

# 위암의 최신 지견

고려대학교 의과대학 내과학교실

김 종 국

Update of Gastric Cancer

Jong Guk Kim, M.D.

College of Medicine, Korea University

## Gastritis and Gastric Neoplasia

염증과 악성종양 간의 인간관계는 Skin이나 Lung과같은 Organ에서 오랫동안 알려져 있다. Infectious agent가 종양발생의 원인이 되기도 한다. 즉 Human papilloma virus가 Genital tract carcinoma의 원인이 되는 경우와 Hepatitis virus가 간암의 원인이 되는 경우이다.

위장관의 경우 만성염증과 Cancer와의 관계는 Ulcerative colitis와 Colorectal carcinoma 사이의 관계가 확실해 지고 있다.

위궤양이 위암과 동반되는 경우가 가끔 있으나 두 질환간의 관계는 아직 논란의 대상이 되어 있다.

만성 위염의 원인은 *Helicobacter pylori* 감염이다. 역학조사 결과 위의 감염은 두 종류의 위종양 즉 위암과 악성림파종과 관련이 있는 것으로 밝혀지고 있다.<sup>1)</sup> 위암의 발생기전은 Multistep process, Multifactorial process로서 Chronic gastritis로부터 Atrophy, Intestinal metaplasia, Dysplasia를 거쳐 궁극적으로 Carcinoma로 이행되는 일련의 Evolution

이라 할 수 있다. *H. pylori*-associated gastritis의 Natural history는 궁극적으로 Gastric atrophy로 이어지는데 보통이 과정이 완성되는데 20년-40년이 소요된다.<sup>2)</sup>

*H. pylori*, Salt의 과도한 섭취, Bile reflux, N-nitroso compound, Antioxidants의 결핍등 환경적요인들이 Gastric carcinogenesis의 各各의 stage와 연관되어 있는데 이러한 Risk factor 中 *H. pylori*가 Precancerous lesion의 가능성이 있는 Intestinal metaplasia와 Chronic gastritis의 원인이 된다는 강력한 증거가 있기 때문에 일련의 Carcinogenesis의 Trigger로 간주되고 있다.

*H. pylori*-associated inflammation이 환경적 요인 또는 유전적 요소들과 상호작용하여 Intestinal type의 Cancer가 발생할 수 있다.

## EPIDEMIOLOGY

1982년 *H. pylori*의 역할이 알려지기전 장상피화 현상이 위암과 positive한 상관관계가 있다고 알려져 있었다.

日本 (high-risk community) 에서의 보고에 의하면 40세이후 부검조직에서 약 70%가 장상피화현상을 보여주었고 Low-risk community인 미국 Minnesota주 Rochester에서의 부검조직 조사결과 장상피화 현상이 20%이하였다.<sup>3-5)</sup>

1938년의 연구 보고를 보면 Java와 Sumatra의 Malay 원주민의 위암과 장상피화 현상은 낮은 반면 Indonesia로 이민간 中國人은 위암 및 장상피화 현상이 높게 나타났다.<sup>6)</sup>

같은 현상이 1970년 Colombia에서 보고되었다. Narino의 안데스 지역에서 Cali市로 이주한 Narino 이주민의 58%가 장상피화 현상을 보인데 반해 Cali 원주민의 19%가 장상피화 현상을 보였다. 이러한 연구를 통하여 High risk area에서 이민간 젊은 이민자들은 胃의 병변을 야기하며 이것은 환경이 변해도 없어지지 않고 위함으로 이행할 수 있다는 학설을 내세울 수 있다.<sup>7)</sup>

즉 이주민의 경우 위암 사망율은 그들이 이주해온 지역의 인구의 위암 사망율과 같다는 설명이 가능해진다.<sup>8)</sup>

Hawaii로 이민간 日本人의 경우 이러한 사실이 가장 확실하게 증명되고 있다. 최근 연구를 통하여 이민 오기전 일본에서 얻어온 *H. pylori* 감염과 관계가 있다는 주장이 나오고 있다.<sup>9)</sup>

Chronic gastritis의 원인으로서 *H. pylori*의 역할이 알려진후<sup>10)</sup> *H. pylori* infection의 Prevalence와 위암의 Incidence나 사망율의 관계를 규명하려는 많은 연구가 있다. 이러한 연구를 통하여 중국, Colombia, Italy, 日本에서 두 인자간에 통계학적으로 유의한 상관관계가 있다는 결과가 계속나오 있다.<sup>1)</sup> 다만 Africa에서는 소위 African enigma로 설명되는 연구가 있는데 아프리카 대륙의 대부분 나라에서는 위암의 빈도는 낮고 *H. pylori* 감염의 Prevalence는 높다.<sup>11)</sup>

그러나 Africa의 Data는 불완전하고 질적으로 문제가 있어 "enigma"의 진위 여부를 평가하기가 어렵다.

이러한 Interpopulation 비교 연구 결과 Cancer risk가 높은 Population에서는 *H. pylori* 감염율이 높게 나타나고 감염율이 낮은 Population에서는 Cancer risk가 낮다는 것이 증명되었다.

위암환자 Anti-*H. pylori* antibody의 발현율이

Control subject에서 보다 더 높다는 사실이 미국, Finland, 한국, 스웨덴, 日本, 그리스에서 발표되었으나 中國, 네덜란드, Portugal에서는 더 높지 않았다.<sup>1)</sup> Hawaii, California, 영국에서의 Study에서는 *H. pylori* 감염과 위암 발생율의 증가 현상이 서로 수반된다는 사실을 보여 주었다.<sup>12-14)</sup>

전술한 여러연구 결과 *H. pylori* 감염과 위암사이에는 원인적 연결 고리가 있다는 강력한 역학적 증거를 제시함으로써 인체에서 *H. pylori* 감염이 Carcinogenicity가 된다는 결론에 도달하게 되었다.<sup>1)</sup> 역학적 증거와 임상적 증거들을 조사해본 결과 *H. pylori* 감염의 Carcinogenicity는 Population에 따라 다르다는 것을 시사하고 있다.

전술한 바대로 African enigma의 경우와 Duodenal ulcer 환자는 위암의 발생율이 적다는 사실이 이를 말해주고 있다.<sup>15,16)</sup>

Duodenal ulcer는 *H. pylori* 감염이 그 원인이며 Nonatrophic, diffuse antral gastritis와 동반된다.<sup>17)</sup> 이러한 유형의 위염은 Gland loss나 Intestinal metaplasia를 유발하지 않는다.

Rothman<sup>18)</sup>은 *H. pylori*는 모든 원인적 요소中의 한 Member ("incomplete causes")이며 여러요소들이<sup>19)</sup> 같이 작용할 때 "Complete cause"가 된다고 주장.

Complete cause는 *H. pylori* 감염의 결과를 초래할 수 있는데 Subclinical disease로부터 Diffuse antral gastritis 및 Duodenal ulcer 또는 Multifocal atrophic gastritis (MAG) 및 Gastriculcer에 이르는 과정을 거친다. 이 중 MAG만이 위암의 발생율을 높인다.<sup>20)</sup>

20세기초 위암은 미국을 위시한 선진국에서 가장 흔히 보는 Neoplasm이었으나 원인 모르게 발생율이 저하되었다.<sup>21)</sup>

일본의 경우 위암은 가장 흔히 보는 악성질환이나 사망율은 수십년에 걸쳐 서서히 떨어지고 있다.<sup>22)</sup>

환경적 요인들이 위암의 원인이 될 수 있다는 사실이 많은 연구를 통하여 밝혀져 있다. 이민자의 위암 발생율이 다르다는 것은 어렸을 때 부터 환경적 요인에 노출된다는 사실이 시사된다. 음식물이 위암발생의 환경적 요소로 생각된다.<sup>23)</sup> 위암발생율의 감소와 Food hygiene 및 Sanitation의 변화가 서로 평행적 관계에 있다고 알려져 있다.<sup>24)</sup>

## MORPHOLOGY OF THE PRECANCEROUS PROCESS

대부분의 위암은 Chronic gastritis가 배경이 되어 나타난다. Chronic gastritis가 "Intestinal" 또는 Well differentiated type (of gastric carcinoma) 으로 이행하는 과정에 대하여 풍부한 형태학적, 역학적 연구가 나와있다.

이 과정의 특징은 Inflammation으로부터 Multifocal atrophy (gland loss) 및 Intestinal metaplasia로 진행되는 Progressive change이다 (Figure 1).

## MECHANISM OF CARCINOGENESIS IN H. PYLORI GASTRITIS

*H. pylori* 감염이 Chronic gastritis를 야기시키는 기전으로서

- (a) Gastric epithelial cell의 점액분비 손상
- (b) 백혈구, 주로 Lymphocyte, PMN cell 및 Macrophage의 침윤

(c) Cell proliferation의 촉진 등을 들 수 있다. 여기에 덧붙여 *H. pylori* 감염후 발생하는 Multifocal atrophy 및 Intestinal metaplasia가 추가될 수 있다.

이러한 기전은 위암 발생시 세균 감염의 역할에 대한 설명이 될 수 있다. *H. pylori*는 Protease와 Lipase 생산하여 Mucus gel을 파괴시킴으로써 Mucus barrier 붕괴된다.<sup>25, 26)</sup>

Gastric lumen에 있는 Carcinogen과 Toxin이 직접 상피세포로 침투한다.

*H. pylori* 감염으로 인한 PMN leukocyte와 Macrophage가 출현하여 Nitric oxide 및 기타 Free oxygen radical의 생산 및 분비가 있으나 Carcinogen이 합성된다. 이러한 Radical은 Deamination, Alkylation, Oxidation을 야기하여 DNA에 손상을 가하게 된다.<sup>27, 28)</sup>

Cell replication이 과도하게 일어나면 환경적 요소들의 Carcinogenic effect를 증가시켜 Mutation이 일어나게 된다. 또한 *H. pylori* 감염은 Cell damage를 막는 Defensive mechanism을 방해한다. 예를 들어 Carcinogenesis의 Inhibitor로 알려져 있는 Ascorbic acid가 Blood에서 Gastric lumen으로 유입되는 정상적 과정을 방해하게 되는 것이다.<sup>29, 30)</sup>

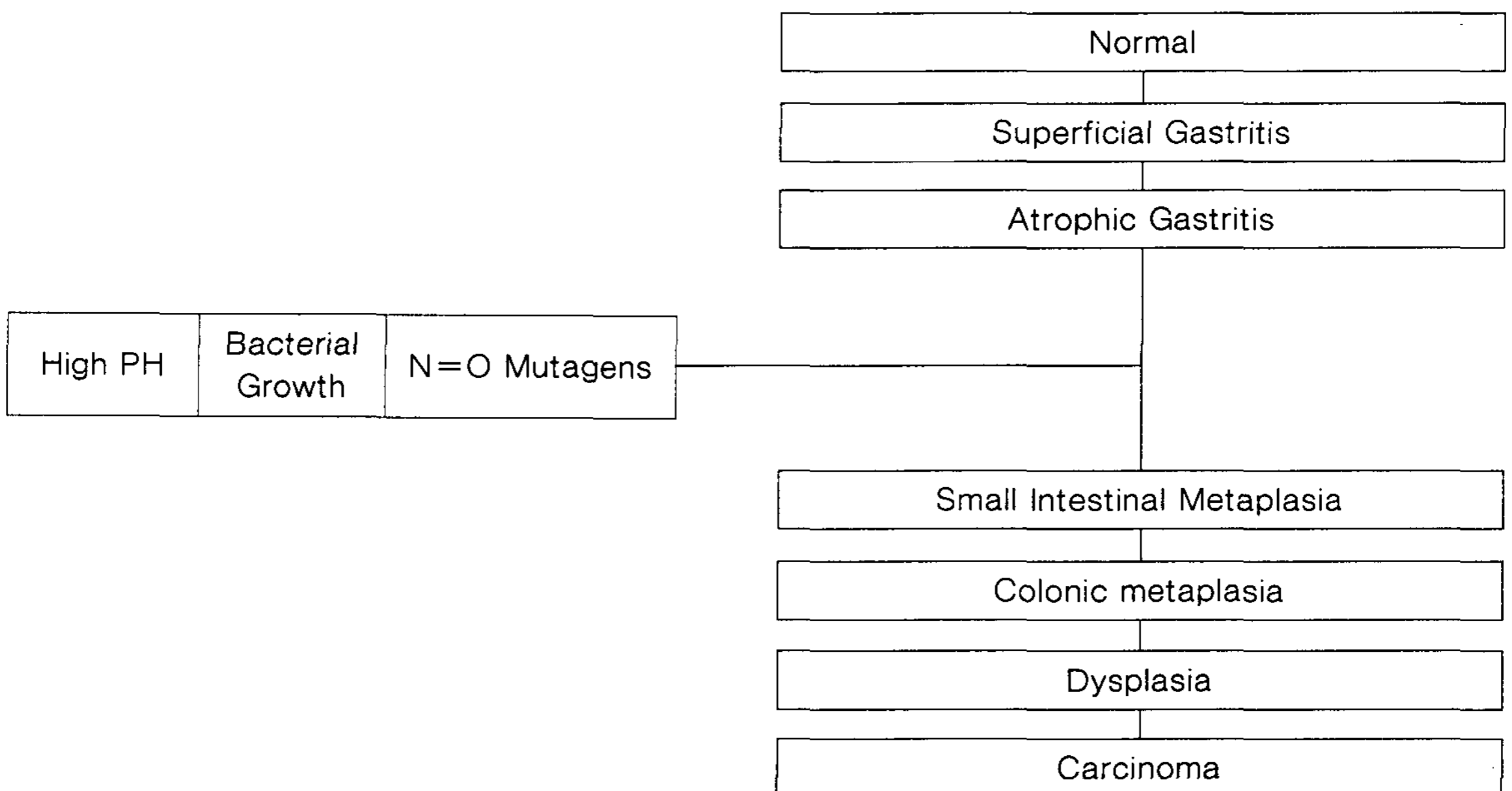


Fig 1.

Diagrammatic representation of the gastric precancerous process

Table 1. Microsatellite instability in gastric cancer of Patients from three different countries

Population (n=68)	Number of loci with MSI		
	0	≥1	≥2
Korean (n=22)	41%	59%	50%
U.S. (n=26)	88%	12%	7%
Colombian (n=20)	65%	35%	15%

결론적으로 *H. pylori* gastritis가 위암의 위험도를 증가시키는 기전은 복합적이며 DNA에 손상을 가하고 Normal defensive mechanism을 방해한다고 볼 수 있다.

### Molecular Basis of Multistage Stomach Carcinogenesis

최근의 증거로 보아 위암의 Pathogenesis는 Genetic Instability 뿐 아니라 Oncogene 및 Tumor suppressor gene의 구조와 기능의 변화도 관여하는 것으로 보인다.<sup>31-33)</sup>

Genetic instability, Telomerase activity 및 Tumor suppressor gene의 불 활성화 등은 위암 발생 초기에 관여하고 Oncogene의 활성화 및 Growth factor나 Cytokine의 Overexpression은 위암의 진행을 촉진시키는 것으로 보인다. 더욱이 Metastasis에는 추가적인 Gene의 변화가 관여하는 것 같다.

## GENETIC INSTABILITY

Genetic instability가 위암 발생의 다 단계의 원인의 배경이 되는 것 같다. Microsatellite sequence (DNA replication error가 원인)에 Somatic mutation이 발생하여 Genetic instability로 발전된다. Han 등<sup>34)</sup>은 위암의 Histologic type 중 Poorly differentiated adenocarcinoma의 64%, Well differentiated adenocarcinoma의 17%에서 Microsatellite instability를 발견하였고 Rhyu 등<sup>35)</sup>은 Histologic type에 관계없이 위암의 31%에서 발견하였다.

우리나라의 경우 50% 환자에서 발견되었으며 His-

tologic type에 따른 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

Microsatellite instability가 위암 발생의 Early event로서 Malignant transformation에 기여하는 것 같다. 앞으로의 연구를 통하여 Mismatch repair system과 동반된 Gene mutation이 위암 환자의 Germline DNA에서 일어나는지 Genetic instability가 Oncogene과 Tumor suppressor gene에서 Gene change를 추적시키는지 규명되어야 한다.

Genetic instability에 있어 Telomere shortening이 Chromosome instability, 추가적인 Genetic alteration, Proliferation의 증가, Telomerase의 Reactivation 더 나아가 궁극적으로 Cancer의 발생으로 이어지는 것 같다.<sup>36, 37)</sup>

Normal somatic cell은 in vitro 및 in vivo에서 세포 분열 때와 Aging과 함께 Telomere가 지속적으로 짧아진다.<sup>37)</sup> Telomerase의 activity가 없으면서 이렇게 Telomere의 shortening이 나타남으로써 세포가 자신의 분열을 Count 할 수 있는 Mitotic clock의 역할을 할 수 있고<sup>38)</sup> Somatic cell의 노화로 이어질 수 있다. Gastric intestinal metaplasia 및 위암의 경우 정상적인 위 점막의 Telomere의 길이와 비교하여 Telomere의 길이가 감소한다.<sup>39)</sup>

위암의 배양된 모든 Tumor cell line, 전이된 모든 위암 및 Primary tumor tissue의 84%에서 Telomerase activity가 관찰되고 위암이 없는 위 점막에서는 Telomerase가 관찰되지 않았다.<sup>40)</sup> 이러한 결과로 미루어 볼 때 Telomerase는 Normal somatic cell이나 Tissue에서는 억제되고 위암에서는 reactivation 된다는 것을 시사한다.

Cell immortality의 원인이 되는 Telomerase는 Ribonucleoprotein enzyme 으로서 Germ line tissue 및

**Table 2.** Prevalence (%) of intestinal metaplasia (IM) in gastric mucosa of *H. pylori*-infected subjects and incidences of gastric carcinoma (per 100,000 populations) in several countries

Country	IM(%)	Incidence of gastric cancer	
		Male	Female
India	4	4.9	2.7
U.S.A	25	10.9	6.8
Venezuela	32	24.0	12.6
Finland	34	26.3	16.8
China	28 - 38	32.3	16.5
Spain	39	32.3	20.9
Korea	57	34.8	21.2
Japan	63	90.6	50.8

Immortal tumor cell의 Telomeric DNA를 합성하는 역할을 한다. 더 중요한 것은 Incomplete type의 Gastric intestinal metaplasia와 Gastric adenoma는 Telomerase activity를 express하며 Human telomerase ribonucleic acid (hTR)를 Overexpression한다는 사실이다.

흥미롭게도 *Helicobacter pylori* 감염정도와 Intestinal metaplasia의 Grade의 상관관계가 성립되어 hTR의 level과 telomerase positivity간의 평행 관계를 증강함으로써 *H. pylori* 감염이 Intestinal metaplasia의 hTR Overexpression의 강력한 Trigger가 될 수 있다는 것을 시사해 주고 있다.<sup>41)</sup>

## TUMOR SUPPRESSOR GENES

p53, APC, DCC gene의 Frequent mutation이 위암에서 나타난다. Allele loss와 p53 gene의 Mutation이 histologic type과는 무관하게 위암의 60% 이상에서 관찰된다.<sup>30)</sup> 8개의 위암 Cell line 중 6개 (75%)에서 p53 gene abnormality가 발견되었다.<sup>42)</sup>

Gastric adenoma의 30%에서<sup>43)</sup>, Intestinal metaplasia의 37%, Gastric epithelial dysplasia의 58%에서 p53 gene의 변화가 발견되었다.<sup>44)</sup>

Allele loss와 APC gene의 Mutation은 Well differentiated adenocarcinoma의 50% 이상에서 발견된 반면 Poorly differentiated adenocarcinoma의에서는 발견되지 않았다.<sup>31, 45)</sup>

APC gene은 Signet ring cell carcinoma의 30%에서 발견되었으며 APC mutation의 Spectrum은 Familial adenomatous polyposis나 Sporadic colorectal cancer와는 다른 것이다.<sup>46)</sup>

더우기 APC gene의 Somatic mutation은 Gastric adenoma의 42%, Incomplete type intestinal metaplasia의 6%에서 발견되며 APC gene의 같은 Mutation이 Stomach의 Well differentiated adenocarcinoma와 Incomplete metaplasia에서 발견되는데 이는 Tumor가 Intestinal metaplasia로부터 Clonally 확대된다는 것을 시사한다.<sup>47)</sup>

## Geographic Variations in Intestinal Metaplasia and Gastric Carcinoma

Table 2에서 세계 각국의 *H. pylori* 감염 성인의 Intestinal metaplasia의 Prevalence와 위암의 Incidence를 보여주고 있다. 인도와 같은 개도국에서는 *H. pylori* 감염의 prevalence가 85%임에도 Intestinal metaplasia이나 위암의 Prevalences는 매우 낮다.

반면 일본과 같은 선진국은 *H. pylori* 감염이 80% 이상 높으며 Intestinal metaplasia과 위암이 흔하다.

여기서 도출되는 하나의 결론은 Intestinal metaplasia의 Prevalence와 위암의 Incidence 간에는 Positive correlation이 있다는 것이다.

또하나의 다른 결론은 *H. pylori* 감염으로 인한 임상상의 국가별 차이점을 Living standard만으로 설명

할 수 없다는 것이다.

### Reasons for The Geographic Variations in The Frequency of Gastric Carcinoma

위암의 지역적 차이는 Intestinal metaplasia의 Prevalence의 차이에 기인될 수 있다.

*H. pylori* 감염이 Intestinal metaplasia 발생의 주 위험인자가 된다는 것은 널리 알려진 사실이다.

Atrophic gastritis와 Intestinal metaplasia의 Prevalence는 세월이 갈수록 증가하고 Intestinal metaplasia의 Risk는 *H. pylori*에 감염된 사람이 감염되지 않은 사람보다 현저히 높다.<sup>48, 49)</sup> *H. pylori* strain (protein cag A를 발현하는)은 cagA-negative strain에 비하여 More active form의 Chronic gastritis를 유발하고 Interleukin-8의 level을 현저하게 증가시킨다.<sup>49)</sup>

앞서의 연구를 통하여 cagA<sup>+</sup> strain의 감염은 IM과 위암 발생 위험도를 더 높인다.

Parsonnet등<sup>51)</sup>은 미국에서의 Case-control study 결과 cagA<sup>+</sup> strain에 감염된 사람에서 위암발생 위험이 많아 진다고 하였으나 중국인, 오스트레일라인<sup>50)</sup>, 미국인, 한국인<sup>51)</sup>을 대상으로 한 연구결과 위암과 Control에서 cagA<sup>+</sup> strain의 Prevalence는 같다는 사실이 발견되었다.

그러므로 위암의 Pathogenesis에 있어 cagA<sup>+</sup> strain의 역할은 명확하지 않다.

*H. pylori* strain은 지역별 항원적 특성이 다르다. Mielke<sup>52)</sup>등은 북미인과 한국인 사이에 cagA protein의 Allelic variation을 발견하였다.

더 많은 연구를 통하여 IM과 위암 발생의 지역적 차이가 규명되기를 기대해 본다.

### 참 고 문 헌

1. International Agency for Research on Cancer, Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Lyons, France, IARC, 1994.
2. Correa P., Cuello C., Duque E., Burbano L.C., Garcia F.T., Balanos O., Brown C., Haenszel W. Gastric cancer in Colombia. III:natural history of precursor lesions. J. Natl. Cancer Inst. 2976; 57:1027-35.
3. Hebbel R. Chronic gastritis:its relation to gastric and duodenal ulcer and to gastric carcinoma. Am. J. Pathol. 1943;19:43-71.
4. Imai T. and Murayama H. Time trend in the prevalence of intestinal metaplasia in japan. Cancer 1983;52:353-61.
5. Imai T., Kubo T., Watanabe H. Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. J. Natl. Cancer Inst. 1971;7:179-95.
6. Bonne C., Hartz P.H., Klerks J.V. et al. Morphology of the stomach and gastric secretions in Malaysian and Chinese and the different incidence of gastric ulcer and cancer in races. Am. j. Cancer 1938;33:265-79.
7. Correa P., Cuello C., Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J. Natl. Cancer Inst. 1970;44:297-306.
8. Haenszel W., Kurihara M. Segi M., Lee R.K.C. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J. Natl. Cancer Inst. 1972;49:969-88.
9. Blaser M.J., Chyou P.H., Nomura A. Age at establishment of Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. Cancer Res. 1995;55:562-5.
10. Marshal B.J., Armstrong J.A., McGeachie D.B., Glancy R.J. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. Med. J. Aust. 1985a;142:436-9.
11. Holcombe C. Helicobacter pylori;the African enigma. Gut 1992;33:429-31.
12. Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H., et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among japanese Americans in Ha-

- waii. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:1132-6.
13. Forman D., Newell D.G., Fullerton F., et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *B.M.J.* 1991; 302:1302-5.
  14. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:1127-31.
  15. Lee S., Ida M., Yao T., Shindo S, Nose Y., Akasawa K. Risk of gastric cancer in nonsurgically treated peptic ulcer. *Scand. J.* 1990;25:1223-6.
  16. Hansson L.E., Nyren O., Hsing A., et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:242-8.
  17. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83:504-9.
  18. Rothman K.J. Causes. *Am. J. Epidemiol.* 1976; 104:587-92.
  19. Correa P. The gastric microenvironment determines *Helicobacter pylori* colonization. *Am. J. Gastroenterol.* 1995;90:1279-380.
  20. Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990;50: 4737-40.
  21. Howson C.P., Hiyama T., Wynder E.L. The decline in gastric cancer: epidemiology of unplanned triumph. *Epidemiol. Rev.* 1986;8:1-27.
  22. Joossens J.V., Geboers J. Diet and Environment in the etiology of gastric cancer In: Levin B., Ridell R.H., eds. *Frontiers in gastrointestinal cancer.* New York; Elsevier, 1984; 167-83.
  23. Munoz N., Connelly R. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *Int. J. Cancer* 1971;8:158-64.
  24. Mayers W.C., Damiano R.J. Jr., Rotoro F.S., Postlethwait R.W. Adenocarcinoma of the stomach; Changing patterns over the last 4 decades. *Ann. Surg.* 1987;205:1-8.
  25. Sidebotham R.L., Batten J.J., Karin Q.N., Baron J.H. Breakdown of gastric mucus in presence of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.* 1991;44: 52-7.
  26. Slomiany B.L., Slomiany A. Mechanism of *Helicobacter pylori* pathogenesis: focus on mucus. *J Clin. Gastroenterol.* 1992;14[Suppl.1]:5114-21.
  27. Oshima H., Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: Possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat. Res.* 1994;305:253-64.
  28. Nguyen T., Brunson D., Crespo C.L., Penman B.W., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* 1992;89:3030-4.
  29. Rood J.C., Ruiz B., Fontham E.T.H., et al. *Helicobacter pylori* associated gastritis and vitamin C concentration in gastric juice. *Nutr. Cancer* 1994;22:65-72.
  30. Ruiz B., Rood J.C., Fontham E.T.H. et al. Vitamin concentration in gastric juice before and after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89:533-9.
  31. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1993;119:265-72.
  32. Tahara E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers: the application to molecular diagnosis. *Cancer* 1995;75[Suppl. 6]:1410-7.
  33. Tahara E. Molecular biology of gastric cancer. *World J. Surg.* 1995;19:484-90.
  34. Han H-J, Yanagisawa A., Kato Y., Park J-G, Nakamura Y. Genetic instability in pancreatic cancer and poorly differentiated type of gas-

- tric cancer. *Cancer Res.* 1993;53:5087-9.
35. Rhyu M-G, Park W-S, Meltzer S.J. Microsatellite instability occurs frequently in human gastric carcinoma. *Oncogene* 1994;9:29-32.
36. Counter C.M., Avilion A.A., LeFeuvre, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomere activity. *EMBO J.* 1992;11:1921-9.
37. Shay J.W., Werbin H., Wright W.E. Telomere shortening may contribute to aging and cancer: a perspective. *Molecular and Cellular Differentiation* 1994;2:1-21.
38. Harley C.B. Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb. *Mutat. Res.* 1991;256:272-82.
39. Tahara E., Kuniyasu H., Yasui W., Yokozaki H. Gene alterations in intestinal metaplasia and gastric cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1994;6[Suppl 1]:S. 97-S. 101.
40. Tahara H., Kuniyasu H., Yasui W., et al. Telomerase activity in precancerous and neoplastic gastric and colorectal lesions. *Clinical Cancer Research* 1995;88:103-7.
41. Kuniyasu H., Domen T., Hamamoto T., et al. Expression of human telomerase RNA is an early event of stomach carcinogenesis. *jpn. J. Cancer Res.* 1997;88:103-7.
42. Rugge M., Shiao Y-H, Correa P., Baffa R., Di-Mario F. Immunohistochemical evidence of p53 overexpression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer Epimemiol. Biomarkers Prev.* 1992;1:551-4.
43. Tohdo H., Yokozaki H., Haruma K., Kajiyama G., Tahara E. p53 gene mutations in gastric adenomas. *Virchows Arch. B Cell Pathol.* 1993;63:191-5.
44. Shiao Y-H, Rugge M., Correa P., Lehmann H-P, Scheer W.D. p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am. J. Pathol.* 1994;144:511-7.
45. Nakatsuru S., Yanagisawa A., Ichii S. et al. Somatic mutation of the APC gene in gastric cancer: frequent mutations in very well differentiated adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma. *Hum. Mol. Genet.* 1992;1:559-63.
46. Nishimura K., Yokozaki H., Haruma K., Kajiyama G., Tahara E. Alterations of the APC gene in carcinoma cell lines and precancerous lesions of the stomach. *Int. J. Oncol.* 1995;7:587-92.
47. Valle J., Kekki M., Sipponen P., Ihamdaki T., Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996;31:546-50.
48. Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Peña A.S., Roosendaal R., Pals G., Nelis G.F., Festen H.P.M., Meuwissen S.G.M. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
49. Yamaoka Y., Kita M., Kodama T., Sawai N., Imanishi J. *Helicobacter cagA* gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996;110:1744-52.
50. Parsonnet J., friedman G.D., Orentreich N., Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with *cagA* positive or *cagA* negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.
51. Mitchell H.M., Hazell S.L., Li Y.Y., Hu P.J. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: Antibody against *cagA* antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am. J. Gastroenterol.* 1996;91:1785-8.
52. Miehke S., Kibler K., Kim J.G., Figura N., Small S.M., Graham D.Y., Go M.F. Allelic variation in the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* obtained from Korea compared to the United States. *Am. J. Gastroenterol.* 1996;91:1322-5.