대부종콜포회지 제9권 제2호 1998
Vol. 9, No. 2, June, 1998

# 자궁내막부조화, 자궁내막증식증 및 자궁내막암에서 p53의 발현에 관한 연구

인제대학교 의과대학 부산백병원 산부인과학교실
민유선 · 김우경 · 이경복 · 김기태

=Abstract=

## A Study of p53 Overexpression in Endometrial Disorder, Endometrial Hyperplasia, and Endometrial Carcinoma

Yoo Sun Min, M.D., Woo Gyeong Kim, M.D.,
Kyung Bok Lee, M.D., Ki Tae Kim, M.D.
*Department of Obstetrics & Gynecology, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University*

Endometrial carcinoma is the most common female genital organ malignancy in western countries and the incidence is increasing in Korea. Endometrial carcinoma frequently develops under the condition of excessive prolonged estrogenic stimulation in the absence of progesterone but the molecular mechanisms of carcinogenesis remain unknown. Recent advances in molecular biology have led to the concept that carcinoma arise from the accumulation of a series of gene alterations involving activation of proto-oncogenes and inactivation of tumor suppressor genes.

The p53, one of tumor suppressor genes, is located on chromosome 17p. Alteration of p53 gene is observed in a wide variety of human cancer.

Immunohistochemistry is considered as a simple and useful method to detect p53 overexpression in surgical pathologic specimens and close correlation of p53 expression with the presence of mutations in the gene has been demonstrated.

In order to observe the expression of p53 protein, immunohistochemical studies were performed in 28 cases of endometrial carcinoma, 33 cases of endometrial hyperplasia, and 8 cases of disordered proliferative phase endometrium were used as a control group.

The results were as follows:

1. The expression rate of p53 protein were 57.1% (16/28) in endometrial carcinoma and 12.1% (4/33) in endometrial hyperplasia but 8 cases of disordered proliferative phase endometrium revealed negative reaction.

2. The expression rates of p53 protein were 47.4% (9/19) in early stage and 77.8% (7/9) in advanced stage of endometrial carcinoma.

3. According to histologic grade of endometrial carcinoma, the expression rates of p53 protein were 58.4% (10/7) in G1, 62.0% (5/8) in G2, and 33.3% (1/3) in G3.

4. The expression of p53 protein of simple hyperplasia were 12.5% (2/16) and that of complex hyperplasia were 11.8% (2/17).

In conclusion, it could be suggested that p53 gene alteration might play a role in carcinogenesis of endometrium and mutation of p53 gene might be a relatively late event in

tumor progression. Further study will be required to clarify the role of p53 in the carcinogenesis of the endometrium.

*Keywords*: p53, Endometrial carcinoma, Endometrial hyperplasia, Immunohistochemistry

## Ⅰ. 서 론

자궁내막암은 우리 나라에서는 구미 여성에 비하여 발생 빈도가 낮은 편이나 최근 평균 수명의 연장, 식생활의 서구화, 폐경 후 호르몬대치요법의 증가 등으로 그 빈도가 증가하고 있다.[1] 자궁내막암의 전구병변은 자궁내막증식증이라고 알려져 있으며[2] 자궁내막증식증에서 자궁내막암으로 전환되는 기전은 분명하지는 않으나 길항되지 않은 에스트로젠에 노출된 환자에서 발생의 위험이 크다고 한다.[2] 그러나 자궁내막암에 있어서 발암기전에 관여하는 특별한 암유전자나 암억제유전자의 분자유전학적 변화에 대한 연구는 아직 많이 시행되어지지 않고 있다. 최근 암의 발생기전을 암유전자(oncogen)와 암억제유전자(suppress gene)의 작용으로 설명하고 있으며, 암억제유전자 중의 하나인 p53에 관하여 많은 연구가 진행되고 있다.

p53은 393개의 아미노산으로 구성된 핵인단백이며,[3] 유전자는 염색체 17번의 단완에 위치하고 있으며,[4,5] 정상 기능은 세포분열주기의 G1에서 S-phase로의 진행을 조절하고, 사망하는 세포(apotosis)를 결정하는 역할을 담당한다.[6-9] 정상 세포의 DNA가 손상을 받으면 p53 단백이 축척되어 WAF1/Cip1 유전자를 활성화시킨다. WAF1/Cip1 유전자 단백은 cyclin-dependent kinase(CDK)와 결합하여 CDK의 활성을 억제함으로써 DNA 합성 전에 세포주기를 정지시켜 세포는 손상된 DNA를 재생할 시간을 갖게 된다.[10-15] 최근에는 WAF1/Cip1 유전자 단백은 DNA 복제에 필수적인 DNA polymerase delta를 활성화시키는 PCNA와 직접적으로 결합하여 PCNA의 활성을 억제시킬 수 있다고 한다(Fig. 1).[16,17] 그러나 p53이 유전자의 변화(돌연변이, 결손), 바이르스 암유전자 단백과의 결합(formation of protein complexes with viral oncogen), 세포 유전자산물과의 결합(binding to cellular gene products, ex., MDM2) 등에 의해 그 정상기능을 잃어버리면 p53 단백의 반감기가 길어지고, 또는 과발현되어 오히려 암을 발생시키는 역활을 하는 것으로 생각된다.[18-23]

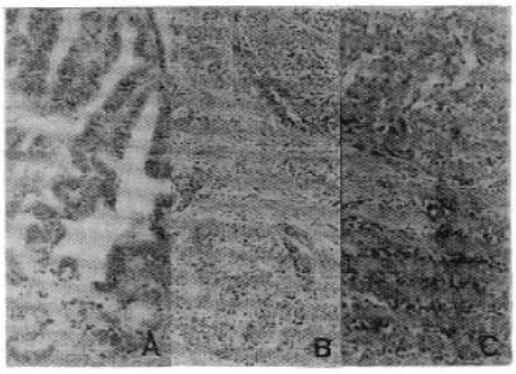


Fig. 1. p53 positivity of well differentiated (A), moderately differentiated (B) and poorly differentiated (C) adenocarcinoma of endometrium(ABC method, ×100).

저자는 각종 자궁내막 조직에서 p53의 발현 양상을 알아보기 위하여 자궁내막증식증 33예 및 자궁내막암 28예와 대조군으로 부조화증식증 소견을 보인 자궁내막 8예에 대해 p53 단백의 발현을 면역조직화학법을 이용하여 자궁내막의 암화과정에서 p53의 역활을 추정해 보고자 하였다.

## Ⅱ. 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1990년부터 1995년까지 인제대학교 부속 부산백병원 산부인과에 입원하여 수술한 후 병리조직학적 검사로 진단된 자궁내막증식증 33예, 자궁내막암 28예를 대상으로 하였으며 대조군은 부조화 내막증식기를 보인 자궁내막 조직 8예를 이용하였다. 조사 대상과 대조군의 임상적 특성은 Table 1에서 보는 바와 같다.

### 2. 방법

각 증례당 형태학적으로 잘 보존된 한 개의 파라핀 포매조직을 선택하여 5 ㎛ 두께로 박절하여 유리슬라이드에 부착시키고 60 ℃에서 4시간 동안 방치한 후 100% xylene으로 파라핀을 제거한 후 100%, 90% 및 75% 알콜로 처리하고 증류수를 함수시켰다. 포르말린 고정으로 조직내 감추어진 항원을 노출시

Table 1. Clinical Characteristics

| | Endometrial carcinoma(N=28) | Endometrial hyperplasia(N=33) | DPE*(N=8) |
|---|---|---|---|
| Age(mean) | 48.9±10.93 | 43.3±7.37 | 37.6±6.75 |
| Parity | 2.39±1.92 | 2.28±1.10 | 1.35±0.54 |
| Menopause | 13(46.4%) | 7(21.2%) | 1(12.5%) |
| Hypertension | 3(10.7%) | 2(6.1%) | 0(0%) |
| D.M. | 4(14.1%) | 1(3.0%) | 0(0%) |
| Obesity | 5(17.9%) | 3(9.0%) | 1(12.5%) |

*: disordered proliferative endometrium

키기 위해 citric acid 용액에 담구어 극초단파(microwave oven)를 이용하여 10분간 처리하는 과정을 3회 반복한 후 30분간 실온에 두었다. 3% 과산화수소수로 15분간 처리하여 내인성 과산화효소를 억제시킨 후 증류수로 수세하였다. 이후의 과정은 DAKO사의 LASB(Labeled streptavidine biotin) kit를 이용하여 시행하였다. 20분간 normal goat serum을 처리한 후 일차 항체, p53 단클론항체(DO-7, DAKO)를 1:100으로 희석하여 실온에서 60분간 반응시켰고, PBS(phosphate buffered saline, DAKO)로 수세하였다. 이차 항체인 biotinylated anti-rabbit, anti-mouse, anti-goat immunoglobulins을 처리하여 실온에서 30분간 둔 후 PBS로 수세하고 peroxidase-conjugated streptavidine (DAKO)을 실온에서 30분간 반응시킨 후 PBS로 수세하고 AEC(Amino-ethyl-carbazole)로 10 20분간 실온에서 발색시켰다. Mayer's hematoxyline으로 대조 염색하고 Crystal mount를 이용하여 봉입하였다.

3. 판정

p53 면역조직화학적염색의 판정은 반정량적으로 하였는데 핵의 양성 반응의 강도에 따라 음성은 0점, 약한 경우 1점, 중등도인 경우 2점, 강한 경우 3점으로 하였고, 양성 반응을 보인 세포의 빈도에 따라 염색된 세포가 없는 경우 0점, 양성 반응을 보인 세포의 빈도가 10% 미만인 경우 1점, 10% 이상 50% 미만인 경우 2점, 그리고 50% 이상인 경우 3점으로 하여 두 점수의 합을 산정하였다. 두 점수의 합이 3점 이하인 경우는 p53 음성, 4점 이상인 경우 p53 양성으로 판정하였다(Fig. 1 3).

4. 통계 처리

Fisher exact T-test를 이용하였다.

## Ⅲ. 결 과

Fig. 2. p53 negative reaction of well differentiated adenocarcinoma of endometrium(ABC method, ×100).

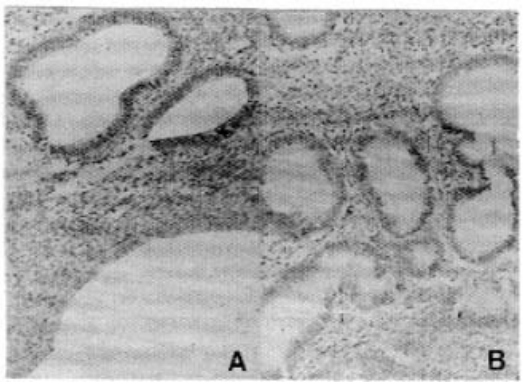


Fig. 3. (A) Focal p53 positive reaction on the glandular epithelium of simple hyperplasia(ABC method, ×100). (B) Negative reactive of p53 along the cystically dilated glands(ABC method, ×100).

1. 각종 자궁내막 조직에서 p53 단백의 발현율

자궁내막암 28예 중 16예(57.1%), 자궁내막증식증 33예 중 4예(12.1%)에서 각각 양성으로 염색되어 자궁내막암과 자궁내막증식증간에 현저한 차이를 보여 주었으며 통계학적으로 유의하였다($P<0.05$). 부조화성 자궁내막 증식 소견을 보인 8예 중 양성은 1예도 없었다(Table 2).

Table 2. Expression of p53 protein in carcinoma, hyperplasia, and disorder of endometrium

| | Endometrial carcinoma | Endometrial hyperplasia | DPE* |
|---|---|---|---|
| Positive cases(%) | 16(57.1)** | 4(12.1) | 0(0.0) |
| Negative cases(%) | 12(42.9) | 29(87.9) | 8(100) |
| Total | 28 | 33 | 8 |

*: Disordered proliferative endometrium; **: statistically significant($p<0.05$)

2. 자궁내막암에서 병기별 p53 단백의 발현율

자궁내막암 28예 중 병기별로 p53 단백 발현율을 살펴보면 저병기(stage Ⅰ, Ⅱ)에서는 19예 중 9예(47.4%), 고병기(stage Ⅲ, Ⅳ)에서는 9예 중 7예(77.8%)의 양성 반응을 보여 고병기군에서 발현율이 높았으나 통계학적 유의성은 인정되지 않았다(Table 3).

Table 3. Expression of p53 protein by stage of endometrial carcinoma

| | Stage Ⅰ Ⅱ | Stage Ⅲ Ⅳ |
|---|---|---|
| Positive cases(%) | 9(47.4) | 7(77.8) |
| Negative cases(%) | 10(52.6) | 2(22.2) |
| Total | 19 | 9 |

statistically not significant($p>0.05$)

3. 자궁내막암의 조직학적 분화도별 p53 단백의 발현

자궁내막암의 분화도에 따라 조사한 결과 G1(고분화군) 17예 중 10예(58.4%), G2(중등도 분화군) 8예 중 5예(62.0%), G3(저 분화군) 3예 중 1예(33.3%)에서 각각 양성 반응을 보였다. 분화도별 p53 단백 발현율의 차이는 관찰되지 않았다(Table 4, Fig. 1, 2).

Table 4. Expression of p53 protein by histological grade in endometrial carcinoma

| | G1 | G2 | G3 |
|---|---|---|---|
| Positive cases(%) | 10(58.4) | 5(52.6) | 1(33.3) |
| Negative cases(%) | 7(41.6) | 3(38.0) | 2(66.7) |
| Total | 17 | 8 | 3 |

statistically not significant($p>0.05$)

4. 자궁내막증식증에서 조직학적 유형별 p53 단백의 발현율

자궁내막증식증 33예를 단순 자궁내막증식증과 복합 자궁내막증식증으로 비교하여 보면 단순 자궁내막증을 보인 17예 중 2예(12.5%), 복합 자궁내막증식증 16예 중 2예(11.8)에서 각각 양성 반응을 보였으며, 증식 양상별 p53 단백 발현율의 차이는 나타나지 않았다(Table 5, Fig. 3).

Table 5. Expression of p53 protein by histological type in endometrial hyperplasia

| | Simple | Complex |
|---|---|---|
| Positive cases(%) | 2(12.5) | 2(11.8) |
| Negative cases(%) | 14(87.5) | 15(88.2) |
| Total | 18 | 17 |

statistically not significant($p>0.05$)

## Ⅳ. 고 찰

p53을 검출하는 방법은 유전자 분석(genetic assay), 면역조직화학적 방법, 혈청학적 검사가 있다.[23-25] 유전자 분석은 p53 유전자의 DNA 염기 배열을 조사하는 방법으로 DNA sequencing과 PCR-SSCP법이 있다.[24-26] 이 방법은 점돌연변이를 알아내는데 가장 확실하고 정확한 방법이나 그 조작이 힘들고 특별한 기구가 갖추어진 실험실이 필요하다는 단점이 있다. 면역조직화학적 방법은 p53에 의해 생성된 단백을 검출하는 방법으로 대부분 정상 세포에서는 낮은 치의 p53 mRNA를 가지거나 p53 단백의 반감기(6 20 min)가 아주 짧기 때문에 정상적으로 분열하는 세포에서도 거의 p53 단백을 검출할 수 없으나 점돌연변이형 p53 단백은 구조적으로 안정되어 핵내에 축적되어 p53 단백의 단크론 항체를 이용하면 검출할 수 있다. 이 방법은 간단하고, 빠르고, 또 가장 실용적인 방법이며 p53 단백이 세포 내에 위치한 장소를 정확히 알 수 있다는 장점이 있으나, p53 유전자가 완전히 소실된 경우, nonsense mutation인 경우, 바이러스나 세포암유전자와 결합된 경우에는 발현되지 않는다는 점과 염색된 세포를 판정하는데 주관이 많이 관여할 수 있다는 점이 단점이다.[27] 혈청학적 검사는

p53 단백에 대한 항체를 검출하는 방법으로 암조직이 필요 없음으로 모든 환자에게서 routine으로 실시할 수 있다는 장점은 있으나 항체를 검출하는 방법이 아직 초보 단계이다.[24,25]

조직면역학화학적 방법과 DNA sequencing 또는 PCR-SSCP법을 비교한 Inoue 등[28]의 보고에 의하면 특이도 92%, 민감도 82%로 점돌연변이 p53과 면역조직화학적 방법에 의한 p53 단백의 과발현은 일치한다고 하며 다른 저자들도 조직면역화학적 방법이 점돌연변이 p53을 발견하는 유용한 방법이라고 주장하고 있다.[29] 따라서 본 저자도 실용적이고 비교적 정확한 방법인 조직면역화학적 방법을 사용였다.

Baker 등[30]이 인간의 암조직에서 p53의 점돌연변이를 처음 발견한 후 p53의 점돌연변이가 인체의 종양에서 발견되는 가장 흔한 유전자 변이로 알려져 있으며 대장암(60%), 폐암(60%), 유방암(25%) 등에서 발현되는 것이 보고되고 있다.[31-33] 부인암에서는 난소암에서 50%, 자궁경부암에서는 10% 이하로 비교적 낮게 보고[34,35]되고 있으나 자궁내막암에서는 Honda 등[36]과 Enomoto 등[37]이 SSCP법을 사용하여 9.5%와 23%로 각각 보고하였으며 Inoue 등,[28] Kohler 등,[38] Ito 등,[39] Yu 등[40]은 각각 17%, 21%, 21.3%, 47%로 다양하게 보고하였으나 연구자의 경우 57.1%로 Inoue 등,[28] Kohler 등,[38] Ito 등[39]보다는 높았으나 Yu 등[40]의 보고와는 비슷하였다. 이러한 차이는 조직의 고정방법, 보존상태, 항체의 희석농도, 및 연구자의 판독기준에 따른 것으로 생각되어진다.

자궁내막암의 예후를 추정할 수 있는 예후인자로는 임상 병기, 자궁근층 침범 정도, 혈관 침범 여부, 임파절 전이, 조직 분화도, 프로제스테론 수용체 유무 등이 있다.[41,42] Barnes 등[43]이 유방암에서 p53 단백의 발현이 유용한 예후지침이라고 보고한 후 자궁내막암에서도 p53 단백의 발현과 예후와의 관계에 대하여 연구되기 시작하였다. Kohler 등[38]은 p53 단백의 발현빈도가 저병기와 고병기에서 9%와 41%, Honda 등[36]은 3.1%와 30%, Li 등[44]은 27%와 50%로 각각 고병기에서 높게 나타나는 것으로 보고하면서 p53단백이 자궁내막암의 암화과정에서 후기단계에서 작용할 것이라고 추정하였다. 본 연구에서도 고병기의 경우 77.8%로 저병기의 47.4%보다 높은 비율로 발현되었다. Ito 등[39]은 저병기에서 자궁내막암의 재발률은 14.7%인데 비하여 p53 단백이 과발현된 경우 50%에서 재발되었고 고병기에서도 p53 단백이 발현 된 경우 재발률이 41.2%로 발현되지 않은 군의 23.1%에 비하여 아주 높게 나타났다고 하며 p53 단백이 예후인자로서의 역할을 할 수 있다고 주장하였다.

조직분화도에 따른 p53 단백의 발현을 보면 Ito 등[39]은 G1에서 12%, G2에서 24.7%, G3에서 41.7%, Yamauchi 등[45]은 G1에서 5.8%, G2에서 33.3%, G3에서 60%로 각각 보고하여 조직분화도가 나쁘면 나쁠수록 p52단백의 발현이 높은 것을 보여주고 있다. 그러나 본 연구에서는 조직분화도에 따른 발현의 차이는 관찰할 수 없었으며 분화도별 증례의 수가 불충분하여 적절한 통계학적 처리를 할 수 없었다.

자궁내막증식증 중 증식 양상에 따른 p53 단백의 발현을 보면, Yu 등[40]은 단순자궁내막증에서 10%, 복합자궁내막증에서 12%로 연구자와 비슷하게 보고하였으나 Enomoto 등[37]은 8%로 낮게 보고하였으며 Kohler 등[46]은 자궁내막증식증에서 p53 점돌연변이는 전혀 관찰할 수 없었다고 하였다. 본 연구에서는 자궁내막증식증에서 p53 단백이 12.1%에서 발현되었고 단순 자궁내막증식증과 복합 자궁내막증식증에서 발현의 차이는 없었으며 부조화 자궁내막증식기 소견을 보인 조직에서는 전혀 발현되지 않았다.

선종(adenoma)에서 암으로 진행되는 것으로 잘 알려진 대장암의 경우 p53의 점돌연변이가 대장암에서 60%로 발현되는데 비하여 선종에서는 거의 발현되지 않으며,[47] 유방암에서도 침윤암인 경우 25% 발현되는데 비하여 상피내암의 경우 10% 이하로 발현된다.[48] 이 결과로 Vogelsrein 등[49]은 p53 점돌연변이는 암화과정의 후기단계라고 주장하고 있으나 그 반대로 폐나 식도의 경우 상피내암인 경우도 많이 발현된다고 하며,[50,51] 선천적으로 p53의 점돌연변이를 동반하는 Li-Fraumeni 증후군의 예를 들어 p53 점돌연변이가 암화과정의 조기단계라고 주장하기도 한다.[52]

자궁내막증식증은 자궁내막암의 전구병변이라고 알려져 있으며 자궁내막증을 10여 년간 추적 조사한 결과 세포학적 비정형성의 동반 여부에 따라 2 23%에서 자궁내막암으로 진행한다고 한다.[2] 따라서 많은 임상의들이 두 질환에서 분자유전학적 관점에서의 차이에 대하여 관심을 가지고 있으나 아직 규명된 것은 없다.

저자는 자궁내막암, 자궁내막증식증 및 부조화 자궁내막증식기 소견을 보인 자궁내막조직에서p53 단백의 발현을 조사한 결과 통계학적으로 의의있게 자궁내막암에서 자궁내막증식증에 비해 p53 단백이 과발현되며 에스트로젠 작용의 부조화를 나타내는 기능성 질환인 부조화성 자궁내막증식 조직에서는 자궁내막증식증이나 자궁내막암종과는 달리 발현되지 않는 점으로 보아 p53 유전자 변화가자궁내막암의 암

화과정에 어떤 역활을 할 것으로 기대되어지며, 고병기에서 통계학적 유의성은 나타나지 않았지만 높은 빈도의 발현을 나타내므로 암화과정의 후기단계에서 작용하리라는 것을 추정할 수 있었다. 그러나 자궁내막암의 암화과정을 보다 정확히 이해하기에는 좀더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

자궁내막암과 자궁내막증식증 및 부조화 자궁내막증식기 조직에서 p53 단백의 발현을 면역조직화학적 방법을 이용하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 자궁내막암 28예 중 16예(57.1%), 자궁내막증식증 33예 중 4예(12.1%)에서 p53 단백 발현을 보여 자궁내막암에서 통계학적으로 유의한 발현율의 차이를 보였으며, 부조화 자궁내막증식기 조직 8예 중 양성은 1예도 없었다.

2. 자궁내막암 중 저병기의 p53 단백 발현율은 47.4%(9/19)을 보인 반면 고병기에서는 77.8%(7/9)로 높은 양성 반응을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다.

3. 자궁내막암의 분화도에 따라 조사해 본 바 G1(고분화군) 17예 중 10예(58.4%), G2(중등도 분화군) 8예 중 5예(62.0%), G3(저 분화군) 3예 중 1예(33.3%)에서 각각 양성 반응을 보였다.

4. 자궁내막증식증에서 단순 자궁내막증식증과 복합 자궁내막증식증을 비교해 본 결과 단순 자궁내막증식증은 17예 중 2예(12.5%), 복합 자궁내막증식증은 16예 중 2예(11.8)에서 각각 양성 반응을 보여 자궁내막증식증의 조직학적 유형별 p53 단백 발현율 차이는 없었다.

이상의 결과로 p53 유전자 변화가 자궁내막암의 암화과정에 어떤 역할을 할 것이라는 것과 자궁내막암의 고병기에서 높은 p53 단백 발현율을 나타내므로 암화과정 후기 단계에 작용하리라는 것을 추정할 수 있었다. 그러나 자궁내막암의 암화과정을 규명하기 위한 좀더 구체적인 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

- References -


1. 학회: 한국여성의 부인암 등록사업 조사보고서. 대한산부회지 1996;39:1215-1215.
2. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985;56:403-408.
3. Lane DP, Crawford LV: T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. Nature, 1979;278: 261-263.
4. Miler C, Mohandas T, Wolf D et al: Human p53 localized to short arm of chromosome 17. Nature 1986; 319:783-784.
5. Mcbride OW, Merry D, Givol D: The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm(17p13). Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:130-134.
6. Yonish-Rouach E, Resnitzky D, Lotem J et al: Wild-type p53 induces apotosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6. Nature 1991;352: 345-347.
7. Lane DP: p53, guardian of the genome. Nature 1992; 358:15-16.
8. Vogelstein B, Kinzler KW: p53 function and dysfunction. Cell 1992;70:523-526.
9. Marx J: How p53 suppresses cell growth. Science 1993; 262:1644-1645.
10. Harper JW, Adami GR, Wei N et al: The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. Cell 1993;75:805-816.
11. el Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE et al: WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. Cell 1993;75:817-825.
12. el Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM et al: WAF1/Cip1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. Cancer Res 1994;54:1169-1174.
13. Dulic V, Kaufman WK, Wilson SJ et al: p53-dependent inhibition of cyclin-dependent kinase activities in human fibroblasts during radiation-induced G1 arrest. Cell 1994; 76:1013-1023.
14. Nelson WG, Kastan MB: DNA strand breaks: The DNA template alterations that trigger p53-dependent DNA damage response pathways. Mol Cell Biol 1994; 14: 1815-1823.
15. Xiong Y, Hannon GJ, Zhang H et al: p21 is a universal inhibitor of cyclin kinase. Nature, 1993; 366:701-704.
16. Waga S, Hannon GJ, Beach D et al: The p21 inhibitor of cyclin-dependent kinase control DNA replication by interaction with PCNA. Nature 1994;369:574-578.
17. Pines J: p21 inhibits cyclin shock. Nature 1994;369: 520-521.
18. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al: p53 mutations in human cancers. Science 1991;253:49-53.
19. Levine AJ, Momand J, Finlay CA: The p53 tumor suppressor gene. Nature 1991;351:453-456.
20. Chang F, Syrjaenen S, Kurvinen K et al: The p53 tumor suppressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. Am J Gastroenterol 1993;88:174-186.

21. Chang F, Syrjaenen S, Tervahauta A et al: Tumorigenesis associated with the p53 tumor suppressior gene. Br J Cancer 1993;68:653-661.
22. Levine AJ: The p53 protein and its interactions with the oncogene products of the small DNA tumor viruses. Virology 1990;177:419-426.
23. Momand J, Zambetti GP, Olson DC et al: The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. Cell 1992;69: 1237-1245.
24. Soussi T, Legros Y, Lubin R et al: Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer: A review. Int J Cancer 1994;57:1-9.
25. Levine AJ: The road to the discovery of the p53 protein. Int J Cancer 1994;56:775-776.
26. Chang F, Syrjaenen S, Syrjaenen K: Implication of the tumor suppressor gene in clinical oncology. J Clin Oncol 1995;13:1009-1022.
27. Wynford-Thomas D: p53 in tumor pathology: Can we trust immunocytochmistry? J Pathol 1992;166:329-330.
28. Inoue M, Okayama A, Fujita M et al: Clinicopathological characteristics of p53 overexpression in endometrial cancers. Int J Cancer 1994;58:14-19.
29. Schneider J, Rubio MP, Rodriguez-Escudero FJ et al: Identification of p53 mutations by means of SSCP analysis in gynecological tumors: Comparison with the results of immunohistochemistry. Europ J of Cancer 1994;30A:504-508.
30. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM et al: Chromosome 17 deletion and p53 gene mutation in colorectal carcinoma. Science 1989;244:217-221.
31. Levine AJ, Momand J, Finlay CA: The p53 tumor suppressor gene. Nature 1991;351:453-456.
32. Hollstein M, Sidreansky D, Vogelstein B et al: p53 mutations in human cancers. Science 1991;253:49-53.
33. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC et al: Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour type. Nature 1989;342:705-708.
34. Berchuck A, Kohler MF, Marks JR et al: The p53 tumor suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers. Am J Obstet Gynecol 1994;170:246-252.
35. Fujita M, Inoue M, Tanizawa O et al: Alterations of p53 gene in human primary cervical carcinoma with and without human papilloma virus infection. Can Res 1992; 52:5323-5328.
36. Honda T, Kato H, Imamura T et al: Involvement of p53 gene mutations in human endometrial carcinomas. Int J Cancer 1993;53:963-967.
37. Enomoto T, Fujita M, Inoue M et al: Alteration of the p53 tumor suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premlignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. Cancer Rec 1993;53:1883-1888.
38. Kohler MF, Berchuck A, Davidoff AM et al: Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. Cancer Rec 1992;52:1622-1627.
39. Ito K, Watanabe K, Nasim S et al: Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. Cancer Rec 1994;54:4667-4670.
40. Yu CW, Wilkinson N, Brito MJ et al: Pattern of immunohistochemical staining for proliferating cell nuclear antigen and p53 in benign and neoplastic human endometrium. Histopathology 1993;23:367-371.
41. Tornos C, Silva EG, El-Naggar A et al: Aggressive stage I grade I endometrial carcinoma. Cancer 1992;70: 790-798.
42. Zaino RJ, Silverberg SG, Norris HJ et al: The prognostic value of nuclear grading versus architectural grade in endometrial adenocarcinoma: a gynecologic oncology group study. Int J Gynecol Pathol 1994;13: 29-36.
43. Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ et al: Immuohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma. Hum Pathol 1993;24:469-476.
44. Li SF, Shiozawa T, Nakayama K et al: Stepwise abnormality of sex steroid hormone receptors, tumor suppressor gene products(p53 and Rb), and cyclin E in uterine endometroid carcinoma. Cancer 1996;77:321-329.
45. Yamauchi N, Sakamoto A, Uozaki H et al: Immunohistochemical analysis of endometrial adenocarcinoma for bcl-2 and p53 in relattion to expression of sex steroid receptor and proliferative activity. Int J of Gynecol Pathol 1996;15:202-208.
46. Kohler MF, Nishii H, Humphrey PA et al: Mutation of the p53 tumor suppressor gene is not a feature of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1993;169: 690-694.
47. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM et al: p53 gene mutations occure in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. Cancer Res 1990;50:7717-7722.
48. Davidoff AM, Herndon JE, Kerns BJ et al: Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancers. Surgery 1991;110:259-264.
49. Vogelstein B, Fearon ER, Hemilton SR et al: Genetic alterations during colorectal tumor development. New Engl J Med 1988;319:525-532.
50. Sozzi G, Miozzo M, Donghi R et al: Deltions of 17p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung. Cancer Res 1992;52:6079-6082.
51. Bennett WP, Hollstein MC, Metcalf RA et al: p53 mutation and protein accumulation during multistage human esophageal carcinogenesis. Cancer Res 1992;52:6092-6097.
52. Malkin D, Li FP, Strong LC et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. Science 1990;250:1233-1238.