

2009년 8월

박사학위논문

상피성 난소종양의 성장과  
진행에서 p27, p21, p53, Ki-67 및  
cyclin E 발현의 역할에 대한  
면역학적 연구

조선대학교 대학원

의학과

이상호

상피성 난소종양의 성장과  
진행에서 p27, p21, p53, Ki-67 및  
cyclin E 발현의 역할에 대한  
면역학적 연구

P27, p21, p53, Ki-67 and cyclin E  
expression in the development and behavior of  
epithelial ovarian tumor

2009 년 8 월 25 일

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

이 상 호

상피성 난소종양의 성장과  
진행에서 p27, p21, p53, Ki-67 및  
cyclin E 발현의 역할에 대한  
면역학적 연구

지도교수 : 서 재 흥

이 논문을 의학 박사학위신청 논문으로 제출함

2009년 4월

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

이 상 호

## 이 상 호의 박사학위 논문을 인준함

위원장 : 전남대학교 교수 정 상 우 인

위 원 : 조선대학교 교수 문 경 래 인

위 원 : 조선대학교 교수 박 상 학 인

위 원 : 조선대학교 교수 이 미 자 인

위 원 : 조선대학교 교수 서 재 흥 인

2009 년 6 월 일

조선대학교 대학원

## 목 차

표목차	-----	i
도목차	-----	ii
영문초록	-----	iii
I. 서 론	-----	1
II. 재료 및 방법	-----	3
III. 결 과	-----	5
IV. 고 찰	-----	8
V. 결 론	-----	13
참고문헌	-----	15
표 및 사진부도	-----	20

## 표 목 차

- Table 1. Expression profiles of p21 in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma.
- Table 2. Expression profiles of p21 in the mucinous cystadenoma, borderline(B) mucinous tumor, mucinous cystadenocarcinoma.
- Table 3. Expression profiles of p27 in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma.
- Table 4. Expression profiles of p27 in the mucinous cystadenoma, borderline mucinous tumor, mucinous cystadenocarcinoma.
- Table 5. Expression profiles of p53 in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma.
- Table 6. Expression profiles of p53 in the mucinous cystadenoma, borderline mucinous tumor, mucinous cystadenocarcinoma.
- Table 7. Expression profiles of Ki-67 in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma.
- Table 8. Expression profiles of pKi-67 in the mucinous cystadenoma, borderline mucinous tumor, mucinous cystadenocarcinoma.
- Table 9. Expression profiles of cyclin E in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma.
- Table 10. Expression profiles of cyclin E in the mucinous cystadenoma, borderline mucinous tumor, mucinous cystadenocarcinoma.

## 도 목 차

- Fig.1 : Immunohistochemical staining for p21 in serous(S) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.2 : Immunohistochemical staining for p21 in mucinous(M) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.3 : Immunohistochemical staining for p27 in serous(S) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.4 : Immunohistochemical staining for p27 in mucinous(M) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.5 : Immunohistochemical staining for p53 in serous(S) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.6 : Immunohistochemical staining for p53 in mucinous(M) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.7 : Immunohistochemical staining for Ki-67 in serous(S) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.8 : Immunohistochemical staining for Ki-67 in mucinous(M) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.9 : Immunohistochemical staining for cyclin E in serous(S) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).
- Fig.10 : Immunohistochemical staining for cyclin E in mucinous(M) cystadenoma(a), Borderline tumor(b) and cystadenocarcinoma(c).

## ABSTRACT

P27, p21, p53, Ki-67 and cyclin E expression in the development and behavior of epithelial ovarian tumor.

Lee, Sang - Ho.

Advisor : Prof. Suh, Chae-Hong, M.D., Ph.D

Department of pathology. college of medicine.

Chosen University

**Objective** : An ovarian surface epithelial tumor is a heterogeneous group of neoplasms with several different histologic types and various biological and molecular factors are important for its development and progression. Disturbances of the cell cycle regulatory proteins are key events underlying the development and/or progression of human malignance.

The aim of this study was to further evaluate whether the expression of p27, p21, p53, Ki-67 and cyclin E is related to the malignancy of ovarian epithelial tumors and whether their expressions, alone or in combination, are associated with development and prognossion in epithelial ovarian carcinoma.

**Methods** : Immunohistochemical analysis using anti p27, anti p21, anti-p53, anti-Ki-67 and anti-cyclin E antibodies was carried out for 93 cases consisting of benign, borderline and malignant ovarian epithelial (serous and mucinous) tumors.

**Results** : The expression of p21 was increased in boderline serous tumor and serous cystadenocarcinoma in contrast to benign serous tumors. The expression of p21 was increased, benign mucinous tumors and borderline mucinous tumors in contrast to mucinous cystadenocarcinoma.

The expression of p27 was reduced in mucinous cystadenocarcinomas



in contrast to benign mucinous cystadenoma and borderline mucinous tumors.

The expression of p53 was in borderline serous and mucinous tumors than benign and malignant tumor, whereas ovarian epithelial carcinoma showed high expression.

The expression of Ki-67 was a gradually increased from benign to borderline to malignant ovarian epithelial tumors.

The expression of cyclin E was a gradually increased from benign to borderline to malignant ovarian epithelial tumors.

The expression of cyclin E, p21, p53 and Ki-67 correlated with type of tumor in the ovarian epithelial tumors.

The expression of p53 and p21, p27, Ki-67 and cyclin E correlated with the type of ovarian epithelial tumors.

**Conclusions** : This results suggest that loss of p27 expression and overexpression of p53, p21, Ki-67 and cyclin E were significantly associated with malignancy in ovarian epithelial tumors. P53, Ki-67 and cyclin E proteins may be valuable prognostic factors for epithelial ovarian carcinoma.

**Key words** : tumor, p27, p21, p53, Ki-67, cyclin E, ovarian.

## 서 론

난소의 표피상피종양은 모든 원발성 난소종양 가운데 약 50%를 차지하며, 이 중 약 86%가 양성이다. 상피종양의 빈도는 다양하며, 양성인 장액성종양이 57%, 경계성종양이 10% 그리고 암종이 33% 정도이다. 이 중 장액성종양이 약 40~50%로 높은 비중을 차지한다. 장액성종양 중 50~70%는 양성인 장액성낭샘종이며, 경계성 장액성 종양은 5~15%를 차지하고, 20~35%는 악성인 장액성낭샘암종으로 구성된다<sup>1)</sup>.

난소상피에서 발생하는 악성종양, 즉 난소상피암이 발생하는 과정은 아직 정확하게 알려져 있지 않다. 난소상피암이 양성 그리고 경계성종양과는 무관하게 새로 발생한다는 기전과 난소상피종양이 양성, 경계성 그리고 악성으로 진행한다는 주장이 난소상피암 발생과정을 설명하는 중요한 기전으로 자리하고 있다<sup>2)</sup>.

악성종양은 흔히 비정상적인 세포주기를 동반하며, 세포주기는 여러 가지 유전자에 의하여 조절된다. 세포주기에 관여하는 인자들은 두 가지 부류로 대변할 수 있는데 그 한 부류는 세포증식을 조절하는 유전자이고, 다른 한 부류는 세포고사를 조절하는 것이다. 신생물은 세포증식에 의해 형성되는 것으로 알려졌다으나 세포고사의 개념이 도입된 이후 세포증식 이외에도 세포고사의 억제에 의해서도 형성됨이 알려지게 되었다. 세포고사를 억제하는 bcl-2, bcl-x와 세포고사를 촉진하는 p53, Fas/Apo-1, Caspases, bax 등 세포고사와 관련된 여러 유전자가 밝혀졌다<sup>3)</sup>.

세포주기를 조절하는 유전자로는 cyclin A, cyclin E, p21, p27, p53, Ki-67, Rb 등이 있다<sup>4)</sup>. p21은 DNA 손상 이후 세포주기의 조절에 중요한 역할을 하고 여러 암종에서 그 변이가 관찰되며 DNA가 손상되었을 때 활성화되는 p53에 의해 영향을 받는 것으로 알려졌다<sup>5,6)</sup>. p27은 CDK(cyclin-dependent kinase)의 억제 유전자로 작용하고<sup>7)</sup>, p53은 DNA 손상을 받은 세포에서 DNA 복구를 위해 세포 주기 중 S-주기로의 진입을 억제하여 G1-주기에서 세포성장의 종단을 일으키는 것으로 알려져 있고 또한, 세포고사에도 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>8-13)</sup>. Ki-67은 세포의 증식에 관여하는 것으로 휴지기인 G<sub>0</sub> 시기를 제외한 G<sub>1</sub>

기, S 기, G<sub>2</sub> 기 및 M 기 등 주로 세포주기의 활성화기에 출현하므로 Ki-67 발현이 많은 종양은 빠른 증식을 보이며 생물학적 형태상 악성도가 높은 것으로 알려져 있다<sup>14-19)</sup>. cyclin E는 정상세포 증식과 발현에 관여하는 것으로 과다할 경우 세포주기 중 G<sub>1</sub> 주기가 짧아져 S 주기로의 진행을 가속화 시킨다<sup>20)</sup>.

이에 저자는 상피성 난소종양에서 세포주기 조절에 관여하는 인자의 이상 발현이 종양의 성장과 진행에 있어 중요한 역할을 하리라는 가설 하에 장액성낭샘종, 경계성 장액성종양, 장액성낭샘암종, 점액낭샘종, 경계성 점액종양, 점액낭샘암종을 대상으로 p21, p27, p53, Ki-67, cyclin E 에 대한 면역조직화학 염색을 시행하고 발현 양상을 조직학적 유형, 조직학적 분화도(양성, 경계성, 악성)에 따라 비교하여 종양의 성장과 진행에 있어 상기의 인자들의 역할을 알아보고자 하였다.

## 재료와 방법

2000년 1월부터 2008년 12월까지 조선대학교병원 병리과에서 진단된 양성, 경계영역성 및 악성 상피난소종양 중 표본이 적절한 93예를 대상으로 하였다.

환자의 병리진단지를 참조하여 모든 유리슬라이드 표본을 재검토 하였다.

조직학적 유형에 따라 분류하면 장액낭샘종 19예, 경계성 장액종양 13예, 장액낭샘암종 14예, 점액안샘종 22예, 경계성 점액종양 13예, 점액낭샘암종 12예였다.

## 연구 방법

### 면역조직화학염색

선택된 파라핀 포매조직을 4 $\mu$ m 두께로 박절하여 snowcoat x-tra slide (Surgipath, Richmond, IL, USA)에 부착하여 탈파라핀과 함유과정을 거친후 절편은 조직 내에 있는 과산화효소를 제거하기 위해 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에서 10분간 반응시킨 후 수세했다.

극초단파를 이용하여 끓는 phosphate buffered saline(PBS)에 30분간 처리 후 4 $^{\circ}$ C의 PBS에 다시 5분간 처리했다. 내인성의 활동을 억제하기 위해 3%의 과산화수소를 투여한 후 다시 PBS에 약 10분간 수세 후 희석된 정상 염소혈청을 도포하여 비특이적 결합을 억제하였다.

면역조직화학염색은 과산화효소가 결합된 streptoavidin-biotin-complex(ABC) 방법을 이용하여 시행하였다. 일차 항체는 항p21항체(Pharmingen, Sandiego, CA, U.S.A)를 1:100으로 희석하여 사용하였고, 항27다크론항체(Santacruz Biotechnology, Santacruz, CA, U.S.A)를 1:200으로 희석한 후 사용하였으며, 항p53(DAKO Chemate, Glostrup, Denmark)를 1:100으로 희석한 후 사용하였고, 항Ki-67(MMI Novocastra, Newcastle, UK)를 1:100 희석하여 사용하였으며,

cyclin E (NeoMarkers, Fremont, CA, U.S.A)는 1:100으로 희석한 후 사용하였다.

2차 항체인 Biotinylated Link antibody (LSAB kit DAKO, U.S.A)와 20 분 간 반응 시킨 후 PBS로 세척한 뒤에 streptavidin (Zymed, U.S.A)과 peroxidase 결합된 용액에 30분간 반응시켰다. 이 후 AEC (3-amino-9-ethyl-carbazole) 발색한 다음 Mayer 헤마톡실린으로 대조 염색 후 흐르는 물에 세척하여 실온에 건조한 후 봉입하였다.

### 면역조직화학염색의 판정

p21, p27, p53, Ki-67 그리고 cyclin E 단백질염색은 세포 내 핵이 염색되는 경우 양성반응으로 하였다. 염색정도는 중앙 조직 내에서 양성반응을 보이는 중앙세포가 차지하는 백분율을 측정하여 1% 미만은 음성(0), 1~25% 는 1+, 26~50% 는 2+, 51~100% 는 3+ 등급을 분류하였다.

### 통계처리

면역조직화학염색에서 장액성낭샘종, 경계성 장액성종양, 장액성낭샘암종, 점액낭샘종, 경계성 점액종양, 점액낭샘암종과 p21, p27, p53, Ki-67 그리고 cyclin E 단백질발현의 차이를 알고자 통계프로그램(SPSS system for window V10.0, SPSS Inc, Licensed to Korea University)을 사용하였다.

cyclin E와 p21, p27, p53 그리고 Ki-67 단백질의 발현 정도와 상관관계는  $X^2$ -test와 Fisher's exact test를 이용하여 검정하였으며,  $p < 0.05$  일 때 유의성을 부여하였다.

## 결 과

### 1. p21 단백질의 발현

장액낭샘종 19예 중 3예(15.8%)(1+: 3예), 경계성 장액종양 13예 중 8예(61.5%)(1+: 4예, 2+: 3예, 3+: 1예) 그리고 장액낭샘암종 14예 중 8예(57.1%)(1+: 4예, 2+: 3예, 3+: 1예)에서 p21 단백질 발현을 보였다.

양성보다 경계성 및 악성종양에서 발현율이 증가하였으나 경계성이 악성보다 발현율이 높았다. 장액낭샘종, 경계성 장액종양 그리고 장액낭샘암종과 p21 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 관련이 없었다(Fig. 1).(p=0.118)(Table 1.)

점액낭샘종 22예 중 7예(31.8%)(1+: 7예), 경계성 점액종양 13예 중 5예(38.5%)(1+: 2예, 2+: 3예) 그리고 점액낭샘암종 12예 중 2예(16.7%)(2+: 1예, 3+: 1예)에서 p21 단백질 발현을 보였다(Fig. 2). 양성과 경계성종양에서 발현율이 악성종양보다 높았다. 점액낭샘종, 경계성 점액종양 그리고 점액낭샘암종과 p21 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 관련이 없었다.(Table 2.)

### 2. p27 단백질의 발현

장액낭샘종 19예 중 7예(36.7%) (1+: 6, 2+: 0, 3+: 1), 경계성 장액종양 13예 중 5예(39.2%)(1+: 3, 2+: 1, 3+: 1), 그리고 장액낭샘암종 14예 중 5예(35.8%)(1+: 2, 2+: 2, 3+: 1)에서 p27 단백질 발현을 보였다.

양성, 경계성 그리고 악성종양에서 p27 단백질 발현율이 유의한 차이가 없었으나 악성종양에서 약간 낮았다. 점액낭샘종, 경계성 점액종양 그리고 점액낭샘암종과 p27 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 관련이 없었다(Fig. 3).(p=0.722)(Table 3.)

점액낭샘종 22예 중 5예(22.7%)(1+: 5, 2+: 0), 경계성 점액종양 13예 중 3예(23.1%)(1+: 2, 2+: 1) 그리고 점액낭샘암종 12예 중 3예(25.0%)(1+: 0, 2+: 3)에서 p27 단백질 발현을 보였다. 양성, 경계성 그리고 악성종양에서 p27 단백질 발현율에 유의한 차이가 없었으나 악성종양에서 약간 높았다(Fig. 4). 점액낭샘종, 경계성 점액종양 그리고 점액낭샘암종과 p27 단백질 발현 정도와는 통계학

적으로 유의한 관련이 없었다.( $p=0.077$ )(Table 4.)

### 3. p53 단백질 발현

장액낭샘종 19예 중 11예(57.9%)(1+: 3, 2+: 6, 3+: 2), 경계성 장액종양 13예 중 6예(46.2%)(1+: 1, 2+: 2, 3+: 3) 그리고 장액낭샘암종 14예 중 12예(85.7%)(2+: 2, 3+: 10)에서 p53 단백질 발현을 보였다(Fig. 5). 경계성과 양성종양보다는 악성종양에서 높은 발현을 보였다. 장액낭샘종, 경계성 장액종양 그리고 장액낭샘암종과 p53 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 관련이 있었다.( $p=0.01$ )(Table 5.)

점액낭샘종 22예 중 8예(36.4%)(1+: 4, 2+: 4), 경계성 점액종양 13예 중 3예(23.1%)(1+: 1, 2+: 2) 그리고 점액낭샘암종 12예 중 9예(75.0%)(1+: 1, 2+: 3, 3+: 5)에서 p53 단백질 발현을 보였다(Fig. 6). 경계성과 양성종양 보다 악성종양에서 높은 발현을 보였다. 점액낭샘종, 경계성 점액종양 그리고 점액낭샘암종과 p53 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 관련이 있었다.( $p=0.004$ )(Table 6.)

### 4. Ki-67 단백질 발현

장액낭샘종 19예 중 6예(31.6%)(1+: 3, 2+: 2, 3+: 1), 경계성 장액종양 13예 중 7예(53.8%)(1+: 4, 2+: 3) 그리고 장액낭샘암종 14예 중 10예(71.4%)(2+: 2, 3+: 8)에서 Ki-67 단백질 발현을 보였다(Fig. 7). 양성 보다 경계성종양에서, 그리고, 그 보다는 악성종양에서 발현율이 높았다. 장액낭샘종, 경계성 장액종양 그리고 장액낭샘암종과 Ki-67 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 관련이 있었다.( $p=0.001$ )(Table 7.)

점액낭샘종 22예 중 6예(27.3%)(1+: 4, 2+: 2), 경계성 점액종양 13예 중 8예(61.5%)(1+: 1, 2+: 5, 3+: 1) 그리고 점액낭샘암종 12예 중 9예(75.0%)(1+: 1, 2+: 2, 3+: 6)에서 Ki-67 단백질 발현을 보였다(Fig. 8). 양성 보다 경계성종양에서 그리고, 그 보다는 악성종양에서 높은 발현을 보였다. 점액낭샘종, 경계성 점액종양 그리고 점액낭샘암종과 Ki-67 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 관련이 있었다.( $p=0.001$ )(Table 8.)

## 5. cyclin E 단백질 발현

장액낭샘종 19예 중 4예(21.1%)(2+: 3, 3+: 1), 경계성 장액종양 13예 중 7예(53.8%)(1+: 2, 2+: 5) 그리고 장액낭샘암종 14예 중 9예(64.3%)(1+: 1, 2+: 3, 3+: 5)에서 cyclin E 단백질 발현을 보여 양성종양 보다 경계성 및 악성종양에서 발현율이 증가하였다(Fig. 9). 장액낭샘종, 경계성 장액종양 그리고 장액낭샘암종과 cyclin E 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 발현율 증가가 보였다.( $p=0.01$ )

점액낭샘종 22예 중 1예(4.5%)(2+: 1), 경계성 점액종양 13예 중 6예(46.2%)(1+: 2, 2+: 3, 3+: 1) 그리고 점액낭샘암종 12예 중 6예(50%)(1+: 1, 2+: 1, 3+: 4)에서 cyclin E 단백질 발현을 보여 양성종양 보다 경계성 및 악성종양에서 발현율이 증가하였다(Fig. 10). 점액낭샘종, 경계성 점액종양 그리고 점액낭샘암종과 cyclin E 단백질 발현 정도와는 통계학적으로 유의한 발현율 증가가 보였다.( $p=0.009$ )

자궁내막모양암종과 투명세포 암종은 p53, Ki-67, Cyclin E에 발현을 보였으나 증례 중 예가 적어 통계학적으로 유의성이 없었다.

## 6. cyclin E, p21, p27, p53, Ki-67 및 p53 발현의 상관관계

상피성 난소종양의 조직유형별로 cyclin E와 p21 (상관계수( $r$ )=0.276,  $p=0.003$ ), cyclin E와 p53 ( $r=0.360$ ,  $p=0.000$ ), 그리고 cyclin E와 Ki-67 ( $r=0.679$ ,  $p=0.000$ )로 cyclin E 발현율이 증가됨에 따라 p21, p53, Ki-67의 발현율이 통계학적으로 유의하게 증가하는 양의 상관관계를 보였다. 또한 p53과 p21, p27, Ki-67, cyclin E와의 상관관계도 p53의 발현율이 증가됨에 따라 p21 ( $r=0.222$ ,  $p=0.01$ ), p27 ( $r=0.253$ ,  $p=0.00$ ), Ki-67 ( $r=0.351$ ,  $p=0.00$ ), cyclin E ( $r=0.360$ ,  $p=0.00$ )의 발현율이 통계학적으로 유의하게 증가하였다.

cyclin E와 p27은 상관관계가 없었다( $r=0.109$ ,  $p\text{-value}=0.145$ ).



## 고찰

난소종양은 여성 생식기계 종양의 약 30%를 차지하며, 특히 난소상피에서 발생하는 악성종양은 여성 생식기계 악성종양 가운데 발생빈도와 사망률이 가장 높다<sup>21)</sup>.

난소상피에서 발생하는 종양의 주요 조직학적 유형으로는 장액성, 점액성, 자궁내막모양 그리고 투명세포형이 있고 조직학적 소견과 더불어 국소침윤형, 전이능력에 따라 양성, 경계성, 악성으로 나뉜다. 경계성 상피종양은 전체 상피종양의 10~20% 정도를 차지하며, 대부분은 양성과 같은 진행을 보인다. 난소에 한정된 경계성 상피종양의 경우 5년 생존율이 95% 이상인 것으로 알려져 있지만 15~30%에서 침윤성 암으로 진행하고 나쁜 예후를 보일 수 있다<sup>21)</sup>.

포유류의 세포주기는 cyclin/cyclin-dependent kinase(CDKs) 복합체와 cyclin dependent kinase inhibitors(CDKIs)의 연합작용에 의해 조절된다. 자극을 받은 세포는 세포주기로 들어가고 세포주기의 각 단계에 특이한 cyclin이 합성된다. 이는 불활성화 상태의 CDK와 결합하여 cdk를 활성화 시킴으로써 세포주기를 진행시킨다<sup>22-23)</sup>. 세포주기 중 가장 중요한 단계가 G<sub>1</sub> 기에서 S 기로 진행되는 단계인데, G<sub>1</sub> 초기에는 cyclin D와 CDK 4/6의 결합이 관여한다. G<sub>1</sub> 후기에는 cyclin E가 발현되어 CDK2와 복합체를 형성하고 이는 Rb 단백을 인산화시킨다. 그리하여 Rb 단백질이 억제하고 있던 전사인자인 E2F를 활성화 시킴으로써 세포주기를 진행시킨다<sup>24)</sup>. 난소상피종양과 관련해서는 세포주기의 주요한 조절 단계인 G<sub>1</sub>/S 세포주기에 관여하는 다양한 인자들이 연구되고 있다.

CDKIs는 구조와 기능적인 면에서 크게 p21을 원형으로 하는 Cip/Kip 군과 p16을 원형으로 하는 INK4 군으로 나뉜다. Cip/Kip 군에는 p21, p27, p57이 포함되며, INK4 군에는 p15, p16, p18, p19가 포함된다. 또한 cdk는 두 종류의 cdk 억제제에 의해 억제되어 세포주기 진행을 멈추게 한다<sup>25)</sup>. 여러 종류의 cyclin 중 cyclin E는 cdk와 복합체를 형성하여 세포주기 중 가장 중요한 G<sub>1</sub> 기에서 S 기로 진행하는데 관여하고 이러한 cyclin E 경로단백 (cyclin E, Cdk2, p21, p27, p57)의 비정상적인 발현이 종양 발생에 관여한다<sup>26-28)</sup>.

P21, p27의 소실은 암세포의 세포 분열 억제 능력의 소실을 의미하며, 암의

급속한 성장과 연관이 있다<sup>29)</sup>.

P21 단백질은 p53 결합 부위를 통해 전사가 유도 될 수 있고 p53에 의한 세포 주기 정지 및 세포 자연사 과정을 매개하고 낮은 농도에서는 cyclin-cdks 복합체 결합을 촉진 시키며, 직접적으로 PCNA에 의한 DNA 합성을 억제하여 종양억제 단백질로서의 역할을 한다<sup>30,31)</sup>.

P21 단백질은 세포주기의 역조절 인자로 세포 노화와 연관이 있어서 난소암 상피세포의 정상 점막조직의 표면 상피 세포에서 관찰되며 심부의 증식하는 난포 세포나 기저막에서는 관찰되지 않았다.

P21 단백질 과발현의 생물학적인 의의에 대하여 여러 보고들이 있는바 난소의 종양들에서는 p21 단백질 과발현이 암종의 진행과 연관성이 있다<sup>32,33)</sup>.

Yasui 등<sup>32)</sup>은 양성종양에서 p21 발현은 55%가 양성, 악성 종양에서는 66%가 양성을 보였다고 하였으며, Zirbes 등<sup>34)</sup>은 양성 종양에서 67%가 양성, 악성 종양에서 발현율이 감소하였다고 하였다.

본 연구에서는 양성인 장액낭샘종(15.8%) 보다 경계성 장액종양(61.5%) 및 악성인 장액낭샘종(57.1%)에서 발현율이 증가하였으나 경계성이 악성보다 발현율이 높았다.

이는 Yasui<sup>32)</sup>등 및 Zirbes<sup>34)</sup> 등의 연구 결과와 비슷하였으며 양성인 점액낭종(31.8%)과 경계성 점액종양(38.5%)에서 발현율이 악성 종양보다 높았다.

이러한 결과는 p21의 소실은 암세포의 분열 억제 능력의 소실을 의미하며, 암의 급속한 성장과 연관이 있다는 주장을 뒷받침 한다 하겠으며 p21 단백질이 상피성 난소암의 발생에 연관되는 것으로 추정된다.

P27은 198개의 아미노산으로 구성된 단백질로, 유전자는 12번 염색체의 단완(12p13)에 위치하며<sup>35)</sup>, 인체 종양에서 ink4군의 CDK1s 와는 달리 유전자상의 돌연변이나 소실은 거의 없다.

p27은 cyclin E/CDKs, cyclin D/CDK4와 cyclin A/CDK2 복합체에 결합되어 Kinase 활성화를 억제함으로써 세포주기 중 G<sub>1</sub>기에서 S기로 진행을 차단해서 세포를 G<sub>1</sub>기에 멈추게 한다.

따라서 P27<sup>Kip</sup>의 소실은 암세포의 세포분열 억제 능력의 소실을 초래해서 급속한 성장을 유발 시킨다고 한다. 또한 종양이나 정상조직에서 성장이 중지된

세포에서 발현이 되는 것으로 알려져 있다<sup>7)</sup>.

P27의 발현은 양성 장액성낭샘종과 경계성 장액성종양에서 높았으나, 장액성 낭샘암종으로 진행된 경우에는 발현율이 저하되었다<sup>36,37)</sup>.

본 연구에서는 양성인 장액낭샘종(36.7%), 경계성인 장액낭샘종(39.2%) 그리고 암종인 장액낭샘암종(35.8%)에서 p27 단백질 발현율에 유의한 차이가 없었으나 경계성과 악성종양에서 약간 낮았다. 양성인 점액낭샘종(22.7%), 경계성(23.1%) 그리고 악성종양(25.0%)에서 p27 단백질 발현율에 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 p27 단백질이 상피성 난소종양의 발생 및 성장에 연관되는 것으로 추정된다.

P53 유전자에 의하여 발현되는 p53 단백질은 종양억제 유전자의 산물로 발암 작용에서의 역할이 다양하며 p53의 변이는 암 형성 과정 후기에 나타나는 현상으로 알려졌다.

최근에는 p53 유전자의 변이나 결손이 상피성 난소암 이외에 대장<sup>38)</sup>, 유방<sup>39)</sup>, 방광<sup>40)</sup>, 폐<sup>41)</sup>에서 기원한 악성종양에서도 밝혀졌고, p53 유전자 변이 및 결손은 어느 특정 암에서만 일어나는 것이 아니라 인체의 거의 모든 암종에서 나타나는 가장 흔한 유전자 변이의 한 형태로 인정되고 있다. 야생형 p53 단백질이 종양세포의 성장을 억제하는 기전은 세포주기 중 G<sub>1</sub> 후반기에 작용하여 세포의 분열을 억제하는 세포분열 과정에서의 음성 조절인자로 알려져 있다<sup>42)</sup>. 상피성 난소암에서의 p53 단백질 발현율에 대하여는 31%에서 79%까지 보고자마다 다양한 연구 결과를 보고하였다. 또한 난소에서는 p53 면역 염색이 양성 및 경계성 종양에서는 거의 발현되지 않는데 비해 악성종양에서는 대부분 발현 증가를 보인다<sup>43)</sup>.

본 연구에서 경계성 장액종양(46.2%)과 양성인 장액낭샘종(57.9%)보다 악성종양인 장액낭샘암종(85.7%)에서 p53의 높은 발현율을 보였다. 또한 경계성인 경계성 점액종양(23.1%)과 양성 점액낭샘종(36.4%)보다 그리고 악성 점액낭샘암종(75.0%)이 p53의 높은 발현율을 보였다. 낮은 발현율을 보인 양성 및 경계성 종양보다 악성종양에서 발현이 현저히 증가하여 p53 단백질이 상피성 난소종양의 발생 및 악성도와 연관이 되는 것으로 추정된다.

Ki-67이라는 핵단백은 세포증식과 연관되어 있는데 이 물질은 G<sub>1</sub> 단계에서 세

포분열 단계에 이르는 동안 축적되어 세포분열 동안 최고치에 도달하고 세포분열 직후 최소치로 감소하게 된다. 이 핵단백 항원은 증식하는 세포, 즉  $G_1$ , S,  $G_2$ -단계와 세포 분열기에는 핵이 존재하나  $G_0$ -단계의 휴식세포나 조용한 세포의 핵에는 존재하지 않는 것으로 세포주기 분석을 통해 나타났다. Ki-67 발현이 많은 종양은 빠른 증식을 보이며 생물학적 형태상 악성도가 높은 것으로 알려져 있다. 난소종양에서 양성, 경계성, 악성으로 갈수록 의미있게 발현이 증가하였고 cyclin E, p53 발현 증가와 상관관계가 뚜렷하였다<sup>44)</sup>.

본 연구에서 양성인 장액낭샘종(31.6%)보다 경계성 장액종양(53.8%)에서 그리고 특히 악성종양인 장액낭샘암종(71.4%)에서 Ki-67에 대한 발현율이 높았다. 점액낭샘종(27.3%)보다 경계성 점액종양(61.5%)에서 그리고 점액낭샘암종(75.0%)에서 높은 발현율을 보였다. 난소종양에서 양성, 경계성, 악성으로 갈수록 의미있게 발현이 증가하여 종양의 성장과 생물학적 형태상 악성도와 관련이 깊다고 생각된다.

$G_1/S$  세포 주기의 후기에 발현되는 cyclin E는 CDK2와 복합체를 형성하여 세포 주기 진행을 돕는다. cyclin E는 Rb인산화로 유리된 E2F1 전사인자에 의해 전사가 유도되기는 하지만, 또한 cyclin E/CDK2 복합체가 Rb를 인산화하여 E2F1을 활성화 시키기도 한다.

cyclin E는 인체의 다른 여러장기에서 종양발생 과정에 기여하는 것으로 알려져 있고<sup>45)</sup>, 난소암의 1/2-2/3 이상에서 단백 과발현이 있으면서 양성에서 경계성, 그리고 악성 종양으로 진행할수록 점차 발현이 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>26-29)</sup>.

본 연구에서 양성인 장액낭샘종(21.1%)보다 경계성(53.8%) 그리고 악성인 장액낭샘암종(64.3%)에서 cyclin E 단백질의 발현율이 현저히 증가하였으며, 점액낭샘종(4.5%)보다 경계성 점액종양(46.2%)에서 그리고 점액낭샘암종(50.0%)에서 높은 발현을 보였다. 양성에서 경계성 그리고 악성종양으로 진행할수록 점차 발현이 증가하여 난소상피종양 발생과정에 관련이 깊은 것으로 추정되며 생물학적 형태상 악성도가 높을 것으로 생각된다.

P53과 다른 세포 주기 조절인자의 상관 관계에 대한 연구는 대개 p53과 관련된 CDK1 인 p21과 p27에 대하여 이루어졌다.

이들 연구에 따르면 p53과 다른 세포 주기 조절인자들은 역상관 관계를 보인다고 하며 일부 연구에서는 난소암에서 p53 이상과 함께 cyclin E 과발현이 나타난다고 하였다<sup>46)</sup>.

본 연구에서는 cyclin E 발현율이 증가됨에 따라 p21, p53, Ki-67의 발현율이 통계학적으로 유의하게 증가하는 양의 상관관계를 보였으며, p53의 발현율이 증가됨에 따라 p21, p27, Ki-67, cyclin E의 발현율이 통계학적으로 유의하게 증가하였다. 이러한 결과는 p21, p27, p53, Ki-67, cyclin E 발현이 난소종양 발생에 중요한 요소임을 지지하고 있으며 특히 p53, Ki-67, cyclin E는 난소상피의 악성종양 발생과정에서 세포증식을 유도하는 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다

## 결 론

상피성 난소종양에서 세포주기 조절에 관여하는 인자의 이상 발현이 종양의 성장과 진행에 있어 중요한 역할을 하리라는 가설 하에 장액성낭샘종 19예, 경계성 장액성종양 13예, 장액성낭샘암종 14예, 점액낭샘종 22예, 경계성 점액종양 13예, 점액낭샘암종 12예, 자궁내막모양암종 1예, 투명세포암종을 대상으로 p21, p27, p53, Ki-67, cyclin E에 대한 조직학적 유형, 조직학적 분화도(양성, 경계성, 악성)에 따라 비교하여 종양의 성장과 진행에 있어 상기 인자들의 역할과 예후인자로서 가치를 알아보고자 면역조직화학염색을 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. p21 단백질의 발현은 양성인 장액낭샘종(15.8%)보다 경계성 장액종양(61.5%) 및 악성인 장액낭샘암종(57.1%)에서 발현율이 증가하였으나 경계성이 악성보다 발현율이 높았다. 양성인 점액낭샘종(31.8%)과 경계영역성 점액낭샘종(38.5%)에서 발현율이 악성종양보다 높았다.
2. p27 단백질의 발현은 장액낭샘종(36.7%), 경계성 장액종양(39.2%), 암종인 장액낭샘암종(35.8%), 점액낭샘종(32.7%), 경계성 점액종양(23.1%) 그리고 점액낭샘암종(25.0%)에서 발현이 낮았으나 통계학적인 유의성은 없었다.
3. p53 단백질의 발현은 장액낭샘종(57.9%)과 경계성 장액종양(46.2%)보다 악성종양인 장액낭샘암종(85.7%)에서 높은 발현율을 보였다. 경계성 점액종양(23.1%)과 점액낭샘종(36.4%)보다는 악성인 점액낭샘암종(75.0%)에서 의미있게 높은 발현율을 보였다.
4. Ki-67 단백질의 발현은 장액낭샘종(31.6%)보다 경계성 장액종양(53.8%)에서 그리고 특히 장액낭샘암종(71.4%)에서 발현율이 높았다. 점액낭샘종(27.3%)보다 경계성 점액종양(61.5%)에서 그리고 점액낭샘암종(75.0%)에서 높은 발현율을 보였다. 난소상피종양에서 양성, 경계성, 악성으로 갈수록 의미있게 발현이 증가하였다.
5. cyclin E 발현은 장액낭샘종(21.1%)보다 경계성 장액종양(53.8%) 그리고 장액낭샘암종(64.3%)에서 발현율이 증가하였으며, 점액낭샘종(4.5%)보다 경계성 점액종양(46.2%)에서 그리고 점액낭샘암종(50.0%)에서 높은 발현을 보였다. 양

성에서 경계성 그리고 악성종양으로 진행할수록 발현이 의미있게 증가하였다.

6. cyclin E 와 p21, p53 그리고 Ki-67은 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였으며 p53과 p21, p27, Ki-67, cyclin E 와의 상관관계도 p53의 발현율이 증가됨에 따라 p21, p27, Ki-67, cyclin E의 발현율이 통계학적으로 유의하게 증가하였다.

이상으로 난소상피종양(양성, 경계성, 악성)에서 세포주기조절인자(p21, p27, p53, Ki-67 그리고 cyclin E)의 이상발현이 관찰되었고 특히 p53, Ki-67 및 cyclin E는 생물학적 형태상 악성도와 관련이 깊어 난소상피암종의 형성과 진행에 있어 여러 단계에 관여하였으리라 생각된다.

## 참고문헌

1. Bingham C, Roberts D, Hamilton TC. The role of molecular biology in understanding ovarian cancer initiation and progression. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:7-11.
2. Pulse LE, Powell DE, Depriest PD. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:53-7.
3. Cohen JJ. Apoptosis. *Immunology Today* 1993;14:126-30.
4. Balasubramanian S, Ahmad N, Jeedigunta S, Mukhtar H. Alterations in cell cycle regulation in mouse skin tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;243(3):744-48.
5. Chen N, Basik M, Kahlenbergg MS, Rodriguez MA, Petrelli NJ. The Onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15121-6.
6. Bunz F, Dutriaux A, Lengauer C, Waldman T, Zhou S, Brown JP. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA dlamage. *Science* 1998;282:1497-501
7. Nakayama K, Ishida N, Shirane M. Mice lacking p27 display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell* 1996;85:707-20.
8. Saito T, Nakajima T, moji K. Immunohistochemical analysis of cell cycle-associated proteins p16, pRb, p53, p27 and Ki-67 in oral cancer and precancer with specid reference to verrucous carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1999;28(5):226-232.
9. Wrone-Smith T, Bergstrom J, Quevedo ME, Reddy V, Gutierrez-steil C, Nickoloff BJ. Differential expression of cell survival and cell cycle regulatory proteins in cutaneous squamoproliferative lesions. *J*



- Dermatol Sci 1999;28(5):226-32.
10. Inohara S, Kitagawa K, Kitano Y. CoexpReSSion of p21Waf1/Cip1 and p53 in sun-exposed normal epidermis but not in neoplastic epidermis. Br J Dermatol 1996;135:717-20.
  11. Warnakulasuriya KA, Tavassoli M, Johnson NW. Relationship of p53 overexpression to other cell cycle regulatory proteins in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 1998;27(8):376-81.
  12. Bit T, Ueda M, Ahmed NU, Nagano T, Ichihashi M. Cyclin D and retinoblastoma gene product expression in actinic karatosis and cutaneous squamous cell carcinoma in relation to p53 expression. J Cutan Pathol 1995;22(5):427-34.
  13. Taguchi M, Tsuchida T, Ikeda S, Sekiya T. Alterations of p53 gene and Ha-ras gene are independent events in solar keratosis and squamous cell carcinoma. Pathol Int 1998;48(9):689-94
  14. LU S, Tiekso J, Hietanen S, Syrjncn K, Havu VK, Syjanen S. Expression of cell-cycle proteins p53, p21 (WAF1), PCNA and Ki-67 in benign, premalignant and malignant skin lesions with implicated HPV involvement. Acta Dermatol Venereol 1999;79:268-73.
  15. 이봉길, 이원우, 이선경. 기저세포암에서 bcl-2와 MIB-1 단백 발현 양상. 대한피부과학회지 1998;36(1):71-7.
  16. Matsuta M, Kimuta S, Kosegawa G., Kon S, Matsuta M. Immunohistochemical detection of Ki-67 in epithelial skin tumors in formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections using a new monoclonal antibody (MIB-1). J Dermatol 1996;2:147-52.
  17. Baum HP, Meurer I Unteregger G. Ki-67 antigen expression and growth pattern of basal cell carcinomas. Arch Dermatol Res 1993;285:291-95
  18. Furukawa F, Imamura S, Fujjta M, Kinoshita K, Yoshitake K, Brown WR, Norris DA. Immunohistochemical localization of proliferating cell

- nuclear antigen cyclin in human skin. Arch Dermatol Res 1992;284:86-91.
19. Barrett TL, Smith KJ, Hodge JJ, Butler R, Hall FW, Skelton HG. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, and Ki-67 in different histologic variants of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1997;37:430-37.
  20. Bito T, Ueda M, Iro A, Ichihashi M. Less expression of cyclin E in cutaneous squamous cell carcinomas than in benign and premalignant keratinocytic lesions. J Cutan Pathol 1986;24:305-08.
  21. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. In: Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. 5th ed. New York: Springer-Verlag, 2002:791-810.
  22. Sherr CJ. Cancer cell cycles. Science 1996; 274: 1672-7.
  23. Morgan DO. Principles of CDK regulations. Nature 1995;374:131-4.
  24. Adams PD, Kaelin WG. Transcriptional control by E2F. Semin Cancer Biol 1995;6:99-108.
  25. Hirai H, Roussel MF, Kato J, Ashmun RA, Sherr CJ. Novel INK4 proteins, p19 and p18, are specific inhibitors of the cyclin D-dependent Kinases CDK4 and CDK6. Mol Cell Biol 1995;15:2672-81.
  26. Blegen H, Einhorn N, Sjoval K. Prognostic significance of cell cycle proteins and genomic instability in borderline, early and advanced stage ovarian carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2000;10:477-87.
  27. Sui L, Dong Y, Ohno M et al. Implication of malignancy and prognosis of p27<sup>KIP1</sup>, cyclin E and cdk2 expression in epithelial ovarian tumors. Gynecol Oncol 2001;83:56-63.
  28. Rsenberg E, Demopoulos RI, Zeleniuch-Jacquotte Aet et al. Expression of cell cycle regulators of p57<sup>KIP2</sup>, Cyclin D1, and cyclin E in epithelial ovarian tumors and survival. Hum Pathol 2001;32:808-13.
  29. Lloyd RV, Etkson LA, Jin I et al. p27<sup>KIP1</sup>: A multifunctional cyclin-

- dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *Am J Pathol* 1999;154:313-23.
30. Albrecht JH, Maier AH, Hu MY. Regulation of cyclin-dependent kinase inhibitor p21(WAF1/Cip1/Sdi1) gene expression in hepatic regeneration. *Hepatology* 1997;25:557-63.
31. Hui AM, Kannai Y, Sakamoto M, Tsuda H, Hirohashi S. Reduced p21(WAF1/cip1) expression and p53 mutation in hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 1997;25: 575-9.
32. Yasui W, Akama Y, Yokozaki H, Semba S, Kudo Y, Shimamoto F. Expression of P21(WAF1/CIP1) in colorectal adenomas and adenocarcinoma and its correlation with p53 protein expression. *Pathol Int* 1997;47:470-7.
33. Ferranofna G, Stoler A, Fagotti A, Fanfani F, Sacco R, De Pasqua A et al. p21WAF1/CIP1 protein expression in primary ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2000;17:1231-5.
34. Zirbe TK, Badus SE, Moeing SP, Nolden S, Kunze D, Shafizadeh ST. Prognostic impact of p21/wsf1/cip1 in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2000;89:14-8.
35. Castaneda MV, Lee MH, Latres E. p27<sup>kip1</sup> chromosomal mapping to 12p12-12p13.1 and absence of mutations in human tumors. *Cancer Res* 1995; 55:1211-4.
36. Masciullo V, Sgambato A, Pacilio. Frequent loss of expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in epithelial ovarian cancers. *Cancer Res* 1999;59:3790-4.
37. Sui L, Tokuda M, Ohno M, Mando T. The concurrent expression of p27<sup>kip1</sup> and cyclin D1 in epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1999;95:202-9.
38. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA cancer J Clin* 1999;49:33-64.

39. Thor AD, Moore DH IL, Edgerton SM, Kawasaki ES, Reihnsaus E, Lynch HT. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancer J Natl Cancer Inst 1992;84:845-55.
40. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Sheinfeld J, Fair WR. Nuclear overexpression of protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. J Natl Cancer Inst 1993;85: 53-9.
41. Quinlan DC, Davidson AG, Semmers CL, Warden, Doshi HM. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. Cancer Res 1992;52:4828-31.
42. Home GM, Anderson JJ, Tiniakos DG, McIntosh CG, Thomas MD, Angus B. p53 protein as a prognostic indicator in breast carcinoma: a comparison of four antibodies for immunohistochemistry. Br J Cancer 1996;73:29-35.
43. Kawasaki Y, Monden T, Morimoto H, Muroceni M, Miyoshi Y, Kobayashi T. Immunohistochemical study of p53 expression in microwave-fixed, paraffin-embedded sections of colorectal carcinoma and adenoma. Am J Clin Pathol 1992; 97: 244-9.
44. Henzen-Logmans SC, Fieret EJ, Berns EM, van der Burg ME, Klijn JG, Foekens JA. Ki-67 staining in benign, borderline, malignant primary and metastatic ovarian tumors: correlation with steroid receptors, epidermal-growth-factor receptor and cathepsin D. Int J Cancer 1994;57:468-72.
45. Jung JH, Park GS, Lee MA. Expressions of cyclin E-pathway proteins (cyclin E, cdk2, p21, p27, p57) and their prognostic significance in non-small cell lung carcinomas. Korean J Pathol 2006;40:24-31.
46. Jee Yeon Kim, Hwal Woong Kim. Alteration of G1/S cell cycle regulatory proteins in ovarian Epithelial Tumors. Korean J pathol 2006;40:274-81.

**Table 1.** Expression profiles of p21 in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma.

	P21(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
S. cystadenoma	16 (84.2)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (100.0)
B S T	5 (38.5)	4 (30.8)	3 (23.1)	1 (7.7)	13 (100.0)
S. cystadenoca'	6 (42.9)	4 (28.6)	3 (21.4)	1 (7.1)	14 (100.0)
Total	27 (58.7)	11 (23.9)	6 (13.0)	2 (4.3)	46 (100.0)

P=0.118 S :serous. BST :borderline serous tumor.

**Table 2.** Expression profiles of p21 in the mucinous cystadenoma, borderline mucinous tumor, mucinous cystadeno carcinoma.

	P21(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
M. cystadenoma	15 (68.2)	7 (31.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (100.0)
B M T	8 (61.5)	2 (15.4)	3 (23.1)	0 (0.0)	13 (100.0)
M. cystadenoca'	10 (83.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	12 (100.0)
Total	33 (70.2)	9 (19.1)	4 (8.5)	1 (2.1)	47 (100.0)

P=0.048 M :mucinous. BMT :borderline mucinous tumor.

**Table 3.** Expression profiles of p27 in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma.

	P27(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
S. cystadenoma	12 (63.2)	6 (31.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	19 (100.0)
B S T	8 (61.5)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.7)	13 (100.0)
S. cystadenoca'	9 (64.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (7.1)	14 (100.0)
Total	29 (63.0)	11 (23.9)	3 (6.5)	3 (6.5)	46 (100.0)

P=0.722 S :serous. BST :borderline serous tumor.

**Table 4.** Expression profiles of p27 in the mucinous cystadenoma, borderline mucinous tumor, mucinous cystadeno carcinoma.

	P27(%)			Total(%)
	0	1	2	
M. cystadenoma	17(77.3)	5 (22.7)	0 (0.0)	22(100.0)
B M T	10(76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	13(100.0)
M. cystadenocarci'	9 (75.0)	0 (0.0)	3(25.0)	12(100.0)
Total	36(76.6)	7 (14.9)	4 (8.5)	47(100.0)

P=0.077 M :mucinous. BMT :borderline mucinous tumor.

**Table 5.** Expression profiles of p53 in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma.

	P53(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
S. cystadenoma	8 (42.1)	3 (15.8)	6 (31.6)	2 (10.5)	19 (100.0)
B S T	7 (53.8)	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	13 (100.0)
S. cystadenoca'	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (14.3)	10 (71.4)	14 (100.0)
Total	17 (37.0)	4 (8.7)	10 (21.7)	15 (32.6)	46 (100.0)

P=0.011 S :serous. BST :borderline serous tumor.

**Table 6.** Expression profiles of p53 in the mucinous cystadenoma, borderline mucinous tumor, mucinous cystadenocarcinoma.

	P53(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
M. cystadenoma	14 (63.6)	4 (18.2)	4 (18.2)	0 (0.0)	22 (100.0)
B M T	10 (76.9)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	13 (100.0)
M. cystadenoca'	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	5 (41.7)	12 (100.0)
Total	27 (57.4)	6 (12.8)	9 (19.1)	5 (10.6)	47 (100.0)

P=0.004 M :mucinous. BMT :borderline mucinous tumor.

**Table 7.** Expression profiles of Ki-67 in the serous cystadenoma,

	Ki67(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
S. cystadenoma	13 (68.4)	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (5.3)	19 (100.0)
B S T	6 (46.2)	4 (30.8)	3 (23.1)	0 (0.0)	13 (100.0)
S. cystadenoca'	4 (28.6)	0 (0.0)	2 (14.3)	8 (57.1)	14 (100.0)
Total	23 (50.0)	7 (15.2)	7 (15.2)	9 (19.)	46 (100.0)

borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma .

P=0.001 S :serous. BST :borderline serous tumor.

**Table 8.** Expression profiles of Ki-67 in the mucinous cystadenoma,  
borderline mucinous tumor, mucinous cystadenocarcinoma.

	Ki67(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
M. cystadenoma	16 (72.7)	4 (18.2)	2 (9.1)	0 (0.0)	22 (100.0)
B M T	5 (38.5)	2 (15.4)	5 (38.5)	1 (7.7)	13 (100.0)
M. cystadenoca'	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	6 (50.0)	12 (100.0)
Total	24 (51.1)	7 (14.)	9 (19.1)	7 (14.9)	47 (100.0)

P=0.001 M :mucinous. BMT :borderline mucinous tumor.



**Table 9.** Expression profiles of cyclin E in the serous cystadenoma, borderline serous tumor, serous cystadenocarcinoma .

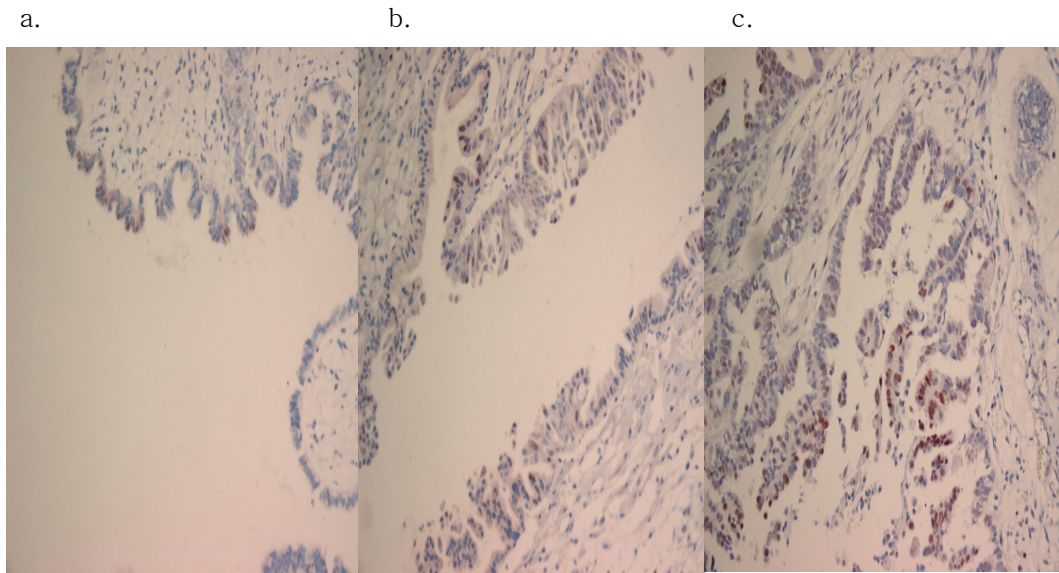
	Cyclin E(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
S. cystadenoma	15 (78.9)	0 (0.0)	3 (15.8)	1 (5.3)	19 (100.0)
B S T	6 (46.2)	2 (15.4)	5 (38.5)	0 (0.0)	13 (100.0)
S. cystadenoca'	5 (35.7)	1 (7.1)	3 (21.4)	5 (35.7)	14 (100.0)
Total	26 (56.5)	3 (6.5)	11 (23.9)	6 (13.0)	46 (100.0)

P=0.016 S :serous. BST :borderline serous tumor.

**Table 10.** Expression profiles of cyclin E in the mucinous cystadenoma, borderline mucinous tumor, mucinous ystadenocarcinoma.

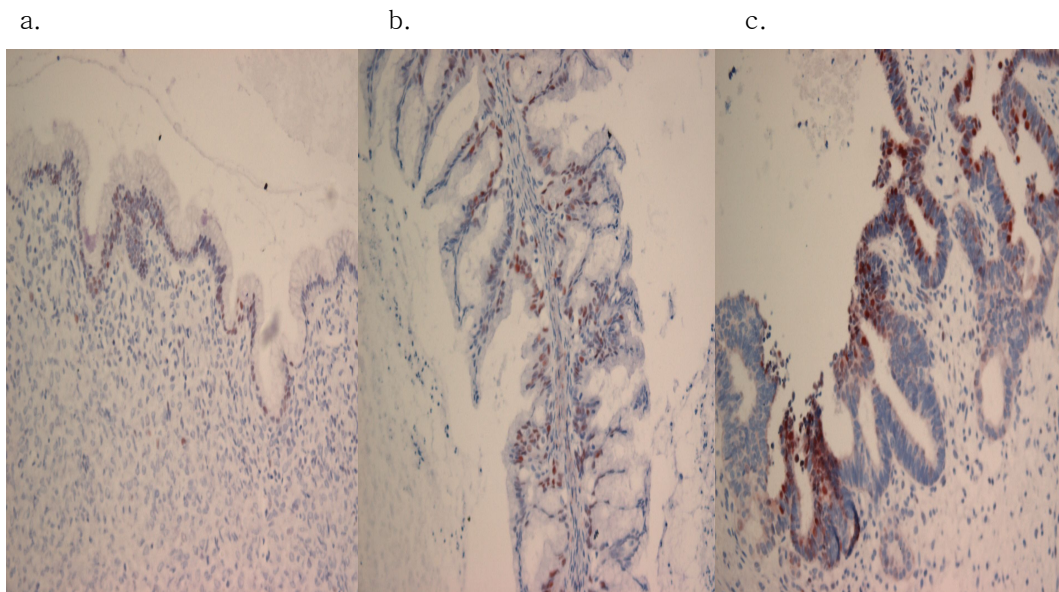
	Cyclin E(%)				Total(%)
	0	1	2	3	
M. cystadenoma	21 (95.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	22 (100.0)
B M T	7 (53.8)	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (7.7)	13 (100.0)
M. cystadenoca'	6 (50.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (33.3)	12 (100.0)
Total	34 (72.3)	3 (6.4)	5 (10.6)	5 (10.6)	47 (100.0)

P=0.009 M :mucinous. BMT :borderline mucinous tumor.



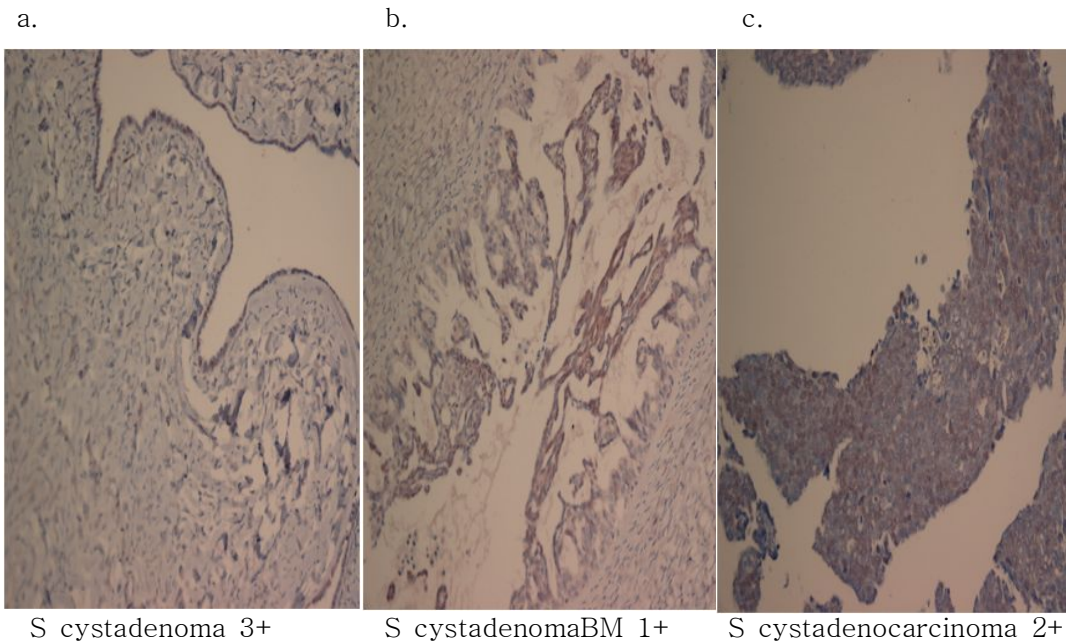
S cystadenoma 3+      S cystadenomaBM 1+      S cystadenocarcinoma 2+

Fig. 1 Immunohistochemical staining for p21 in serous cystadenoma(a), borderline serous tumor(b) and serous cystadenocarcinoma(c).

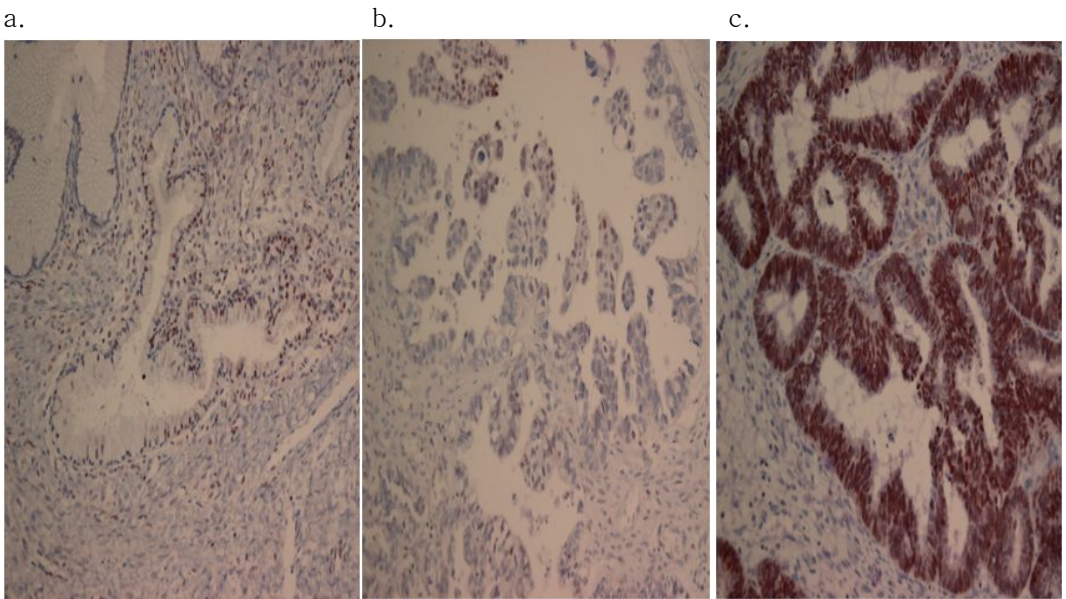


M cystadenoma 2+      M cystadenomaBM 1+      M cystadenocarcinoma 3+

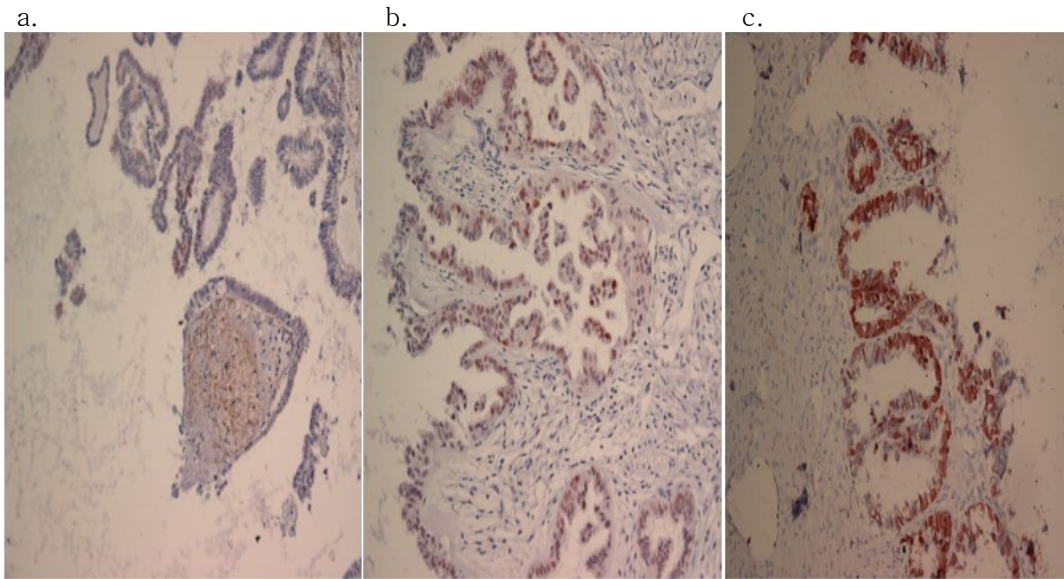
Fig. 2 Immunohistochemical staining for p21 in mucinous cystadenoma (a), borderline mucinous tumor(b) and mucinous cystadenocarcinoma(c).



S cystadenoma 3+      S cystadenomaBM 1+      S cystadenocarcinoma 2+  
Fig. 3 Immunohistochemical staining for p27 in serous cystadenoma (a), borderline serous tumor(b) and serous cystadenocarcinoma(c).



M cystadenoma 1+      M cystadenomaBM 2+      M cystadenocarcinoma 3+  
Fig. 4 Immunohistochemical staining for p27 in mucinous cystadenoma (a), borderline mucinous tumor(b) and mucinous cystadenocarcinoma(c).

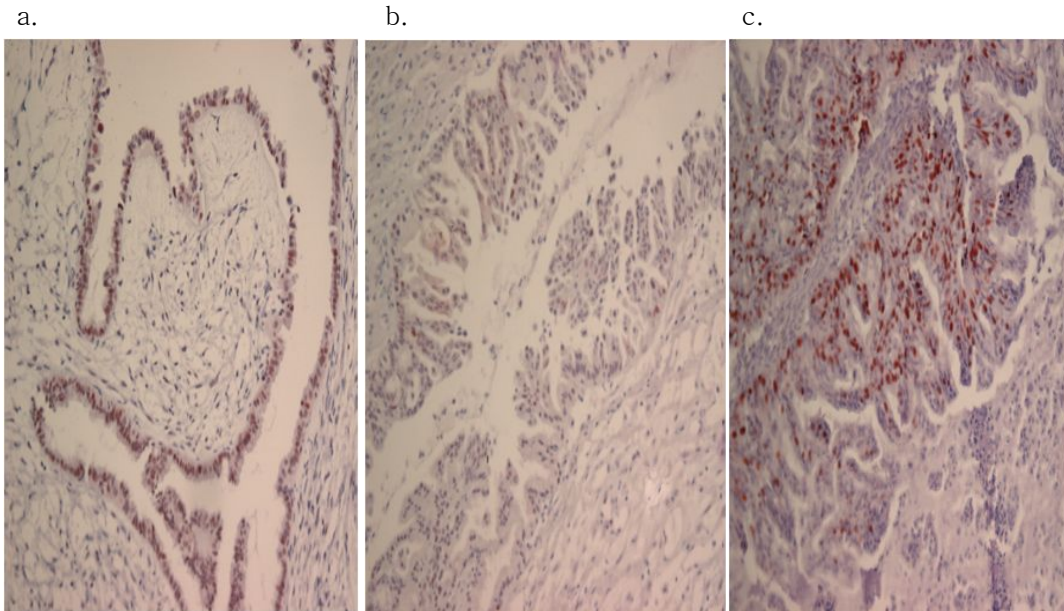


S cystadenoma 2+

S cystadenomaBM 3+

S cystadenocarcinoma 3+

Fig. 5 Immunohistochemical staining for p53 in serous cystadenoma(a),  
borderline serous tumor(b) and serous cystadenocarcinoma(c).

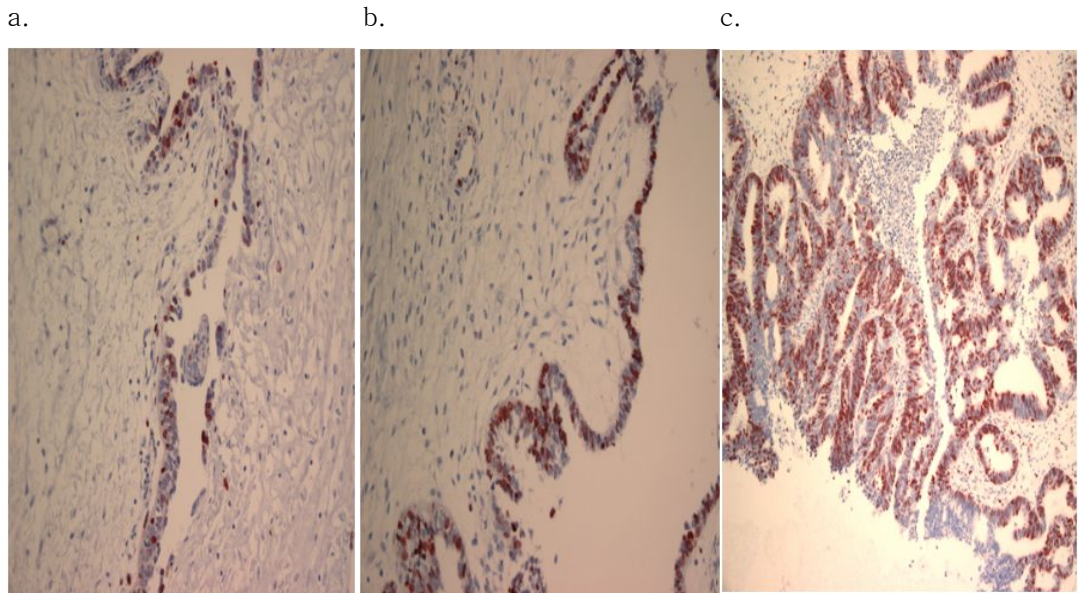


M cystadenoma 3+

M cystadenomaBM 2+

M cystadenocarcinoma 3+

Fig.6 Immunohistochemical staining for p53 in mucinous cystadenoma(a),  
borderline mucinous tumor(b) and mucinous cystadenocarcinoma(c).

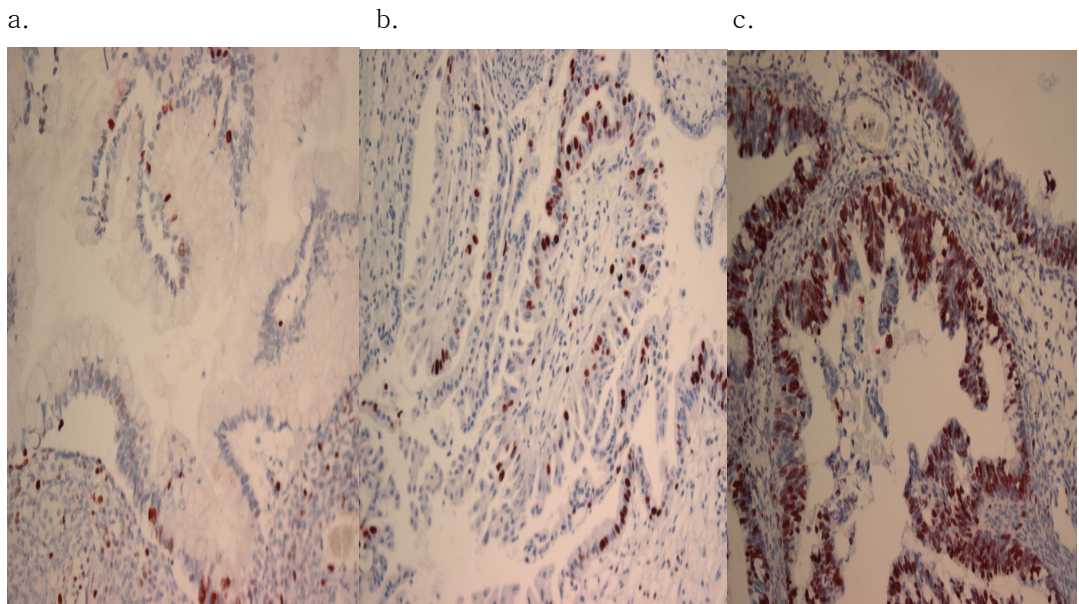


S cystadenoma 3+

S cystadenoma BM 3+

S cystadenocarcinoma 3+

Fig. 7 Immunohistochemical staining for Ki-67 in serous cystadenoma(a), borderline serous tumor(b) and serous cystadenocarcinoma(c).

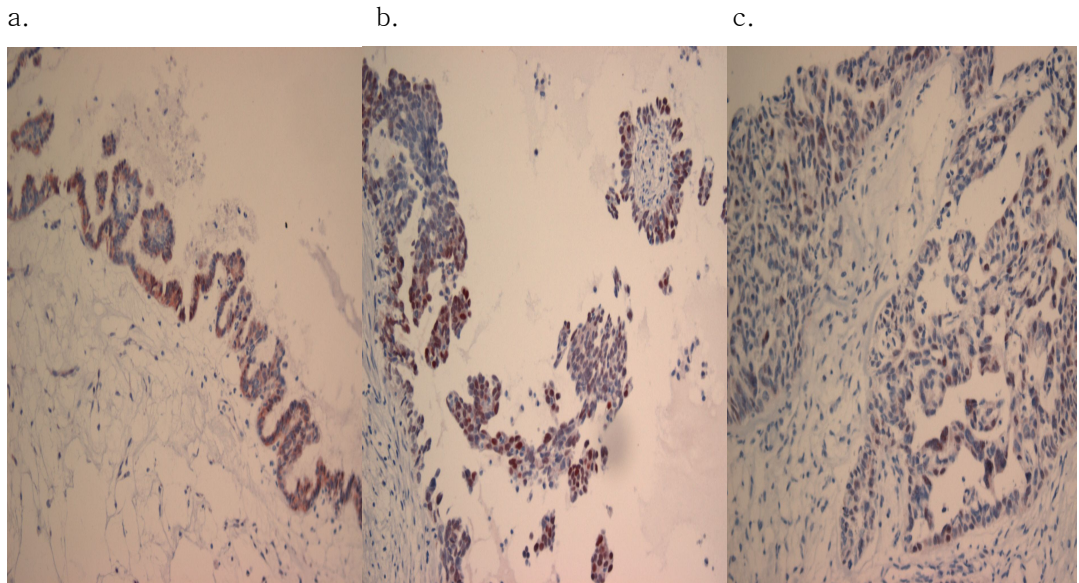


M cystadenoma 3+

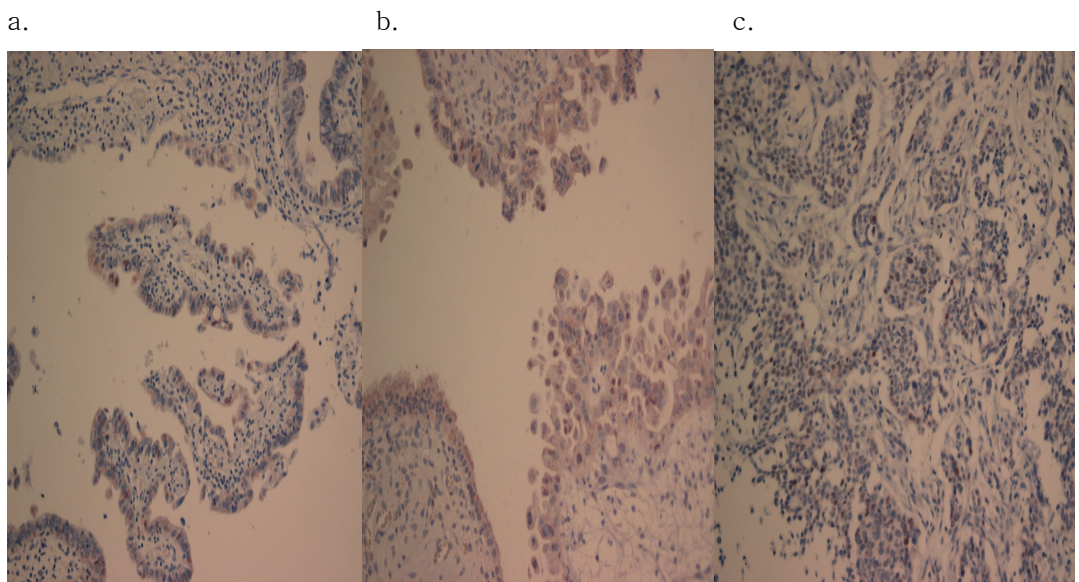
M cystadenomaBM 2+

M cystadenocacinoma 3+

Fig. 8 Immunohistochemical staining for Ki-67 in mucinous cystadenoma (a), borderline mucinous tumor(b) and mucinous cystadenocarcinoma(c).



S cystadenoma 3+      S cystadenomaBM 3+      S cystadenocarcinoma 2+  
Fig. 9 Immunohistochemical staining for Cyclin-E in serous cystadenoma (a), borderline serous tumor(b) and serous cystadenocarcinoma(c).



M cystadenom 2+      M cystadenomaBM + 2      M cystadenocarcinoma 2+  
Fig. 10 Immunohistochemical staining for Cyclin-E in mucinous cystadenoma(a), borderline mucinous tumor(b) and mucinous cystadenocarcinoma(c).