J Korean Gastric Cancer Assoc
2003;3(3):117-121

□ 종 설 □

위암 발생과 예후에 대한 분자생물학 연구

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

진 형 민 · 허 윤 정

서 론

위암의 발생에는 가족력으로 대변되는 유전적 요인과 헬리코박터균의 감염, 음식 등이 복합적으로 작용하지만 지난 십년 간의 분자생물학 분야의 발전과 유전자 변이에 대한 눈부신 연구로 위의 정상 상피세포가 악성 세포로 변환되는 데는 각 단계별로 유전자의 변이가 축적되는 것이 알려져 위암의 병인에 대한 새로운 이해가 이루어져 왔다. 유전적 이상과 변화된 분자들에 대한 연구로 암 진단 뿐 아니라 원인이 불명한 종양에 대한 감별진단이 가능하여졌고, 치료방법과 예후를 판정하는 단계까지 왔다.

특히 위암은 미만형과 장형의 두 가지 이형발생 상태로 구분한 로렌 분류가 역학, 원인, 병인, 생물학적 특성을 가장 잘 설명하는 형태로 받아들여지고 있어 두 위암 형태에 따라 분자 생물학적 연구가 이루어져 왔다.

암 유전자와 억제유전자 뿐 아니라 세포접착(cell adhesion), 신호형질도입(signal transduction), 분화 또는 DNA 복구 등 세포를 유지하는 기능에 관여하는 단계에서 특정한 유전적 변이들을 밝혀내어, 분자생물학 수준에서의 병리는 이제 연구와 이해 수준이 아닌 진단과 예후 예측인자로 임상에 이용되고 있다.

현재까지 위암의 발생 및 성장에 관여하는 것으로 밝혀진 유전자와 로렌 분류에 따른 분자생물학적 변이에 대한 연구 결과는 Table 1, 2와 Fig. 1과 같다.

Table 1. Genetic model for gastric tumorigenesis

Precancerous condition
MSI
Telomerase reactivation
ras, APC, p53
Early gastric carcinoma
p53
Advanced gastric carcinoma
LOH & tumor supressor genes
Activation of proto-oncogenes
Cell cycle regulator
Progression
c-met & hepatocyte growth factor
K-sam & fibroblast growth factor
c-erbB-2, HER-3/neu & epidermal growth factor
TGF-beta
Metastasis
Cadherin
CD44
nm23
Matrix metalloproteinase-2
Plasminogen activator type 1

본 론

1) 위암의 전구병변

위 선종과 장이형성증이 위암의 전구병변으로 분류되며, telomerase 불활성화, ras, APC와 p53 유전자 변이와 대장암의 전구병변인 용종에서 발견되는 microsatellite instability 등이 위암의 전구병변에서도 발견된다.

위암의 전구병변인 선종에서 DNA복구 유전자의 배선변이 이상과 관련된 microsatellite instability가 42%, 장이형성증에서 33% 발견되어 위암 발생의 초기 변화도 지놈의 불안전성이 원인으로 보인다. Microsatellite instability를 보이는 경우 이견이 있으나 위암의 예후가 양호하다는 보고가 있다.(1,2)

정상세포에서 telomerase 활성이 없는 상태에서는 telomere의 길이가 점차 짧아지게 되어 각 세포 분열 수를 조절하거나 복제를 그치게 하는 등 세포분열의 시계 기능을 한다. Telomere 부분의 유전적 불안정과 telomerase 효소의 재활성화가 일어나면 정상세포보다 짧은 telomere가 발견될 수 있으며 위암의 전구병변인 장이형성증에서 자주 관찰되어 위암의 초기 악성 변화에 관여하는 것으로 여겨진다.(3,4)

암 유전자인 ras 유전자는 세포의 신호 전달에 관여하여

책임저자 : 진형민, 경기도 수원시 팔달구 지동 93
가톨릭대학교 성빈센트병원 외과, 442-723
Tel: 031-249-7170, Fax: 031-247-5347
E-mail: hchin@catholic.ac.kr
접수일 : 2003년 9월 5일

Table 2. Genetic alterations in the diffuse & intestinal type of genetic cancer

Genetic alteration	Function	Diffuse (%)	Intestinal (%)
Oncogenes			
Ras mutation	Signal transduction	0	10
K-sam amplification	Growth factor receptor	33	0
c-erbB2 amplification	Growth factor receptor	0	20
c-met amplification	Growth factor receptor	39	19
Tumor supressor genes			
p53 LOH, mutation	Transcription factor	20～38	
APC LOH, mutation	Signal transduction	30	40～60
DCC LOH	Cell adhesion	0	50
Microsatellite instability	Genetic instability	16～39	
Apoptosis			
Cell cycle regulator			
Protease associated genes			
Matrix metalloproteinase 7 (MMP7)			
MMP1			
MMP2			
Growth factors			
EGF overexpression	Growth factor receptor	20	40
Cell adhesion			
E-cadherin mutation	Cell adhesion	50	0
beta-catenin mutation	Cell adhesion	0	27
CD44 abnormal splice variants	Cell adhesion	100	100
Angiogenesis factor			
VEGF overexpression	Growth factor receptor	12	46
Thymidine phosphorylase (platelet derived endothelial growth factor)			

세포증식이나 분화를 제어한다. K-ras 유전자의 변이도 위 선종에서 14%, 만성 위축성 위염에서 10% 관찰되며, 장이형성증, 소화성 궤양의 주변에서 보이는 재생 상피, 악성 종양 주위의 정상 점막에서도 발견되는 등 ras 유전자의 과발현이 종양 형성의 초기 변화로 생각한다. K-ras의 발현은 위벽 침습도와 관계되며 독립된 예후불량인자로 보인다.(5)

암 억제 유전자인 APC 유전자는 가족성대장용종증의 원인유전자로 알려져 있으며 세포증식을 제어한다. APC 유전자의 변이는 위 선종의 25%에서 나타나 암 발생의 초기변화에 관여하는 것으로 보인다.(6,7)

p53 유전자의 돌연변이 빈도가 연구 방법에 따라 다르게 보고되나 모든 위암과 선종에서 30%, 장이형성증에서 10% 발견된다.(8)

2) 조기 위암

조기 위암은 종양 세포들이 고유층 점막 또는 점막하 조직에만 국한된 상태로 수술 후 예후는 대체로 양호하나 침윤성장과 간 등에 원격 조기재발을 보여 불량한 예후를 보이는 경우도 있어 이러한 조기 위암을 PEN형으로 분류하기도 한다.

PEN형은 최대 직경이 4 cm 정도에 이르고 점막 하 조직을 깊게 침범하는 형태로 표면만 침습하는 SUPER형과 대조를 이룬다. PEN과 SUPER형은 다른 예후를 보이며 유전학적 변이도 다른데, 전사인자로 여러 표적유전자 발현제어를 통해 그 생리기능을 발휘하는 p53이 주로 관여한다. PEN A형이 SUPER형보다 p53 양성 발현이 43%대 10%로 높고, 재발률도 16%대 7%, 무병생존 기간은 574일 대 2,926일로 보고되어, p53 유전자 변이가 조기 위암의 재발에 중요한 역할을 하는 것으로 보이며, p53 면역염색 양성 경우는 예후가 불량하다.(9)

3) 진행 위암

(1) 이종접합성의 결여(loss of heterozygosity)와 암 억제 유전자: 위암에서 이종접합성의 결여의 빈도에 대하여는 여러 연구 군에 차이가 있으나 염색체 1, 5, 7, 12, 13, 17가 주로 거론된다. 염색체 5q 위치는 APC 유전자와 mutation

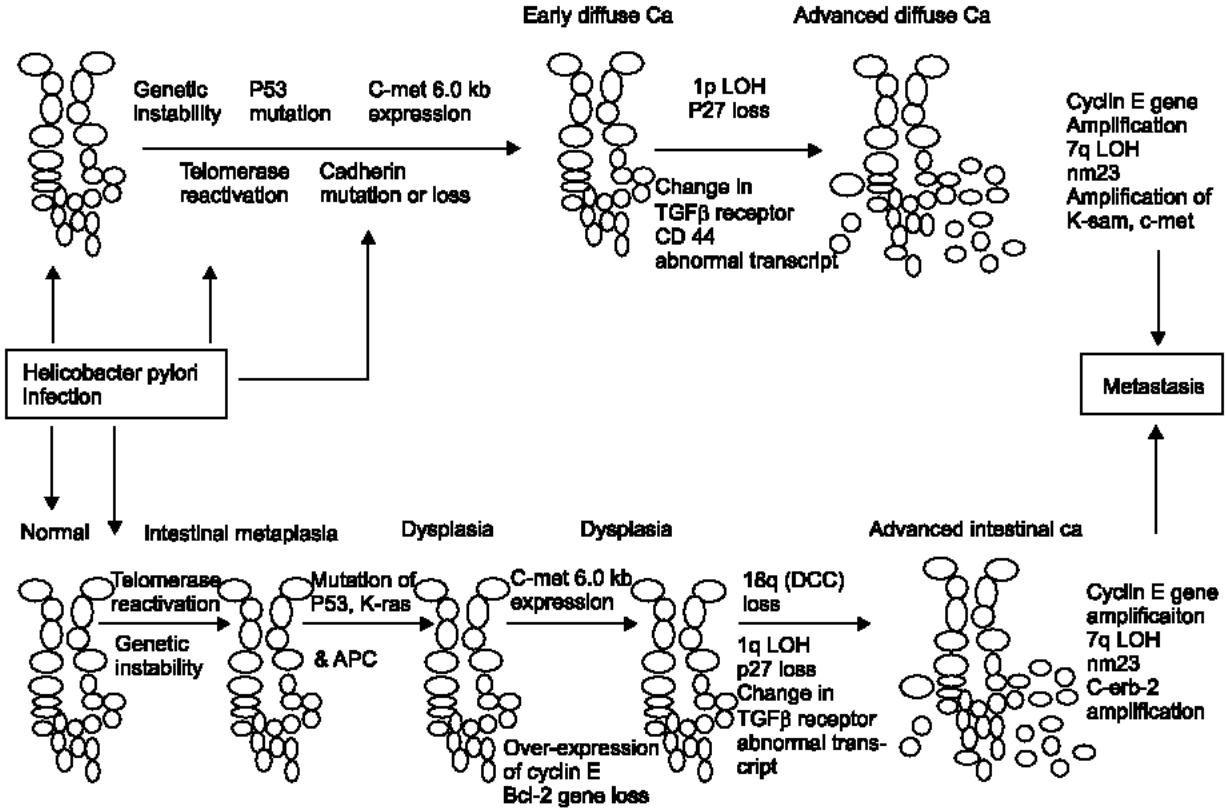

Fig. 1. Genetic alterations in diffuse and intestinal type gastric cancer.

in colon cancer carcinoma (MCC) 유전자가 관계되며 APC 유전자의 산물인 단백질은 세포질 내에 존재하여 세포접착 단백인 β-catenin에 결합하여 농도를 정확히 낮게 조절하나, APC 유전자나 β-catenin의 이상 시 유리 β-catenin 농도를 증가시켜 세포 핵 내의 신호형질 도입에 작용하여 유전자 표현을 조절한다. APC 유전자의 체성 돌연변이는 장형 위암에서 60%, 고분화형 선암과 인환 세포 암에 각각 41%, 30%의 높은 빈도로 나타나나 미분화 암에서는 발견되지 않는다.(7,10,11)

Deleted in colon cancer (DCC) 유전자는 18q 염색체에 위치하는 암 억제 유전자인데 접착인자 N-CAM과 같은 성질을 가지고 있으며, 세포간의 신호형질 도입에 관여하고 있다. DCC위치의 이종접합성 결여는 고분화 위암의 50~61%에서 관찰되나 미분화형 위암에서는 드물게 발견되며, 종양발생 진행과정의 후반에 관여하는 것으로 생각한다.(12,13)

17번 염색체의 이종접합성 결여는 p53 유전자와 관계되며 p53 단백질은 세포 성장 조절과 아포프토시스를 일으키는데 관여한다. p53의 이종접합성 결여와 돌연변이는 위암의 모든 형태에서 60% 이상 나타나며, p53이 표현된 종양 환자는 5년 생존율이 24%이고, 표현 안 된 경우는 56%로 보고하여 위암의 예후와 관계되며, 림프절 전이와도 관계된다.(14,15)

(2) 암유전자의 활성화: Ras 유전자도 진행위암과 관계되어 미만형보다 장형에 또한 조기 위암보다 진행 위암에서 많은 발현을 보인다. C-myc 유전자는 발현 빈도가 높지 않으나 병기, 침습정도, 복막파종과 관계된다.(16)

(3) 세포주기 조절인자(cell cycle regulator): 세포주기는 주기를 촉진하는 cyclin과 cyclin dependent kinase (CDK), 억제하는 CDK inhibitor의 상호작용에 의해 조절된다. Cyclin D1의 과도한 표현은 위암의 약 50%에서 발견되며 미만형보다 장형 위암에 주로 나타난다. Cyclin E의 증폭은 미만형 위암의 10%, 진행 장형 위암에서 20% 나타난다. CDK inhibitor인 p27은 발현이 저하하면 아포프토시스가 유도되지 않아 불량한 예후를 보인다.(17)

4) 암의 진행과정

진행 위암으로 발전하는 데는 여러 타이로신 키나아제 수용체와 펩타이드 조절 성장인자들이 종양과 간질 사이에서 상호 작용하는데 후자에는 epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF-β), platelet derived growth factor (PDGF), insulin like growth factor II (IGF-II), basic fibroblast growth factor, interleukin (IL) 1-alpha, IL-6, 8 등이 포함된다.

EGF와 EGF 수용체는 조기 위암보다 진행 위암에서 약

30%의 발현이 보고되며, 두 가지 다 발현하는 위암은 12~15%이며, 국소 침윤 및 림프절 전이와 상관하여 예후가 극히 불량하다. EGF 발현 증례의 약 반수는 EGF 수용체 발현도 있으며, 자가분비 작용으로 종양이 증식한다고 생각한다.(18)

(1) C-met 암 유전자와 hepatocyte growth factor (HGF): C-met 유전자는 타이로신 키나아제 수용체 유전자로 HGF 수용체를 코드하며 미만형 진행 위암에서 흔히 나타난다. C-met 유전자의 증폭이나 발현 증가는 종양 병기와 림프절 전이, 침윤 깊이와 관계되며 종양의 진행 과정에 중요한 역할을 담당하는 예후 불량인자이다.(19,20)

(2) K-sam 유전자와 fibroblast growth factor (FGF): K-sam유전자는 FGF 수용체에 속하는 타이로신 키나아제 수용체 유전자이다. K-sam 유전자의 증폭은 c-met 유전자와는 독립적으로 미분화형 선암이나 미만형 진행 위암에서 나타나며, 면역염색에서 양성 예는 예후가 불량하다.(21)

(3) C-erbB-2 유전자와 epidermal growth factor (EGF): C-erbB-2 유전자는 리간드에 의존하지 않고 활성화하며, 타이로신 키나아제 수용체 활성을 나타내는 당단백이다. C-met과 k-sam 암 유전자와 달리 c-erbB-2의 표현은 분화형 위암의 12%에서 증폭이 나타나며 EGF 수용체에 동종으로 작용한다. 양성 예는 전이가 많아 예후가 불량하다.(22)

(4) Transforming growth factor (TGF)-β: TGF-β는 세포주기 G_1/S 상의 정지 후에 아포프토시스를 유발하여 암 성장과 진행을 억제한다. TGF-β II형 수용체는 세포성장 억제와 아포프토시스에 관여한다.(23)

5) 전 이

위암의 전이는 좀 더 복잡한 과정을 거쳐 일어나며 각 종양세포들은 접착분자의 기능이 떨어짐에 의해 분리된다. 분리된 종양세포는 혈관으로 침투하고 모세혈관 부위까지 도달하여 혈관 벽에 부착된 뒤 다시 원격 전이 장기를 침습하여 새로운 환경에서 혈관생성 등 전이 과정을 이루게 된다. 소수의 종양세포만이 복잡한 전이 단계에 생존할 수 있으며 여러 성장요소, 싸이토카인, 접착분자들이 작용하게 된다.

(1) Cadherin: Cadherin은 세포막에서 β-catenin과 복합체를 형성하여 세포 간 접착에 관여하며 상피세포의 구조 유지에 필요한 칼슘에 의해 조절되는 세포막 접착분자이다. 유전적 변이로 E-cadherin, P-cadherin 또는 γ-catenin의 표현이 감소하게 되면 스키로스형 또는 미분화형 위암이 되며, 미만형 위암의 50%에서 E-cadherin 변이가 관찰된다. Cadherin은 혈행성이나 림프성 전이 및 예후에 영향을 미치는 등 재발의 예후인자로 보고되고 있다.

E-cadherin의 배선변이는 가족성 미만성 위암의 원인으로 알려져 있으며, E-cadherin의 변이를 가진 가족성 미만성 위암의 가계 구성원 중 증상이 없는 환자에 대해 예방적 위전절제 시에 다발성 잠재 위암을 보고하고 있다. E-cadherin은 암의 침윤, 전이 뿐 아니라 암 발생과정에도 깊이 관여한다고 생각한다.(24)

(2) CD44: CD44는 세포간의 접착과 이동에 중요하여 전이에 중요한 역할을 하는 세포표면 접착분자이다. 위암 조직에서의 발현은 장형에서 92%, 미만형에서 17%로 장형 위암에서 림프절 전이에 관여하는 것으로 보고되고 있다. 위암이 완전절제 된 경우에 종양의 재발과 위암으로 인한 사망의 독립적 예후인자로 중요하다.(25)

(3) nm23 유전자: 종양전이 억제 인자로 감소 시에 전이와 관련이 있다.(26)

(4) Matrix metalloproteinase (MMP): MMP는 종양세포가 세포 외 기질과 기저막을 분해하는 과정에 작용하는 겔라티나제로 위암의 전이 과정 중 많이 나타난다. MMP 2, 7, 9는 원발 병소와 전이 장소에서 고발현이 확인되며, MMP 7의 고발현은 위벽 침습과 림프절 전이에 관여한다. 특히 활성형 MMP 7이 혈관침습과 혈관생성에 관여한다는 사실이 주목되고 있다. MMP 1은 림프절전이나 복막파종과 관련이 있고, MMP 2 발현 경우는 예후와 무병 생존 기간에 관련이 있다.

(5) Plasminogen activator (PAI) type-1: PAI-1은 종양의 침습과 림프절 전이에 관련되며, 고발현 때 23개월, 저발현 때에는 44개월의 평균생존을 보여 예후 인자로 가치가 있다.(27)

(6) 혈관 신생인자

① Vascular endothelial growth factor (VEGF); 고형종양의 혈관 신생인자로 보고되고 있으며, 혈행성 전이에 중요하다. 위암에서 VEGF 고발현 경우는 조기 위암의 혈행성 전이의 가능성을 예측하는 예후 불량인자이다. 혈청 내 VEGF 측정으로 예후를 예측하려는 시도도 있다.

② Thymidine phosphorylase (dThdPase)/platelet-derived endothelial cell growth factor (PDECGF); 위암의 대표적 항암화학 요법제인 5-DFUR를 종양병소에서 5-FU로 변환하는 효소로 혈관 신생이나 혈행성 전이와의 관련이 주목되고 있다. dThdPase 고발현 증례는 예후가 불량하며 VEGF와 dThdPase 양자가 과잉 발현하는 증례는 간 전이의 빈도가 높다.

결 론

이상에서와 같이 여러 유전적 요인들이 위암의 병리생태에 중요하게 작용하는 것이 연구되어졌고, 이러한 위암과 연관된 유전자들의 구조와 기능에 대한 이해로 위암이 침윤하고 전이되기 이전에 진단에 이용되는 시기가 되었다. 앞으로는 위암의 발생 전에 각 개인의 발생 위험성, 발생 시 맞춤형 치료를 개발할 수 있고, 치료와 예방적인 노력에 대한 효능을 판단하는 기준으로 분자생물학적 연구가 사용되리라 기대된다.

REFERENCES

1. Strickler JG, Zheng J, Shu Q, Burgart U, Alberts SR, Shibata D. P53 mutations and microsatellite instability in sporadic gastric cancer: When guardians fall. Cancer Res 1994;54: 4750-4785.
2. Semba S, Yokozaki H, Yamamoto S, Yasui W, Tahara E, Microsatellite instability in precancerous lesions and adenocarcinomas of the stomach. Cancer 1996;77:1620-1627.
3. Hastie ND, Dempater M, Dunlop MG, Thompson AM, Creen DK, Allshire RC. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with aging. Nature 1990;346:866-868.
4. Tahara E, Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H. Gene alterations in intestinal metaplasia and gastric cancer. Eur J Gastroenterol Hepalol 1994;6(Suppl. 1):S97-101.
5. Kihana T, Tsuda H, Hirota T, et al. Point mutation of c-Ki-ras oncogene in gastric adenoma and adenocarcinoma with tubular differentiation. Jpn J Cancer Res 1991;82:308-314.
6. Tamura G, Maesawa C, Suzuki Y, et al. Mutations of the APC gene occur during early stages of gastric adenoma development. Cancer Res 1994;54:1149-1151.
7. Su LK, Vogelstein B, Kinzler KW. Association of the APC tumour suppressor protein with catenins. Science 1993;262: 1734-1737.
8. Tohdo H, Yokozaki H, Haruma K, Kajiyama G, Tahara E. P53 gene mutations in gastric adenomas. Virchows Arch B Cell Pathol 1993;63:191-195.
9. Maehara Y, Kajeji Y, Oda S, Baba H, Sugimachi K. Tumor growth patterns and biological characteristics of early gastric carcinoma. Oncology 2001;61:102-112.
10. Peifer M. Neither straight nor narrow. Science 1999;400:213-5.
11. Park WS, Oh RR, Park JY, Lee SH, Shin MS, Kim YS, et al. Frequent somatic mutations of the beta-catenin gene in intestinal type gastric cancer. Cancer Research 1999;59:4257-4260.
12. Yoshida Y, Itoh F, Endo T, Hinoda Y, Imai K. Decreased DCC mRNA expression in human gastric cancers is clinicopathologically significant. Int J Cancer 1998;79:634-639.
13. Uchino S, Tsuda H, Noguchi M, Yokota J, Terada M, Saito T, et al. Frequent loss of heterozygosity at the DCC locus in gastric cancer. Cancer Research 1992;52:5800-5805.
14. Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. P53 expression and prognosis in gastric carcinoma. Int J Cancer 1992;50:859-862.
15. Monig SP, Eidt S, Zirbes TK, Stippel D, Baldus SE, Pichlmaier H. P53 expression in gastric cancer. Dig Dis Sci 1997;42: 2463-2467.
16. Ninomiya J, Yonemura Y, Mastumoto H, et al. Expression of c-myc gene product in gastric carcinoma. Oncology 1991;48: 149-153.
17. Akama Y, Yasui W, Yokozaki H, Kuniyasu H, Kitahara K, Ishikawa T, et al. Frequent amplification of the cyclin E gene in human gastric carcinomas. Jpn J Cancer Research 1995;86: 617-621.
18. Tahara E. Molecular prognostic factors of gastric cancer. Proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress; Monduzzi Editore S.p.A. Bologna, Italy, 1997;371-377.
19. Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y, Yokozaki H, Ito H, Tahara E. Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. Biochem Biophys Res Commun 1992;189: 227-232.
20. Taniguchi T, Kitamura M, Iwasaki Y, Yamamoto Y, Igari A, Toi M. Increase in the circulating level of hepatocyte growth factor in gastric cancer patients. Br J Cancer 1997;75:673-677.
21. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. J Caner Res Clin Oncol 1993;119:265-272.
22. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res 1991;51:1034-1038.
23. Chen RY, Ebner R, Derynck R. Inactivation of the type II receptor reveals two receptor pathways for the diverse TGFβ activities. Science 1993;260:1335-1338.
24. Gabbert HE, Mueller W, Schneiders A, et al. Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas. Int J Cancer 1996;69:184-189.
25. Yokozaki H, Ito R, Nakayama H, Kuniyasu H, Taniyama K, Tahara E. Expression of CD44 abnormal transcripts in human gastric carcinomas. Cancer Lett 1994;83:229-234.
26. Ayhan A, Yasui W, Yokozaki H, Kitadai Y, Tahara E. Reduced expression of nm23 protein is associated with advanced tumour stage and distant metastases in human colorectal carcinomas. Virchows Arch B 1993;63:213-218.
27. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. Cancer Res 1994;54: 2900-2907.