

# 전립선 선암종에서의 p53 및 E-cadherin 단백질의 면역조직화학적 연구

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실

맹이소 · 김원일 · 이교영 · 김영신 · 강창석 · 심상인

## Immunohistochemical Study of p53 and E-cadherin Proteins in Prostate Carcinoma

Lee-So Maeng, Won-Il Kim, Kyo Young Lee, Young Shin Kim, Chang Suk Kang, and Sang-In Shim

Department of Clinical Pathology, Catholic University Medical College, Seoul 480-130, Korea

Considerable controversy exists concerning the value of histomorphological data in the assessment of the malignant potential of prostate carcinomas. Mutations in the p53 gene resulting in the accumulation of altered p53 proteins with prolonged half-life have been found in a large variety of human malignancies. E-Cadherin is a specific epithelial cell-to-cell adhesion molecule which has previously been found to be expressed in well-differentiated non-invasive carcinoma cell lines, but it is lost in many poorly differentiated invasive cell lines. We performed immunohistochemical staining of p53 and E-cadherin in formalin fixed paraffin embedded tissues of 58 primary prostatic carcinomas. The expression rates of p53 and E-cadherin proteins in prostate carcinoma were positive in 15.5% and 44.8% of the cases, respectively. Histologically high-grade prostate carcinoma shows an increased expression of the p53 protein and a decreased one of the E-cadherin protein ( $P < 0.05$ ). The expression rates of the E-cadherin protein in prostate carcinoma decreased significantly according to the higher clinical stages and PSA levels ( $P < 0.05$ ). There was no accordance between the expression rate of p53 and E-cadherin. There were no significant correlation between each of the clinical stages and the expression rate of p53 protein or the PSA levels and the expression rates of p53 protein ( $P < 0.05$ ). Based on the present study, the expression of p53 and down regulation of E-cadherin are correlated with tumor progression and metastasis, and may be a useful prognostic factor in prostate carcinoma. (**Korean J Pathol 1998; 32: 215~221**)

**Key Words:** Prostate carcinoma, p53, E-cadherin, Prognostic factor

### 서 론

전립선 선암종은 1794년 Bailie에 의해 처음 보고된 이후 현재 구미에서는 그 빈도가 남성 종양의 17%를 차지하여 폐암 다음으로 많은 노년기 악성 종양으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 한국에서의 발병률은 비교적 낮아 남성 종

양의 1.1% 내지 1.4%를 차지하고 있으나, 고령 인구의 증가와 생활 환경의 변화로 그 발생 빈도가 증가하는 추세에 있다.<sup>2-4</sup> 전립선 선암종은 조기 발견이 쉽지 않기 때문에 구미에서도 최초 진단시 약 40%의 환자가 이미 전이된 진행성 암으로 발견된다고 한다.<sup>5</sup> 그러나 전이성 암종에서도 다양한 임상경과를 보이므로 예후 인자에 대하여 많은 연구가 있어 왔는데 그 중 조직학적 분화도가 특히 중요하다고 하며<sup>6</sup> 그 외 임상 및 병리학적 병기, 전립선 특이항원 (PSA)의 혈청농도와 면역 반응성, 종양의 크기, DNA ploidy, 염색체이상 및 p53 발현 등이 알려져 있다.<sup>7</sup>

전립선 선암종에서 암 전환의 다단계 과정에서 다수의 유전자가 변이를 일으킨다는 사실이 알려지면서 유

접 수: 1997년 5월 31일, 게재승인: 1997년 11월 18일

주 소: 경기도 의정부시 금오동 65-1번지, 우편번호 480-130  
의정부 성모병원 임상병리과, 맹이소

ISSN : 0379-1149

\*본 논문은 1997년 가톨릭 중앙의료원 학술연구 조성기금으로 이루어졌음.

전적 변화를 예측인자로서 연구하기 시작하였다. 그 중 p53유전자의 대립형질 소실 또는 점 돌연변이는 그 빈도가 다소 적지만 암종의 진행과 전이에 관여한다고 알려졌다.<sup>8</sup>

E-cadherin은 세포표면의 당단백으로서 상동형태학적 칼슘의존성의 세포간 접착물질로 작용하고<sup>9</sup> 배아발생, 형태학적 발달 그리고 정상구조의 기능유지에 중요한 역할을 한다고 한다.<sup>10,11</sup> 반대로 이 물질의 기능이 조절되지 않은 경우에 형질변환을 일으킨 세포의 주변조직으로 침윤이 관찰되어서 이 유전자를 일명 침윤 억제 유전자라고도 한다.<sup>12,13</sup> 전립선 선암종에서도 E-cadherin 유전자가 위치하고 있는 부위의 대립형질 소실이 보고되었고 암종의 진행과 생존율에 영향을 미친다고 보고하였다.<sup>14,15</sup>

전립선 선암종에서 예후를 예측할 수 있는 지표로서 제기되고 있는 p53의 발현도와 전립선 선암종의 분화도 및 임상적 병기에 관한 연구는 활발히 이루어지고 있으나 아직 그 관련성이 모호하며, p53과 마찬가지로 암종의 진행과 전이에 관여한다고 알려진 E-cadherin의 발현도에 대한 연구도 단편적으로 이루어진 것이 몇 예<sup>16-18</sup>가 있을 뿐이고 이를 p53의 발현도와 비교분석하고 각각을 여러 임상병리학적 지표들과 적용시킨 연구는 아직 보고된 바 없다.

이에 저자들은 파라핀 포매 전립선암 조직에서 면역조직화학 염색을 이용하여 전립선암의 p53 및 E-cadherin의 발현빈도를 관찰하고, 조직학적 분화정도, 전립선 특이 항원 (PSA)의 혈청 농도, 임상 병기 등과 비교 분석하여 병리학적 및 임상적 측면에서 p53과 E-cadherin의 발현이 예후 결정 인자로서 관계되는지를 알아보기 위해 본 실험을 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구대상 및 재료

1988년 1월부터 1996년 5월까지 가톨릭 의과대학 부속 성모병원에서 경직장 전립선 생검 (31예), 경요도 전립선 절제술 (24예) 그리고 광범위 전립선 절제술 (3예)을 시행하여 원발성 전립선 선암종으로 진단된 58예와 대조군으로는 양성 전립선 비대로 진단된 20예의 총 78예를 연구대상으로 하였다.

p53단백에 대한 항체는 mouse monoclonal anti-human antibody (clone BP53.12, Zymed Lab Inc, USA)를, E-cadherin단백에 대한 항체는 mouse monoclonal anti-human antibody (clone Hyb E-cad #1, Neomarkers, USA)를 사용하였다.

### 2. 연구 방법

1) 전립선 특이 항원의 혈청 농도에 따른 분류: 전립선 특이 항원을 측정된 경우는 총 58예중 35예였으며, 4 µg/ml 이하, 4~10 µg/ml 사이인 경우, 그리고 10 µg/ml

이상의 세 가지 군으로 나누었다.<sup>19,20</sup>

2) 임상병기: 종양의 임상적 병기는 American Urological Association System을 사용하여 결정하였다. 환자의 임상기록에서 직장수지촉진, 초음파 검사, 컴퓨터 단층 촬영 및 전신 골주사 등에 대한 자료를 기준으로 종양의 크기, 주변조직으로의 침윤 유무 및 그 정도, 국소 림프절 전이 유무 및 골 전이 유무를 확인하여 stage A에서 D까지 나누었다.

3) 병리조직학적 검색: 조직학적 분화도는 Gleason grading system에 따라 정하였다. 다시 분화도는 2군으로 나누었다. 고분화도는 Gleason score 4, 5, 6을 포함시켰고 저분화도는 Gleason score 7, 8, 9, 10을 포함시켰다.<sup>21</sup>

4) 면역조직학적 검색: 포르말린에 고정되어 파라핀에 포매된 조직을 5 µm 두께로 절편을 만들어 다음과 같은 염색을 하였다. p53과 E-cadherin 염색은 labeled streptavidin biotin (LSAB)방법을 이용하여 염색을 시행하였다. xylene으로 탈파라핀한 후 100%, 95%, 70% 알코올에 차례로 담귀 함수시켰다. 3% 과산화수소수로 내인성 peroxidase를 차단하고 증류수로 수세하였다. p53 염색시 항원의 표출을 증가시키기 위하여 항체를 넣기 전에 pH 6의 citrate 완충액에 담귀 121°C autoclave에서 10분간 처리후 수세하였다. 슬라이드를 Blocking reagent에 5분간 반응시켰다. p53은 1 : 20, E-cadherin은 1 : 50으로 희석시킨 후 1 내지 2방울씩 도포하여 30분간 항온시켰다. 이차항체로 biotinylated anti-rabbit and anti-mouse immunoglobulin을 10분간 반응시켰고 수세한 후 streptavidin peroxidase로 10분간 처리하였다. 수세후 발색은 AEC (3-amino-9-ethylcarbazole, Zymed Lab Inc., U.S.A.)으로 처리하여 발색시킨 다음 Mayer' Hematoxylin으로 대조염색하고 봉입하였다.

5) 면역조직화학적 염색의 판정: p53염색은 확실하게 세포의 핵에 염색된 경우만을 양성으로 판정하였고 염색된 세포의 조직학적 분포를 관찰하고, 염색이 잘된 다섯 지역을 채택하여 광학현미경 400배에서 양성 염색상을 보이는 세포의 수를 세어 백분율을 구하였다. 다시 20% 양성률을 기준으로 고농도와 저농도 두 가지 군으로 나누었다.<sup>22</sup>

E-cadherin염색은 슬라이드상 가장 분화도가 나쁜 부위를 선택하여 400배로 50군데를 관찰하여 세포막에 강하고 균일한 염색상을 보이는 세포의 수를 세어 백분율을 구하였다. 만약 10% 이상의 세포가 음성이거나 균일하지 않게 염색된 부위는 비정상적인 발현이라고 판독하였다.<sup>18,23</sup>

### 3. 통계학적 분석

p53, E-cadherin 각각의 발현양상과 Gleason score, 임상적 병기 그리고 PSA 농도간의 상관관계는 SAS프로그램을 통해 Fisher's Exact Test를 이용하여 검정을 실시하였다. 암종의 p53의 발현빈도와 E-cadherin의 발현

빈도사이의 상관관계는 SAS프로그램을 통해 McNemar's Test로 검정을 실시하였다. p값이 0.05이하인 경우를 통계학적으로 의미가 있다고 보았다.

**결 과**

조직학적 분화도는 Gleason score 4: 4예, Gleason score 5: 4예, Gleason score 6: 13예, Gleason score 7: 14예, Gleason score 8: 10예, Gleason score 9: 11예, Gleason score 10: 2예의 분포를 보였고 Gleason score 6까지는 21예, Gleason score 7 이상은 37예였다.

임상적 병기는 전립선에 국한된 경우 (stage B)는 5예였고, 골 전이 없이 주변조직으로 침윤된 경우 (stage C)는 3예 그리고 전이성 암종 (stage D)은 50예였다.

본 실험에서 총 35예중 전립선 특이항원 측정치가 4 µg/ml 이하는 2예, 4~10 µg/ml 사이인 경우는 2예, 그리고 10 µg/ml 이상은 31예였다.

p53 종양단백은 정상 대조군에서는 발현되지 않았으나, 선암종의 경우 58예중 13예 (22.4%)에서 발현되었고, 이중 발현율이 20% 이상인 경우는 9예 (68%)이며 대부분 (8예)은 Gleason score가 7 이상인 저분화암종으로 조직학적 분화도가 낮을수록 p53의 발현도는 비례하여 증가하였다 (P=0.002) (Table 1) (Fig. 1A와 1B). 그러나 PSA (P=0.303), stage (P=1.000)와 유의한 차이는 없었다.

E-cadherin단백은 모든 대조군에서 세포막에 일정하

고 강한 발현을 보였고, 암종에서는 비정상적인 발현은 고분화암종 21예중 5예 (23.8%), 저분화암종 37예중 27예 (73.0%)를 보여 Gleason score가 높을수록 E-cadherin은 비정상적인 발현을 보였다 (P=0.0003) (Table 2) (Fig. 2A와 2B). 임상 병기와의 관계는 stage B 이하인 경우 5예와 stage C인 경우 3예 모두 양성을 보였고 D인 경우 49예중 18예 (40.4%)에서 양성을 보여 전이를 일으킨 경우 E-cadherin의 발현이 감소하였다 (P=0.016). PSA 혈청농도와의 관계도 유의한 상관관계를 보였다 (P=0.026) (Table 2). 전립선암종에서 E-cadherin단백이 비정상적인 발현을 보이는 암종에서 p53단백의 20%이상의 발현을 보이는 경우가 많아 그 관계가 서로 상반되어 있음을 알 수 있었다 (p=0.0026).

**고 찰**

전립선 선암종에서 암종의 진행과 전이에 관련된 다수의 유전적 변이가 밝혀지어 예후인자로서 사용이 제안되었다. 중요한 유전자 변이로는 다음과 같은 것들이 알려져있다.<sup>8</sup> 첫째, 정상 전립선 조직이 조직학적으로 암종으로 변화하는데 germ line mutation과 17번 염색체 단완의 hypermethylation이 관찰되었고, 둘째는 조직학적 암종 세포가 국한적 병변으로 진행되는 과정에서 8번 염색체의 소실, 그리고 셋째로 국한성 병변이 전이성 병변으로 진행하는데 16번 염색체 장완의 소실, E-cadherin/α catenin 발현의 감소, RB소실, 그리고 p53

**Table 1.** p53 protein expression in prostate carcinoma defined by Gleason score, clinical stage and PSA level

	p53 immunoreactivity			Total No*. of case
	Negative	Positive		
		1~20%	>20%	
<i>Gleason score</i>				
4~6	31	3	1	21
7~10	14	1	8	37
total	45	4	9	58
<i>Clinical stage</i>				
B	5	0	0	5
C	2	0	1	3
D	38	4	8	50
total	45	4	9	58
<i>PSA level</i>				
<4 µg/ml	2	0	0	2
4~10 µg/ml	2	0	0	2
>10 µg/ml	0	0	31	31

\*No: Number, @Fisher exact test, SAS program

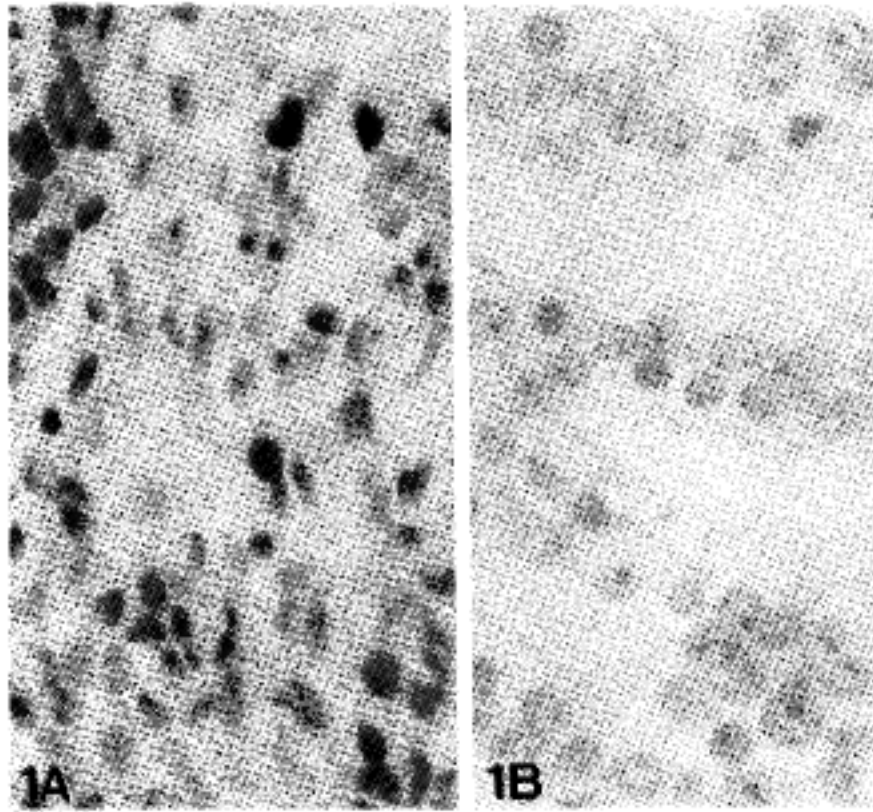


Fig. 1. Positive immunostaining for p53 on the nuclei of the high grade prostatic adenocarcinoma (Gleason score 9) (A), and negative result in the low grade carcinoma (Gleason score 6) (B).

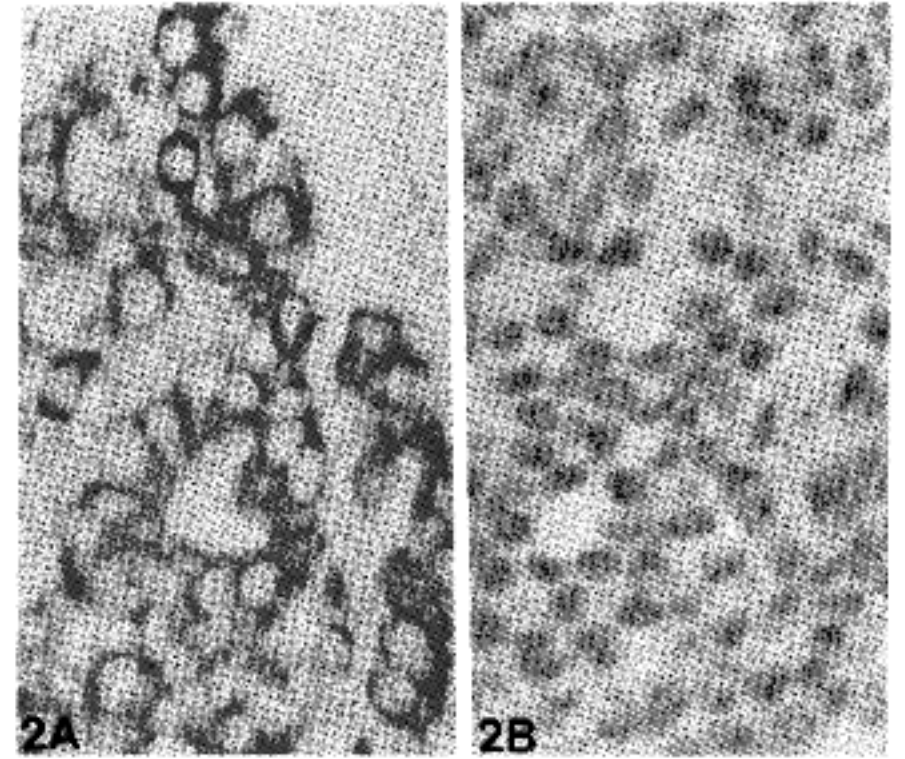


Fig. 2. Positive immunostaining for E-cadherin on the cytoplasmic border of low grade prostatic adenocarcinoma (Gleason score 6) (A), and negative one in the high grade carcinoma (Gleason score 8) (B).

Table 2. Relationship of E-cadherin expression to tumor grade, clinical stage and PSA level

	E-cadherin immunoreactivity				Total No <sup>*</sup> . of case
	Normal		Abnormal		
	No.	%	No.	%	
<b>Gleason score</b>					
4~6	16	76.2	5	23.8	21
7~10	10	27.0	27	73.0	37
total	26	44.8	32	55.2	58
<b>clinical stage</b>					
B	5	100	0	0	5
C	3	100	0	0	3
D	18	3.6	32	64	50
total	26	45.2	32	54.8	58
<b>PSA level</b>					
<4 $\mu$ g/ml	2	100	0	0	2
4~10 $\mu$ g/ml	2	100	0	0	2
>10 $\mu$ g/ml	13	76.5	18	23.5	31

\*No: Number, @Fisher exact test, SAS program

또는 17번 염색체 상원의 다른 부위의 불활성화등이 관찰되었다. 전립선 선암종은 이미 전이된 상태로 발견되는 경우가 많지만 그 생물학적 악성도가 다양하여 임상 경과와 생존기간이 환자에 따라 많은 차이가 있으므로

예후 예측 표지자로서 유전자 변이에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있고 특히 E-cadherin과 p53이 암종의 침윤과 전이에 중요한 역할을 한다는 것이 알려져 그 예후인자로서 제시되었다.<sup>16,18,21,22,24</sup>

1991년 Isaacs들은 5개의 전립선 선암종 세포 line중 전이성 병변에서 채취한 3가지 종류의 세포 line에서 (TSUPr-1, PC3, 그리고 DU145) p53유전자 coding sequence의 돌연변이를 발견하였고 이들 세포 line의 성장이 이 유전자의 야생형 복사물의 주입으로 억제되었다는 사실을 보고하였다.<sup>9</sup> 1994년 Kallakury들은 107개의 전립선 선암종 조직을 사용하여 면역조직화학 염색으로 p53의 발현율과 조직학적 분화도의 관계를 비교하여 저분화도 (Gleason grade 7 이상)인 경우 20.8%로 고분화도 (Gleason grade 6이하)인 경우의 7.4%에 비하여 높았다고 하였다.<sup>21</sup> 본 실험에서 p53의 20%이상 양성을 보인 경우는 9예로 그 중 1예 (7.7%)가 고분화암종이었고 8예 (92.3%)는 저분화암종으로 관찰되어 Kallakury의 보고와 마찬가지로 분화도가 나빠질수록 p53의 발현율은 증가하였다. Kallakury들은 p53의 발현율과 전립선 종양의 진행 및 전이와의 관계는 통계학적 연관성이 없다고 하였으나,<sup>21</sup> 1993년 Bookstein들은 비정상적인 p53의 핵내 축적은 종양의 임상적 병기와 강한 관련성을 가지며 조기암인 경우 p53 대립형질의 변이는 낮지만 진행암의 20~25%에서는 증가하였다고 보고하였다.<sup>24</sup> 본 예에서도 p53의 발현율은 임상적 병기나 전립선 특이 항원과 통계학적 상관관계가 없었다. 이는 아마도 stage B 와 C인 경우 7예 모두 p53 발현이 음성으로 나왔고 PSA농도가 4 µg/ml 이하와 4~10 µg/ml인 경우 4예 모두 음성이었지만 전체적인 발현율이 58예중 9예 (15.5%)로 저조하고 비교군으로서 그 수가 적어 이러한 결과가 나왔을 것으로 생각된다. 그러나 전이를 일으킨 49예 중 8예가 양성으로 이들 중 7예가 주변 임파절로의 전이가 확인되었다. 일반적으로 전립선 선암종에서의 p53의 발현율은 대장직장암 (50%), 유방암 (20~50%) 그리고 폐암 (43%)에서보다 10~15%로 낮은 편으로 보고되고 있다.<sup>22,24</sup> 본 예에서도 15.5%로 비교적 낮은 편이었는데 이렇게 전립선 선암종에서 p53의 발현율이 낮은 까닭은 1990년 Carter들이 시행한 RFLP (Restriction fragment length polymorphism)에 의하면 대장직장암 또는 유방암에 비하여 염색체 17번 단완 13의 p53유전자 또는 그 주변의 대립형질의 소실이 적기 때문이라고 설명하였다.<sup>14</sup>

암종의 침윤성과 전이성은 세포간 또는 세포와 기질의 상호작용에 의하여 발생된다. 세포접착 기전은 기능적으로  $Ca^{2+}$  의존성과  $Ca^{2+}$  비의존성으로 나뉘며 한 세포에 같이 존재한다.  $Ca^{2+}$  의존성 결합은  $Ca^{2+}$  비의존성 결합에 비하여 더 강한 결합력을 지니며 대표적인 물질로 세포 표면의 당단백질인 Cadherin이 있다.<sup>9,10</sup> 현재에 공통적인 구조를 공유하는 10가지 이상의 아형이 발견되었고 그중 E-cadherin은 상피세포에서 특이적으로 발견되며 상동형태적 그리고 아형 특이 방법으로 세포간 결합을 매개한다. 이 물질이 상피세포의 정상적인 분화과정에서 세포간 접착 물질로서 중요한 역할을 담당하는 점에 착안하여 E-cadherin분자들의 기능 저하와

암종세포의 침윤성과의 관계에 대한 보고가 있었다.<sup>13</sup> 1991년 Frixen등은 비침윤성의 정상 또는 양성의 세포 line에서 세포막부위에 강한 E-cadherin의 발현이 보인 반면 침윤성 암종 세포에서는 E-cadherin complimentary DNA를 transfection한 결과 침윤성 표현형이 억제되는 것을 관찰하여 암종의 침윤성과 E-cadherin 발현의 저하 사이에 기능적인 연관성이 있다고 하였다.<sup>25</sup> Bussemaker들은 1992년 Dunning rat model을 이용하여 처음으로 전립선 선암종에서 E-cadherin의 발현 저하와 암종 세포의 전이성과 침윤성 사이에 강한 연관성이 있다고 보고하였다.<sup>26</sup> 1994년 Isaac들은 90예의 원발성 전립선 선암종 조직을 이용하여 E-cadherin의 면역조직화학 염색을 시행한 결과 모든 양성의 표본은 개개의 세포막에 일정하고 강한 염색상을 보였고 종양의 약 반수에서 염색 강도의 감소 또는 소실을 관찰하였고 저분화 암종은 감소되거나 비정상적인 E-cadherin 발현을 보였으며 Gleason score 9와 10인 모든 종양조직에서 정상적인 염색성은 전혀 발견되지 않았다고 하였다. 반면에 Gleason score 6 이하인 경우 모든 종양 조직은 정상적인 염색상을 보였다고 하였다. 또한 E-cadherin 음성과 양성이 혼합된 이질적 발현을 기술하였고 저분화 암종인 경우 그 빈도가 높다고 하였다.<sup>8</sup> 본 실험에서 대조군으로 사용된 모든 양성 전립선 조직에서 균일하고 강한 E-cadherin의 발현을 관찰하였고, 종양은 26예 (44.8%)에서 양성의 발현을 보였다. 조직학적 분화도에 따른 E-cadherin의 발현율은 고분화암종인 경우 21예중 16예 (76.2%)로 저분화암종의 37예중 10예 (27.0%)에 비하여 발현율이 더 높았고 Gleason score 10인 경우 2예 모두 음성이었고 score가 4와 5인 경우 8예 모두 양성의 소견을 보여 위의 실험과 약간의 차이는 있지만 종양의 분화도가 낮아질수록 E-cadherin의 발현율은 비례하여 감소하였다. 저분화암종에서 E-cadherin 발현이 음성인 부위와 양성인 부위가 혼재하는 이질적 발현을 관찰할 수 있었다. 이러한 이질적인 E-cadherin단백질의 발현과 종양의 전이성과의 관계에 대하여 1991년 Marcel들은 비침윤성의 ras-transfected Madin-Darby 신장세포를 쥐에 주입시켜 침윤성 및 전이성을 지니게 한 후 이 암종세포들에서 E-cadherin이 양성인 분화가 좋은 부위와 E-cadherin이 음성인 저분화부위가 공존하는 이질적인 발현을 발견하였다.<sup>27</sup> 또한 Hashimoto들은 고도의 전이성 난소종양에서 E-cadherin의 음성과 양성이 혼재하는 것을 관찰하고 여러 가지 발생기전을 생각하게 되었다고 보고하였다.<sup>28</sup> 즉 E-cadherin의 침윤 억제 기능을 방해하는 어떤 다른 기전이 존재하거나 또는 순간적으로 E-cadherin기능이 저하되면서 종양 세포의 침윤과 전이가 일어난다고 하였다. 또 한가지 가설로서 catenin이라는 E-cadherin매개 단백질에 대하여 관심이 모아졌다. catenin은 catenin  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ 로 구성되며 E-cadherin 분자들을 세포 골격인 세사 (microfilament)에 결합시키는 역할을 하고 특히  $\alpha$  catenin는 cadherin- $\beta$  catenin 북

합체를 actin 세사에 결합시킨다고 하였다. Morton들은 전이성 암종인 경우에서도 E-cadherin의 발현이 강한 경우를 보고하며 이는 아마도 매개물질의 유전적 변이가 있어 E-cadherin분자가 정상적으로 존재하지만 세포 간 접착기능이 저하되어 침윤을 일으킨다고 하였다.<sup>17</sup> Isaacs들은 전립선 선암종의 약 25%정도에서  $\alpha$  catenin 유전자가 위치한 부위 (5q21~22)에서 LOH (Loss of Heterozygosity)를 관찰하였다.<sup>8</sup> 본 예에서도 전이성의 저분화암종의 3예에서 강한 염색상을 보여 위의 여러 가지 가설들을 생각하여 보았지만 확인할 수는 없었다. 임상병기와의 관계는 1992년 Umbas등이 실험한 결과와 유사하게 전립선 선암종이 전이를 일으킨 경우 E-cadherin의 발현 빈도는 비례하여 감소하였다.<sup>16</sup>

이상의 결과로서 예후결정 요인으로 중요하다고 알려진 조직학적 등급과 p53 및 E-cadherin과의 관계는 조직학적 분화도가 낮을수록 p53의 발현율은 비례하여 증가하였고 E-cadherin의 발현율은 비례하여 감소하여 유의한 상관관계를 보였으며 임상 병기중 전이된 경우와 PSA 혈중 농도가 10  $\mu$ g/ml 이상인 경우에 E-cadherin의 발현도는 비례하여 감소하여 예후인자로서의 가능성을 확인하게 되었다.

p53과 E-cadherin은 전립선 암종의 진행상 침윤과 전이에 같이 작용하며 아마 그 기능은 서로 상반될 것이라고 생각되지만 그 분자생물학적 기전은 아직 밝혀져 있지 않으므로 앞으로 더 연구할 과제라고 생각하였다.

### 결 론

저자들은 원발성 전립선암종 58예를 대상으로 파라핀 조직에서 p53 및 E-cadherin을 이용한 면역조직화학적 실험을 시행하여 그 발현도를 검사하였고 병리조직학적 등급과의 관계를 관찰하고 두 단백질간의 연관성 및 여러 다른 예후인자와의 관계를 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

p53 단백질은 전립선암종에서 15.5%의 발현을 보였고 그 중 저분화암종인 경우가 88.8%이고 대부분 전이가 된 경우로 종양의 진행에 중요한 역할을 할 것임을 시사하였다.

E-cadherin 단백질은 양성 전립선 비대증인 경우 모두 양성반응을 보였고 전립선암종의 44.8%의 정상적 발현 중 고분화암종인 경우 76.2%이며 전이성 병변인 경우와 PSA 농도가 10  $\mu$ g/ml 이상인 경우는 비정상적 발현을 보여 암종이 진행할수록 발현이 감소됨을 알 수 있다.

이상의 결과로 p53과 E-cadherin의 발현이 전립선암종에서 진행과 전이에 관련이 있음을 알 수 있었고 예후인자로서 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

1. Catalona WJ, Scott WW. Carcinoma of the prostate: A

review. *J Urol* 1978; 119: 1-8.  
 2. 윤종병. 전립선암의 임상적 연구. 부산의대 학술지 1986; 26: 169-75.  
 3. 최성, 정문기, 윤종병 등. 전립선암의 임상병리학적 연구: Gleason 분류에 따른 예후에 대한 고찰. *대한비뇨기과학회지* 1989; 30: 672-7.  
 4. 장세진, 이중달. 전립선 선암종의 조직학적 분화도와 예후에 관한 연구. *대한병리학회지* 1990; 24: 243-53.  
 5. Elder JS, Catalona WJ. Management of newly diagnosed metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 283-95.  
 6. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.  
 7. Rosai J. Male reproductive system. In: Ackerman's Surgical pathology, 8th ed. Washington DC: Mosby, 1996; 1221-4.  
 8. Isaacs WB, Bova GS, Morton RA, Bussemakers MJG, Brooks JD, Ewing CM. Molecular Biology of Prostate Cancer. *Seminars in Oncology* 1994; 21: 514-21.  
 9. Isaacs WB, Carter BS, Ewing CM. Wild-type p53 suppresses growth of human prostate cancer cells containing mutant p53 alleles. *Cancer Res* 1991; 51: 4716-20.  
 10. Takeichi M. Functional correlation between cell adhesive properties and some surface proteins. *J Cell Biol* 1977; 75: 464-74.  
 11. Takeichi M. The Cadherins, cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988; 102: 639-55.  
 12. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251: 1451-5.  
 13. Vleminchx K, Vakaet L Jr, Mareel M, Fiers W, Van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991; 66: 107-19.  
 14. Carter BS, Ewing CM, Ward WS, et al. Allelic loss of chromosomes 16q and 10q in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8751-5.  
 15. Bergerheim USR, Kunimi K, Collins VP, Ekman P. Deletion mapping of chromosomes 8, 10 and 16 in human prostatic carcinoma. *Cancer* 1991; 3: 215-20.  
 16. Umbas R, Schalken JA, Aadlers TW, et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high grade prostate carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5104-9.  
 17. Morton RA, Ewing CM, Nagafuchi A, Tsukita S, Isaacs WB. Reduction of E-cadherin levels and deletion of the  $\alpha$  catenin gene in human prostate cancer cell. *Cancer Res* 1993; 53: 3585-90.

18. Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patient with prostate cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3929-33.
  19. Alan WP, Joseph EO. The clinical usefulness specific antigen: update. *J Urology* 1994; 152: 1358-68.
  20. James EM. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 341-4.
  21. Kallakury BVS, Figge J, Ross JS, Fisher HAG, Phar HLG, Jennings TA. Association of p53 immunoreactivity with high Gleason tumor grade in prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 92-7.
  22. Visakorpi T, Kallioniemi OP, Heikkinen A, Koivula T, Isola J. Small subgroup of aggressive, highly proliferative prostatic carcinomas defined by p53 accumulation. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 883-7.
  23. Laurence A.G, Pierre-Paul B, Jack AS. Defective E-Cadherin function in urologic cancers: clinical implications and molecular mechanism. *Invasion Metastasis* 1994-1995; 14: 71-81.
  24. Bookstein R, MacGrogan D, Hilsenbeck SG, Sharkey F, Allred DC. p53 is mutated in a subset of advanced-stage prostatic cancers. *Cancer Res* 1993; 53: 3369-73.
  25. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cell. *J Cell Biol* 1991; 113: 173-85.
  26. Bussemakers M J G, van Moorselaar R J A, Girolodi LA et al. Decreased expression of E-cadherin in the progression of rat prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2916-22.
  27. Mareel MM, Behrens J, Birchmeier W, et al. Down regulation of E-cadherin expression in Madin Darby canine kidney (MDKC) cells inside tumors of nude mice. *Int J Cancer* 1991; 47: 922-8.
  28. Hashimoto M, Niwa O, Nitta Y, Takeichi M, Yokoro K. Unstable expression of E-cadherin adhesion molecules in metastatic ovarian tumor cells. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 459-63.
-