부위, 종양 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도 및 세포분열수간에 유의적인 상관성을 발견하지 못하였고, Patterson등<sup>4</sup> 역시 연부조직 평활근육종을 대상으로 p53 유전자 분석을 시행한 결과 p53 유전자 변이와 연령, 발생부위, 조직학적 분화도 및 임상병기간에 관련성을 찾지 못하였다. 한편, Konomoto등<sup>5</sup>은 연부조직 평활근육종에서 p53 단백질 발현과 종양 크기와 세포분열수와는 관련성이 없었으나, 심부형이 표재형보다 예후가 불량한 것이 입증되어 해부학적 위치와는 유의적인 관련성이 있다고 하였으며, 그리고 Wurl등<sup>6</sup>은 연부조직 평활근육종에서 조직학적 분화도와 밀접한 상관성이 있음을 보고하였다. 저자의 결과에서 p53 단백질 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도 및 세포분열수 사이에 상관관계가 통계학적으로 발견되지 않았다. 본 연구의 결과는 Golough등<sup>36</sup>과 Patterson등<sup>4</sup>과 일치하였으나, Konomoto등<sup>5</sup>과 해부학적 위치에서, 그리고 Wurl등<sup>6</sup>과는 조직학적 분화도에서 상반된 결과이었다. 본 연구의 결과에서 p53 단백질 발현이 임상병리학적 예후인자와 상관관계가 통계적으로 입증되지 않았으나, p53 단백질 발현율이 40세 전후 연령 (<40; 11.1%, ≥40; 40.0%), 종양 크기(<5 cm; 40.0%, ≥5 cm; 26.3%), 조직학적 분화도 (고분화; 11.1%, 중분화; 30.8%, 저분화; 57.1%) 및 세포분열수 (<10; 8.3%, 11~19; 45.5%, ≥20; 50.0%)에 따른 차이는 다소 인정되므로, 추후 더 많은 증례를 대상으로 한 연구에 의해 이들 상관관계가 검증되어야 할 것으로 사료된다. Esteban등<sup>30</sup>은 파라핀에 포매된 종양조직에서 면역조직화학적 염색을 시행할 때 고정시간, 표본제작 방법 및 파라핀 불력의 보관기간에 따라 종양내 항원이 소실되거나 항원의 이질화로 인해 발현율의 차이가 야기될 수 있음을 제시하였다. 저자의 결과에서 p53 단백질 발현율이 6년 미만 60%, 6~10년 25%, 11년 이상 0%로 보관 기간이 짧을수록 발현율이 높았으며, 이는 통계학적으로 유의성 (p=0.026)이 인정되어 Esteban등<sup>30</sup>의 보고와 일치하였다. 그러므로 정상적인 발현율을 유지하기 위해 파라핀 불력의 관리에 각별한 관심을 가져야 하며 후향적 연구에는 가능한 10년 이내의 것을 사용하는 것이 바람직한 것으로 생각된다.

에스트로겐과 프로게스테론은 표적세포내로 들어가서 ER 및 PR과 선택적으로 결합하여, ER 및 PR 복합체를 형성하며, 이 복합체는 구조적 변화를 일으켜 활성화된 후 핵내로 전위한 다음, 염색체에 있는 수용체 부위에 결합하여 mRNA 전사를 활성화하므로써 여러 종류의 단백질이 합성되며, 이러한 단백질은 정상적으로 DNA 합성과 세포분열 및 성장을 조절하는 기능에 관여하며 또 성장인자를 자극하여 종양발생의 원인이 되기도 한다.<sup>37</sup> 정상 평활근세포가 종양성 근세포로 전환을 일으키는 기전에 대해 Brandon등<sup>38</sup>은 에스트로겐과

프로게스테론에 대한 종말기관 수용체의 감수성 증가로 인한 과민반응, Rein등<sup>28</sup>은 상염색체 돌연변이와 성호르몬 및 국소적 성장인자의 복잡한 상호 반응, 그리고 Tora등<sup>29</sup>은 종양성 병변내에서 ER의 유전적 변이로 수용체 구조가 불안정하게 되어 에스트라디올 (estradiol)에 대한 친화력 감소로 세포의 정상적 분화 및 성장에 변화가 일어나 종양이 발생한다고 하였다. 유방암과 자궁내막암의 발생과 성장에는 에스트로겐 및 프로게스테론 호르몬이 관여한다는 것은 널리 알려져 있으며, 이러한 암조직에서 ER 및 PR의 존재 여부는 예후판단과 치료방침의 설정에 널리 이용되고 있다. 이러한 이유에서 유방과 자궁내막암종 이외 여러 종류의 신체암에서도 ER과 PR의 존재 유무를 조사하여 종양발생에 미치는 영향과 임상병리학적 예후인자와의 상관성을 증명하면 예후측정과 치료에 응용할 수 있을 것으로 예견하여 많은 연구가 행해졌으나 결과는 연구자<sup>27,39-41</sup>에 따라 상이하다.

ER 및 PR 양성률에 대해 Nielson등<sup>39</sup>은 여성 외음부에서 발생한 5예의 평활근육종을 면역조직화학적 방법으로 검색한 결과 ER 및 PR이 각각 80% 및 80%, Sutton등<sup>40</sup>은 43명의 자궁육종 환자에서 cytosol 형태의 추출물을 이용한 dextran-coated charcoal (DCC)법에 의해 ER 55.0%, PR 55.8%, Weiss등<sup>27</sup>은 33예의 골 및 연부조직 종양을 DCC법으로 검사한 결과 ER 18%, 그리고 Chaudhuri등<sup>41</sup>은 66명의 연부조직 육종 환자에서 cytosol에 의한 면역효소측정법을 사용하여 분석한 결과 ER 19.7%, PR 1.6%에서 양성률을 관찰하였고, 그 중 평활근육종 5예 중 3예 (60%)에서 ER이 양성반응을 보였고 PR은 모두 음성 (0%)이었다고 하였다. 본 연구의 결과에서 양성률은 ER 6.9% (2/29), PR 17.2% (5/29)이고, 양 수용체 모두에서 양성인 경우는 7% (2/29)였다. ER 양성률은 Nielson등,<sup>39</sup> Sutton등,<sup>40</sup> Chaudhuri등<sup>41</sup> 및 Weiss등<sup>27</sup>보다 낮았다. PR 양성률은 Nielson등<sup>39</sup>과 Sutton등<sup>40</sup>보다 매우 낮았고, Chaudhuri등<sup>41</sup>의 결과보다 다소 높았다. ER과 PR의 발현빈도에 관한 선행 연구자의 보고는 Nielson등<sup>39</sup>을 제외하고는 성호르몬의 지배를 받는 자궁 평활근육종이거나 다양한 종류의 연부조직 세포에서 기원하는 악성종양으로 구성되는 육종에 대해 DCC법을 이용한 연구 결과였으며 또 면역조직화학적 방법에 의한 Nielson등<sup>39</sup>의 보고마저도 관찰 증례수가 5예로 너무 적어, 본 연구의 결과와 단순 비교하기에는 무리가 있었으나 국내 외적으로 연부조직 평활근육종만을 대상으로 양 수용체의 발현율을 연구한 문헌이 없어 이에 관한 연구가 앞으로 필요한 것으로 사료된다. 본 연구에서 ER과 PR 발현율은 기대했던 것보다 훨씬 낮았다. 이와같이 평활근육종을 포함하는 육종에서 발현율이 낮은 이유는 조직의 고정, 염색, 열처리 등 제작방법<sup>27,30,42</sup>과 관독자의 주관과 관찰 증례수<sup>30</sup>의 차이 등에 기인하며, 아울러 스테로이드 호르몬에 영향을 받는 자궁에서 발생한 육종은 수용체 발현율이 높으나 호르몬 비의존성으로 알려



진 간엽성 기원의 악성종양내에는 면역조직화학법에 의해 발현되지 않을 정도로 낮은 수치의 ER 및 PR이 존재하거나,<sup>43</sup> 종양내 항원의 이질성<sup>30</sup>으로 스테로이드 수용체에 대한 감수성 혹은 특이성이 존재하지 않거나 결여되어 현재 사용하고 있는 단클론성 항체에 의한 면역조직화학적 염색법으로 발현되지 않거나 발현영역 이하의 수치로 인한 것이 낮은 발현율과 밀접한 연관성이 있는 것으로 해석되고 있다.

Chaudhuri등<sup>41</sup>에 의하면 연부조직 육종에서 ER 19.7%, PR 1.6%에서 양성소견을 나타냈고 그 중 양 수용체가 동시에 양성인 경우는 1예 (1.6%)였으며, Colomer등<sup>44</sup>은 갑상선 수질암 7예에서 면역조직화학적 염색법에 의해 ER은 모두 음성이고, PR은 전부 양성이 나타나는 것을 관찰하였고, 그리고 Su등<sup>45</sup>은 비소세포성 폐암 49예에서 ER 양성은 6.1%, PR 양성은 34.7%로 수용체간의 양성율이 일치하지 않고 또 양 수용체가 함께 양성인 경우는 단지 1예 (2.0%)를 보고 하였다. 본 연구의 결과에서 ER 및 PR 발현율이 각각 6.9%, 17.2%로 PR의 양성율이 높아 양 수용체간의 발현율이 일치하지 않았고, 또 양 수용체가 동시에 발현되는 경우는 단지 2예였다. 양 수용체 발현율의 불일치는 다른 보고자의 결과와 유사하였다. 이와같이 스테로이드 호르몬에 비의존성인 악성종양에서 양 수용체의 발현율이 상이한 이유에 대해 Colomer등<sup>44</sup>은 ER과 PR 발현이 서로 독립적으로 나타날 수 있으므로 양 수용체간의 발현율이 다를 수 있다고 하였으며, Su등<sup>45</sup>은 기능적으로 변이된 ER이 존재하거나 구조적으로 프로그스테론에 의존성이 없는 PR 합성에 의해 양 수용체 발현율에 차이가 일어날 수 있다고 피력하였다. 본 연구에서 관찰된 양 수용체간에 발현율 차이에 대한 원인으로 Colomer등<sup>44</sup>의 양 수용체의 독립적 발현과 Su등<sup>45</sup>이 제시한 기능적 및 구조적 변이에 의한다는 견해에 저자 역시 의견을 같이 한다. 그러나 정확한 원인은 앞으로 유전적 분석에 의한 검색에 의해 보완되어야 할 것으로 생각된다.

ER 및 PR 발현과 임상병리학적 예후인자와의 상관관계에 대해 Nielson등<sup>39</sup>과 Weiss등<sup>27</sup>은 상관성이 없었다고 하였으며, Sutton등<sup>40</sup>은 양 수용체의 양성률이 임상병기, 조직학적 분화도 및 세포분열수와 유의성이 없으나 50세 이하의 연령군은 50세 이상보다 PR의 검출률이 높았다고 하였고, Chaudhuri등<sup>41</sup>은 ER 발현이 남자에서 5예 (38%), 여자에서 8예 (62%)로 여자에서 양성률이 높아 성별과 관련이 있다고 하였다. 저자의 결과에서도 ER의 발현과 모든 임상병리학적 예후인자 및 파라핀 불력의 보관기간과의 연관성을 비교한 결과, 모든 변량과는 통계학적 상관관계가 발견되지 않아 Nielson등<sup>39</sup>과 Weiss등<sup>27</sup>의 보고와 일치하였고 Chaudhuri등<sup>41</sup>의 성별과는 상반되었다. PR 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도 및 세포분열수와 파라핀 불력의 보관기간 사이의 연관성을 비교한 결과, 조직학적 분화도 ( $p=0.02$ )와 유의적인 상관성은 인

정되었으나 다른 모든 변수과는 유의한 상관관계가 나타나지 않아 Sutton등<sup>40</sup>의 연령과의 상관성을 제외하고는 타연구자의 보고와 비슷하였다. 본 연구에서 다른 연구자의 결과와 달리 조직학적 분화도와 PR 발현과의 상관관계가 통계학적으로 인정되는 점을 미루어 볼 때 PR이 연부조직 평활근육종의 발생에 관여하리라는 가능성을 시사하고 있다. 그러나 본 연구에서 관찰 증례 수가 적고 PR 발현율이 매우 저조하므로 PR 발현과 종양발생 사이의 확실한 관련성을 규명하기 위해 앞으로 더 많은 증례를 통한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

평활근육종을 포함하는 연부조직 육종에서 p53 단백질 발현과 ER 및 PR 발현간의 상관관계에 관한 문헌이 없어 본 연구의 결과를 기존 보고와 비교 검토할 수 없었다. 이러한 이유에서 육종이 아닌 암종에 관한 문헌에 의하면, Moll등<sup>46</sup>은 자궁 유두상 장액성 암종 39예에서 p53 단백질 발현율은 79.5%로 높았으나, ER 및 PR은 모두 음성임을 보고하면서, p53 유전자 변이가 종양발생 초기단계에 일어나 종양의 성장을 주도하므로써 완만하게 진행되는 호르몬 의존성 경로에 의한 종양발생 과정을 억제하기 때문에 양 호르몬 수용체의 발현이 관찰되지 않는다고 하였다. 본 연구의 결과에 의하면 ER 발현율은 p53 단백질 양성인 군에서 높게 나타났으나 유의적인 상관관계가 인정되지 않았고 ( $0.05 < p=0.089 < 0.1$ ), PR 발현율 역시 p53 단백질 양성인 군에서 높았으며, 이는 통계적으로 밀접한 상관관계 ( $p=0.022$ )가 입증되어 Moll등<sup>46</sup>의 보고와는 상이하였다. 저자의 결과를 종합하면 p53 단백질과 ER 발현간에는 상관성이 없는 것으로 인정되나 통계적으로 경계성 상관관계에 있어 상관성을 전적으로 배제할 수 없으므로 추후 연구에 의한 검증이 필요하며, 또 p53 단백질과 PR 발현 사이에는 통계적으로 유의성이 입증되어 양자가 종양발생에 서로 상호작용하는 것은 분명하나 p53 유전자 변이가 PR에 이상을 초래했는지 혹은 PR 발현이 p53 유전자에 변이를 가져 왔는지는 본 연구의 결과만으로 확실히 알 수 없었다. 그러나 p53 단백질 발현율이 통계적으로는 유의성이 없었지만 종양 크기가 5 cm 이상보다 5 cm 미만에서 다소 높고, 조직학적 분화도가 고분화에서 저분화로 갈수록 p53 단백질 양성률이 높아지며, 아울러 조직학적 분화도가 중분화인 예에 PR의 발현이 집중되어 있는 점을 미루어 볼 때, Moll등<sup>46</sup>의 견해와는 달리 p53 유전자 변이는 종양발생 초기부터 말기까지 전 단계에 중요한 역할하며, PR은 주로 종양발생의 중기에 관여하는 것으로 추측되며, 아울러 p53 유전자 변이가 프로그스테론 의존성 경로에 의한 종양발생 과정을 억제하지 않고 상호작용하는 것으로 생각된다.

## 결 론

본 연구에서 연부조직 평활근육종 29예의 포르말린



## 참 고 문 헌

고정, 파라핀 포매 조직을 대상으로 하여 p53 단백질, ER 및 PR에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여, 각각의 발현율을 알아보고, 이어서 그들 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도 및 세포분열수와 파라핀 블록의 보관기간과의 상관관계를 비교 검색하고, 아울러 p53 과 ER 및 PR 발현간의 연관성과 그들 발현이 종양발생에 미치는 영향을 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) p53 단백질은 9예 (31.0%)에 양성되었고, 대부분이 핵에 염색되었고, 일부 종양세포는 세포질에 드물게 양성소견이 관찰되었다.

2) p53 단백질 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도, 세포분열수 및 파라핀 블록의 보관기간과의 상관성은 파라핀 블록의 보관기간만이 통계학적으로 유의성이 인정되었고 ( $p=0.026 < 0.05$ ), 조직학적 분화도와는 경계성 상관관계가 있었다 ( $0.05 < p=0.08 < 0.1$ ).

3) ER 및 PR은 각각 2예 (6.9%), 5예 (17.2%)에서 양성 소견이었으며, 주로 핵에서 발현하였고 일부 종양세포는 세포질에도 양성 반응을 보였다.

4) ER 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양의 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도, 세포분열수 및 파라핀 블록의 보관기간 사이에 유의적인 관련성이 발견되지 않았다.

5) PR 발현과 성별, 연령, 해부학적 위치, 종양 크기, 침윤 깊이, 조직학적 분화도, 세포분열수 및 파라핀 블록의 보관기간 사이에는 조직학적 분화도만이 통계적으로 유의적이었으며 ( $p=0.02 < 0.05$ ), 다른 모든 변량과는 관련성이 인정되지 않았다.

6) p53 단백질 양성인 2예중 2예 (100%)는 모두 ER이 양성이고, p53 단백질 음성인 20예는 모두 ER이 음성 (0%)으로, p53 단백질 양성인 군에서 ER의 발현율이 높으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 그러나 통계학적 유의수준이  $0.05 < p=0.089 < 0.1$ 로 경계성 상관관계였다. p53 단백질 양성인 9예중 4예 (44.4%)에서 PR이 발현하고, p53 단백질 음성인 20예중 1예 (5%)에서 PR이 발현하여 p53 단백질 양성인 군에서 발현율이 훨씬 높았으며, 이는 통계학적으로 유의성이 인정되었다 ( $p=0.022 < 0.05$ ).

이상의 결과를 종합하면 p53 단백질 및 PR 발현은 평활근육종 발생에 연관성이 있는 것으로 추정되나, 발현율이 낮아 p53과 PR 유전자 변이경로와는 다른 유전적 변이경로를 통한 평활근육종의 발생도 배제할 수 없으며, 또 p53 단백질, ER 및 PR 발현에 따른 임상병리학적 예후 인자와의 상관관계에 있어서 PR 발현과 조직학적 분화도간의 유의적인 연관성이외는 인정되지 않으므로 추후 더 많은 관찰 증례를 대상으로 유전적 분석과 면역조직화학적 염색을 동시에 시행한 연구를 통해 검증되어야 할 것으로 생각된다.

1. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby, 1988; 402-21.
2. Fields JP, Helwig EB. Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. *Cancer* 1991; 47: 156-69.
3. Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C, et al. Tumor suppressor genes and related molecules in leiomyosarcoma. *Am J Pathol* 1996; 148: 1037-45.
4. Patterson H, Gill S, Fisher C, et al. Abnormalities of the p53 MDM2 and DCC genes in human leiomyosarcomas. *Br J Cancer* 1994; 69: 1052-58.
5. Konomoto T, Fukuda T, Hayashi K, Kumazawa J, Tsuneyoshi M. Leiomyosarcoma in soft tissue: Examination of p53 status and cell proliferating factors in different locations. *Hum Pathol* 1998; 29: 74-81.
6. Wurl P, Taubert H, Bache M, et al. Frequent occurrence of p53 mutations in rhabdomyosarcoma and leiomyosarcoma, but not in fibrosarcoma and malignant neural tumors. *Int J Cancer* 1996; 69: 317-23.
7. O'Reilly PE, Raab SS, Niemann TH, Rodgers JR, Robinson RA. p53, proliferating cell nuclear antigen, and Ki-67 expression in extrauterine leiomyosarcomas. *Mod Pathol* 1997; 10: 91-7.
8. Bartek J, Bartkova J, Vojtesek B, et al. Aberrant expression of the p53 oncoprotein is a common feature of a wide spectrum of human malignancies. *Oncogene* 1991; 6: 1699-703.
9. Drobnjak M, Latres E, Pollack D, et al. Prognostic implications of p53 nuclear overexpression and high proliferation index of Ki-67 in adult soft tissue sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 549-54.
10. Dei Tos AP, Doglioni C, Laurino L, Barbareschi M, Fletcher CDM. p53 protein expression in non-neoplastic lesions and benign and malignant neoplasms of soft tissue. *Histopathology* 1993; 22: 45-50.
11. Hildebrand HF, Biserte G. Nickel sub-sulphide-induced leiomyosarcoma in rabbit white skeletal muscle. *Cancer* 1979; 43: 1358-74.
12. Seo IS, Clark SA, McGovern FD, Clark DL, Johnson EH. Leiomyosarcoma of the urinary bladder. *Cancer* 1985; 55: 1597-603.
13. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70: 523-26.
14. Levine A, Momand J, Finlay C. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-6.
15. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-53.
16. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40 transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-3.
17. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al. Chromosome 17 deletion and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244: 217-21.

18. Schuller DE, Abou-Issa H, Parrish R. Estrogen and progesterone receptors in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 725-7.
19. Korenaga D, Orita H, Maekawa S, Itasaka H, Ikeda T, Sugimach K. Relationship between hormone receptor levels and cell-kinetics in human colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 78-83.
20. 강미선, 박서영, 윤혜경. 전립선 비대증과 선암종 조직의 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 발현. *대한병리학회지* 1998; 32: 346-51.
21. Concolino G, Carocchi A, DiSiverio F, Conti C. Progestational therapy in human renal cell carcinoma and steroid receptor. *J Steroid Biochem* 1976; 7: 923-7.
22. Sandberg AA, Kirdani RY, Varkarakis MJ, Murphy JP. Estrogen receptor proteins of the pancreas. *Steroids* 1973; 22: 259-71.
23. Jonas S, Bechstein WO, Heinze T, et al. Female sex hormone receptor status in advanced hepatocellular carcinoma and outcome after surgical resection. *Surgery* 1997; 121: 456-61.
24. Beatti CW, Hansen NW, Thomas PA. Steroid receptors in human lung cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 4206-14.
25. McCarty KS, Wortman J, Stowers, et al. Sex steroid receptor analysis in human melanoma. *Cancer* 1980; 46: 1463-70.
26. Voytek TM, Ricci A JR, Cartun RW. Estrogen and progesterone receptors in primary eccrine carcinoma. *Mod Pathol* 1991; 4: 582-5.
27. Weiss SW, Langloss JM, Shmookler BM, et al. Estrogen receptor protein in bone and soft tissue tumors. *Lab Invest* 1986; 54: 689-94.
28. Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL, et al. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 923-6.
29. Tora L, Mullick A, Metzger D, Ponglilitmongkol M, Park I, Chambon P. The cloned human oestrogen receptor contains a mutation which alters its hormone receptor binding properties. *EMBO J* 1989; 8: 1981-6.
30. Esteban JM, Battifora H, Warsi Z, Bailey A, Bacus S. Quantification of estrogen receptors on paraffin-embedded tumors by image analysis. *Mod Pathol* 1991; 4: 53-7.
31. Jeffers MD, Farquharson MA, Richmond JA, McNicol AM. p53 immunoreactivity and mutation of the p53 gene in smooth muscle tumours of the uterine corpus. *J Pathol* 1995; 177: 65-70.
32. Wadayama B, Toguchida J, Yamaguchi T, Sasaki MS, Koutoura Y, Yamamuro T. p53 expression and its relationship to DNA alterations in bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 1993; 68: 1134-9.
33. Yoo JY, Lee HK, Kang CS, Park WS, Lee JY, Shim SI. p53 gene mutations and p53 protein expression in human soft tissue sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 395-9.
34. Andreassen A, Oyjord T, Hovig E, et al. p53 abnormalities in different subtypes of human sarcomas. *Cancer Res* 1993; 53: 468-71.
35. Latres E, Drobnjak M, Pollack D, et al. Chromosome 17 abnormalities and TP53 mutations in adult soft tissue sarcoma. *Am J Pathol* 1994; 145: 345-55.
36. Golouh R, Bracko M, Novak J. Predictive value of proliferation-related markers, p53, and DNA ploidy for survival in patients with soft tissue spindle cell sarcomas. *Mod Pathol* 1996; 9: 919-24.
37. 김애리, 김인선, 이갑노. 유방암에서 화상분석기를 이용한 DNA 배수성, 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 및 Her-2/neu 종양단백의 표현에 관한 연구. *대한병리학회지* 1994; 28: 246-59.
38. Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, et al. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1876-81.
39. Nielsen GP, Rosenberg AE, Koerner FC, Young RH, Scully RE. Smooth-muscle tumors of vulva. A clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 779-93.
40. Sutton GP, Stehman FB, Michael H, Young PC, Ehrlich CE. Estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 709-14.
41. Chaudhuri PK, Walker MJ, Beattie CW, Das Gupta TK. Distribution of steroid hormone receptors in human soft tissue sarcomas. *Surgery* 1981; 90: 149-53.
42. Elias JM, Margiotta M. Low temperature antigen restoration of steroid hormone receptor proteins in routine paraffin sections. *J Histotechnol* 1997; 20: 155-8.
43. Ohori NP, Yousem SA, Sonmez-Alpan E, Colby TV. Estrogen and progesterone receptors in lymphangioliomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the lung. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 529-35.
44. Colomer A, Martinez Mas JV, Matias Guiu X, et al. Sex-steroid hormone receptors in human medullary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9: 68-72.
45. Su JM, Hsu HK, Chang H, et al. Expression of estrogen and progesterone receptor in non-small-cell lung cancer. Immunohistochemical study. *Anticancer Res* 1996; 16: 3803-6.
46. Moll UM, Chalas E, Auguste M, Meaney D, Chumas J. Uterine papillary serous carcinoma evolves via a p53-driven pathway. *Hum Pathol* 1996; 27: 1295-300.