

두경부암의 암화과정: 세포유전학적 견지에서

계명대학교 의과대학 해부학교실

이인환 · 장성익

Cytocarcinogenetics

In Hwan Lee, M.D., Sung Ik Chang, M.D.

Department of Anatomy, Keimyng University, College of Medicine, Taegu, Korea

서 론

정상세포에서 암세포 성장으로 바뀌는 것은 염색체의 변화에서 기인한다는 Boveri(1914)의 가설로 암에 대한 많은 세포유전학적 연구가 진행되었다. 1956년에는 사람의 염색체 수가 46개로 확인 되었고 1960년에는 phytohem-agglutinin(PHA)이 림프구의 세포분열을 촉진하여 세포분열 중기의 염색체 관찰을 용이하게 하였으며 이로 인하여 암과 특이적 연관성이 있는 염색체 변화, 즉 philadelphia염색체가 보고 되었다. 1970년대에 와서는 각 염색체를 동정할 수 있는 banding법이 도입되어 세포 유전학이 백혈병의 진단 및 유형(subtype)을 구분하는데 쓰이게 되었으며 유형에 따른 특이적 염색체 변화 및 전좌가 보고되었다¹⁵⁻¹⁷⁾. 급성 비립프구성 백혈병을 포함한 많은 경우에서 염색체 변화의 종류에 따른 암의 진행 및 예후를 판단할 수 있게 되었으며 암의 진행과 병행하는 염색체의 구조적 변화들이 세포유전학적 기법의 개발로 밝혀지게 되었다. 즉 염색체 전좌를 유발하는 분절(break)은 유전자 연쇄의 아무 곳에서나 무작위로 일어나지 않으며 400개의 염색체 band들 중에서 83곳에서만 일어나고 있으며 이곳에는 많은 암 유전자들이 위치하고 있음이 알려졌다¹⁸⁾. 세포유전학은 현미경을

통한 고된 작업임에도 불구하고 많은 유전적 과정(genetic process)의 연구, 특히 악성 세포 형질 변형 연구에 있어 중요한 역할을 하고 있다. 분자 생물학적 접근은 단순히 어떤 특정 유전자의 존재 유무 또는 그 양의 정도에 국한 되지만 세포 유전학은 세포 전체가 관찰되며 이로서 여러 변화를 동시에 볼 수 있다. 즉 분자생물학으로 한 개의 염기서열을 볼 수 있다면 세포 유전학에서는 최소 150만 개의 염기서열 변화가 인지된다. 이것은 세포 유전학의 보조없이 이루어지는 분자생물학적 분석을 모래밭에서 바늘을 찾는 것과 같겠다.

고형암의 세포유전학적 분석과 암화과정의 이론

백혈병에서 염색체 변화에 대한 많은 보고는 핵형 분석이 비교적 용이하다는데 있다. 즉 분열중인 세포를 말초혈액 혹은 골수에서 얻을 수 있기 때문이다. 이에 비해 고형암의 경우 분열세포를 얻기 힘들다는데 핵형분석의 연구들이 지연되고 있다. 아주 드물게 암조직에서 직접 분열세포를 얻을 수 있지만 대부분은 실험실에서 얼마간의 배양을 통해서 얻을 수 있다.

근년에는 새로운 배양액의 개발로 여러 세포들을 배양할 수 있게 되었으며 이로서 대부분의 종양에

서 세포 유전학적 기법에 의한 분석이 이루어졌다. 그러나 여전히 배양 실적은 저조하여 각 종양마다 보고수가 충분치 못하여 확실한 결론을 내리기 어려운 실정이다. 염색체 변화는 더욱 복잡하여 백혈병에서처럼 전좌를 일으키기보다 획득이나 소실로 인한 염색체의 수적 변화를 일으키는 경향이다. 가장 먼저 세포 유전학적 연구가 이루어진 고형암으로는 Burkitt씨 림프종(BL), 망막모세포종(RB), Wilms씨 종양(WT)들이다. Burkitt씨 림프종은 제 8번 염색체와 다른 염색체 간의 전좌가 발견되었으며 가장 빈도가 높은 것은 제 14번 염색체와의 전좌 [t(8;14)]였으며⁴⁹⁾ 그 외에도 제 22번, 2번 염색체와의 전좌로 이 종양의 발달과 연관이 있는 것으로 알려졌다³⁸⁾. 각 전좌에서는 c-myc 유전자가 면역 글로브린 유전자의 'C'영역 (constant region)과 결합하고 있으며 이로서 c-myc 유전자의 정상적 조절능에 이상이 생기며 결과적으로 유전자의 과표현을 일으킨다. c-myc은 세포주기 (cell cycle)을 조절하므로 결과적으로 전좌로 인한 조절 불능의 증식을 야기시킨다¹⁷⁾. 이런 전좌로 인한 종양의 발달은 많은 백혈병에서도 발견되는데, 특히 만성골수성 백혈병인 경우 philadelphia 전좌가 그것이다. 그러나 이 경우는 전좌를 일으킨 염색체 분단 자리의 유전자 결합으로 비정상 단백질이 생산된다. 그러나 이 단백질이 종양형성에 어떤 역할을 하는지는 확실하지 않다. 망막모세포종과 Wilms씨 종양에서는 종양의 발생과 진행에 특별히 연관이 있는 전좌는 발견되지 않았고 반면에 염색체 일부의 결손이 보이고있다. 즉 망막모세포종의 경우 제 13번 염색체, Wilms씨 종양의 경우 제 11번 염색체 일부 결손이 종양의 형성과 발달에 중요하다. 특히 가족력을 가지는 경우 적은 분절의 염색체 결손이나 제 11번 혹은 13번 염색체의 일정 band에서 전좌가 있음이 알려져 있다. Knudson(1971)³⁰⁾의 가설, 이른바 "two hit hypothesis"에 의하면 망막모세포종은 열성질환(recessive disorder)으로, 악성형질 전환은 유전자의 두 대립 형질 유전자 모두의 결손에 기인 한다는 것이다. 즉 종양형성을 억제하는 유전자(tumor suppressor gene)인 것이다. 가족력이 있는 망막모세포종 또는 Wilms씨 종양의 경우 염색체의 결손 혹은 비활성이 있는 부모로부터

유전될 확률은 반반이다. 이런 유전적 성향 및 종양 형성과의 다른 각도에서의 역할로 인해 두 종양의 모형은 고형암의 염색체 변화를 연구하는데 많은 세포 유전 연구자들이 이용하고 있으며 한 가지의 종양 억제 유전자의 두 대립 형질 유전자 모두의 결핍만으로도 세포의 형질 전환을 충분히 유발할 수 있다. 불행히 대부분의 고형암은 그 핵형이 매우 복잡하며 한 개 이상의 염색체에서 결손이 보이고 있다. 이런 염색체 변화는 세가지 측면에서 이해된다. 첫째 형질 전환에 염색체 변화가 요구되거나, 둘째 악성 형질 전환은 아니더라도 염색체 변화로 인하여 성장을 촉발하거나, 셋째 염색체 변화가 우연히 발생하여 세포 기능 및 증식에 뚜렷한 영향을 미치지 않는 경우이다. 망막모세포종의 암화 과정 모델을 다른 고형암 핵형 분석에 적용하는데는 많은 문제점이 발견 되었으며 이는 1988년 Vogelstein 등⁴³⁾의 가변성모형(alternative model)로 해소되었다. 즉 대직장암의 핵형분석에서 몇 염색체의 선택적인 소실을 보고 하였는데 이 대직장암은 다른 고형암과 달리 전암성(premalignant)이 뚜렷하며 치료하지 않았을 경우 악성으로 진행하여 결국 선암종으로 이행된다.

Vogelstein 등은 조기의 종양으로부터 전이된 종양에 이르기까지 진행정도가 다른 종양으로부터 DNA를 분리하여 분석하였다. 즉, 종양이 악성으로 진행됨에 따라 거의 없던 유전자 변화에서 4가지 유전자의 변화로 진행되는 것을 발견하였다. 말기의 종양일수록 같은 변화를 보였으며 조기의 것들은 말기에서 보이는 변화들이 다양하게 조합되어 있었다. 이로서 이들은 순차적인 유전자 변화보다 '유전자 변화의 축적'이 종양의 진행에 의미를 부여함을 제시하였다. 초기 변화의 예로 18번 염색체의 유전자 소실 혹은 불활성화가 발견되었으며 이 유전자를 DCC (deleted in colorectal cancer)라 이름하였다. 그 밖에 제 5번 염색체의 유전자 소실은 가족력이 있는 경우 조기에 발견되며, 제 17번 염색체의 단완 (p53)의 유전자 변이, 제 12번 염색체의 k-ras 암유전자의 활성화가 알려져 있다⁴³⁾. Knudson의 'Two hit hypothesis'도 종양화 설명에 중요하지만 망막모세포종(RB)/Wilms씨 종양(WT) 모델에서는 소실 혹은 불활성화되어 암

의 진행에 관여하는 유전자 수가 더 많이 요구된다. 특히 환경적 영향이 강한 폐암의 경우 더 많은 유전자의 변이가 요구된다.

결국, 종양은 유전자 변화의 산물이다. Burkitt씨 림프종에서처럼 유전자의 과표현으로 종산물이 과잉하거나, 만성 골수성 백혈병에서처럼 비정상적 종산물이 생성되거나, 망막모세포종에서처럼 유전자의 소실, 전좌, 변이에 의한 불활성화로 유전자 종산물이 없는 경우이다. 고형암은 백혈병보다는 더 많은 유전자 변화의 축적으로 일어나며 상기 세 가지의 복합적 변화에 기인한다.

두경부 편평상피암의 세포유전학적 분석

대부분의 두경부 편평상피암은 아주 복잡한 핵형을 보이고 있으나 이것은 보고된 성적의 적은 예에 따른 것으로 보이며 많은 경우에서 염색체 소실과 임의적이지 않은(nonrandom) 재배열을 보인다. 두경부암과 연관 있는 특정유전자는 제 1번, 3번, 4번, 7번, 8번, 9번, 10번, 11번, 13번 및 18번 염색체에 있을 것으로 여겨지며^{5,6,14,20,24,25} 이 중 두 곳의 중요 분절 위치는 염색체 제 1번과 11번에 있다²⁶.

표본제작

종피로부터 세포주의 제작은 종피를 칼로 잘게 썰어서 collagen으로 도포된 배양 접시에 배양한다. FBS 및 hydrocortisone 이 든 배양액으로 3-5일간 37°C의 배양기에서 배양하면 조직 조각으로부터 세포가 분열되어 성장이 되어 나음을 볼 수 있다. 일반적으로 두 종류의 세포가 자라나오는데 섬유아세포와 상피세포가 그것이다. 섬유아세포는 종양의 기질로부터 유래되며 상피세포가 종양세포에서 유래된 것이다. 이들을 현미경하에서 보면 그 모양이 구별된다. 분열 세포가 충분한 양이 되면 colcemid로 유사분열 방추사(mitotic spindle)의 형성을 중지시킨 후 저장액(hypotonic solution)으로 세포를 팽창시킨다. 이 팽창은 고정액(methanol : acetic acid = 3:1)으로 정지되며 고정된 팽창 세포를 slide에 떨어뜨리거나 불꽃을 지나거나 하여 터

뜨리며 공기중에 말려 0.1% trypsin액으로 15-25초간 처리한 다음 10% Giemsa액으로 염색, 검정 및 사진 제작한다.

세포유전학적 분석

세포유전학적 분석으로 두가지의 자료를 얻을 수 있다. 하나는 결손이 일어나는가(종양 억제 유전자 자리) 증폭이 일어난(암유전자 자리) 염색체 영역을 확인할 수 있고 다음은 재배열이 자주 일어난 염색체 band를 확인하여 재배열로 인한 암유전자의 활성화를 유추할 수 있다. 대직장암의 모델에 비추어 두경부의 편평상피암에서는 암억제유전자와 암유전자 모두 종양화에 관여하고 있어 염색체의 결손과 증폭이 모두 보이고 있다. 결손은 잘 없지만 증폭이 잘 일어나는 곳은 3q와 7p이고 결손과 증폭이 동시적인 곳은 9p, 10q, 12p, 16q, 및 17q이며 결손만 일어나는 곳은 7q, 8p, 10p, 18p, 19p, 21q, 22q 및 말단 동원체 염색체의 단완 등이다 (Table 1).

이 성적을 Fig. 1과 같이 분절점(break point)에 따라 정리하고 염색체 길이에 따라 분절점의 기대치와 실제치를 비교하면 무작위로 분절이 일어나지 않음을 알 수 있다(Table 2).

염색체 제 2번, 4번, 6번, 16번 및 18번의 경우 기대치 보다 적은 수의 분절점을 가지며 반면에 염색체 제 7번, 8 및 13번의 경우는 기대치 보다 많은 분절점을 갖는다. 더구나 이들 분절점은 한 염색체 내에서도 고르게 분포하지 않으며 어떤 band에 무리를 지어 나타난다.

고찰

위의 결과로 보아 유전자 지놈(genome)의 어떤 영역은 결손이 잘 일어나고 또 다른 영역은 증폭 혹은 전좌가 잘 일어난다. 이런 변화들이 종양의 악성화를 유발하여 결손이 가장 많은 곳은 18q 이고 다음은 13p, 10, 8p, 15p 및 22p 순이며 증폭의 경우 7p에서 가장 높은 빈도였다.

많은 분절점의 무리는 염색체 중심체 같은 이질 염색질(heterochromatin)에 모여 있어서 분절에 의

Table 1. Regions of chromosomes duplicated or deleted in cell lines

Chromosome	Region Deleted	Frequency(%)	Region Duplicated	Frequency(%)
3	3qter-->p23	10(62.5)	3cen -->qter	8(50)
4	4q11-->q21	10(62.5)		
	4q21-->qter	10(62.5)	7cen-->p15	14(87.5)
7				
8	8pter-->p23	12(75)		
	8p23-->p21	10(62.5)	8cen-->qter	8(50)
10	10pter-->p11.2	12(75)		
13	p arm	13(81)		
14	p arm	11(69)		
15	p arm	11(69)		
18	18pter-->q21	12(75)		
	18q21-->qter	14(87.5)		
19	19pter-->cen	8(50)		
21	p arm	11(69)		
22	p arm	12(75)		

Table 2. Breakpoint hot spots and genes assigned to those bands

Chromosome band	Gene	Gene function	Reference
1p13	CSF1	Hematopoietic colony stimulation factor	39
	NGFB	Nerve growth factor	21, 22
	NRAS	Oncogene, ? cell signal pathway	21, 22
3p21-p22	HF.10	Cell proliferation and differentiation	7
4q21	FGF5	Fibroblast growth factor family oncogene	22
5q11.2	DHFR	Dihydrofolate reductase	22
7q22	P450 CYP3	Metabolizes wide range of drugs and steroid hormones	43
	MDR1	Multiple drug resistance gene	28
	MDR2	Multiple drug resistance gene	28
11q13	INT2	Fibroblast growth factor family oncogene	21
	HST1	Fibroblast growth factor family oncogene	21
	BCL2	Prevents programmed cell death	21
	PRAD1 Cyclin		40

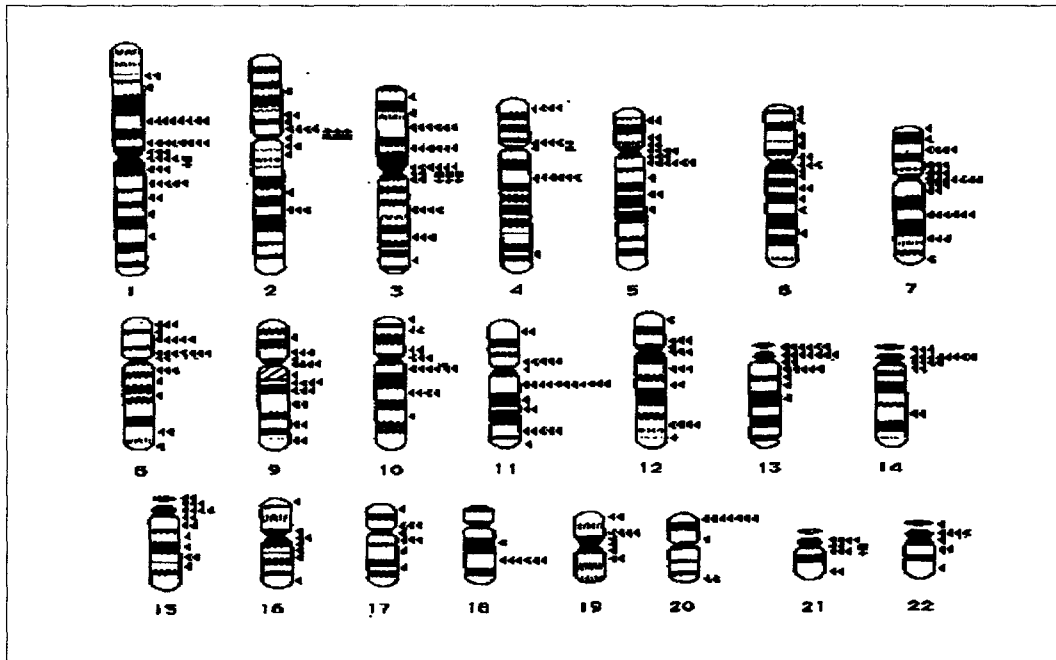


Fig.1. Diagram showing the location breakpoints in 16 HNSCC lines. Each arrowhead indicates one break.

한 암 유전자의 활성화는 드물어 보인다. 두경부의 편평상피암에서 악성 종양화에 관여하는 암유전자는 염색체 1p, 3p, 4a, 5q, 7a, 8p, 10q, 11a, 18q 및 20p에 위치하며 더 좁은 band 및 DNA 연쇄자리를 밝히는 연구가 필요하다. 두경부 편평 상피암에서 담배의 영향은 폐와 식도암에서 원인인자로 잘 알려져 있으나³¹⁾ 음주와 깃연이 모든 두경부암에 영향을 미친다는 보고도 있다⁴¹⁾. 폐암에서는 염색체 3p14-3p21 영역의 결손이 알려져 여타 다른 두경부 암에서도 염색체의 같은 변화가 의심되나 18q 결손이나 7p 증폭 같이 흔히 나타나는 염색체 변화가 아니어서 3p 결손은 두경부 종양화에서 초기 변화는 아닌 것으로 여겨진다³²⁾. 두경부 편평상피암에서 반복되는 염색체 변화의 확인으로 다음 단계로의 진행을 예상할 수 있고 그로 인한 세포형질 변화를 유도하는 후보 유전자(oncogenes, tumor suppressor genes, growth factor receptor genes)를 연구 할 수 있게 된다.

염색체 소실의 빈도가 높은 18q의 경우 DCC 유전자와 두 암유전자, YES와 BCL 2가 존재하며 그

위치는 18q21이다^{21,22)}. 몇몇 연구의 경우 두경부 편평상피암에서는 대직장암에서와 같은 DCC 유전자의 역할은 없는 것으로 알려져 있다. 두경부 편평상피암과 연관되어 염색체 변화가 일어나는 13p, 15p, 22p에는 주로 ribosomal RNA 유전자가 위치하며 multiple cluster 상태로 있다. 이런 것들은 모두가 활발한 전사 활동을 하는 것은 아니어서 2-3 set의 소실로는 세포 활동에 별 영향을 미치지 못한다¹⁹⁾. 10p 혹은 8p에는 별 후보 유전자가 없으나 악성흑색종에서는 10p의 반복적 결손이 보고되어 있다. 증폭을 보이는 7p에는 EGF 수용체(epidermal growth factor receptor)가 위치하고 있으며 두경부 편평상피암의 분자생물학적 연구에서 이 유전자의 증폭과 과표현이 확인되어, 두경부 편평상피암에서는 염색체 복제가 유전자 복제의 한기전임을 암시하고 있다^{8,12,23,27,36)}. Table 2에서와 같이 몇 개의 분절점 hot spot이 관찰되었으나 여러 문헌을 분석하면 두경부 편평상피암의 발암과 진행에 영향을 주는 유전자들의 소재는 제 11번 염색체의 q13 band에 위치하는 것으로 여겨진다.

임상적 적용 및 연구방향

INT-2, BCL-1 및 PRAD1 유전자의 증폭이 보고되어 두경부 편평상피암에서 암유전자로서 역할이 유추된다. 그러나 이 세가지 유전자의 증폭이 대부분의 경우 동반하고 있으나^{23,31)} 실제 PRAD1만이 과표현되고 있어 이는 한 유전자의 증폭으로 다른 두 유전자의 증폭이 부수적으로 (concomitant amplification) 일어난 것으로 유추된다^{39,41)}. 염색체 제 10번에서 일어난 분절점 hot spot은 현재로서는 후보 유전자를 결정할 수는 없으나 편활근종, 평활근육종에서 분절점이 확인되어²⁹⁾, 알려지지 않은 암 유전자의 존재를 암시한다.

반면에 염색체 11q13에는 암화과정과 관계를 가진 많은 유전자들이 있다(Table 2). 이중 cyclin D1이 여기에 위치하며 이 유전자의 증폭이 두경부암의 발현에 관련이 있음이 알려져 있으나 두가지 변이 즉 염색체 변화와 cyclin D1의 증폭이 전혀 연관없이 일어나기도 한다¹⁾.

근자에는 뚜렷한 세포 유전학적 접근과 연관 없이 많은 분자생물학적 변화가 보고되어 있다(Table 3). 특히 retinoid에 의한 암진행의 억제 및 예방의 연구가 활발하며³⁵⁾ p16, p16 beta의 세포내 도입으로 암의 진행을 막는 연구가 활발하다³¹⁾.

임상적 진단에 바로 적용하기에는 몇가지 의문시 되는 점이 과제로 남아있다. 그중 하나는 환자 종양에서 어떻게 대표적 종양세포를 배양하는가에 있다. 이 문제는 FISH(fluorescent in situ hybridization) 기법으로 접근하여 상당한 진전을 보고 있다. 즉 분열중기와 간기의 모든 염색체를 표지(paint)하여 배양을 통한 세포주의 염색체 분석이 원 종괴의 것과 차이가 있는지 없는지를 확인하여 결과의 신뢰도를 높일수 있다. 두번째는 염색체 변화가 과연 임상적 혹은 실험실에서의 양태와 연관이 있는나 하는 것이다. 특히 이런 관련은 방사선 치료에 의한 예견에 매우 중요하다. 세포주에서 방사선 치료에 의한 반응으로서의 몇가지 염색체 변화는 상당한 관련을 가져서 방사선 치료의 적정을 판단하는데 유용할 것이다. 더 많은 세포주에서의 실험을 통하여 각 염색체 변화 및 그 변화의 조합이 방사선 치료후의 예견의 정확도를 높일 것이며 관련 유전자 자리와 그 유전자의 분리, 동정을 통하여 분자유전학적 접근이 가능하게 될 것이다. 세번째로는 종괴의 종양세포수가 중요한가에 있다. 방사선 치료에서 실패한 종양의 경우 치료후

Table 3. Other molecular changes in HNSCC

Up-regulator in HNSCC	References
Transforming growth factor α (TGF α)	13
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	13
p53 protein overexpression	33, 10
Ras mutation and expression	47
Inactivation of Rb protein	48
Increased expression cytokeatin CK 8, CK19	46
Telomerase activity	40
Microsatellite instability	9
Cyclin D1 amplification	1, 37
Down-regulator in HNSCC	References
Retinoid	35
p16, p16 beta	34

생존한 종양세포는 그 수가 아주 적지만 없어진 대다수 종양 세포만큼이나 종양형성에 중요한가 하는 것이며 이런 살아난 종양세포를 동정할 수 있느냐 하는 것이다.

References

1. Akervall JA, Michalides RJAM, Mineta H, et al: *Amplification of cyclin D1 in squamous cell carcinoma of the head and neck and the prognostic value of chromosomal abnormalities and cyclin D1 overexpression. Cancer. 79: 380-389, 1977.*
2. Berenson JR, Yang J, Mickel RA: *Frequent amplification of the bcl-1 locus in head and neck squamous cell carcinomas. Oncogene. 4:1111-1116, 1989*
3. Bedi GC, Westra WH, Gabrielson E, et al: *Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. Cancer Res. 56:2484-2487, 1996*
4. Blot Wj, McLaughlin JK, Winn DM, et al: *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 48 : 3282-3287, 1988*
5. Cowan JM: *Cytogenetics in head and neck cancer. Otolaryngol clinics of North America 25 : 1073-1087, 1992*
6. Cowan JM, Beckett MA, Ahmed-Swan S, et al: *Cytogenetic evidence of the multistep origin of head and neck squamous cell carcinomas. J Natl Cancer Inst. 84 : 793-797, 1992*
7. Donti E, Lanfrancone L, Huebner K, et al: *Localization of the human HF. Ten finger gene on a chromosome region (3p21-22. frequently deleted in human cancers. Hum Genet. 84 : 391-395, 1990*
8. Eisbruch A, Blick M, Lee JS, et al: *Analysis of the epidermal growth factor receptor gene in fresh human head and neck tumors. Cancer Res. 47 : 3603-3605, 1987*
9. El Naggar AK, Hurr K, Huff V, et al: *Microsatellite instability in preinvasive and invasive head and neck squamous carcinoma. Am J Pathol. 148 : 2067-2072, 1996*
10. Fogel S, Ahomadegbe JC, Barrois M, et al: *High incidence of p53 mutations in primary and metastatic head and neck tumors. Frequent protein overexpression in normal epithelium. Bull Cancer Paris. 83: 227-233, 1996*
11. Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al: *Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in Northern Italy. Cancer Res. 50 : 6502-6507, 1990*
12. Gamou S, Kobayashi M, Furusho T, et al: *Unique chromosomal location of amplified EGF receptor genes in EGF receptor-hyperproducing tumor cell line NA. Som Cell Molec Genet. 15 : 179-184, 1989*
13. Grandis JR, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ: *Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 78 : 1284-1292, 1996*
14. Hauser-Urfer IH, Stauffer J: *Comparative chromosome analysis of nine squamous cell carcinoma lines from tumors of the head and neck. Cytogenet Cell Genet. 39: 35-39, 1985*
15. Heim S, Mitelman F: *Nonrandom chromosome abnormalities in cancer: An overview. In Cancer Cytogenetics. New York, Alan R. Liss. 1987, p23*
16. Heim S, Mitelman F: *Chronic myeloid leukemia. In Cancer Cytogenet. New York,*

- Alan R. Liss, 1987, p 41
17. Heim S, Mitelman F: *Malignant lymphomas. In Cancer Cytogenetics. New York, Alan R. Liss, 1987, p 201*
 18. Heim S, Mitelman F: *Nineteen of 26 cellular oncogenes precisely localized in the human genome map to one of the 83 bands involved in primary cancer-specific rearrangements. Hum Genet. 75 : 70-72, 1987*
 19. Henderson AS, Warburton D, Atwood KC: *location of ribosomal DNA in the human chromosome complement. Proc Natl Acad Sci USA. 69 : 3394-3398, 1972*
 20. Heo DS, Synderman C, Gollin SM, et al: *Biology, cytogenetics, and sensitivity to immunological effector cells of new head and neck squamous cell carcinoma lines. Cancer Res. 49 : 5167-5175, 1989*
 21. Human Gene Mapping 10 (1989). *Cytogenet Cell Genet. 51 : 166-201, 1989*
 22. *Human Gene Mapping 10.5 (1990). Cytogenet Cell Genet. 55 : 128-135, 1990*
 23. Ishitoya J, Toriyama M, Oguchi N, et al: *Gene amplification and overexpression of EGF receptor in squamous cell of the head and neck. Br J Cancer. 59 : 559-562, 1989*
 24. Jin Y-S, Mandahl N, Heim S, et al: *Unique karyotypic abnormalities in a squamous cell carcinoma of the larynx. Cancer Genet Cytogenet. 30 ; 177-179, 1988*
 25. Jin Y-S, Heim S, Mandahl N, et al: *Multiple apparently unrelated clonal chromosome abnormalities in a squamous cell carcinoma of the tongue. Cancer Genet Cytogenet. 32 : 93-100, 1988*
 26. Jin Y, Higashi K, Mandahl N, et al: *Frequent rearrangement of chromosomal bands 1p22 and 11q13 in squamous cell carcinomas of the head and neck. Genes Chromosomes Cancer. 2 : 198-204, 1990*
 27. Kamata N, Chida K, Rikimaru K, et al: *Growth-inhibitory effects of epidermal growth factor and overexpression of its receptors on human squamous cell carcinomas in culture. Cancer Res. 46 : 1648-1653, 1986*
 28. Kere J, Ruutu T, Davies KA, et al: *Chromosome 7 long arm deletion in myeloid disorders: A narrow breakpoint region in 7q22 defined by molecular mapping. Blood. 73 : 230-234, 1989*
 29. Kiechle-Schwarz M, Berger CS, Surti U, et al: *Rearrangement of band 10q22 in leiomyoma and leiomyosarcoma of the uterus. Cancer Genet Cytogenet. 47 : 95-100, 1990*
 30. Knudson AG Jr: *Mutation and cancer: statistical study of retino-blastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 68 : 820-823, 1971*
 31. Lammie GA, Fantl V, Smith R, et al: *D11S287, a putative oncogene on chromosome 11q13, is amplified and expressed in squamous cell and mammary carcinomas and linked to BCL-1. Oncogene. 6 : 439-444, 1991*
 32. Latif F, Fivash M, Glenn G, et al: *Chromosome 3p deletions in head and neck carcinomas: Statistical ascertainment of allelic loss. Cancer Res. 52 : 1451-1456, 1992*
 33. Lavieille JP, Lubin R, Soussi T, et al: *Analysis of p53 antibody response in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Anticancer Res Anti-cancer Res. 16 : 2385-2388, 1996*
 34. Liggett WH Jr, Sewell DA, Rocco J, et al: *p16 and p16 beta are potent growth suppressors of head and neck squamous carcinoma cells in vitro. Cancer Res. 56 : 4119-4123, 1996*
 35. Lotan R: *Retinoids and their receptors in modulation of differentiation, development,*

- and prevention of head and neck cancers. *Anticancer Res.* 16 : 2415-2419, 1996
36. Merritt WD, Weissler MC, Turk BF, et al: *Oncogene amplification in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 116 : 1394-1398, 1990
 37. Mineta H, Borg A, Dictor M, et al: *Correlation between p53 mutation and cyclin D1 amplification in had and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol.* 33 : 42-46, 1997
 38. Miyoshi I, Hiraki S, Kimura I, et al: *2/8 translocation in a Japanese Burkitt's lymphoma. Experientia.* 35 : 742-743, 1979
 39. Motokura T, Bloom T, Kim HG, et al: *A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene. Nature.* 350 : 512-515, 1991
 40. Nakano S, Nakayama M, Ichinose I, et al: *Characterization of a newly established, TA-4 producing squamous carcinoma cell line derived from metastatic tongue carcinoma. Int J Cancer.* 44 : 301-306, 1989
 41. Somers KD, Cartwright SL, Schechter GL: *Amplification of the int-2 gene in human head and neck squamous cell carcinomas. Oncogene.* 5 : 915-920, 1990
 42. Tharapel SA, Lester EP: *Two simple translocations in a primary squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Genet Cytogenet.* 47 : 131-134, 1990
 43. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: *Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med.* 319 : 525-532, 1988
 44. Vorovud N, Charuruks N, Mutirangura A: *Squamous cell carcinoma of head and neck. J Med Assoc Thai.* 80 : 207-218, 1997
 45. Whang-Peng J, Kao-Shan CS, Lee EC, et al: *specific chromosome defect associated with human small-cell lung cancer; deletion 3p(14-23). Science.* 215 : 181-182, 1982
 46. Xu-CX, Lee JS, Lippman SM, Ro JY, et al: *Increased expression of cytokeratins CK8 and CK19 is associated with head and neck carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 4 : 871-876, 1995
 47. Yarbrough WG, Shores C, Witsell DL, Weissler MC, et al: *ras mutations and expression in head and neck squamous cell carcinomas. Int J Cancer.* 104 : 1337-1347, 1994
 48. Yokoyama J, Shiga K, Sasano H, et al: *Abnormalities and the implication of retinoblastoma locus and its protein product in head and neck cancers. Anticancer Res.* 16 : 641-644, 1996
 49. Zech L, Haglund U, Nilsson K, et al: *Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. Int J Cancer.* 17 : 47-56, 1976