

대장암 유전 분석의 임상적, 병리학적 의의

연세대학교 의과대학 병리학교실

김 호 근

Clinical and Pathological Significance of the Genetic Analysis in Colorectal Carcinomas

Hoguen Kim, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The molecular genetics of colorectal carcinomas are among the best understood of common human cancers. Three inter-related molecular pathways are involved. The chromosomal instability pathway begins with inactivation of the APC/ β -catenin genes followed by activation of oncogenes and inactivation of additional suppressor genes, commonly with high frequency of allelic losses, cytogenetic abnormalities. The microsatellite instability pathway begins with inactivating one of a group of genes responsible for DNA nucleotide mismatch repair leading to extensive mutations in both repetitive and non-repetitive DNA sequences with low frequencies of allelic losses and rare alteration of tumor DNA content. Finally, the CpG island methylation pathway involves inactivation of genes by methylation of cytosines in promoter regions to silence gene expression without DNA sequence alterations. Molecular genetics have the potential for clinical applications. Combination of genetic classification of high levels of microsatellite instability (MSI-H), gene expression analysis of mismatch repair genes and subsequent mutation analysis of inactivated genes can be used as an effective method for the identification of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma patients. Molecular genetic alterations have been proposed to be of prognostic value, including allelic deletion on chromosome 18q, and on chromosome 17p. MSI-H has been reported as a marker for better prognosis. Individualizing chemoradiation by use of predictive markers for response or resistance to therapy is important in patients with advanced disease or candidacy for adjuvant therapy. (Korean J Gastroenterol 2004;43:275-282)

Key Words: Colon cancer; Genomic instability; Chromosomal instability; Microsatellite instability; Genetic test

서 론

대장암은 인체에 발생한 암 중에 다른 암종에 비해 여러 가지 면에서 생물학적으로 중요한 점들이 있다. 이 중에는 대장암 중 일부가 유전되며 원인 유전자가 밝혀져 있다는

점과, 인체의 종양 중 가장 많은 분자유전학적인 연구 결과가 밝혀져 있고 이의 응용이 시도되는 점, 생물학적으로 전암 병변에서 절이에 이르기까지 비교적 일관된 경로를 보이기 때문에 암 예후와 관련된 생물학적 표지자 관정에 좋은 모델이라는 점이다. 대장암의 유전 변화에 관한 연구

접수: 2004년 3월 23일

연락처: 김호근, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 병리학교실

TEL: (02) 361-5263, Fax: (02) 362-0860

E-mail: hkyonsei@yume.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Hoguen Kim, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

C.P.O. Box 8044, Seoul, Korea

Tel: +82-2-361-5263, Fax: +82-2-362-0860

E-mail: hkyonsei@yume.yonsei.ac.kr

는 대장암의 발생에서부터 진행까지의 기전을 이해할 수 있을 뿐 아니라 대장암의 원인적 분류와 이에 근거한 논리적 처치를 가능하게 할 수 있다는 중요성이 있다. 저자는 현재까지 알려진 대장암의 유전 변화를 소개하고 이들의 임상적, 병리학적 의의와 함께 응용 방안을 모색하고자 한다.

대장암의 유전 변화

현재까지 밝혀진 대장암에 관한 유전체 변화를 보면 대장암은 크게 염색체 불안정형(chromosomal instability, CIN) 및 현미부수체 불안정형(high microsatellite instability, MSI-H)의 두 가지의 특징적인 유형이 존재하고 각 유형마다 상이한 유전 변화에 의해 암 발생이 시작되고, 진행 과정 중에 여러 개의 유전적 변화가 복합 축적된다는 것이 잘 알려져 있다. 이 두 가지 유형 외에 최근 유전체 전 부위에 걸친 비정상적인 메틸화기 대장암의 발생 원인이 될 수 있음이 알려지면서 대장암의 하나의 유전 형태로 CpG 섬 메틸화 유형(CpG island methylation phenotype, CIMP)의 중요성을 주장하는 보고가 증가하고 있다. CpG 섬 메틸화 유형의 경우 암 발생과 연관된 유전자들 중 어떤 유전자들을 불활성화시키는가에 따라 최종 암의 유전적 특성이 결정되고, 이에 따라 CIN 유형이나 MSI-H 유형과 연관 있는 유전 경과를 기친다.

1. 염색체 불안정형 유형

CIN 종양은 종양 억제 유전자인 APC/ β -catenin 유전자가 불활성화되어 암 발생이 시작되며 수많은 종양 유발 유전자의 활성화와 종양 억제 유전자의 불활성화가 축적되어 암의 발생 및 진행이 이루어지는 유형이다.¹ 유전자 변형은 대립 유전자의 소실 및 돌연변이가 주 변화이고, 세포유전학적 이상이 증대되고 DNA 양이 비정상화되는 변화가 동반된다. 대장암에서 호발하는 특이 변화로는 염색체 12번에 위치한 K-ras 종양 유발 유전자의 활성화, 염색체 5번, 17번 및 18번에 위치한 종양 억제 유전자들의 비활성화가 중요한 유전적 변화로 밝혀졌다.¹ 대장암에서의 5번 염색체 장지와 17번 염색체 단지 및 18번 염색체 장지의 빈번한 소실로부터 각각 APC, p53과 DCC 및 smad4 등의 종양 억

제 유전자의 불활성화가 초래되어² 상피 세포의 암성 변화 유발에 결정적 역할을 한다고 보는 믿어지나 아직까지 염색체의 변화에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 이러한 연구 결과들을 토대로 인체에 발생한 대장암 발생 과정에 따른 분자유전학적인 체제가 가능하게 되었다. 이는 특히 선종의 유전 변화와 대장암의 유전 변화를 시기별로 분석함으로써 가능하게 되었는데 선종-선암종에 대한 단계별 유전학적 연구는 Law 등³과 Vogelstein 등⁴에 의해 최초로 체계적으로 이루어졌다. Law 등은 35예의 선암과 42예의 선종을 사용하여 염색체 5번, 17번, 18번에서 대립 유전자의 소실을 검색하여 5번 염색체 소실을 전 예 중 19%에서, 17번 염색체 소실은 56%에서, 18번 염색체 소실은 52%에서 확인하였다.³ 이 당시 검사한 예들 중 몇 예는 5번 염색체의 소실이 17번 염색체나 18번 염색체의 소실과 동반되는 사실을 발견하여 17번 염색체의 소실과 18번 염색체의 소실이 대장암 발생의 후기에 일어나는 변화로 결론지었다. 같은 시기에 Vogelstein 등⁴은 대장선종과 선암종에서의 ras 유전자 돌연변이와 5번, 17번, 18번 염색체의 소실을 단계별로 조사하였다. 이들은 92예의 대장선암종 외에 80예의 선종을 조사하였으며 선종을 크기 및 선암종 동반 여부에 따라 초기의 선종은 1군, 후기의 선종은 2군, 선암종은 동반한 선종은 3군으로 나누어 분석하였다. 이들은 병변이 진행할수록 유전적 변화가 축적되어 나타나는 사실을 발견하였는데, 일례로 2개 이상의 유전적 변화가 있는 빈도는 제1군 선종에서는 9%, 제2군 선종에서는 24%, 제3군 선종에서는 43%였으며 선암종에서는 90%이었다. 따라서 대부분의 대장암은 CIN 유형을 따르며, 대장선종에서 선암종으로 진행함에 따라 각 병변에 발생하는 유전적 변화가 병변의 진행에 따라 선택적으로 증가하는 시기가 있는 것을 발견하였고, 이로부터 대장암 발생 과정에 따른 유전적 변화의 모식도를 고안하였다(Fig. 1).

2. 현미부수체 불안정형 유형

MSI-H 대장암은 부적합하게 결합된 DNA를 수선하는데 관여하는 유전자들이 하나 또는 여러 개가 불활성화되어 부적합하게 결합된 DNA 보수(DNA mismatch repair, MMR)가 제대로 이루어지지 않아 수많은 돌연변이가 발생

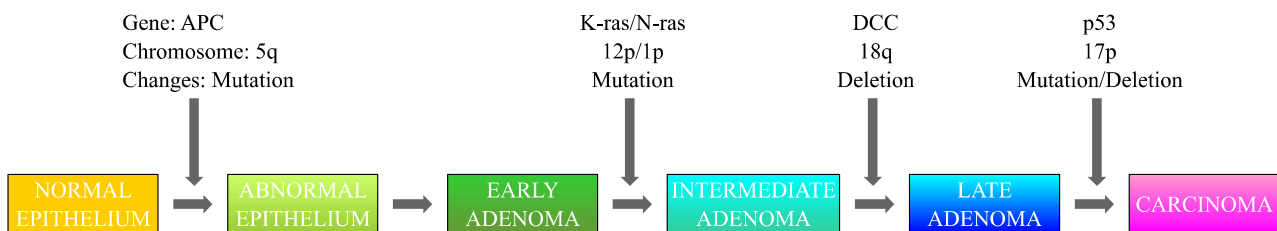


Fig. 1. Schematic diagram for molecular genetic alterations in the colorectal carcinomas of CIN type.

하이 암이 발생하는 유형이다. MSI-H 암은 CIN 암에 비해 염색체 소실이나 DNA 양의 이상은 상대적으로 드문 유형이다. 이러한 MSI-H 대장암은 선천성 비홍종성 대장암 (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma, HNPCC) 환자에서 발생한 대부분의 종양에서 발견되고,⁵ 산발성 대장암 환자의 12~17%에서 발견된다.⁵⁻⁷ 분자유전학적으로 MSI-H 종양은 HNPCC 환자의 경우 DNA MMR 유전자의 돌연변이에 의해서 초래되지만 산발성 암은 대부분 *hMLH1* 유전자의 promoter 부위에 있는 CpG 섬의 메틸화에 의한 *hMLH1* 유전자의 불활성이 원인이다.⁸ 인간에서 DNA MMR에 관여하는 유전자는 1993년에 *hMSH2*^{9,10}와 1994년 *hMLH1*,¹¹ *hPMS1* 및 *hPMS2*¹² 등 현재 10여 개가 알려져 있다. MMR 유전자의 불활성화는 유전체에 많은 돌연변이를 일으킬 뿐만 아니라 세포사도 억제한다.¹³ 따라서 MMR 유전자의 장애가 일어나면 세포사 장애에 의한 암 발생의

초기 단계부터 많은 유전자들의 돌연변이에 의한 암 진행이 복합적으로 일어날 것으로 추정되고 있다. 전체 유전자 중 단백질 지령 부위에 현미부수체의 하나인 단반복 염기가 존재하는데, MSI-H 종양은 이 부위에 불안정성이 생겨 결국에는 치명적인 체이동 돌연변이가 일어난다. 이러한 유전자들은 MSI가 발생한 후 암 발생 및 진행에 결정적 영향을 미치는 표적 유전자로 여겨지며, MSI-H 암에서 흔한 체이동 돌연변이는 아데노신의 10개 반복을 함유한 *TGFβRII* 유전자가 맨 처음 소개된 후 *BAX* 유전자를 비롯한 100여 개 이상의 표적 유전자가 현재까지 알려져 있다(Fig. 2, Table 1).

3. CpG 섬 메틸화 유형

DNA 메틸화는 후생학적인 변화로서 DNA 구성 cytosine 에 메틸화로 인해 5-methylcytosine이 생길 수 있다는 사실

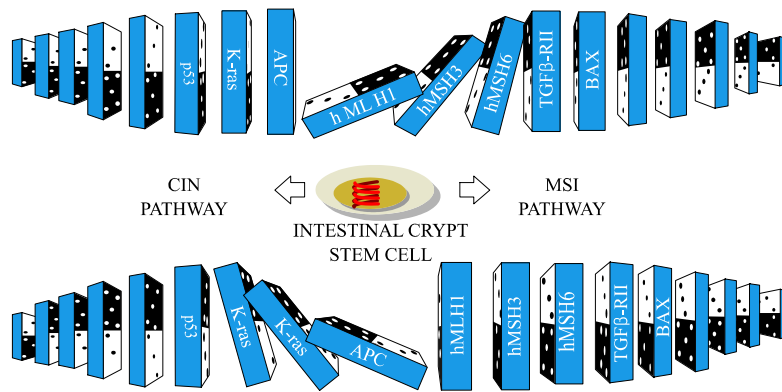


Fig. 2. Target genes of the colorectal carcinomas of CIN and MSI-H phenotype. Activation of the oncogenes and inactivation of the tumor suppressor genes are common mechanism of tumorigenesis in the colorectal carcinomas of CIN phenotype. In the carcinomas of MSI-H phenotype, inactivation of MMR genes are initiating genetic events and followed by accumulation of the frameshift mutations of the genes containing mononucleotide repeats in their coding sequence such as *TGFβRII* or *BAX*. Frameshift mutations of these genes result in the inactivation of these target genes and thought to be important mechanism of tumorigenesis in the colorectal carcinomas of MSI-H phenotype.

Table 1. Comparison of Genetic, Pathologic and Clinical Features of Colorectal Carcinomas according to the Genomic Instability Phenotype

	Chromosomal instability (CIN)	Microsatellite instability (MSI-H)
Genetic characteristics		
Hereditary cancer	FAP	HNPCC
Causative gene	<i>APC</i> , <i>β-catenin</i>	<i>hMSH2</i> , <i>hMLH1</i> etc.
Target gene	<i>K-ras</i> , <i>smad4</i> , <i>p53</i>	<i>TGFβRII</i> , <i>BAX</i>
LOH	Frequent	Infrequent
MSI status	Stable	Unstable
CpG methylation	Infrequent	Relatively frequent
Pathologic characteristics		
Precancerous lesion	Adenomas	Some of flat adenomas, serrated adenomas
Gross features	Protruding, ulcerating	Protruding
Differentiation	Well or moderate	Usually poor
Lymphoid reaction	Scant or absent	Usually intense
Clinical features		
Location	Left colon	Right colon
Prognosis	Relatively poor	Usually good

은 잘 알려져 있다. 진핵생물에서는 guanosine의 5' 위치에 있는 cytosine이 메틸화되는데(CpG 메틸화), 이러한 CpG 메틸화는 진화에 따라 복잡하게 증가한다. 메틸화가 일어난 CpG들은 간혹 밀집되어 "CpG 섬"을 형성하는데, 이런 구조들이 많은 유전자들의 표현을 조절하는 부위에 형성되어 있기 때문에 유전자 활동의 조절과 CpG 메틸화가 연관이 있다. 유전체 전 부위에 걸친 비정상적인 메틸화가 대장암 발생에 중요한 역할을 한다. 작은 크기의 선종에서는 전반적으로 메틸화가 적거나 많아지는 변화가 있고, 또한 어떤 특정 부위에는 과메틸화가 일어난 것도 동시에 발견된다.^{14,15} 대장암의 일부에서 주변 정상 점막보다 CpG 섬에 메틸화가 심하게 일어나는 유형이 있는데 이를 CpG 섬 메틸화 유형(CpG island methylation phenotype, CIMP)으로 분류한다.¹⁶ CIMP 대장암은 어떤 유전자가 메틸화가 되어 있는가에 따라 불활성화된 유전자군들이 달라지며, 이로부터 유전적 특성이나 생물학적 특성이 결정된다. 한 예로 CIMP 대장암 중 *hMLH1* 유전자의 CpG 섬이 메틸화되면 MSI-H 유형이, 반대로 *hMLH1* 유전자의 CpG 섬은 메틸화가 되어 있지 않고 다른 부위만 메틸화가 되었다면 CIN 유형의 대장암이거나 이와 유사한 특성을 보인다. DNA 메틸화의 변화는 작은 크기의 대장 선종에서 뿐만 아니라 선암종이 발생한 환자의 정상 대장점막에서도 발견되는 변화이기 때문에 현재까지 밝혀진 대장암 발생 과정의 분자유전학적 변화 중 가장 초기의 변화로 여겨진다. 대장선종의 일부도 CIMP이며, 대장암과의 차이는 메틸화된 CpG 섬이 적거나 *p16* 유전자의 CpG 섬은 대장암에서만 주로 관찰되고 선종에서는 드물다는 점이다. 따라서 CpG 섬의 메틸화 종류와 진행이 대장 선종-선암종의 유전적 진행에 관여하며 진행 과정 중 특이 유전자의 메틸화에 의한 불활성화가 악성 암으로 전환하는 데에 관여할 것으로 여겨진다.

대장암의 유전 변화 검사법

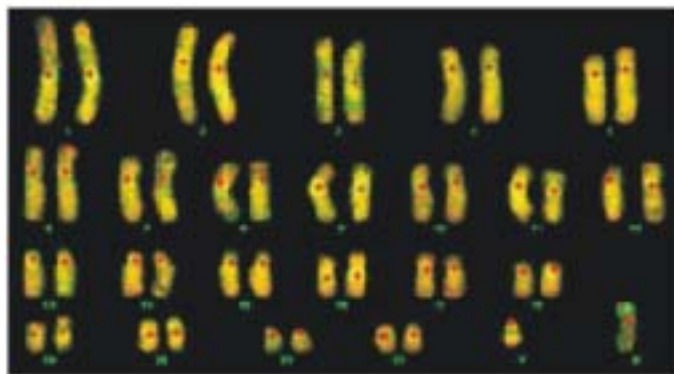
1. 암 세포 분리 및 DNA 추출

암 세포에서 일어난 염색체 및 현미부수체 변화를 측정하기 위해서는, 암 세포와 정상 세포를 선택적으로 분리할 수 있어야 하고, 변화를 보고자 하는 염색체 부위에서 polymorphic한 표지자를 찾아내어 사용해야 한다. 암 세포를 선택적으로 분리하는 것은 육안적으로 선별하여 채취하는 것만으로도 가능하나, 암 조직마다 암 세포와 주변지 지 세포들의 비율이 다르기 때문에 현미경을 이용하여 암 세포를 식별하여 분리 채취하는 것이 더욱 바람직하다. 현미경을 이용한 미세절제술에는 현미경을 보면서 직접 암 세포를 확인 표시하여 분류하는 방법과 laser를 이용하여 암세포를 선택적으로 분리 채취하는 법이 있다.

2. 염색체 변화 검사

염색체 이상을 검사하는 방법으로는 이전에는 DNA를 절개하는 제한효소를 처리한 후 잘라진 DNA의 길이가 서로 다른 현상(restriction fragment length polymorphism, RFLP)을 이용한 Southern blotting법이 많이 사용되었다. 그러나 이 방법은 많은 양의 DNA가 필요하고, 동위원소에 많이 노출된다는 단점이 있다. 최근에는 염색체 전 부위에 풍부하게 존재하고 매우 polymorphic한 현미부수체 표지자를 이용하여 특정 부위의 DNA를 PCR로 합성한 후 이를 분리하여 염색체의 소실 등의 변화를 보는 PCR-loss of heterozygosity (PCR-LOH)법이 보편적인 방법이다. PCR-LOH검사에 사용되는 현미부수체 표지자는 각 염색체마다 수천 개에 이르고 부위별로 있기 때문에 각 염색체의 상대

A CGH analysis



B PCR-LOH analysis

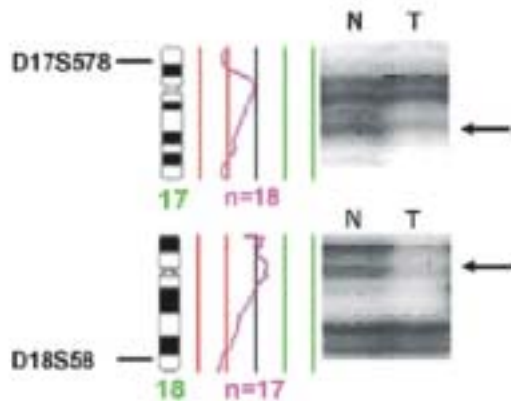


Fig. 3. Chromosomal instability detected by CGH (A) and PCR-LOH (B). Loss of 17p and 18q are evident in the CGH and PCR-LOH analysis. CGH; comparative genomic hybridization, PCR-LOH; PCR-loss of heterozygosity.

에 관한 정확한 정보를 얻을 수 있으나, 한 환자에서 염색체 전반에 걸친 변화를 알기 위해서는 각 염색체마다 검사해야 하는 단점과 PCR 반응을 이용한 검사이기 때문에 염색체 소실을 알기는 쉬우나 증폭의 변화는 해석하기 어려운 점 등의 단점이 있다. 최근에 많이 사용하는 comparative genomic hybridization (CGH) 검사법으로도 암 세포의 염색체 변화에 대한 상세한 정보를 얻을 수 있다. CGH검사는 암 세포와 정상 세포에서 각각 DNA를 분리하여 서로 다른 형광염색으로 labeling시킨 후 이들을 섞어 정상 염색체에 경쟁적으로 교잡반응을 시켜 각각의 염색체에 정상 DNA와 암 세포 DNA가 반응하는 비율을 측정하는 검사이다. 즉 암 세포에서 염색체 어느 부위에 증폭이 있으면 정상 DNA보다 그 특정 부위에 더 많이 결합할 것이며, 반대로 소실이 있으면 정상 DNA가 상대적으로 더 많이 결합하게 되는 원리를 이용한 검사이다(Fig. 3).

이 방법은 단 한 번의 실험으로 전체 염색체에 대한 결과를 얻을 수 있어 개개의 암에 대한 유전체 검사법으로 매우 유용하다.¹⁷ 그러나 검사에 필요한 시간이 1주일 이상으로 길고, 검사에 필요한 장비와 숙달된 인력이 필요한 점, 2Mb 이내의 염색체 변화는 구분하지 못하는 점 등의 단점이 있다. 최근에는 각 염색체를 부위별로 자세히 분리하여 검사할 수 있게 한 array CGH법이 개발되었는데¹⁸ 이 방법은 기존의 CGH의 단점인 2Mb 이내의 염색체 변화는 구분하지 못하는 점과 염색체 구분에 따른 인력과 시간의 소모를 없애는 장점이 있어 향후 CGH검사를 대신할 검사법으로 각광 받고 있다.

3. 현미부수체 불안정형 검사

현미부수체 불안정성 검사는 현미부수체를 구성하는 단순 반복 염기의 반복의 수가 변화하여 결과적으로 현미부수체의 길이가 길어지거나 짧아지는 변화이다. 이를 검사

하기 위해서는 현미부수체 표지자 주변에 PCR 반응 시발체를 사용하여 DNA를 합성한 후 분리하면 현미부수체의 길이 변화를 알 수 있으며, 실험 방법 자체는 PCR-LOH 때 사용한 방법과 동일하다. 합성한 DNA의 분리는 등위원소를 함유한 PCR 반응을 수행한 후 분리하거나 PCR 시발체를 형광염색으로 labeling시킨 후 자동 DNA 분석기를 사용하여 합성 DNA를 분리하여 관독할 수 있다(Fig. 4). MSI 관정을 위해서는 사용해야 하는 표지자의 수와 종류에 관하여 논란이 많았는데, 1998년 NCI consensus meeting에서 5개의 표지자 사용을 권고하였고 이들 중 2개 이상에서 MSI를 보일 경우 MSI-H, 1개에서만 MSI를 보일 경우는 MSI-L, 모두에서 MSI가 없을 경우는 MSS로 해석할 것을 권고한 이래¹⁹ 대부분의 실험실에서 이 방법을 사용하고 있다.

대장암의 유전 유형과 연관 있는 임상-병리학적 소견

대장암은 발생 위치에 따라 우측 대장암과 좌측 대장암으로 나눌 수 있고, 육안적으로는 돌출형, 궤양형 및 침윤형 등으로 분류된다. 현미경적으로 대장암은 좌 우측 종양에 따라 큰 차이가 없이 대부분이 95%는 선암종이며, 점액을 생산하는 종양이 많다. 대장암의 분화도는 선구조를 얼마나 형성하는가로 판단하는 것이 일반적이다. 이러한 기준으로 대장암을 분류해 보면 중분화형이 반수 이상을 차지하고 고분화형이 1/4 정도, 저분화형이 1/6 정도를 차지한다. 저분화형 중 선구조의 형성이 매우 드물거나 암 세포들이 주변 기질의 증식 없이 모여 있고 팽창성 증식을 하면서 종괴 내부와 주변에 많은 염증 반응을 동반하는 경우도 있는데 이를 수질성 암종(medullary carcinoma)으로 분류한다. 대장암들 중에서 수질성 암종과 같이 통상적 범위의 조직학적 유형을 벗어난 경우는 특수 유형으로 취급하는데 여기에는 점액성 선암종(mucinous adenocarcinoma), 인환세포 암

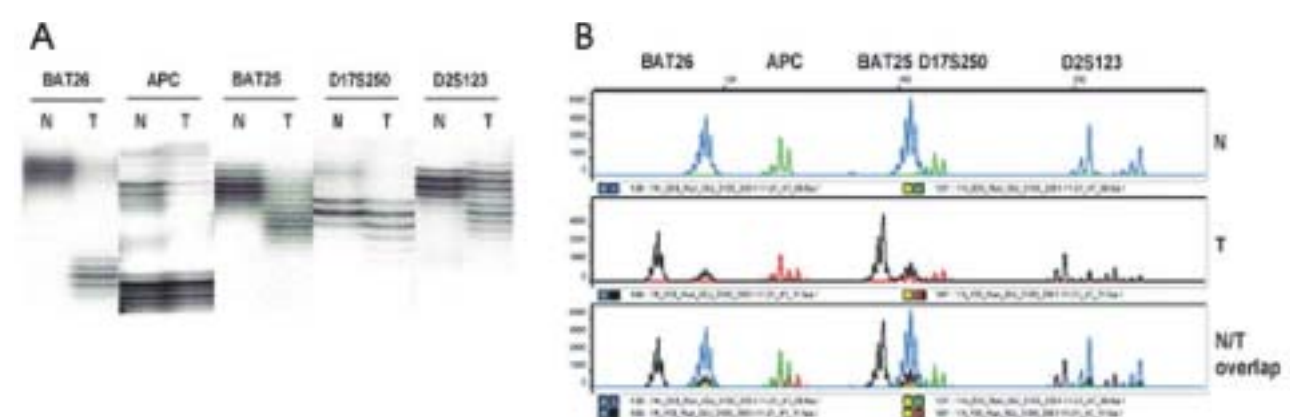


Fig. 4. MSI analysis of the MSI-H colorectal carcinoma. Additional alleles which are not present in the normal tissue are evident in the (A) MSI analysis using isotope and (B) MSI analysis using automatic sequencer (B courtesy of Dr. Jeongmi Kim, Petagen Inc, Seoul, Korea).

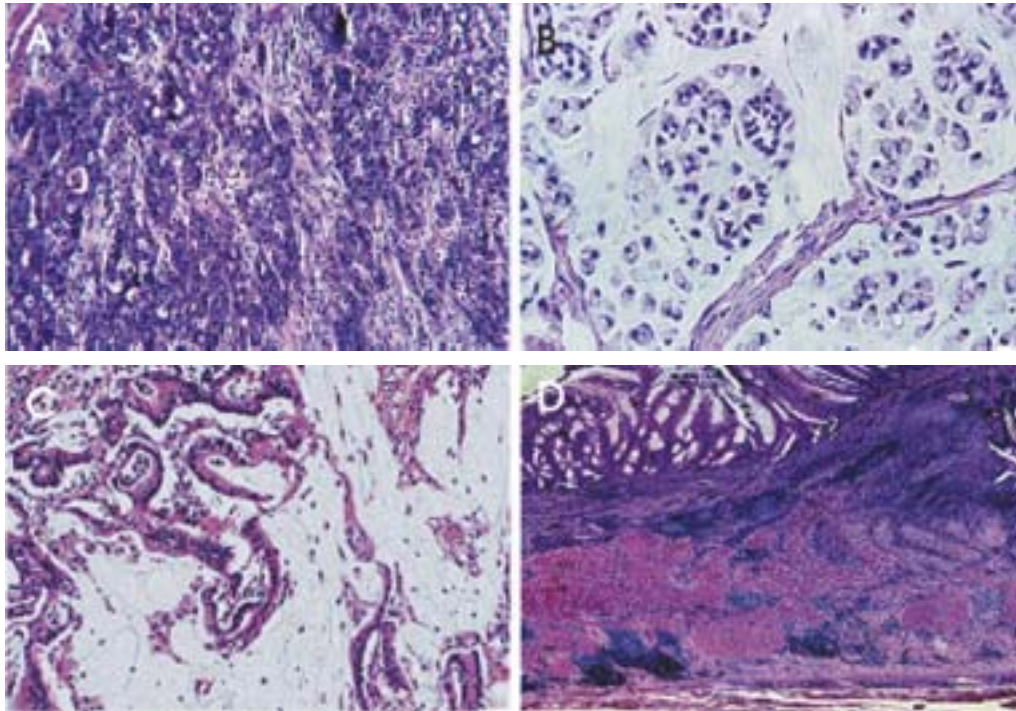


Fig. 5. Colorectal carcinomas related to the MSI-H phenotype. MSI-H colorectal carcinomas are frequently associated to the (A) poorly differentiated carcinoma, (B) signet ring cell carcinoma, (C) mucinous carcinoma and (D) intense peritumoral lymphoid reaction.

종(signet ring cell carcinoma), 기저권평세포암종(basosquamous carcinoma), 편평세포암종(squamous carcinoma), 소세포암종(small cell carcinoma) 및 융모막암종(choriocarcinoma)이 있다.²⁰

이러한 육안 및 현미경 소견중 일부가 특이한 유전 유형, 특히 MSI-H 대장암과 관련 있음이 잘 알려져 있다. 임상적으로 HNPCC 환자에서 발생한 대장암은 대부분이 우측에 발생하고, 현미경적으로는 분화가 나쁜 형태가 많고, 점액이 풍부하거나 인환세포암인 경우가 많으며, 종양 주변에 염증반응이 심한 특성이 있는데(Fig. 5) 이러한 임상적, 병리학적 변화는 특발성 MSI-H 대장암의 특성과 일치한다.⁷ 병리 소견만으로 HNPCC 환자에서 발생한 대장암이나 MSI-H 암을 예측하기는 어려운 것으로 알려져 있으나 특이한 유형의 대장암들 중에 점액성 선암종, 인환세포암종 및 수질성 암종은 분자유전학적으로 MSI-H 유형의 암 및 HNPCC 환자에서 발생한 대장암과 밀접한 관계가 있다. HNPCC 환자는 MMR 유전자의 배아 돌연변이에 의한 불활성화로 암이 생기며, 산발성 MSI-H 대장암은 대부분 MMR 유전자인 *hMLH1* 유전자 프로모터 부위에 메틸화로 인한 불활성화로 암이 발생한다.⁸ 이러한 사실은 같은 유전자의 불활성화로 발생한 암의 경우 유사한 임상적, 병리학적 특성을 보인다는 사실을 의미하며, 원인 유전자 변화에 근거한 분자생물학적 분류의 중요성을 시사한다.

대장암의 유전 분류는 임상적인 응용 가치가 높다. 특히 대장암에서 MSI-H 암을 구분하는 것은 HNPCC 환자의 전

단을 위한 환자군을 좁히는 데 도움이 된다. 즉 HNPCC 환자에서 발생한 대장암의 대부분이 MSI-H 유형의 대장암이기 때문에 MSI-H 대장암을 먼저 분류하고, 이들로부터 MMR 유전자의 돌연변이를 찾아 효과적으로 HNPCC 환자를 진단할 수 있다는 사실이 보고된 바 있다.²¹ 역으로 가족력에서 HNPCC가 의심되는 환자들을 대상으로 MSI검사와 MMR 유전자의 표현 이상을 검사한 후 해당 유전자의 돌연변이를 검사한 결과, 매우 높은 빈도의 HNPCC 원인 유전자의 이상을 찾은 결과가 있다.²² 따라서 유전성 대장암의 진단은 환자의 자세한 가족력검사와 함께 MSI-H검사를 병행하는 것이 HNPCC 환자들의 효율적 유전검사에 중요한 방법일 것으로 여겨진다. 특발성 MSI-H 대장암의 경우는 대부분이 *hMLH1* 유전자의 프로모터 메틸화에 의한 것이기 때문에 역으로 MSI-H 대장암 중 *hMLH1* 유전자의 프로모터 메틸화가 없는 경우에는 HNPCC 환자일 가능성이 높다. 따라서 MSI검사와 MMR 유전자의 면역염색으로 효과적인 HNPCC 환자의 배아 돌연변이를 찾았다는 보고도 있어 향후 MSI검사, MMR 유전자의 면역염색 및 메틸화 검사법을 사용하면 효율적으로 HNPCC 환자를 찾아내어 적절한 치료가 가능할 것이다.

대장암의 유전 변화와 예후 예측에 관한 많은 연구 결과가 보고되었다. 미국 암 예후에 대한 consensus conference 결과에 의하면 대장암의 유전검사는 가능성 있는 예후인자(연구가 잘 진행되었고 예후인자로서 가치가 있으나 아직 연구된 양이 부족한 경우, category IIb)에 대부분이 속해 있

다.²³ 대장암의 유전 변화가 알려지기 시작하면서 17p 및 18q의 소실이 있거나 특히 빈번한 염색체 소실이 있는 경우(검사한 염색체의 20% 이상)에 불량한 예후를 보인다는 보고가 있었으며²⁴ 이후 많은 연구들이 이를 뒷받침하고 있으며, 18q 소실의 단독 검사로 불량한 예후를 예측할 수 있었다.^{25,26} p53 유전자의 변화는 전체 대장암의 40-60%에서 돌연변이가 있는데 p53의 변화가 불량한 예후와 관련 있다는 보고와 예후와는 상관없다는 보고가 비슷하게 있어 결론을 내리기 어렵다.²⁷⁻³¹ K-ras 유전자의 돌연변이는 대장암의 약 30-40% 정도의 빈도로 나타나며, 예후와는 큰 관계가 없다는 보고가 많다. ras 유전자의 돌연변이와 같은 신호전달계에 있는 raf 유전자의 돌연변이가 대장암에도 있음이 최근에 알려졌고 흥미롭게도 raf 돌연변이는 ras 돌연변이가 없는 예에서만 발견되고 MSI-H 암에서 더 흔하다는 연구 결과가 있다.³⁴ 이러한 결과는 CIN 종양과 MSI-H 종양이 공통적으로 ras/raf 신호전달계에 이상이 생겨 대장암이 발생한다는 의미 있는 연구 결과이며 이전에 ras 돌연변이만으로 예후 추정을 한 결과보다는 2개의 유전자의 돌연변이를 공통으로 묶어서 예후와의 관계를 평가할 필요가 있음을 시사한다. 대장암 중 MSI-H 유형은 CIN 유형의 암보다 상대적으로 양호한 경과를 보인다는 것이 일반적인 연구 결과이다.^{7,25,35} MSI-H 대장암과 연관된 표적 유전자의 돌연변이는 암의 발생과 진행에 결정적 역할을 미치는 변화인데, 이들 중 TGF- β R II 유전자의 돌연변이가 상대적으로 불량한 예후와 연관이 있다는 보고가 있다.³⁶ MSI-H 대장암이 예후가 좋은 이유가 자연적인 경과가 좋은 것인지 아니면 약물 치료에 좋은 반응을 보인 것에 기인하는가에 대해서는 논란이 많다. 약물치료와 MSI-H 종양과의 관계에 대한 결과로는 3기의 MSI-H 대장암이 5-fluorouracil을 근간으로 하는 보조 항암제 치료에 대한 효과가 MSS 암보다 더 좋다는 결과와,³⁷ 2기 및 3기의 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 MSI-H 및 MSS 유형 모두 효과가 있었다는 보고³⁸와 MSS 유형에서만 효과가 있었고 MSI-H 유형에서는 효과가 없었다는 최근의 보고가 있어³⁹ 결론을 내리기 어렵다. 그러나 대부분의 MSI-H 대장암이 좋은 예후를 보이기 때문에 MSI-H 대장암은 종양의 특성상 양호한 경과를 취하는 것으로 여겨지며, 여기에는 MSI-H 암에 동반된 심한 암 주변 면역반응이 크게 기여할 것으로 여겨진다.

참고문헌

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61:759-767.
2. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinoma.

- Science 1989;244:217-221.
3. Law DJ, Olschwang S, Monpezat JP, et al. Concerted non-syntenic allelic loss in human colorectal carcinoma. Science 1988;241:961-965.
4. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988;319:525-532.
5. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 1993;260:812-816.
6. Thibodeau SN, Bren G, and Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. Science 1993;260:816-819.
7. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic carcinoma with DNA replication errors in microsatellite sequences. Am J Pathol 1994;145:148-156.
8. Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. Cancer Res 1997;51:808-811.
9. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993;75:1027-1038.
10. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a MutS homolog in hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993;75:1215-1235.
11. Papadopoulos N, Nicolaides N, Wei YF, et al. Mutation of a MutL homolog in hereditary colon cancer. Science 1994; 263:1625-1629.
12. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 1994;371:75-80.
13. Fishel R. The selection for mismatch repair defects in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: revising the mutator hypothesis. Cancer Res 2001;61:7369-7374.
14. Silverman AL, Park J-G, Hamilton SR, Gazdar AF, Luk GD, Baylin SB. Abnormal methylation of the calcitonin gene in human colonic neoplasms. Cancer Res 1989;49:3468-3473.
15. Baylin SB, Makos M, Wu JJ, et al. Abnormal patterns of DNA methylation in human neoplasia - potential consequences for tumor progression. Cancer Cells 1991;3:383-390.
16. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:8681-8686.
17. Li LS, Kim NG, Kim SH, et al. Chromosomal imbalances in the colorectal carcinomas with microsatellite instability. Am J Pathol 2003;163:1429-1436.

18. Albertson DG, Ylstra B, Segraves R, et al. Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nat Genet* 2000;25:144-146.
19. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-5257.
20. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. 1st ed. Lyon: IARC press, 2000.
21. Jeong SY, Shin KH, Shin JH, et al. Microsatellite instability and mutations in DNA mismatch repair genes in sporadic colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1069-1077.
22. Ward R, Meldrum C, Williams R, et al. Impact of microsatellite testing and mismatch repair protein expression on the clinical interpretation of genetic testing in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:403-411.
23. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-1757.
24. Kern SE, Fearon ER, Tersmette KW, et al. Clinical and pathological associations with allelic loss in colorectal carcinoma [corrected]. *JAMA* 1989;261:3099-3103.
25. Jen J, Kim H, Pantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:213-221.
26. Ogunbiyi OA, Goodfellow PJ, Herfarth K, et al. Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colon cancer is a prognostic indicator. *J Clin Oncol* 1998;16:427-433.
27. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15-16.
28. Bosari S, Viale G, Bossi P, et al. Cytoplasmic accumulation of p53 protein: an independent prognostic indicator in colorectal adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:681-687.
29. Ropponen KM, Kellokoski JK, Lipponen PK, et al. p22/WAF1 expression in human colorectal carcinoma: association with p53, transcription factor AP-2 and prognosis. *Br J Cancer* 1999;81:133-140.
30. Yamaguchi A, Nakagawa G, Kurosaka Y, Nishimura G, Yonemura Y, Miyazaki I. p53 immunoreaction in endoscopic biopsy specimens of colorectal cancer, and its prognostic significance. *Br J Cancer* 1993;68:399-402.
31. Fante R, Di Gregorio C, Losi L, Roncucci L, Ponz de Leon M. Clinico-pathological correlation and prognostic significance of nuclear p53 protein in colorectal cancer. Colorectal Cancer Study Group of the University and Health Care District of Modena. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:205-210.
32. Kressner U, Inganas M, Byding S, et al. Prognostic value of p53 genetic changes in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:593-599.
33. Soong R, Grieco F, Robbins P, et al. p53 alterations are associated with improved prognosis in distal colonic carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997;3:1405-1411.
34. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934.
35. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:69-77.
36. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1196-1206.
37. Elsaleh H, Joseph D, Grieco F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000;355:1745-1750.
38. Allegra CJ, Paik S, Colangelo LH, et al. Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol* 2003;21:241-250.
39. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257.