대한병리학회지 1998; 32: 193~200

난소의 상피성 종양에서 증식세포 핵항원 및 p53 유전자 발현에 관한 연구

서남의대 병리학교실 및 [1]전남의대 병리학교실

정 종 재 · 남 종 희[1] · 박 창 수[1]

Expression of Proliferating Cell Nuclear Antigen and p53 Protein in Ovarian Epithelial Tumors

Jong Jae Jung, Jong Hee Nahm[1], and Chang Soo Park[1]

Department of Pathology, Seonam University College of Medicine, Kwangju 506-157, Korea
[1]Department of Pathology, Chonnam University Medical School

p53 gene mutation is commonly accepted to be associated with loss of negative cell cycle control and progression of tumors. The proliferative activity of tumor cells is considered to be a valuable indicator of tumor aggressiveness. This study is intended to compare p53 protein expression with cell proliferation rates in the ovarian epithelial tumors according to the various clinicopathological parameters. Immunohistochemistry using monoclonal p53 antibody (DO-1) and PCNA antibody (PC10) was applied to 56 cases of ovarian epithelial tumors including 17 cases of borderline tumor. The results were as follows. Both immunohistochemical staining of PCNA and p53 protein showed positive reactions confined to the nuclei of tumor cells. There were significant differences of p53 protein expression rates between borderline malignancies (11.8%) and cystadenocarcinomas (56.4%) of ovary. The expression rate of p53 protein was not significantly different according to the differentiation and the stage, but the cases of strong positive reaction to p53 protein were more frequently noted in the poorly differentiated and advanced staged tumors. The PCNA indices of p53 strong positive cases were higher than those of p53 weak positive cases. In summary, p53 protein and PCNA expression may be used as an adjuvant in differentiating borderline lesions from carcinomas of ovary and predicting their biological behaviors. **(Korean J Pathol 1998; 32: 193~200)**

Key Words: Ovarian epithelial tumor, p53, PCNA, Differentiation, Stage

서 론

난소의 상피성 종양은 세포의 종류에 따라 장액성, 점액성, 자궁내막양 등으로 구분하고 그 악성도에 따라 양성, 경계성, 악성으로 분류된다. 경계성과 악성종양을 구분하는 것은 환자의 치료방향 설정 및 예후 판정에 중요한 일이지만 이들을 구분하는 조직학적 진단은 주관적인 판독에 의존하기 때문에 개인간의 진단의 차이가 생길 수 있어서 종양의 정확한 악성 등급을 정하고 예후를 예측하는데 좀더 객관적인 방법이 요구된다. 난소종양의 예후를 결정하는데는 환자의 나이, 병기, 조직학적 유형, 조직학적 분화도 및 치료방법 등이 중요하다고 알려져 있으며[1] 그외 최근의 연구 결과에 따르면 암유전자나 암억제유전자의 발현 등도 환자의 치료 및 예후에 영향을 미칠 수 있다고 한다.[2] p53 유전자는 17번 염색체의 단완에 위치하고 정상에서는 매우 낮게 발현되며 세포 성장과 분화를 억제하나 돌연변이형의 p53 유전자는 비정상 p53 단백의 축적과 세포증식을 자극하는 것으로 알려져 있다.[3] p53 유전자의 돌연변이는 인체의 종양에서 발견되는 가장 흔한 유전자 변이로서 대장암,[4] 폐암,[5] 유방

접 수: 1997년 7월 12일, 게재승인: 1997년 12월 11일
주 소: 광주시 서구 마륵동 120-1, 우편번호 506-157
남광병원 해부병리과, 정종재
ISSN : 0379-1149

암[6]에서 잘 알려져 있다. 그러나 난소암종에서 p53 유전자 돌연변이의 발생빈도 및 예후와의 상관성에 대한 보고는 매우 다양하다.[7-10] 유전자 돌연변이형의 p53 단백은 구조적으로 안정되어 핵내에 축적되며 안정화된 돌연변이형 p53 단백은 p53 단클론 항체를 이용하여 면역조직화학적 염색에 의하여 검출할 수 있다.[11]

세포의 증식능은 종양의 예후 추정에서 보다 객관적인 지표의 하나로 인정되고 있으며[12] 세포 증식능을 측정하는 여러 방법중 파라핀괴에서 쉽게 쓸 수 있는 방법으로 증식세포핵항원 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)이 있다.

이에 저자들은 난소의 상피성 종양 56예를 대상으로 p53 유전자 단백과 PCNA를 면역조직화학적 방법으로 검색하여 이들 양자간의 상관관계 및 경계성 종양과 낭선암종 간에 유의한 차이가 있는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

17예의 경계성 종양과 39예의 암종 등 56예의 난소 상피성 종양을 대상으로 조직학적 유형 및 분화도와 병기를 조사하고 p53 암유전자 산물과 PCNA에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다.

1. 조직학적 검색 및 병기

조직학적 분류는 통상적인 헤마톡실린-에오신 염색 절편을 광학현미경으로 재검경하여 경계성 암종과 낭선암종으로 나누었고 암종은 분화도에 따라 고분화암, 중등도분화암, 저분화암으로 세분하였다. 병리조직학적으로 장액성 종양이 29예로 경계성 암종 5예, 낭선암종 24예였으며 점액성 종양은 21예로 경계성 암종 12예, 낭선암종 9예였고 자궁내막양 암종은 6예였다. 병기는 FIGO 의 기준에 따라 병기 I에서 병기 IV까지로 나누었다 (Table 1).

2. 면역조직화학적 염색

10% 중성 완충 포르말린 용액에 고정한 후 제작한 파라핀괴를 3 μm 두께로 박절하여 Probe-on 슬라이드에 부착시켜 건조시킨 다음 검색에 이용하였다. 염색은 Microprobe Immuno/DNA 염색기를 이용하였으며 파라핀 절편이 부착된 슬라이드는 탈파라핀과 함수과정을 거쳐 조직항원이 잘 노출될 수 있도록 1X automation buffer에 3분간 배양시켰다. 1X automation buffer를 제거한 후 wild 형과 mutant형을 모두 검출할 수 있는 p53 유전자 산물에 대한 항체 (DO-1)와 PCNA의 일차항체 (PC 10)를 1:50으로 희석하여 20분간 배양시킨 후 완충액으로 세척하였다. 이차항체는 biotin이 부착된 universal secondary antibody를 이용하여 10분간 부치시킨 후 완충액으로 세척하고 streptavidin-horseradish peroxidase (HRP)에 10분간 작용시켰다. 발색은 완충액으로 수세한 후 aminoethylcarbazole (AEC)를 이용하였으며 헤마톡실린으로 대조염색후 양성반응을 관찰하였다. 결과판정은 가장 강한 양성반응을 보이는 부위를 골라 약 1000개의 종양세포를 세어서 반응의 강도에 관계없이 양성인 세포수를 산정 백분율로 환산하였다.

p53 양성세포의 비율이 1% 미만인 경우는 음성, 1% 이상 10% 미만인 경우는 약한 양성, 10% 이상 50% 미만인 경우는 중등도 양성, 50% 이상인 경우를 강한

Table 1. Histopathologic classification of ovarian tumors

	Histopathologic type			Total
	Serous	Mucinous	Endometrioid	
Borderline	5	9	–	14
Carcinoma				
Well	2	6	1	9
Mod.	13	2	1	16
Poor	9	1	4	14
Stage				
I	5	8	2	15
II	1	1	1	3
III	16	0	3	19
IV	2	0	0	2

Well: well differentiated, Mod: moderately differentiated, Poor: poorly differentiated

양성으로 구분하였다. PCNA 지수는 종양세포중 PCNA 염색에 양성세포의 백분율로 구하였다.

3. 통계학적 분석

PC-SAS을 이용하여 chi square검정 및 t-test를 시행하였고 유의수준 0.05에서 검정하였다.

성 적

p53 유전자 산물의 양성 반응은 주로 암세포의 핵에서 관찰되었으며 양성반응의 정도는 종양의 부위에 따라 이질성을 보였다. p53 유전자 산물의 양성반응은 총 56예중 24예 (42.8%)에서 관찰되었으며 점제성 종양은 17예중 국소적인 비정형성이 관찰되었던 2예 (11.8%)에서 약한 양성반응이 관찰되었고 난소암종은 39예중 22예 (56.4%)에서 양성반응이 관찰되었으며 그중 고분화 난소암종은 9예중 6예 (66.6%)에서 양성반응이 관찰되었다 (Table 2).

난소암종의 조직학적 분화도에 따라 p53 유전자 산물의 양성률을 비교해 보면 분화도에 따라 전체적인 양성률은 큰 차이가 없었으나 고분화암의 경우 약한 양성반응을 보이는 경우가 많았고 분화가 나쁠수록 강한 양성반응을 보이는 예가 많았다 (Table 2, Fig. 1).

난소암종의 조직학적 유형에 따라 p53 유전자 산물의 양성률을 보면 장액성 암종은 24예중 13예로 54.1%, 점액성 암종은 9예중 7예로 77.7%, 자궁내막양 암종은 6예중 2예로 33.3%을 보였으며 점액성 암종은 약하거나 중등도 양성반응을 보이는 예가 대부분이었고 장액성 암종이나 자궁내막양 암종은 중등도 혹은 강한 양성반응을 보이는 예가 많았다.

임상적 병기에 따라서 p53 유전자 산물의 양성률은 큰 차이는 없었으나 병기가 낮을 경우 약한 양성반응

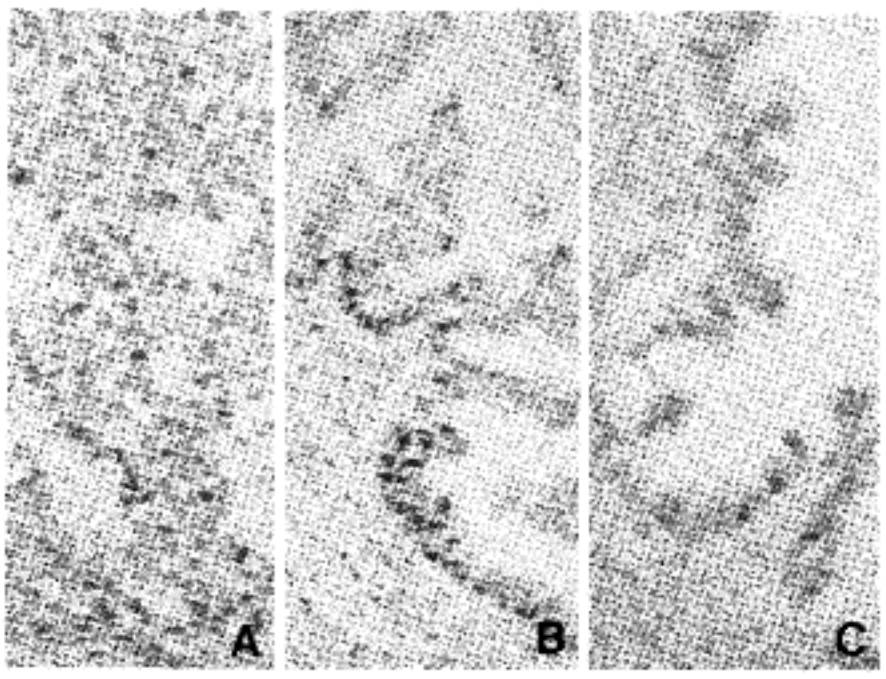

Fig. 1. p53 protein immunoreactivity is more diffuse and stronger in the poorly differentiated tumors (Fig. 1A, B). Focal weak positive reaction was noted in borderline tumor (Fig. 1C).

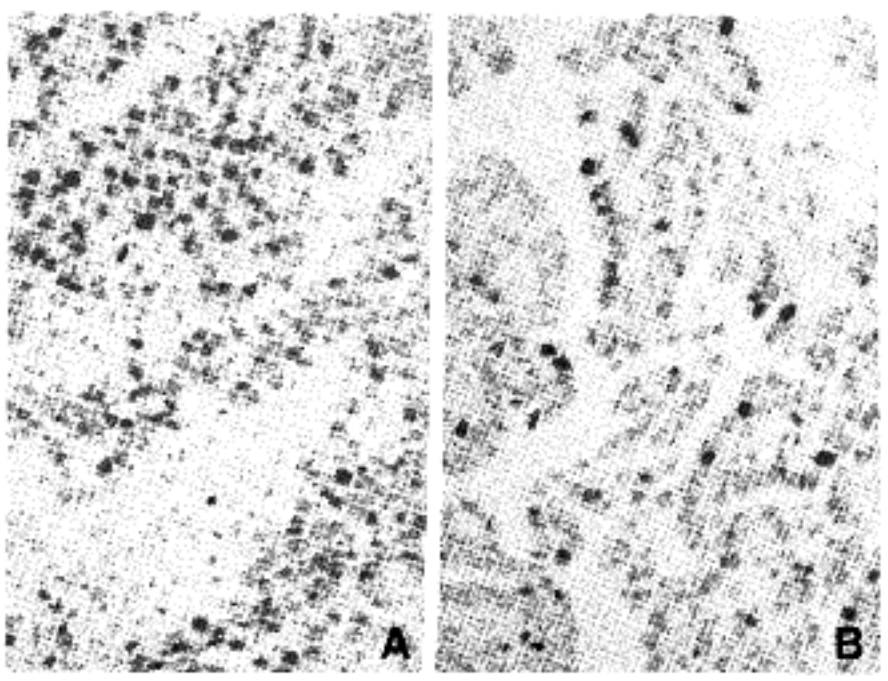

Fig. 2. PCNA immunoreactivity is more diffuse and stronger in the poorly differentiated tumors (Fig. 2A) than the well differentiated and borderline lesion (Fig. 2B).

Table 2. Frequency of expression of p53 gene product and PCNA index in borderline tumor and carcinomas of ovary according to the differentiation

	Total	Positivity of p53			PCNA index
		+(%)	++(%)	+++(%)	
Borderline	17	2(11.8)	0	0	11.7±8.8
Carcinoma					
Well	9	4(44.4)	2(22.2)	0	26.7±12.7
Mod.	16	0	2(12.5)	4(25.0)	50.6±15.7
Poor	14	0	3(21.4)	7(50.0)	67.1±20.1
p value			0.043		0.0001

Well: Well differentiated carcinoma, Mod: Moderately differentiated carcinoma, Poor: Poorly differentiated carcinoma

을 보이는 예가 많았고 병기가 높아질수록 강한 양성 반응을 보이는 예가 증가되는 경향을 보였다 (Table 3).

경계성 종양에서 평균 PCNA 지수는 11.7±8.8이었고 낭선암종에서는 51.0±21.4로 경계성 종양보다 낭선암종에서 유의하게 높게 관찰되었으며 고분화 낭선암종의 평균 PCNA 지수(26.7±12.7)도 경계성 종양에서보다 유의하게 높았다 (Table 2).

낭선암종의 조직학적 유형에 따른 PCNA 지수는 점액성 암종에 비해 장액성 및 자궁내막양 암종에서 높게 나타났지만 유의한 차이는 없었으며 분화도가 나쁠수록 PCNA 지수가 유의하게 높게 나타났으며 병기가 높은 경우 PCNA 지수가 약간 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다 (Table 2, 3, Fig. 2).

장액성 암종만을 대상으로 분석한 경우에도 전체 암종을 대상으로 분석한 것과 유사하게 분화도가 나쁠수록 p53 유전자 산물에 강 양성인 예가 많고 PCNA 지수가 유의하게 높게 나타났으며 병기에 따라서는 큰 차이를 보이지 않았다 (Table 4).

낭선암종에서 p53 유전자 산물의 양성도에 따른 PCNA 지수를 비교하여 보면 p53 에 음성반응을 보이는 경우 평균 PCNA 지수는 49.41±21.20이고 p53 유전자 산물에 양성반응을 보이는 경우에는 평균 52.27±23.78로 큰 차이를 보이지 않았으나 p53유전자 산물에 양성반응을 보이는 군중에서 p53 유전자 산물의

Table 3. Frequency of expression of p53 gene product and PCNA index in ovarian carcinomas according to histological type and clinical stage

	Total	Positivity of p53			PCNA index
		+(%)	++(%)	+++(%)	
Histological type					
Serous	24	1(4.2)	3(12.5)	9(37.5)	54.4±21.5
Mucinous	9	3(33.3)	4(44.4)	0	38.5±23.7
Endometrioid	6	0	0	2(33.3)	56.1±20.6
p value			0.462		0.163
Stage					
Stage I, II	18	3(16.2)	5(27.8)	2(11.1)	47.2±25.1
Stage III, IV	21	1(4.8)	2(9.5)	9(42.9)	54.2±19.9
p value			0.275		0.341

Table 4. Frequency of expression of p53 and PCNA index in serous ovarian carcinomas according to the differentiation and clinical stage

	Total	Positivity of p53			PCNA index
		+(%)	++(%)	+++(%)	
Differentiation					
Well	2	1(50.0)	0	0	24.5±0.7
Mod.	13	0	1(7.7)	3(23.1)	52.0±17.2
Poor	9	0	2(22.2)	6(66.6)	64.5±23.3
p value			0.010		0.04
Stage					
Stage I, II	16	0	1(16.7)	1(16.7)	50.3±18.8
Stage III, IV	18	1(5.5)	2(11.1)	8(44.4)	57.9±23.8
p value			0.219		0.545

Table 5. PCNA index according to the positivity of p53 gene product in ovarian carcinoma

p53 positivity	No. of cases	PCNA index
negative	17	49.41±21.20
weak positive	4	31.25±17.01
moderate positive	7	50.85±27.14
strong positive	11	60.81±20.01
p value		0.150

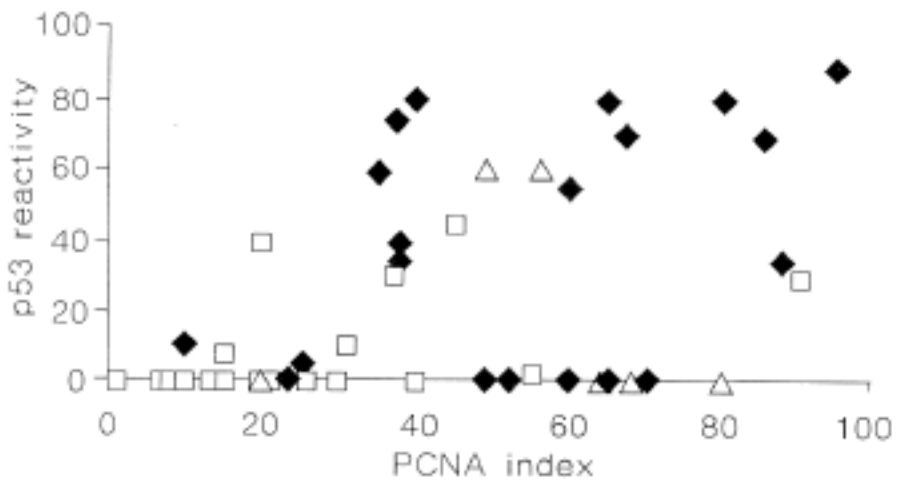

Fig. 3. Relationship between p53 expression and PCNA reactivity in tumor of individual patients with ovarian carcinomas. (◆ serous, □ endometrioid, △ mucinous)

양성반응의 강도에 따른 PCNA 지수를 비교하여 보면 p53유전자 산물에 약한 양성반응을 보이는 경우 (4예) 평균 PCNA 지수는 31.25±17.01이었고 중등도 양성인 경우 (7예) 50.85±27.14이었으며 강한 양성반응은 보이는 경우 (11예)는 60.81±20.01로 p53 유전자 산물에 강한 양성반응을 보이는 경우에 평균 PCNA 지수가 더 높게 관찰되었다 (Table 5, Fig. 3).

고 찰

난소종양은 여성에 발생하는 흔한 종양중의 하나이며 이중에서 표피상피에서 유래된 종양이 난소 암종의 대부분을 차지하고 있어 이 종양의 생물학적 특성을 밝히기 위한 임상-병리학적인 검색 및 분자생물학적 연구가 많이 이루어지고 있다. 난소종양의 예후를 결정하는데는 나이, 병기, 치료반응 등의 임상적 인자뿐 아니라 조직학적 유형, 악성도 및 분화도 등의 병리학적 요인이 중요한 것으로 알려져 있다. 또한 세포의 증식 및 분화와 관련하여 종양유전자 및 성장인자의 발현이 중요하게 인식되고 있으며 이를 예후의 표지자로써 이용하려는 시도가 점차 증가하는 추세이다.

인체의 종양에서 가장 흔히 돌연변이가 발견되는 종양 유전자인 p53 유전자는 17번 염색체의 단완에 위치하고 정상에서는 매우 낮게 발현되며 세포 성장과 분화를 억제하나 돌연변이형의 p53 유전자는 비정상 p53 단백의 축적과 세포증식을 자극하는 것으로 알려져 있다.[3] p53 유전자 돌연변이는 여러 종양에서 잘 알려져 있으나 난소암종에서 p53 유전자 돌연변이의 발생빈도 및 예후와의 상관성에 대한 보고는 매우 다양하다.[7~10] Teneriello등[13]은 각각 20예의 양성 및 경계성 종양에서 p53 유전자 돌연변이를 전혀 발견하지 못했다고 했으며 Kiyokawa[14]도 비슷한 보고를 하였다. 그러나 Harlozinska등[15]은 1예의 점액성 경계성 종양에서 몇몇 개별세포에서 p53 양성 반응이 관찰되었다고 보고하였으며 Klemi등[16]은 10예의 경계성 암종중에서 1예에서 이형성과 유사분열이 많은 곳에서만 예외적으로 p53 단백의 발현이 보여 p53에 대한 면역조직화학적 검색이 경계성 종양과 암종을 구분하는 진단적 가치가 있는 방법이라고 주장하였다. Klemi등은 대장암[17]이나 식도암[18] 주변의 이형성을 보이거나 거의 정상으로 보이는 조직에서도 p53단백이 발현되는 세포가 산재적으로 관찰되는 것처럼 난소의 경계성 종양에서도 암종으로의 변환이 의심되는 부위에서 p53단백에 분명하게 양성인 세포들이 산재해서 관찰되었다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 17예의 경계성 종양중 국소적 이형성을 보인 2예에서만 p53 단백의 발현이 국소적으로 관찰되었으며 특히 p53 단백이 발현된 2예중 1예는 수술 후 4개월만에 복강내 암종으로 사망한 점으로 미루어 처음부터 경계성 종양이 아니라 국소적 침윤을 보이는 암종이었을 가능성도 있다고 생각된다.

난소 낭선암종에서 p53 유전자의 돌연변이는 보고자에 따라 27-80%까지 다양하게 나타나고 있으며[1,9,10,13-15,19,20] 이러한 발현율의 차이는 조직의 고정방법, 보존상태, 항체의 희석농도 및 염색방법, 연구자의 판독기준에 따른 것으로 생각된다.[19] 본 연구에서 전체 상피성 난소 낭선암종의 p53 단백 발현율은 56.4%였으며 p53 단백의 발현 양상은 한 종양내에서도 다양한 정도를 보였는데 이는 종양세포의 이질성에 기인하는 것으로 생각된다. 조직학적 유형에 따른 p53 단백 발현율에 대해 Renninson등[10]과 Milner등[20]은 장액성 암종에서 p53단백 발현이 가장 높다고 했으나 Kiyokawa[14]와 Harlozinska등[15]은 장액성 암종에서 p53단백 발현이 보다 빈번하고 강하게 나타나는 경향을 보이지만 통계적 유의성은 없었다고 했고 Kohler등[21]은 점액성 암종에서 p53 단백 발현이 가장 높게 나타난다고 주장했다. 본 연구에서는 장액성 암종 (54.1%)이나 자궁내막양 암종 (33.3%)에 비해 점액성 종양 (77.7%)에서 높게 나타났는데 점액성 종양에서는 약한 양성과 중등도 양성인 예가 많았고 장액성 암종이나 자궁내막양 암종은 강한 양성을 보이는 예가 많았다. 본 연구에서는 염색강도에 상관없이 1% 이상의 세포에서 양성반응을 보이면 양성으로 판독하였는데 이러한 판독

기준의 차이 때문에 점액성 종양의 양성비율이 높아진 것으로 생각된다. Marks등[22]과 Renninson등[10]은 난소암종의 분화도에 따라 p53 단백 발현율은 큰 차이가 없다고 했으나 Milner등[20]과 Levesque등,[19] Hartmann등[9]은 고분화 암종에 비해 저분화 장액성 암종에서 p53 단백 발현율이 높게 나타난다고 보고하였다. 본 연구에서는 난소 암종의 분화도에 따라 p53 단백 발현율은 큰 차이는 없었으나 분화가 나쁠수록 p53 단백이 강하게 발현되는 예의 비율이 높게 나타났다. 이는 p53 유전자 돌연변이가 있는 종양세포가 더 활발하게 분열 증식하여 종양세포가 밀집되게 배열하는 저분화 암종으로 진행했을 가능성을 시사해 준다. Teneriello등[13]과 Levesque등[19]은 진행된 난소암에서 p53유전자 돌연변이 발현율이 더 높다고 주장했으나 Kiyokawa[14]와 Renninson등,[10] Hartmann등[9]은 임상적 병기에 따른 p53 단백 발현율의 차이가 없다고 주장했다. 본 연구에서는 임상적 병기에 따라 p53 유전자 산물의 전체적 양성률은 큰 차이가 없었으나 병기가 낮을 경우 약한 양성반응을 보이는 예가 많았고 병기가 높아질수록 강한 양성반응을 보이는 예가 증가되는 경향을 보였다. 병기에 따라 p53 유전자 산물의 전체적 양성률은 큰 차이가 없었다는 것은 p53유전자 돌연변이가 종양 발생의 초기단계 또는 종양이 골반강내에 국한된 경우에 발생하였을 것으로 추정되며, 일단 어떤 종양세포에서 p53 유전자 돌연변이가 일어나면 p53 유전자 돌연변이가 있는 종양세포가 더 활발하게 분열 증식하여 병기가 진행될수록 p53 유전자 돌연변이가 있는 종양세포의 비율이 더 높아지게 되기 때문에 진행된 경우에 강한 양성반응을 보이는 예가 증가되는 경향을 보인 것으로 사료된다.

난소의 악성 상피성 종양에서 p53 유전자의 돌연변이와 예후와의 상관성에 대해서 서로 상반된 보고들이 있다. Marks등[7]은 107예의 난소암을 대상으로 한 연구에서 p53 유전자 돌연변이가 DNA 비배수체에서 많이 관찰되기는 하지만 생존율과는 아무런 상관성이 없다고 보고했으나 Klemi등[16]은 p53 유전자 단백의 발현은 p53 유전자의 돌연변이를 간접적으로 가리키는 것으로 증식능이 높거나 분화가 안좋은 종양에서 높게 나타나며 p53 유전자 돌연변이가 난소암의 가장 중요한 예후 지표다고 주장했다. van der Zee등[1]과 Hartmann등[9]은 p53 유전자 돌연변이가 난소암의 예후에 영향을 미치기는 하지만 독립적인 예후 지표는 아니다고 했으며 Levesque등[19]은 저등급 암이나 초기 암에서 p53 유전자 돌연변이가 관찰되면 p53 유전자 돌연변이가 없는 경우보다 예후가 불량한 것으로 주장하였다. 본 연구에서는 p53 단백의 발현양상이 종양의 분화도나 병기에 따라서는 유의한 차이가 없었지만 일반적으로 예후가 나쁜 것으로 알려진 저분화암과 진행성암에서 p53 단백이 강하게 발현되는 예가 많이 관찰되었다.

세포증식능은 종양의 생물학적 특성을 예측하는데 매우 중요한 것으로 알려져 있으며 세포증식능을 측정하는 여러 방법중 파라핀 블록을 이용할수 있고 보다 객관적이고 재현성이 높다고 인정되는 방법중의 하나로 PCNA지수를 산정할 수 있다. PCNA는 DNA polymerase delta와 관련된 단백으로 후기 G1 및 S기의 증식세포에서 주로 표현되며[22] PCNA를 이용하여 세포의 증식능을 구해 예후와의 상관성을 규명하려는 많은 연구들이 있다. Kuwata등[23]의 연구에 의하면 난소의 경계성 종양에서 평균 PCNA지수는 11.4±5.1%이고 낭선암종에서는 26.8±14.7%로 유의한 차이가 있다고 했으며 Thomas등[25]도 비슷한 결과를 보고하였다. Harlozinska등[15]은 Ki-67을 이용한 연구에서 난소의 양성종양과 악성종양사이에 증식능에 유의한 차이가 있다고 주장했다. 본 연구에서는 경계성종양에서 평균 PCNA지수는 11.7±8.8%였고 고분화 낭선암종에서는 평균 26.7±12.7%로 유의한 차이가 있었다. 많은 연구[23~25]에서 난소암종의 PCNA지수는 종양의 분화도 혹은 조직학적 등급과는 깊은 상관성이 있지만 조직학적 유형이나 병기와는 별상관이 없으며 PCNA 지수는 예후와 역상관성을 갖는다고 주장했다. 본 연구에서도 낭선암종의 분화도에 따라서는 평균 PCNA 지수가 유의한 차이를 보였지만 조직학적 유형이나 병기에 따라서는 차이를 보이지 않았다. Kiyokawa[14]는 p53 양성예의 평균 PCNA 지수는 19.7±9.8%이고 음성인 경우는 13.3±3.9%로 p53 돌연변이와 PCNA 지수 사이에 상당한 연관성이 있다고 주장했으나 본연구에서 낭선암종에서 p53 유전자 산물의 양성도에 따른 PCNA 지수를 비교하여 보면 p53에 음성반응을 보이는 경우 (49.41±21.20)와 양성반응을 보이는 경우 (52.27±23.78) 평균 PCNA 지수는 큰 차이를 보이지 않았고 p53 유전자 산물의 양성반응의 강도에 따른 PCNA 지수를 비교하여 보면 p53에 약한 양성반응을 보이는 경우보다 강한 양성반응을 보이는 경우에 평균 PCNA 지수가 더 높게 관찰되었다. 이는 p53 돌연변이가 일단 일어난 예들은 p53 돌연변이 세포의 증식에따라 증식세포의 비율이 증가하여 PCNA 지수가 증가하는 것으로 사료되며 세포의 증식에 영향을 주는 많은 인자들중의 하나로서 p53유전자 돌연변이가 작용하며 p53유전자 돌연변이가 세포증식능의 주된 결정인자는 아닌 것으로 사료된다.

추후 보다 많은 환자를 대상으로 연구하고 추적조사하여 생존율을 분석하게되면 p53유전자 돌연변이 및 PCNA지수가 난소상피종양중 경계성 종양과 낭선암종의 감별진단 및 낭선암종의 예후를 추정하는데 보조적 지표로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

난소의 경계성 종양 17예, 낭선암종 39예 등 상피성

종양 56예를 대상으로 p53 유전자 산물과 증식세포 핵항원의 발현 양상을 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 면역조직화학적 염색상 PCNA 및 p53에 대한 양성반응은 종양세포의 핵에 국한되어 관찰되었다.

2) p53에 대한 면역조직화학적 염색상 양성반응은 경계성 종양은 17예중 2예 (11.8%)에서 관찰되었고 낭선암종은 39예중 22예 (56.4%)에서 관찰되었으며, PCNA 지수는 경계성 종양에서 11.7%, 낭선암종에서 51.0%로 경계성 종양과 낭선암종간에 유의한 차이가 있었다.

3) 낭선암종에서 종양의 조직학적 유형 및 분화도나 병기에 따른 p53의 양성률은 큰 차이가 없었으나 분화가 좋지 않을수록, 병기가 높아갈수록 p53에 강한 양성 반응을 보이는 예가 많았으며 PCNA 지수도 높게 나타났다.

4) p53에 음성인 경우와 양성인 경우의 평균 PCNA 지수는 큰 차이가 없었으나 p53 유전자 산물에 강한 양성반응을 보이는 경우 PCNA 지수가 높게 관찰되었다.

이상의 성적으로 p53과 PCNA 염색은 경계성 종양과 낭선암종을 구별하는데 도움을 줄 수 있고 낭선암종의 예후의 보조적 지표의 하나로 이용될 수 있을 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Van der Zee AGJ, Hollema H, Suurmeijer AJH, et al. Value of P-Glycoprotein, Glutathione S-Transferase pi, c-erbB-2, and p53 as prognostic factors in ovarian carcinomas. J Clin Oncol 1995; 13: 70-8.
2. 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.
3. Mercer WE, Shields MT, Lin D, Appella E, Ullrich SJ. Growth suppression induced by wild-type p53 protein is accompanied by selective down-regulation of proliferating cell nuclear antigen expression. Proc Nat Acad Sci 1991; 88: 1958-62.
4. Prudie CA, O'Grady J, Piris J, Wyllie AH, Bird CC. p53 expression in colorectal tumors. Am J Pathol 1991; 138: 807-13.
5. Iggo R, Gatter K, Bartek J, Lane D, Harris AL. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. Lancet 1990; 335: 675-9.
6. Davidoff AM, Herndon JE, Glover NS, et al. Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancer. Surgery 1991; 110: 259-64.
7. Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ, et al. Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. Cancer Res 1991; 51: 2979-84.
8. Eccles DM, Cranston G, Steel CM, Nakamura Y, Leonard RCF. Allele losses from chromosome 17 in human epithelial ovarian carcinoma. Oncogene 1990; 5: 1599-601.
9. Hartmann LC, Podratz KC, Keeney GL, et al. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 1994; 12: 64-9.
10. Renninson J, Baker BW, McGown AT, et al. Immunohistochemical detection of mutant p53 protein in epithelial ovarian cancer using polyclonal antibody CM1: correlation with histopathology and clinical features. Br J Cancer 1994; 69: 609-12.
11. Lipponen P. Over-expression of nuclear oncoprotein p53 in transitional cell bladder cancer and its prognostic value. Int J Cancer 1993; 53: 365-70.
12. Kerns BJ, Jordan PA, Faerman LL, et al. Determination of proliferation index with MIB-1 in advanced ovarian cancer using quantitative image analysis. Am J Clin Pathol 1994; 101: 192-7.
13. Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RI, et al. p53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. Cancer Res 1993; 53: 3103-8.
14. Kiyokawa T. Alteration of p53 in ovarian cancer; its occurrence and maintenance in tumor progression. Int J Gynecol Pathol 1994; 13: 311-8.
15. Harlozinska A, Bar JK, Sedlaczek P, Gerber J. Expression of p53 protein and Ki-67 reactivity in ovarian neoplasms : correlation with histopathology. Am J Clin Pathol 1996; 105: 334-40.
16. Klemi PJ, Takahashi S, Jaensuu H, Kiiholma 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.
17. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. Cancer Res 1990; 50: 7717-22.
18. Sasano H, Miyazaki S, Gooukou Y, Nishiru T, Sawai T, Nagura H. Expression of p53 in human esophageal carcinoma: an immunohistochemical study with correlation to proliferating cell nuclear antigen expression. Hum Pathol 1992; 23: 1238-43.
19. Levesque MA, Katsaros D, Yu H, et al. Mutant p53 protein overexpression is associated with poor outcome in patients with well or moderately differentiated ovarian carcinoma. Cancer 1995; 75: 1327-38.
20. Milner BJ, Allan LA, Eccles DM, et al. p53 mutation is a common genetic event in ovarian carcinoma. Cancer Res 1993; 53: 2128-32.
21. Kohler MF, Kerns BJM, Humphrey PA, Marks JR, Bast RC, Berchuck A. Mutation and overexpression of p53 in early stage epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1993; 81: 643-50.

22. Celis JE, Celis A. Cell cycle dependent variations in the distribution of the nuclear protein cyclin: Proliferating cell nuclear antigen in cultured cell: Subdivision of S phase. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 3262-6.
23. Kuwata T, Kitagawa M, Takemura T, Hirokawa K. Proliferative activity and p53 over-expression of ovarian epithelial tumors. Gen Diagn Pathol 1995; 141: 131-9.
24. Thomas H, Nasim MM, Sarraf CE, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining- a prognostic factor in ovarian cancer? Br J Cancer 1995; 71: 357-62.
25. Minguillon C, Schonborn I, Reles A, Bartel U, Lichtenegger W. EGF-R and PCNA expression in ovarian carcinomas--correlation with classic prognostic factors. Gen Diagn Pathol 1996; 141: 197-201.