

각화극세포종과 편평상피세포암에서의 p53 단백질 표현

계명대학교 의과대학 피부과학교실, 병리학교실*

박익수 · 오광열 · 권건영* · 이규석 · 송준영

서 론

p53 유전자의 돌연변이는 인체에 발생하는 여러 악성종양에서 가장 흔히 관찰되는 유전자 이상으로 알려져 있다¹⁾. 이 유전자는 53 킬로달톤의 분자량을 가진 핵의 인단백질로서 인간의 염색체중 17번째 short arm(p)의 band 13에 위치해 있으며²⁾ 그 기능에 있어서 아직 확실히 밝혀져 있지는 않으나 세포분열의 주기에 있어 세포들이 S-phase 로의 진행을 방지함으로써 세포증식의 억제에 관여한다³⁻⁵⁾. 그러나 자외선, 화학 물질, 바이러스 등의 영향에 의해 p53 유전자는 유전자의 소실, 불활성화, 절단, 그리고 점돌연변이되는 구조적 이상이 일어나게 되는데 돌연변이된 p53 단백질은 고유의 세포증식 억제기능을 잃게 되고 오히려 암세포의 증식을 조래하게 한다^{6,7)}.

p53 유전자의 돌연변이에 관한 연구방법은 암세포 내에 돌연변이된 p53 유전자의 염기서열의 이상을 찾아내는 분자생물학적 방법과 돌연변이된 p53 유전자로부터 생성된 p53 단백질의 이상발현을 조사하는 면역조직화학적 방법이 있다. 이를 통해서 p53 단백질 발현이 암발생에 대한 원인, 암진화 및 예후와의 관계에 대한 연구가 진행되고 있다.

지금까지 결장암⁸⁾, 유방암^{9, 10)}, 폐암¹¹⁾, 백혈병^{12, 13)} 등에서 많은 연구가 행해져 왔으나 최근에는 피부암에 관해서도 많은 연구가 이루어지고 있으며¹⁴⁻²⁰⁾ 그 중에서도 피부암의 유발원인에 밀접한 관계가 있는 자외선과 p53 유전자의 돌연변이가 밀접한 관계가 있음이 밝혀졌다^{21, 22)}. 특히 피부에서 발생된 편평상피세포암의 암실질조직 세포내에서 dipyrimidine 위치인 CC에서 TT의 이중 염기가 존재하는 곳에서 p53 돌연변이가 나타남이 알려져 이는 자외선에 의해 DNA 손상이 일어난 전형적인 소견과 같아 자외선에 의해 돌연변이된 p53 유전자가 편평상피세포암의 발생기전에 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다^{21, 22)}.

거의 대부분 햇빛 노출부에서 발생하고 빠른 성장을 보여 조직학적으로 편평상피세포암과의 구별이 잘 되지 않는 각화극세포종에서 편평상피세포암과의 뚜렷한 감별점을 추구하는 것은 대단히 중요하다. 즉 암이 아닌 각화극세포종을 높은 전이능력을 가진 악성종양의 편평상피세포암으로 부터 바르게 진단해야하고 또한 임상적으로 바른 처치도 요구된다^{23, 24)}. 최근 토끼 각화극세포종에서 H-ras 암유전자의 검출로 각화극세포종의 발생과정에 관심이 높아졌다²⁵⁾.

저자들은 피부에 발생된 각화극세포종과 편평상피세포암의 파라핀 포매조직으로 p53 단백질에 대한 단클론성 항체를 이용하여 p53 단백질의 면역조직화학적 표현을 관찰하였으며 병변의 햇빛노출과 조직학적 분화도에 따른 p53 단백질의 표현도를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

계명대학교 동산의료원 피부과를 내원하여 임상 및 병리조직학적으로 진단된 피부에 발생한 각화극세포종 12예와 편평상피세포암 21예의 파라핀 포매조직을 대상으로 연구하였고 음성대조군으로 정상인의 배부 피부조직을, 양성대조군으로 유방암 조직을 이용하였다.

2. 연구방법

1) 재료 및 시약

연구대상으로 선정된 피부병변들을 생검하여 파라핀 포매한 표본을 4 μ m 두께로 잘라 슬라이드에 부착하고 일차항체로 파라핀 포매조직에 잘 반응하며 또한 wild p53과 mutant p53에 모두 인지되는 단클론성 항 p53 단백질인 DO7(Novocastra Laboratories, Newcastle upon Tyne, UK)을 phosphate buffered saline (PBS)에 1 : 500으로 희석하여 사용하였다.

2) 면역조직화학적 염색방법

탈파라핀과 함수과정을 거친 파라핀 포매조직 슬라이드를 각기 0.3% H₂O₂와 혼합한 메탄올(Merck, W. Germany)에 30분 담구어 내인성 과산화 수소에 대한 반응을 차단시키고 0.01M PBS에서 20분간 세척하였다. 정상 마혈청(normal horse serum, Vector ABC kit)으로 20분간 실온에서 방치시킨 후 마혈청을 제거하고 일차항체로 DO7을 사용하여 37℃에서 2시간 부관하였다. Biotinylated anti-mouse IgG(Vector ABC kit, USA) 1:200을 사용하여 37℃에서 30분간 부관시킨 후 ABC(Avidin-biotin complex, Vector ABC kit, USA)로 30분간 37℃에서 반응시킨 후 DAB(3, 3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride)로 발색하고 Mayer hematoxylin으로 대비염색을 한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

3) p53 단백질염색형태의 평가

p53 단백질에 대한 핵의 염색정도를 McGregor 등¹⁹⁾의 방법에 따라 3가지 군으로 분류하였는데 염색이 안된 경우를 음성(-), 약하게 염색된 경우를 약양성(+), 그리고 매우 강하게 염색된 경우를 강양성(++)으로 표시하였다. 그리고 편평상피세포암에서는 조직학적으로 그 분화도에 따라 well (WD), moderate (MD), poor (PD)로 분류하였으며 이들은 또한 임상적으로 병변발생부위에 따라 햇빛 노출부와 햇빛 비노출부로 나누어 평가하였다.

결 과

각화극세포종 12예의 연령분포는 28세부터 80세로 평균연령이 64세였고 남녀비는 1:1이었다. 종양

의 발생부위는 모든예에서 일광노출부에 발생하였고 1예를 제외한 모두에서 두경부에 발생되었다. 편평상피세포암 21예의 경우는 32세부터 87세의 연령에서 발생되었는데 평균연령은 63.7세였고 남녀비는 1:0.6으로 남자에서 더 많았다. 햇빛노출부에 발생된 종양은 13예로 전체에서 62%를 차지하였고 이중 9예에서는 두경부에 발생하였다. 조직학적 분류상 WD형이 11예(52%), MD형이 8예(38%) 및 PD형이 2예(10%)였다(Table 1).

p53 단백질 표현도에 대해 살펴보면 각화극세포종에서 p53 양성율은 67%(12예중 8예)로 나타났으며 염색정도에서 약양성이 4예(33%), 강양성이 4예(33%)였다(Table 2, 4). 편평상피세포암의 경우는 전체 종양중에서 양성율이 11예로 52%를 나타내었는데 그중 약양성이 4예(19%)였고 강양성이 7예로 33%였다. 이중 햇빛 노출부에서 발생된 13예의 종양에서 약양성이 3예(23%), 강양성이 5예(38%)로 8예(62%)에서 양성반응을 보였다(Table 3). 또한 편평상피세포암의 조직학적 분류에 따른 p53 양성율은 WD형에서 64%(7/11), MD형에서 38%(3/8) 및 PD형에서 50%(1/2)를 보여 WD형에서 각화극세포종의 67%(8/12)와 비슷한 결과를 보였으며 강양성반응은 비록 적은 예이지만 PD군에서 가장 높았으며 WD군에서 가장 낮았다(Table 4). 거의 모든 병변에서 핵염색이 두드러졌으나 편평상피세포암의 PD군에서는 종양내에 널리 퍼져 있는 세포에서 핵뿐만 아니라 세포질내에서의 염색도 관찰되었다. Table 5에 각화극세포종과 가장 구별하기 어려운 WD형의 편평상피세포암에 대한 비교가 나타나 있는데 두군간에 유의한 차이점은 없었다(Figs 1, 2).

Table 1. Mutant p53 immunoreactivity: all lesions

	Keratoacanthoma	Squamous cell carcinoma: Degree of differentiation		
		Well	Moderate	Poor
p53 negative	4	4	5	1
p53 positive	8	7	3	2
Total(%)	12	11(52)	8(38)	2(10)

Table 2. p53 immunoreactivity and sun-exposure in keratoacanthomas

Tumor	Number	Negative (%)	Weakly+ve (%)	Strongly+ve (%)	Total+ve (%)
Sun exposed	12	4(33)	4(33)	4(33)	8(67)
Non sun-exposed	0	0	0	0	0

Table 3. p53 immunoreactivity and sun-exposure in squamous cell carcinomas

Tumor	Number	Negative (%)	Weakly+ve (%)	Strongly+ve (%)	Total+ve (%)
Sun exposed	13	5(38)	3(23)	5(38)	8(62)
Non sun-exposed	8	5(62.5)	1(13)	2(25)	3(37.5)
Total	21	10(48)	4(19)	7(33)	11(52)

Table 4. p53 immunoreactivity and cellular differentiation in squamous cell carcinomas and keratoacanthomas

Tumor	Number	Negative (%)	Weakly+ve (%)	Strongly+ve (%)	Total+ve (%)
Well-differentiated	11	4(36)	4(36)	3(27)	7(64)
Moderately differentiated	8	5(63)	0(0)	3(38)	3(38)
Poorly differentiated	2	1(50)	0(0)	1(50)	1(50)
Keratoacanthoma	12	4(33)	4(33)	4(33)	8(67)

Table 5. p53 immunoreactivity: the two most easily confused lesions

	Keratoacanthoma	Well-differentiated squamous cell carcinoma
p53 negative	4	4
p53 positive	8	7

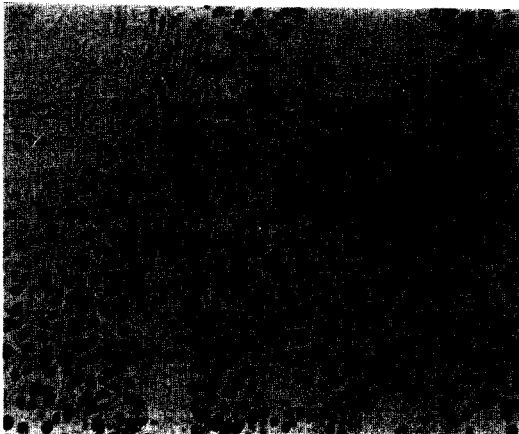


Fig. 1. Keratoacanthoma showing strong nuclear p53(DO7) immunoreactivity(Immunoperoxidase with haematoxylin counterstain, ×100)



Fig. 2. Squamous cell carcinoma showing strong p53 immunoreactivity throughout the thickness of the tumor(Immunoperoxidase for DO7 with haematoxylin counterstain, ×100)

고 찰

각화극세포종은 빠른 성장을 보이며 흔히 조직학적으로 편평상피세포암의 소견을 나타내는 독특한 종양이다. 높은 전이력을 가진 편평상피세포암으로부터의 바른 진단이 매우 중요하며^{23, 24)} 흔히 중년 이상의 고령에서 피부색같이 흰 백인의 햇빛노출부에서 발생된다. 발육부전의 악성종양으로 침습성의 편평세포암으로의 진화는 매우 드물게 일어나지만²³⁾ 각화극세포종은 악성종양이 아니므로 편평상피세포암과는 달리 취급해야 된다.

발병원인에 있어서 아직 확실치 않으나 각화극세포종은 이들 종양이 고령의 환자에서 햇빛노출부에서 흔히 발생하는 것으로 보아 자외선이 크게 관여하리라 여겨진다^{26, 27)}. 특히 단발형의 각화극세포종은 거의 모두 햇빛노출부에서 발생되는데 본 연구에서의 12예도 모두 햇빛노출부에서 발생되었다. 자외선 손상후 DNA재생능력의 결핍되어 있는 색소성 건피증환자에서 각화극세포종이 발생하는 것도 이를 잘 반영해 준다²⁸⁾.

화학적 인자에 의한 각화극세포종의 발생에 관해서도 많은 연구가 있다. 타르 유도체를 피부에 도포함으로 가토, 쥐, 생쥐, 햄스터, 고슴도치 등의 동물에서 각화극세포종이 발생된 보고가 있으며²⁹⁻³³⁾ 가토피부에서 발생된 각화극세포종과 인체에서 발생된 각화극세포종 모두에서 활성화된 H-ras 암유전자가 비교적 높게 발현됨을 보였다³⁴⁾. 최근에는 p53 암유전자가 각화극세포종 발생에서의 관련여부에 대해 많은 연구가 진행되고 있지만 그 성적에 있어서는 많은 차이를 보이고 있다^{19, 31, 35)}.

각화극세포종에서의 p53 단백질표현에서 Ro 등²⁰⁾은 8예 모두에서 음성반응을, Stephenson 등³⁵⁾은 25예 중 4예(16%)에서 양성반응을, McGregor 등¹⁹⁾은 12예 중 8예(64%)에서 양성반응을 나타내었다. 이와같이 다양한 양성율에 비하여 편평상피세포암의 경우는 Gusterson 등¹⁶⁾의 15%, McGregor 등¹⁹⁾의 50%, Stephenson 등³⁵⁾의 54%, Ro 등²⁰⁾의 56%, 및 박 등³⁶⁾의 75%로 대체로 50%이상에서 양성율을 보였다. 이중 햇빛노출부에서 발생된 편평상피세포암에서의 p53 양성율은 McGregor 등¹⁹⁾은 50%(9/18), 박 등³⁶⁾은 57%(4/7)로 보고하였다. 본 실험에서도 피부에서 발생된 편평상피세포암에서 52%의 양성율을 보였으며 특히 햇빛노출부에서의 양성율은 62%로 다른 연구자들과 비슷한 표현율을 나타내었다. 연구자들

에 따라 이렇게 각기 다른 양성율을 나타낸 이유는 각기 이들이 각기 시술한 염색방법과 사용한 일차항체 뿐만 아니라 처리된 조직의 차이 때문이라 생각된다. 현재까지 많이 시행되고 있는 염색방법으로는 streptavidin-biotin-peroxidase complex(SAB) 방법, avidin-biotin-peroxidase complex(ABC) 방법, peroxidase-antiperoxidase(PAP) 방법 및 indirect 방법들이 있으며 또한 각각의 방법에 따라 사용된 일차항체도 다양하다³⁷⁾. 저자들은 실험실에서 늘 실시해오던 ABC 방법에 의해서 Novocastra 회사 제품의 단클론성 항 p53 단백질의 DO7을 이용하여 염색하였다. 조직 고정방법에 있어서도 대개 냉동된 신선조직에 비하여 파라핀 포매조직에서의 면역조직화학염색의 양성도가 떨어지는 것이 보통이다³⁸⁾. 그러나 냉동조직에서는 그 처리과정에 있어 좋은 절편을 얻기가 쉽지 않고 또한 피부과영역에서 획득되는 조직의 크기가 적어 많은 수의 조직절편을 얻기가 힘들고 또 장기간 보관하기도 어렵다. 그래서 이러한 문제점을 보완하기 위해서 깨끗한 조직절편뿐만 아니라 많은 수의 절편을 얻어 반복적인 실험을 실시할 수 있도록 최근에는 파라핀 포매조직을 이용한 많은 기술이 발달되어 냉동조직에서의 성적과 일치하는 보고가 많다. 1993년 Ro 등³⁷⁾의 보고에서도 파라핀 포매조직에서 일차항체로 DO7을 이용하여 냉동조직을 이용한 성적과 비슷한 성적을 얻었다. 또한 Ro 등²⁰⁾은 단클론성 항체 DO7이 p53 양성율을 보이는데 더 민감하다고 보고하면서 피부에 발생된 편평상피세포암에서의 성적도 56%의 양성율을 나타내었다. 물론 그 성적의 판정에 있어서도 주의해야 할 사항이 많은데 종양세포내에서 p53 유전자가 소실되거나 혹은 형성된 p53 단백질의 양이 너무 적어 면역조직화학적 검사에서 검출이 되지 않을 경우 뿐만 아니라 사용한 일차 항체의 역가가 떨어진 경우에 음성으로 나타날 수 있다는 것을 생각해야 하고 또한 만들어진 p53 단백질이 파괴되는 경로에 이상이 올 경우에도 위양성 결과가 초래된다는 것이다. 그러나 아직 이러한 결과에 관한 정확한 보고는 없다.

각화극세포종과 편평상피세포암에서의 p53 염색상의 차이에 있어 Stephenson 등³⁵⁾은 각화극세포종에서는 염색된 핵들의 분포가 종양을 둘러싸고 있는 주위 stroma에 인접된 경계부에 주로 나타나는데 비해 편평상피세포암의 경우는 보다 더 광범위하게 종양실질내에 분포된다고 하였고 McGregor 등¹⁹⁾도 각화극세포종에서는 이들 종양의 기저층에 있는 각

질형성세포에 국한되어 p53 면역활성도가 강한 반면 편평상피세포암에서는 종양의 전층에 걸쳐 넓게 면역활성도가 관찰된다고 하였다. 그러나 Slater 등³⁹⁾은 PD형이 아닌 WD형의 편평상피세포암에서는 종양의 주변부에서 p53 단백질이 더 선택적으로 일어난다고 하였다.

햇빛노출과의 관계를 볼 때 본 연구에서는 12예 모두의 각화극세포종과 13예의 편평상피세포암이 햇빛노출부에 발생되었고 이들에서의 p53 양성율은 각화극세포종에서 67%, 편평상피세포암에서 62%를 보였다. 자외선이 종양발생에 관련이 있다고한 Brash 등²²⁾의 의견에서도 같은 소견을 볼 수 있는데 즉 자외선손상시 특징적으로 나타나는 C→T와 CC→TT 형태의 염기서열의 변화양상이 내부장기에 발생한 편평상피세포암에서는 보이지 않지만 피부에 발생한 경우에 많이 나타나는 것으로 보아 자외선이 피부편평상피세포암의 유발원인이 된다고 하였다. McGregor 등¹⁹⁾도 햇빛 노출부에 발생한 편평상피세포암 18예중 9예(50%)에서 p53 양성율을 보고하면서 p53 단백질의 축적은 p53 유전자의 돌연변이된 결과이며 이로 인해 원래의 종양억제기능을 상실함으로 다양한 표피성 악성종양발생의 초기단계에 관여한다고 하였다.

각화극세포종은 자연퇴화되는 것이 보통인데 그 이유는 아직 잘 모른다. 그러나 세포매개성 면역이 관여한다는 보고가 있는가 하면⁴⁰⁾ 모낭에서 유래되어 발생하므로 모낭이 발생되고 또 퇴화하는 것과 같은 방법으로 이 종양도 발생반복된다는 학설이 있다⁴¹⁾. 또한 p53 단백질도 종양에 따라 선택적으로 이루어 지므로 이 p53과 같은 암유전자도 각화극세포종의 퇴화에 관여하리라 생각된다.

각화극세포종과 가장 구별하기 어려운 편평상피세포암의 WD군은 전체 21예중 11예로 52%를 나타내었는데 이중 p53 양성율이 64%로 각화극세포종의 67%와 큰 차이가 없었다. 또한 종양조직내의 p53 염색에 있어서도 약간의 차이는 있지만 각화극세포종과 편평상피세포암 사이에 분명한 구별점을 찾을 수 없다. 앞으로 좀더 분명한 유전자 돌연변이를 추구함으로써 두 종양의 원인규명과 감별점을 찾아 임상적 관리에 도움을 얻었으면 한다.

요 약

피부에서 발생한 각화극세포종 12예와 편평상피

세포암 21예를 대상으로 임상 및 병리조직학적으로 분류하고 파라핀 포매조직 절편을 이용하여 단클론성 p53 단백질인 DO7을 이용하여 면역조직화학적 방법에 의하여 p53 단백질표현에 관한 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 환자의 남녀비는 각화극세포종에서 1 : 1이었고 편평상피세포암에서는 1 : 0.6이었다.
 2. p53 단백질의 면역활성도는 각화극세포종에서 67%였고 편평상피세포암에서는 52%로 나타났다.
 3. 햇빛노출부에서의 양성율은 각화극세포종은 전례에서, 편평상피세포암은 13예의 62%였는데 햇빛노출부에 발생한 편평상피세포암에서의 p53 면역활성도는 62%로 나타났다.
 4. 편평상피세포암에서 조직학적분류상 WD형이 52%, MD형이 38%, PD형이 10%였는데 병리조직학적으로 각화극세포종과 구별이 어려운 WD형에서의 p53 양성율은 64%로 각화극세포종의 67%와 비슷한 결과를 보였다.
- 이상의 결과로 보아 p53 면역활성도로서 각화극세포종과 편평상피세포암 사이에 뚜렷한 구별점을 찾을 수 없었다. 그러나 p53 유전자의 돌연변이가 각화극세포종과 편평상피세포암의 유발원인에 관여할 것으로 생각된다.

감사의 말

본 연구를 위하여 면역조직화학 검사를 해 주신 병리와 김시남님에게 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Harris AL: Mutant p53—the commonest genetic abnormality in human cancer? *J Pathol* 1990; 162: 5-6.
2. McBride OW, Merry G, Givol D: The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm(17 p13). *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 130-134.
3. Purdie CA, O'Grady J, Piris J, et al: p53 expression in colorectal tumors. *Am J Pathol* 1991; 138: 807-813.
4. Martinez J, Georgoff I, Martinez J, et al: Cellular localization and cell cycle regulation by a temperature-sensitive p53 protein. *Genes*

- Dev 1991; 5: 151-159.
5. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ: The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989; 57: 1083-1093.
 6. Jenkins JR, Rudge K, Chumakov P, et al: The cellular oncogene p53 can be activated by mutagenesis. *Nature* 1985; 317: 816-818.
 7. Lane DP, Benichmol S: p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev* 1990; 4: 1-8.
 8. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al: Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244: 217-221.
 9. Thompson AM, Steel CM, Chetty U, et al: p53 gene mRNA expression and chromosome 17p allele loss in breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 74-78.
 10. Cattoretti G, Rilke F, Andreola S, et al: p53 expression in breast cancer. *Int J Cancer* 1988; 41: 178-183.
 11. Iggo R, Gatter K, Bartek J, et al: Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 1990; 335: 675-679.
 12. Mashal R, Shtalrid M, Talpaz M, et al: Rearrangement and expression of p53 in the chronic phase and blast crisis of chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 1990; 75: 180-189.
 13. Sugimoto K, Toyoshima H, Sakai R, et al: Mutations of the p53 gene in lymphoid leukaemia. *Blood* 1991; 77: 1153-1156.
 14. Stretch JR, Gatter KC, Ralfkiaer E, et al: Expression of mutant p53 in melanoma. *Cancer Res* 1991; 51: 5976-5979.
 15. Barbareschi M, Girlando S, Cristofolini P, et al: p53 protein expression in basal cell carcinomas. *Histopathology* 1992; 21: 579-581.
 16. Gusterson BA, Anbazhagan R, Warren W, et al: Expression of p53 in premalignant and malignant squamous epithelium. *Oncogene* 1991; 6: 1785-1789.
 17. Shea CR, McNutt NS, Volkenandt M, et al: Overexpression of p53 protein in basal cell carcinomas of human skin. *Am J Pathol* 1992; 141: 25-29.
 18. Rady P, Scinicariello F, Wagner RF, et al: p53 mutations in basal cell carcinomas. *Cancer Res* 1992; 52: 3804-3806.
 19. McGregor JM, Yu CC, Dublin EA, et al: Aberrant expression of p53 tumour-suppressor protein in non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1992; 127: 463-469.
 20. Ro YS, Cooper PN, Lee JA, et al: p53 protein expression in benign and malignant skin tumours. *Br J Dermatol* 1993; 128: 237-241.
 21. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, et al: Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989; 342: 705-708.
 22. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al: A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10124-10128.
 23. Schwartz RA: The keratoacanthoma: a review. *J Surg Oncol* 1979; 12: 305-317.
 24. Schwartz RA, Stoll HL Jr: Squamous cell carcinoma, in Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, (eds): *Dermatology in general medicine*, ed 4, New York, McGraw-Hill, 1993, pp 821-839.
 25. Corominas M, Leon J, Kamino H, et al: Oncogene involvement in tumor regression: H-ras activation in the rabbit keratoacanthoma model. *Oncogene* 1991; 6: 645-651.
 26. Rook A, Champion RH: Keratoacanthoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1963; 10: 257-273.
 27. Chuang T-Y, Reizner GT, Elpern DJ, et al: Keratoacanthoma in Kauai, Hawaii: the first documented incidence in a defined population. *Arch Dermatol* 1993; 129: 317-319.
 28. Schwartz RA, Klein E: Ultraviolet light-induced carcinogenesis, in Holland JF, Frei E III (eds): *Cancer medicine*, ed 2, Philadelphia, Lea & Febiger, 1982, pp 109-119.
 29. Ghadially FN: The role of the hair follicle in the origin and evolution of some cutaneous neoplasms of man and experimental animals. *Cancer* 1961; 14: 801-816.
 30. Ghadially FN: A comparative morphological study of kerato-acanthoma of man and similar

- experimentally produced lesions in the rabbit. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75: 441-453.
31. Ghadially FN: The experimental production of keratoacanthomas in the hamster and the mouse. *J Pathol Bacteriol* 1959; 77: 277-282.
32. Borum K: The role of the mouse hair cycle in epidermal carcinogenesis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1954; 34: 542-553.
33. Berenblum I, Haran-Ghera N, Trainin N: An experimental analysis of the "hair cycle effect" in mouse skin carcinogenesis. *Br J Cancer* 1958; 12: 402-413.
34. Corominas M, Sloan SR, Leon J, et al: ras activation in human tumors and in animal model systems. *Environ Health Perspect* 1991; 93: 19-25.
35. Stephenson TJ, Royds J, Silcocks PB, et al. Mutant p53 oncogene expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1992; 127: 566-570
36. 박영민, 최성우, 조백기, 심상인: 기저세포암과 편평상피세포암에서의 p53 이상발현율. *대한피부과학회지* 1994; 32: 75-82.
37. Ro YS, Kim JH. Immunohistochemical analysis of p53 protein expression in benign and malignant skin tumors using a panel of anti-p53 antibodies. *J of Kor Med Sci* 1993; 8: 361-366
38. Ellis DL, King LE Jr, Nanney LB. Increased epidermal growth factor receptor in melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 539-546
39. Slater SD, McGrath JA, Hobbs C, et al: Expression of mutant p53 gene in squamous carcinoma arising in patients with recessive epidermolysis bullosa. *Histopathology* 1992; 20: 237-241.

=Abstract=

Mutant p53 protein expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma

**Eui Soo Park, MD; Kwang Youl Oh, MD; Kun Young Kwon, MD* :
Kyu Suk Lee, MD; Joon Yong Song, MD**

Department of Dermatology, Pathology
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Mutations in the p53 gene are the most frequent genetic alterations found in human cancers to date. The tumor suppressor gene p53, located on the short arm of chromosome 17, encodes for a nuclear protein which regulates cell proliferation by inhibiting cells entering S-phase.

We studied mutant p53 oncoprotein expression, using DO7 monoclonal antibody immunohistochemically, in 12 keratoacanthomas (KAs) and 11 well-, 8 moderately and, 2 poorly differentiated squamous cell carcinomas (SCCs) of the skin. p53 immunoreactivity was observed in 67% (8 of 12) of KAs and 62% (13/21) SCCs were developed on ultraviolet-light exposure area. We compared staining pattern of p53 protein in the lesions of KAs and SCCs but do not find clear-cut distinction between the two lesions. However accumulation of p53 protein may play a role in the tumorigenesis of KAs and SCCs.

Key Words: p53 protein, Keratoacanthoma, Squamous Cell Carcinoma, Immunohistochemistry