

자궁경부의 전암성 병변과 침윤성 편평세포암종에서 bcl-2와 p53 단백의 발현

계명대학교 의과대학 병리학교실, ¹산부인과학교실, ²의과학연구소

주현창 · 박관규 · 이상숙 · 장은숙 · 이태성¹ · 차순도¹ · 이영재²

Expression of bcl-2 and p53 Protein in Premalignant Lesion and Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix

Hyun Chang Joo, Kwan Kyu Park, Sang Sook Lee, Eun Sook Chang,
Tae Sung Lee¹, Soon Do Cha¹, and Young Jae Lee²

Departments of Pathology, ¹Obstetrics and Gynecology, ²Institute for Medical Science,
Keimyung University School of Medicine, Taegu 700-712, Korea

In order to understand the possible involvement of bcl-2 and p53 proteins in the tumorigenesis of the cervical cancer and precancerous lesion, we studied the expression patterns of bcl-2 and p53 proteins in 25 cases of carcinoma in situ, 12 cases of microinvasive cervical carcinoma, and 37 cases of invasive cervical carcinoma, respectively. By immunohistochemistry, 76% of in situ carcinoma, 83.3% of microinvasive cervical carcinoma, and 60.9% of invasive cervical carcinoma were positive for bcl-2, while the staining of basal cell layers, columnar cells, and squamous metaplastic epithelium of normal cervical epithelium were positive for bcl-2 in 91.9%, 73.1%, and 81.8% of cases, respectively. Furthermore, two out of fourteen cases of invasive cervical carcinoma with lymph node metastasis were positive for bcl-2. p53 was expressed in 72.7% of condyloma or dysplasia, 12% of in situ carcinomas, 33.3% of microinvasive cervical carcinoma, and 43.5% of invasive cervical carcinomas without metastasis. Six out of fourteen cases of invasive cervical carcinoma with lymph node metastasis were positive for p53 immunostaining. In contrast, 5.4% of basal cells and 9.1% of squamous epithelium, and none of the columnar cells in normal cervical epithelium were positive for p53. In summary, the bcl-2 protein was highly expressed in the proliferative lesion of reserve cells, such as normal reserve cells, columnar cells, squamous metaplasia, carcinoma in situ, and microinvasive squamous cell carcinoma. p53 expression was increased in condyloma, carcinoma in situ, and invasive carcinoma where the reserve cells were non-proliferative. Based on these findings, we propose that bcl-2 and p53 protein are involved in the development and progression of uterine cervical carcinoma. (Korean J Pathol 2000; 34: 280~287)

Key Words: bcl-2, p53, Cervical cancer, Precancerous lesion

서 론

자궁경부암종은 우리나라 여성에서 가장 흔한 암으로서, 다른 부위에서의 암종과 마찬가지로 단계별 암화 과정을 통하여 발생된다고 생각되고 있으나 정확한 기

접 수: 1999년 2월 26일, 게재승인: 2000년 2월 25일
주 소: 대구시 중구 동산동 194번지, 우편번호 700-712
계명의대 병리학교실, 박관규
ISSN : 0379-1149

전을 알기 위해서는 더 많은 연구가 필요한 실정이다.¹ 흡연,² 면역결핍,² 인간 유두종바이러스,³ 종양억제 유전자인 p53,⁴ 그리고 종양유도 유전자인 bcl-2 등이 원인 인자로서 관심을 끌고 있다. 자궁경부암종에서는 정상적인 p53의 기능이 저해된다고 알려져 있다.^{5,6} 인간 유두종바이러스가 검출되는 자궁경부암종에서는 HPV E6 유전자 단백이 정상형 p53 단백을 파괴한다. 소수의 자궁경부암종은 HPV DNA를 가지고 있지 않으며, 이들에 있어서의 암발생은 p53 유전자의 일차적 돌연변이에 의한 것으로 설명되고 있다.^{7~9} Liang 등¹⁰은 p53이 비활

성화된 환경하에서의 bcl-2의 과발현이 자궁 경부암종의 발생과 관련이 있으며, bcl-2의 발현이 자궁 경부에서의 암발생과 진행에 중요한 역할을 한다고 하였다.

bcl-2 유전자는 18번 염색체의 장완에 위치하는 원종양 유전자로서 14번 염색체와 18번 염색체의 전위를 보이는 여포성 B세포 림프종에서 처음으로 발견되었다.¹¹ 그후 bcl-2 유전자는 염색체의 전위가 없는 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 융모세포 백혈병 등과 함께 정상 림프조직 뿐만 아니라¹² 전립선암종,¹³ 폐암종,¹⁴ 유방암종^{15,16} 등 비조혈림프조직의 악성 종양에서도 발현이 보고되었다. bcl-2 유전자의 산물인 bcl-2 단백질은 세포내 미토콘드리아의 외막, 핵막, 세포질막, 내형질세망 등에 위치하며,^{17,18} 비록 정확한 생화학적 작용 기전은 밝혀지지 않았지만 세포의 발달과 분화, 조직 항상성, 형태발생에 중요한 역할을 하고, 계획된 세포사 (programmed cell death, apoptosis)를 억제함으로써 세포의 수명을 연장시켜 종양 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{19~21}

p53 유전자는 17번 염색체의 단완에 위치하는 종양억제 유전자로서²² 정상적으로는 세포증식을 조절하며 손상된 세포의 성장을 G1기에서 정지시켜서 S기로의 진행을 막는다.²³ p53 유전자는 대장암종,²⁴ 유방암종,²⁵ 폐암종²⁶ 등 사람에서 발생하는 악성 종양에서 가장 흔하게 변이되는 종양억제 유전자로서 그 산물인 p53 단백은 사람의 모든 암에서 50% 정도 발현된다.²⁷ 대부분의 정상 세포들은 낮은 치의 p53 mRNA를 발현하며 정상형 p53 단백은 반감기가 매우 짧기 때문에 거의 검출되지 않지만 돌연변이형 p53 단백은 구조적으로 안정되어 핵내에 축적되므로 p53 항체를 이용하여 면역조직화학 염색에 의해 검출할 수 있다.²⁸ 정상형 p53 단백은 종양 억제 능력이 있지만 돌연변이 p53 단백은 암유전자로 작용하여 궁극적으로는 악성 종양의 발생에 관여함이 알려져 있다.²⁹

이와 같은 문헌적 지견을 바탕으로 저자들은 암 발생과 관련이 있을 것으로 추측되는 p53 및 bcl-2의 발현이 자궁의 상피내 전암성 병변 및 침윤성 암종과 정상 상피세포와 어떻게 차이가 나는지를 비교 분석해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

1996년부터 1998년까지 계명대학교 동산의료원에서 시행한 근치적 자궁적출술, 복식 혹은 질식 자궁적출술 및 원추조직절제술을 시행한 환자 중 37예의 침윤성 편평세포암종, 12예의 미세침윤성 암종, 25예의 상피내암종, 11예의 콘딜로마 혹은 이형성을 대상으로 하였다. 침윤성 암종 37예 중 림프절 전이를 동반한 경우는 14예였다. 이들 85예 모두는 항암치료 혹은 방사선치료를 시행받기 전에 절제된 것들이며 이들 85예를 대상으로

bcl-2 및 p53에 대한 면역조직화학적 검사를 실시하였다.

2. 면역조직화학 염색

파라핀포매 조직으로부터 5 μm 두께의 절편을 만들어 3-aminopropyltriethoxysilane이 도포된 유리슬라이드에 부착한 후 100% xylene에서 탈파라핀하고 100%, 95%, 70% 알코올에서 차례대로 함수 과정을 거쳐서 증류수에서 5분간 수세하였다. 내인성 과산화효소의 억제를 위하여 0.3% 과산화수소와 100% 메탄올의 혼합액에서 30분간 처리하고 증류수로 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 citrate buffer (0.01 M, pH 6.0)에 담구어 5분간 두차례 microwave로 열을 가하여 실온에서 냉각시킨 후 PBS로 수세하였다. 일차항체인 bcl-2 (Novocastra, UK)와 p53 (Novocastra, UK)을 각각 1 : 10, 1 : 100으로 희석하여 37°C에서 2시간동안 반응시킨 후 PBS로 수세하였다. 이차항체인 biotinylated link antibody (DAKO, USA)로 37°C에서 15분간 반응시켜 PBS로 수세하고 streptavidin biotin complex (DAKO, USA)로 37°C에서 15분간 반응시켰다. Immidazole buffer와 3,3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) chromogen (DAKO, USA)을 1 : 1로 혼합하여 발색시킨 후 수세하고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 실시하여 광학현미경하에서 관찰하였다. 정상 림프구를 각각의 염색에 대해서 내재성 양성염색 대조 표준으로 사용하였다.

3. 결과 판정 및 통계학적 분석

염색의 판독은 무작위로 선택한 10개의 400배 배율에서 관찰하여 500개 이상의 종양세포에서 확실히 양성으로 판찰되는 세포수의 백분율로 점수를 매겨서 종양세포수 대비 양성세포 수로 계산하였다. 양성세포 수의 비율이 5%인 경우가 환자군의 재발률이 높은 군과 낮은 군으로의 분류에 적합하다는 보고³⁰에 따라 5%를 양성과 음성으로 판정하는 데 있어 기준으로 사용하였다. 자궁의 전암성 병변과 침윤성 암종에서의 bcl-2와 p53

Table 1. Immunoreactivity for bcl-2 and p53 protein in normal cervical epithelium, premalignant lesion, and invasive squamous cell carcinoma

	bcl-2 (%)	p53 (%)	Total
Basal cells	34 (91.9)	2 (5.4)	37
Columnar cells	19 (73.1)	0 (0)	26
Squamous metaplasia	9 (81.8)	1 (9.1)	11
Condyloma	2 (18.2)	8 (72.7)	11
Carcinoma in situ	19 (76.0)	3 (12.0)	25
Microinvasive carcinoma	10 (83.3)	4 (33.3)	12
Invasive squamous cell carcinoma	14 (60.9)	10 (43.5)	23
Invasive squamous cell carcinoma with lymph node metastasis	2 (14.3)	6 (42.9)	14

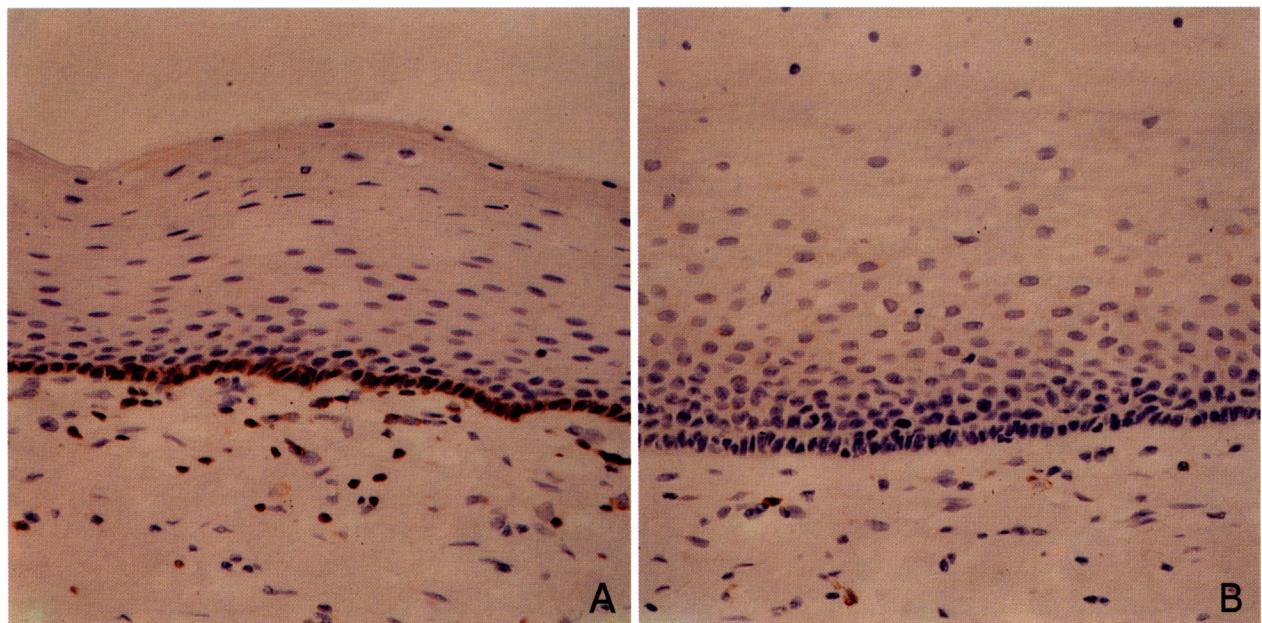


Fig. 1. Basal cells in the normal cervical epithelium show positivity for bcl-2 (A) and negativity for p53 protein (B).

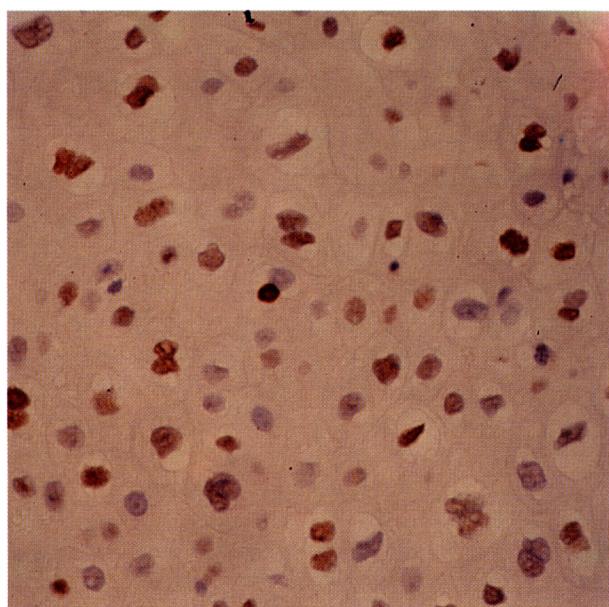


Fig. 2. p53 protein is positively stained at the nucleus of the koilocytes in condyloma.

단백의 발현의 차이점의 유의성과 상관관계는 Fisher's exact test로 검증하였으며 p 값은 0.05를 기준으로 하였다.

결 과

1. bcl-2 단백의 발현

정상세포에서의 bcl-2 단백의 발현 양상을 보면 기저

세포에서는 37예 중 34예 (Fig. 1A), 원주세포에서는 26예 중 19예, 편평화생에서는 11예 중 9예에서 양성반응을 나타내었다 (Table 1). 콘딜로마 혹은 이형성은 11예 중 2예에서 양성이었고 상피내암종은 25예 중 19예에서 양성이었다 (Fig. 3A). 미세침윤성 암종은 12예 중 10예에서 양성이었고 침윤성 편평세포암종은 37예 중 16예에서 양성이었다 (Fig. 4). 침윤성 암종 중에서 림프절 전이를 동반한 경우는 14예 중 2예에서 양성이었다.

2. p53 단백의 발현

p53 단백의 발현은 전체 85예 중 31예에서 양성이었다. 콘딜로마 혹은 이형성에서 11예 중 8예에서 양성이었고 (Fig. 2) 상피내암종은 25예 중 3예에서 양성이었다 (Fig. 3B). 미세침윤성 암종은 12예 중 4예에서 양성이었고 침윤성 암종은 37예 중 16예에서 양성이었다. 침윤성 암종 중에서 림프절 전이를 동반한 경우는 14예 중 6예에서 양성이었다. p53 단백의 정상세포에서의 발현 양상을 보면, 기저세포에서는 37예 중 2예, 원주세포에서는 26예 중 0예, 편평화생에서는 11예 중 1예에서 양성반응을 나타내었다 (Table 1).

고 찰

최근 암발생에 관한 기전은 세포성장의 지속적인 자극, 계획된 세포사 및 면역감시기구(immunologic surveillance) 등이 관여된다고 설명되고 있다. 그 중 계획된 세포사와 유사분열은 정상 및 종양 조직에서 모두 밀접한 관계가 있으며, 정상 세포 및 종양세포에서 자발적으로 일어날 수도 있고, 내과적 혹은 방사선치료에

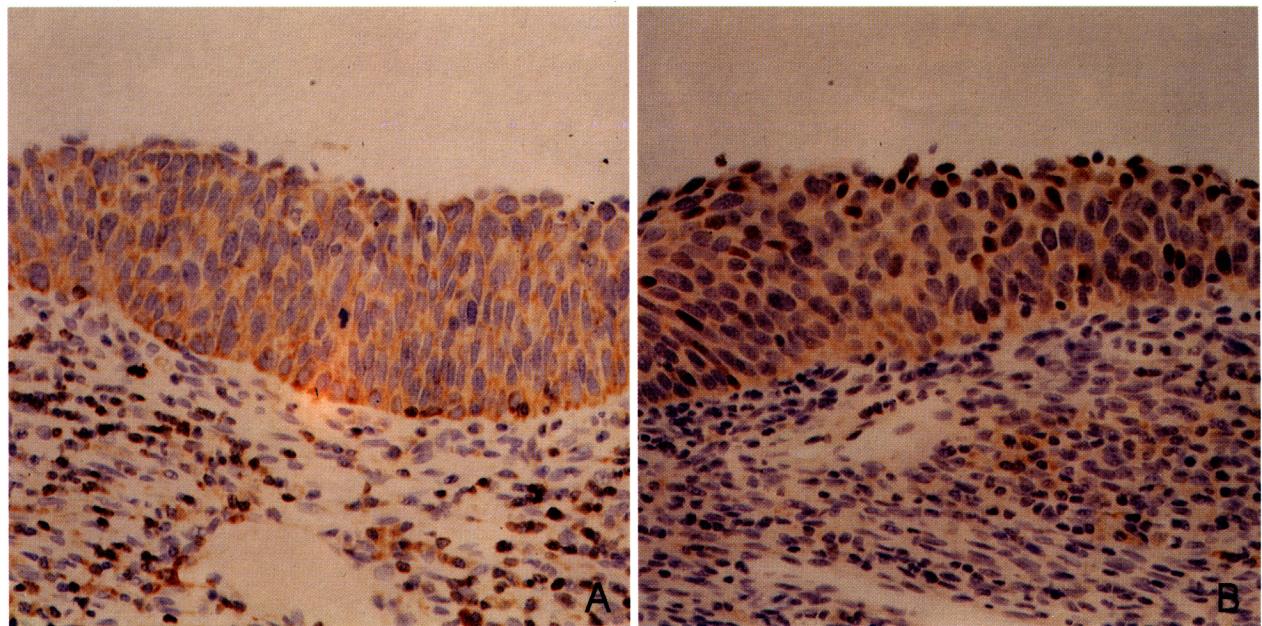


Fig. 3. Carcinoma in situ shows positive cytoplasmic staining for bcl-2 (A) and nuclear staining for p53 protein (B).

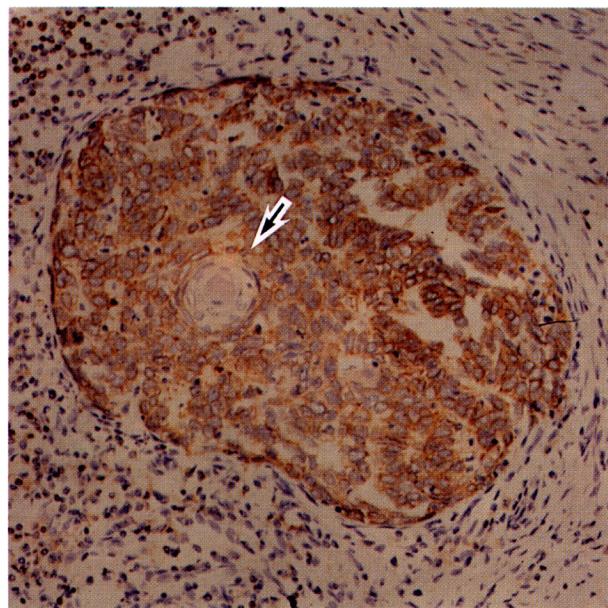


Fig. 4. Invasive cervical carcinoma shows positive cytoplasmic staining for bcl-2 in the poorly differentiated portion and negative staining in the well differentiated portion with keratin pearl formation (arrow).

의해서 유발되기도 한다. 계획된 세포사는 p53, c-bax, c-fos, bcl-2 등과 같은 여러 유전자들 사이의 정교하게 균형이 잡힌 상호작용에 의해서 조절된다. 본 연구에서는 아직도 우리나라 여성생식기 암종 중 가장 많이 발

생하고 있는 자궁경부암종 발생에 관여하는 인자를 밝히기 위하여 세포사와 관련있는 것으로 밝혀진 bcl-2 및 p53 단백의 발현과 자궁경부의 전암성 병변 및 자궁경부암종 병기와의 상관관계를 조사해 보고자 하였다.

bcl-2는 세포사의 조절에 있어서 중추적 역할을 하는 유전자 중의 하나로서 세포의 증식을 촉진시키지는 않으면서 계획된 세포사를 억제한다.^{31~33} bcl-2 유전자는 18번 염색체의 장완에 위치하고 있고, 14번과 18번 염색체의 전위를 보이는 여포성 림프종에서 처음 발견되었다. 여포성 림프종에서 염색체 전위가 일어나면 bcl-2 유전자가 14번 염색체의 면역글로불린 중쇄유전자와 병치되어 융합유전자를 형성하고 그 결과 bcl-2 유전자의 과도한 발현이 일어난다.^{11,34} 그러나, bcl-2 유전자의 발현이 염색체의 전위가 없는 림프종에서도 발견되었으며 Epstein-Barr 바이러스에 의해서도 bcl-2의 발현이 유도되어 B세포의 계획된 세포사를 억제한다는 것이 보고되었다.^{35,36} 또한 bcl-2 유전자는 비조혈 림프조직의 악성 종양과 외분비선의 관세포, 대장의 기저세포, 각질층의 기저세포, 신경 등의 정상 조직에서도 발현이 되므로 bcl-2의 발현이 염색체 전위에 특이한 것이 아니라 다른 기전에 의해서도 일어날 수 있음이 보고되고 있다.²¹ 최근, Liang 등¹⁰은 p53이 불활성화된 환경하에서의 bcl-2 발현의 증가가 자궁경부암종에 선택적 성장 이득을 제공한다고 주장하였다. 이것은 bcl-2의 발현이 자궁경부암종의 발생과 진행에 중요한 역할을 한다는 것을 암시한다. Harmsel 등³⁷은 자궁경부의 정상 상피세포의 bcl-2 단백이 자궁경관 외막의 기저세포층과 자궁경관 내막의 예비세포층에서 거의 100%에서 발현하고,

편평원주상피 접합부 영역의 예비세포층에서의 발현도가 자궁경관 외막의 다른 부위에 비해서 약하게 나타났으며, 자궁경관 내막의 원주세포에서는 75%에서 발현하며, 자궁경부 상피내종양에서는 이형성의 정도가 심할수록 bcl-2 발현의 정도가 증가한다고 보고하면서, 자궁경부 상피내종양에서 bcl-2 단백의 발현은 계획된 세포사에 대한 보호를 통해 자궁경부암종의 진행에 중요한 역할을 한다고 주장하였다. 또한 미성숙 편평상피화생에서는 상피의 중간세포층에서 약하게 발현하는데 반해, 성숙 편평상피화생에서는 bcl-2 단백의 발현이 기저세포층에 주로 국한되어 자궁경관 외막과 유사한 양상을 보였다. 본 연구에서도 Harmsel 등³⁷의 보고와 비슷하게 기저세포에서는 37예 중 34예, 원주세포에서는 26 예 중 19예, 편평화생에서는 11예 중 9예에서 양성반응을 보였다. Tjalma 등³⁰은 22예의 자궁경부 상피내암종과 137예의 침윤성 암종을 대상으로 bcl-2에 대한 면역화학염색을 시행하였는데, 상피내암종에서는 82% (18/22), 침윤성 암종에서는 61% (83/137)가 양성반응을 보였다. 이들은 자궁경부암종이 진행하면서 bcl-2의 발현이 감소되고, bcl-2의 면역반응성이 높을수록 예후가 좋다고 보고하였다. 본 연구에서는 림프절 전이를 동반하지 않은 침윤성 암종에서 60.9%, 림프절전이를 동반한 침윤성 암종에서 14.3%, 미세침윤성 암종에서 83.3%, 상피내암종에서 76.0%, 콘딜로마에서는 18.2%에서 양성반응을 보였다. 침윤성 암종과 미세침윤성 암종에서의 발현율과 상피내암종, 콘딜로마에서의 발현율의 차이는 통계학적 의의가 없었다 ($p > 0.05$). 림프절 전이를 동반한 침윤성 암종에서 전이가 없는 침윤성 암종에 비해 bcl-2의 발현율이 낮은 것은 아직 잘 알 수 없으며 추후 연구해 볼 과제로 생각된다. 또한 bcl-2는 침윤성 암종에서는 조직학적 분화도가 좋으면서 각질진주를 형성하는 부위에서는 음성반응을 나타내었고, 비교적 분화도가 떨어지면서 기저세포와 유사한 형태를 보이는 부위에서 주로 양성반응을 나타내었다.

p53 유전자는 사람의 악성 종양에서 가장 흔히 변이되는 종양억제 유전자로서 세포의 DNA 손상시 세포의 성장을 G1기에서 정지시키거나 손상된 DNA를 복구함으로써 유전적 안정을 유지하고, DNA를 복구할 수 없는 경우는 계획된 세포사를 유도함으로써 종양 발생을 억제한다고 알려져 있다. 비록 정확한 기전은 알려져 있지 않지만 p53 기능의 소실이 자궁경부암종의 발생에 중요한 역할을 한다는 보고가 있다.³⁸ p53 단백은 체세포 접상 돌연변이,³⁹ 이종접합성의 소실,⁴⁰ 인간 유두종 바이러스에 의한 감염⁴¹ 등에 의해 불활성화되면서, 결국에는 손상된 DNA가 복제되는 것을 방지할 수 있게 된다. 이중 접상 과오 돌연변이를 통한 불활성화가 가장 흔한 기전으로서, 이러한 돌연변이는 p53 유전자의 보존된 DNA결합 영역에서 집중적으로 발생하여, p53의 하향성 세포주기 조절단백의 표현을 유발하는 전사인자로서의 역할을 불가능하게 한다.⁴² p53 돌연변이는

폐 (56%), 대장 (50%), 피부 (44%), 유방 (25%) 등 사람의 주요 악성 종양에서 발견되지만,⁴³ 자궁경부암종에서는 발생빈도가 상대적으로 떨어진다. 자궁경부에서의 발암현상은 인간 유두종 바이러스 감염에 의한 p53의 후성적(epigenetic) 비활성화와 연관이 있다.⁴⁴ 고위험 형의 사람 유두종 바이러스 (16, 18, 31, 33형)는 바이러스 종양단백인 E6를 생성하고, 이것이 유전적으로 정상인 p53 단백에 결합하여 ubiquitin 매개성 p53 단백의 분해를 촉진시킨다.⁴¹ SV40 바이러스의 거대 T 항원 혹은 MDM2 종양단백과 같은 여러 가지 다른 바이러스성 혹은 세포성 단백들도 p53 단백을 후성적으로 비활성화시킬 수 있는데, 이때는 이들 단백이 p53 단백의 분해를 유발하지 않고 p53 단백과 직접 결합하여 이들 복합체의 축적을 일으킨다.⁴⁵ Holm 등⁴⁶은 모든 등급의 자궁경부 상피내종양과 선상피내종양에서 p53의 발현이 음성으로 나타났기 때문에, p53 단백의 변성이 자궁경부암종의 발생에 있어 초기 변화는 아니라고 주장하였다. Bosari 등⁴⁷은 p53에 양성을 나타내는 세포들의 분포가 편평상피의 이형성 변화의 범위와 유사하다는 사실을 관찰하고 p53의 면역 양성반응이 완전한 악성화와 침윤성의 표현형을 가지는 종양의 발생을 선행한다고 주장하였다. 본 연구에서도 역시 p53 단백의 발현이 상피내암종에서 12.0%, 콘딜로마 혹은 이형성에서 72.7%의 발현율을 보여 이들의 주장을 뒷받침하고 있다. Hunt 등¹은 82예의 병기가 IB 혹은 IIB인 자궁경부암종을 대상으로 하여 p53 단백의 발현을 조사한 결과 17.1% (14/82)가 양성반응을 나타내고, p53의 과발현은 침윤성 자궁경부암종의 근처에 있는 고도의 이형증식이 있는 부위에서 나타났고, 경도 혹은 중등도의 이형증식과 자궁경부 선상피내종양을 보이는 부위와 정상상피에서는 나타나지 않았다고 보고하였다. 이들은 이 실험에서 p53 단백은 자궁경부의 악성종양 발생에 있어서 필수적인 역할을 하지만, p53 단백의 과발현이 예후인자로서 유용하지 않다고 주장하였다. 본 연구에서는 p53 단백이 침윤성 암종에서 43.5%, 림프절 전이를 동반한 침윤성 암종에서는 42.9%, 상피내암종에서 12.0%, 미세침윤성 암종에서 33.3%, 콘딜로마에서 72.7%에서 양성반응을 보였다. 침윤성 암종과 미세침윤성 암종에서의 발현율과 상피내암종, 콘딜로마에서의 발현율의 차이는 통계학적 의의가 없었다 ($p > 0.05$). 상피내암종 및 전암성 병변에서의 높은 발현율은 Bosari 등⁴⁷의 보고와 일치하지만, 침윤성 암종에서의 40% 정도의 발현율에 대해서는 그 의의를 찾기가 쉽지 않았다. 정상 자궁경부조직에서의 p53 단백의 발현양상을 보면, 기저세포에서는 37예 중 2예, 편평화생에서는 11예 중 1예에서 양성반응을 보였으나 원주세포에서는 발현되지 않았다.

이상의 결과로 자궁경부의 전암성 병변과 침윤성 암종에서 bcl-2 와 p53 단백의 발현은 자궁경부암종의 발생과 상관관계가 있으나 침윤성 암종으로의 이행과의 상관관계는 추후 연구가 더 필요할 것으로 생각하였다.

bcl-2 단백은 정상 기저세포, 원주세포 및 편평화생, 상피내암종, 미세침윤성 암종에서 발현이 높은 점으로 볼 때, 기저세포를 닮은 세포가 증식되는 병변에서 발현이 높다고 추측된다. p53 단백은 정상 기저세포에서는 발현이 거의 없었고, 콘딜로마에서 발현이 높았으며, 상피내암종 및 침윤성 암종으로 될수록 발현이 높았다. 따라서, p53의 발현은 기저세포를 닮은 세포의 증식이 아닌 병변에서 발현이 높다고 추측된다. 본 연구에서 p53 단백의 경우는 대체로 bcl-2 단백의 발현과 반대로 나타났다. 많은 악성 종양에서 bcl-2 및 p53 단백의 발현율이 세포사에 대한 작용과는 달리 발현율이 비슷하게 나타나는데 비해, 자궁경부에서는 세포사에 대한 작용과 같이 반대의 비율로 나타나는 것은 흥미로운 결과로 생각되며, 또한 bcl-2 단백의 발현율이 침윤성 암종의 림프절 전이와 어떤 상관관계가 있는 것도 암전이에 관계되는 기전과 연관지어 추가의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

자궁경부의 정상 상피세포, 전암성 병변 및 침윤성 암종에서 bcl-2와 p53 단백의 발현이 어떻게 차이가 나는지를 비교 분석해 보기 위하여 1996년부터 1998년까지 계명대학교 동산의료원에서 수술로 얻어진 37예의 침윤성 암종, 12예의 미세 침윤성 암종, 25예의 상피내암종, 11예의 콘딜로마 혹은 이형성 환자를 대상으로 하여 bcl-2 와 p53 단백에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다.

bcl-2 단백의 발현은 콘딜로마 혹은 이형성은 11예 중 2예, 상피내암종은 25예 중 19예, 미세침윤성 암종은 12 예 중 10예, 침윤성 암종은 37예 중 16예에서 양성이었다. 침윤성 암종 중에서 림프절 전이를 동반한 경우에 있어서는 14예 중 2예에서 양성이었다. p53 단백의 발현은 콘딜로마 혹은 이형성에서는 11예 중 8예, 상피내암종은 25예 중 3예, 미세침윤성 암종은 12예 중 4예, 침윤성 암종은 37예 중 16예에서 양성이었다. 침윤성 암종 중에서 림프절 전이를 동반한 경우는 14예 중 6예에서 양성이었다. bcl-2 와 p53 단백의 정상 상피세포에서의 발현 양상을 보면, bcl-2는 기저세포에서는 37예 중 34예, 원주세포에서는 26예 중 19예, 편평화생에서는 11예 중 9예에서 양성반응을 나타내었고, p53 단백은 기저세포에서는 37예 중 2예, 원주세포에서는 26예 중 19예, 편평화생에서는 11예 중 1예에서 양성반응을 나타내었다.

이상의 결과로 보아 자궁경부의 전암성 병변과 침윤성 암종에서의 bcl-2 단백은 정상 기저세포, 원주세포 및 편평화생, 상피내암종, 미세침윤성 암종에서 발현이 높은 점으로 볼 때, 기저세포가 증식되는 병변에서 발현이 높다고 추측된다. p53 단백은 정상 기저세포에서는 발현이 거의 없었고, 콘딜로마에서 발현이 높았으며,

상피내암종 및 침윤성 암종으로 될수록 발현이 높았다. 따라서, p53의 발현은 기저세포의 증식이 아닌 병변에서 발현이 높다고 추측된다. 본 연구에서 p53 단백의 경우는 대체로 bcl-2 단백의 발현과 반대로 나타났다. 많은 악성 종양에서 bcl-2 및 p53 단백의 발현율이 세포사에 대한 작용과는 달리 발현율이 비슷하게 나타나는데 비해, 자궁경부에서는 세포사에 대한 작용과 같이 반대의 비율로 나타나는 것은 흥미로운 결과로 생각되며 추후 연구가 필요할 것으로 생각되며, 또한 bcl-2 단백의 발현율이 침윤성 암종의 림프절 전이와 어떤 상관관계가 있는 것도 암 전이에 관계되는 기전과 연관지어 추가의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- Hunt CR, Hale RJ, Buckley CH, Hunt J. p53 expression in carcinoma of the cervix. *J Clin Pathol* 1996; 49: 971-4.
- Bornstein J, Rahat MA, Abramovici H. Etiology of cervical cancer; current concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 146-54.
- Gupta JW, Saito K, Saito A, Fu YS, Shah KV. Human papillomaviruses and the pathogenesis of cervical neoplasia. A study by *in situ* hybridization. *Cancer* 1989; 64: 2104-10.
- Blondal JA, Benchimol S. The role of p53 in tumor progression. *Semin Cancer Biol* 1994; 5: 177-86.
- Howley PM. Role of the human papillomaviruses in human cancer. *Cancer Res* 1991; 51(Suppl): 5019S-22S.
- Vousden K. Interactions of human papillomavirus transforming proteins with the products of tumor suppressor genes. *FASEB J* 1993; 7: 872-9.
- Crook T, Wrede D, Voulsden KH. p53 point mutation in HPV negative human cervical carcinoma cell lines. *Oncogene* 1991; 6: 873-5.
- Scheffner M, Munger K, Byrne JC, Howley PM. The state of the p53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5523-7.
- Iwasaka T, Oh-uchida M, Matsuo N, et al. Correlation between HPV positivity and state of the p53 gene in cervical carcinoma cell lines. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 104-9.
- Liang XH, Mungal S, Ayscue A, et al. Bcl-2 protooncogene expression in cervical carcinoma cell lines containing inactive p53. *J Cell Biochem* 1995; 57: 509-21.
- Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC, Croce CM. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with t(14;18) chromosome translocation. *Science* 1984; 226: 1097-9.
- Pezzella F, Tse AGD, Cordell JL, et al. Expression of the bcl-2 oncprotein is not specific for the 14;18 chro-

- mosomal translocation. Am J Pathol 1990; 137: 225-32.
13. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. Cancer Res 1992; 52: 6940-4.
 14. Pezzella F, Turley H, Kuzu I, et al. Bcl-2 protein in non-small cell lung carcinoma. N Engl J Med 1993; 329: 690-4.
 15. Bhargava V, Kell DL, Rijn M, van de Warnke RA. bcl-2 immunoreactivity in breast carcinoma correlates with hormone receptor positivity. Am J Pathol 1994; 145: 535-40.
 16. Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L, Chiarelli C, Barbareschi M, Viale G. The prevalence of bcl-2 immunoreactivity in breast carcinomas and its clinicopathological correlates, with particular reference to estrogen receptor status. Virchows Archiv 1994; 424: 47-51.
 17. Chen-Levy Z, Cleary ML. Membrane topology of the bcl-2 protooncogenic protein demonstrated in vitro. J Biol Chem 1990; 265: 4929-33.
 18. Krajewski S, Tanaka S, Takayama S, Schibler MJ, Fenton W, Reed JC. Investigation of the subcellular distribution of the bcl-2 oncogene: residence in the nuclear envelope, endoplasmic reticulum, and outer mitochondrial membranes. Cancer Res 1993; 53: 4701-14.
 19. Hockenberry DM, Zutter M, Hickey W, Nahm M, Korsmeyer SJ. bcl-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 6961-5.
 20. LeBrun DP, Warnke RA, Cleary ML. Expression of bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. Am J Pathol 1993; 142: 743-53.
 21. Lu Q-L, Poulsom R, Wong L, Hanby AM. Bcl-2 expression in adult and embryonic non-haematopoietic tissues. J Pathol 1993; 169: 431-7.
 22. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. Localization of gene for human p53 tumor antigen to band 17p13. Nature 1986; 320: 84-5.
 23. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. Nature 1991; 351: 453-6.
 24. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. Science 1989; 244: 217-21.
 25. Bartek J, Iggo R, Gannon J, Lane DP. Genetic and immunohistochemical analysis of mutant p53 in human breast cancer cell lines. Oncogene 1990; 5: 893-9.
 26. 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.
 27. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. Science 1991; 253: 49-53.
 28. Wynford-Thomas D. p53 in tumor pathology. Can we trust immunocytochemistry? J Pathol 1992; 166: 329-30.
 29. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. Science 1991; 254: 1138-46.
 30. Tjalma W, De Cuyper E, Weyler J, et al. Expression of bcl-2 in invasive and in situ carcinoma of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 113-7.
 31. Tjalma W, Weyler J, Goovaerts G, De Pooter C, Van Marck E, Van Dam P. Prognostic value of bcl-2 expression in patients with operable carcinoma of the uterine cervix. J Clin Pathol 1997; 50: 33-6.
 32. Levine EL, Davidson SE, Roberts SA, Chadwick CA, Potten CS, West CML. Apoptosis as predictor of response to radiotherapy in cervical carcinoma. Lancet 1994; 344: 472.
 33. Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis: its significance in cancer and cancer therapy. Cancer 1994; 73: 2013-26.
 34. Cleary ML, Sklar J. Nucleotide sequence of a t(14;18) chromosomal breakpoint in follicular lymphoma and demonstration of a breakpoint-cluster region near a transcriptionally active locus on chromosome 18. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 7439-43.
 35. Pezzella F, Gatter KC, Mason DY, et al. bcl-2 protein expression in follicular lymphomas in absence of 14;18 translocation. Lancet 1990; 336: 1510-1.
 36. Henderson S, Rowe M, Gregory C, et al. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. Cell 1991; 65: 1107-15.
 37. Ter Harmsel B, Smedts F, Kuijpers J, Jeunink M, Trimble B, Ramaekers F. bcl-2 immunoreactivity increases with severity of CIN; a study of normal cervical epithelia, CIN, and cervical carcinoma. J Pathol 1996; 179: 26-30.
 38. Miwa K, Miyamoto S, Kato H, et al. The role of p53 inactivation in human cervical cell carcinoma development. Br J Cancer 1995; 71: 219-26.
 39. Crook T, Wrede D, Tidy JA, Mason WP, Evans DJ, Vousden KH. Clonal p53 mutation in primary cervical cancer; association with human-papillomavirus-negative tumours. Lancet 1992; 339: 1070-3.
 40. Park SY, Kang YS, Kim BG, et al. Loss of heterozygosity on the short arm of chromosome 17 in uterine cervical carcinomas. Cancer Genet Cytogenet 1995; 79: 74-8.
 41. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. Cell 1990; 63: 1129-36.
 42. El-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, et al. WAF1/

- CIP1 is induced in p53-mediated G₁ arrest and apoptosis. *Cancer Res* 1994; 54: 1169-74.
43. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene; clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
44. Ku WH, Liu IL, Yen MS, et al. Genomic deletion and p53 inactivation in cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 72: 270-6.
45. Fakharzadeh SS, Trusko SP, George DL. Tumorigenic potential associated with enhanced expression of a gene that is amplified in a mouse tumor cell line. *EMBO J* 1991; 10: 1565-9.
46. Kessis TD, Slebos RJ, Han SM, et al. p53 gene mutations and MDM2 amplification are uncommon in primary carcinomas of the uterine cervix. *Am J Pathol* 1993; 143: 1398-405.
47. Holm R, Skomedal H, Helland A, Kristensen G, Borresen AL, Nesland JM. Immunohistochemical analysis of p53 protein overexpression in normal, premalignant and malignant tissues of the cervix uteri. *J Pathol* 1993; 169: 21-6.
48. Bosari S, Roncalli M, Viale G, Bossi P, Coggi G. p53 immunoreactivity in inflammatory and neoplastic diseases of the uterine cervix. *J Pathol* 1993; 169: 425-30.
-