

위암의 세포유전학적 분석*

계명대학교 의과대학 해부학교실

김홍태 · 장성익

서 론

인체를 구성하는 모든 세포들은 각기 다른 유전정보를 갖는 수많은 유전자들을 동일하게 가지고 있다. 이 유전자들은 DNA 서열에 의해 구성되어 있으며 세포분열시 농축되어 염색체를 형성하게 된다¹⁾. 그래서 육안적으로 관찰될 수 있는 정도의 염색체 변화가 일어난다면 그 세포는 광범위한 이상을 나타내며²⁾ 성상세포와는 달리 다양한 염색체의 솟적 및 구조적 이상을 동반하고 있으며 이러한 염색체 이상들은 종양의 발생과 진행에 관여하고 있다³⁻⁷⁾. 현재, 암이란 유전물질 즉 유전자의 질병⁸⁾이라고 정의할 수 있게 되었으며, 제세포 유전병에 속하는 질환으로 분류하기로 한다¹¹⁾. 암연구에 있어 이러한 사설들은 암에 대한 세포유전학적 및 분자생물학적 지식의 발전에 기여한 것들이며, 현재는 정상세포가 암세포로 암화되는 과정에 관여하는 암유전자⁹⁾와 항암유전자¹⁰⁾의 개념이 정의되어 있고 암의 원인이나 진행과정을 이해하는데 크게 공헌하고 있다¹¹⁾. Vogelstein 등¹²⁾은 대장암에서 암화되는 과정에 암유전자, 항암유전자 그리고 염색체이상들이 서로 관련되어 일어난다는 다단계 암화과정을 제시한바 있다. Sandberg 등⁷⁾은 암은 정상세포가 유전자의 이상만으로도 발생되고, 염색체 이상으로도 발생되며, 유전자이상이 와서 염색체이상을 초래하여 발생되기도 함으로 어떤 경로든 암세포는 반드시 염색체이상을 동반하게 된다고 하였다. 암세포에서의 염색체 변화가 어떻게 암관련 유전자에 영향을 미칠 수 있는가 하는데는 세가지 정도의 기전으로 설명할 수 있다⁶⁾. 첫째는 염색체구성불질의 소실이다. 이것은 염색체 특정부위의 결손(deletion)이나 전염색체의 유실에 의한 단체(monosomy)등에 의해 일어날 수 있으며, 암억제유전자(tumor suppressor gene)의 제거와 관계될 수 있다.

또한 결실이 간질성(interstitial)인 경우 재조합(recombination)은 breakpoint 지역에서 유전자의 위치효과(position effect)를 통해 암을 유발시킬 수도 있다. 둘째는 염색체 구성 불질의 획득이다. 염색체의 이상분리(malsegregation)에 의한 다배체(polysomy)등과, 염색체의 특정부위의 증폭에 의한 HSR(homogeneous staining region), DMs (double minutes), 동완염색체(isochromosome)등이 그 예이다. 이 결과 불균형적인 유전자의 산물의 생성에 의해 단순한 dose effect를 나타낼 수도 있으며, 암관련 유전자들을 증폭시킬 수도 있다. 셋째는 유전자 물질의 양에 변함없이 DNA의 배열에 변화가 생기는 것이다. 이러한 변화는 염색체간의 재배열(전좌와 삽입)과 염색체내의 재배열(역위와 삽입)로 인해 나타나며, 이러한 DNA배열의 재조합으로 인해 이미 존재하던 유전자가 제 기능을 상실하거나 새로운 합성유전자가 나타날 수도 있으며, 유전자의 조절기능이 상실될 수도 있다. 이러한 point effect는 여러가지 종양에 있어 암유전자의 활성화와 관계가 있다. 이와 같은 염색체의 변화들 중 일부는 특정 암에서 특이적이며 작위적(non random)으로 나타나고 있다. 그 대표적인 예로 만성골수성백혈병(CML)에서 Philadelphia 염색체의 발견이다¹³⁾. 이후 이 Philadelphia 염색체는 9번 염색체와 22번 염색체 사이의 전좌 즉 t(9; 22)(q34; q11)에 의한 것이라고 밝혀졌다¹⁴⁾. 그리고 분자생물학적 지식이 동원되면서 이와 같은 전좌의 결과로 9번 염색체 장원에 위치하는 c-abl 암유전자가 22번 염색체의 bcr 유전자와 융합하여 비정상적인 단백질을 합성하게되어 만성골수성백혈병이 야기된다는 것이 밝혀졌다¹⁵⁾. 이외 암특이염색체의 예로서는 Burkitt's lymphoma에서 t(8; 14)(q24; q32)¹⁶⁾, Meningioma에서 monosomy 22¹⁷⁾, 소세포폐암(small cell lung cancer)에서 del(3)(p14p22)¹⁸⁾ 등을 들 수 있다. 하지만 암세포의 염색체이상들은 위와 같이 특이적으로 나타나는 경우보다는 대부분의 암 특히 고령암에서는 이질적으로

나타나는 경우가 더 많다. 그래서 암세포에서 일어나는 염색체변화를 일차성 변화(primary change)와 이차성 변화(secondary change)로 나누어 볼 수 있다. 일차성 변화들은 암세포에 있어서 단독적으로 나타나며 특이적인 종양의 형태와 직접적인 관계가 있는 것이다. 보통 이러한 변화들은 발암과정(carcinogenesis)의 초기단계에 나타나는 것으로 알려져 있다. 이에 반해 이차성 변화들은 단독적으로 나타나는 변화들은 아니며 일차성 변화에 수반되어 암의 후기 단계에 많이 나타나는 것으로 알려져 있으며 암의 진행(progression)과 관계가 깊은 것으로 생각되고 있다.^{19,20)} 그러나 대부분의 암세포들은 이질적인 염색체이상들을 나타내는 것이 특징이므로 이러한 일차성 변화와 이차성 변화를 구분하기는 매우 힘들다. 그러므로 암세포에서 관찰되는 염색체이상을 중에서 작위적으로 빈번해서 나타나는 clonal한 이상들을 찾고 이런 이상이 일차성 변화와 관계가 있을 것이라고 추측할 뿐이다. 위와 같은 사실들을 종합하여 보면 암세포에서 염색체이상을 찾아내고 분석하는 작업들이 그 암의 암화과정이나 진행

을 이해하는데 있어서 중요한 부분을 차지한다는 것은 틀림없는 사실이라고 생각된다. 위암은 한국에서 발생하는 암종에서 가장 많은 번도를 차지하고 있지만 현재까지 위암에 대한 세포유전학적 연구는 그렇게 많지 않은 수준이며 그나마 대부분이 외국에 치중되어 있는 실정이다.^{19,20)} 이 연구의 목적은 한국인에서 발생한 위암에서 특이적인 염색체 이상을 찾아내어 이러한 이상들이 어떻게 암화과정에 관여하며 그리고 원발위치에서 진이되는데 관여할 것인가에 대해 알아보고자 하는데 있다.

재료 및 방법

재료

위암으로 진단받은 5명의 환자를 대상으로 수술시 얻은 위암조직을 이용하였고 이중 한례(예 1)에서는 위암세포가 전이된 림프절을 이용하였으며, 나머지 4례에서는 모두 원발위치에서 얻은 위암조직을 이용하였다(표 1).

Table 1. Clinical, histopathologic finding of five gastric cancers

Case	Sex	Age	Histopathologic type	Stage	Source of sample
Case 1	M	58	adenocarcinoma	III	lymph node
			moderately differentiated		metastatic cell
Case 2	M	67	adenocarcinoma	IV	primary
			moderately differentiated		site
Case 3	M	39	adenocarcinoma	II	primary
			poorly differentiated		site
Case 4	M	61	adenocarcinoma	IV	primary
			mucinous		site
Case 5	M	68	adenocarcinoma	IV	primary
			poorly differentiated		site

방법

1. 배양(Culture)

세포배양은 위암조직으로부터 세포들이 커나오도록 하는 Tissue explant 방법을 이용하였다. 먼저 수술도중에 채취한 위암조직을 무균처리한 PBS(phosphate buffered saline) 용액이 들어 있는 원심분리관에 담아서 실험실로 가져와서 세포배양을 실시하였다. 위암조직을 PBS용액으로 몇 차례 세척하

여 혈액 성분을 제거하고 다시 Petri dish로 옮겨담아 소독된 수술용칼을 이용하여 위암조직이라고 생각되는 부분만 남기고 괴사된 부분, 점막하층 등을 되도록 많이 제거하였다. 이 과정은 세포배양시 일어날 수 있는 섬유모세포(fibroblast)의 과다증식을 방지하기 위해 실시하였다. 이후 남아있는 위암조직을 소독된 수술용 칼로 작은 조각(2~3mm²)으로 썰어서 Petri dish와 세포배양용 flask에 옮겼다. 세포배양액을 조직이 마르지 않을 정도의 양만 넣어서

37°C, 5% CO₂ 배양기에서 하루밤 배양후 조직 조각이 배양용기의 바닥에 붙어 있도록 한후 5ml 정도의 배양액을 붙어 있는 조직 조각이 떨어지지 않도록 조심스럽게 첨가하였다. 이후 매일 세포의 자리를 관찰하였고, 매 3일마다 배양액을 교환해 주었다. 세포배양액은 F-12배양액에 10% 우태아혈청(fetal bovine serum), 100units/ml penicillin, 100μg/ml streptomycin을 첨가한 것을 이용하였다. 세포배양을 시작한후 분열중인 세포가 많이 보이는 적당한 시기(1~10일후)에 세포수확을 실시하였다.

2. 세포수확 (Harvest)

위와 같이 배양된 세포들의 중기염색체를 얻기 위해서 colcemid를 최종농도가 0.05 μg/ml이 되도록 첨가한후 60분간 배양하였다. 이후 배양용기에 붙어 있는 세포들을 모으기 위해 부유액을 털어내고 PBS 용액으로 혈청성분을 씻어낸후 0.05% trypsin, 5.3 mM EDTA 용액을 첨가하여 5분간 37°C 배양기에 넣어두었다. 그후 PBS용액으로 세포배양용기로 부터 떨어진 세포들을 씻어서 원심분리관에 옮겨 담은 후 1,000 r.p.m으로 5분간 원심하여 세포를 모았다. 모은 세포들을 다시 PBS용액으로 2회 원심하여 세

척후 세포를 모았다. 이들 세포에 저장용액인 0.075 M KCl을 첨가하여 15분간 37°C 항온 수조에서 세포들을 팽창시켰다. 이 세포들을 원심하여 모은후 팽창된 상태로 고정시키기 위해 -20°C에 보관 중인 고정액(methanol: acetic acid=3:1)을 팽창된 세포들이 파괴되지 않도록 조심스럽게 첨가하여 pipetting후 원심하였다. 이런 고정과정을 2회 더 실시한후 세포를 모아두었다. 젖은 거즈위에 보관중이던 slide를 잘 닦아서 올려놓고 팽창된 상태로 고정된 세포들을 Pasteur pipette을 이용하여 slide에 떨어뜨려서 세포막이 파괴되도록 하여 염색체들이 slide 위에 퍼지게 하여 표본을 만들었다. 이렇게 만들어진 표본들은 banding하기전에 실온에서 3일간 진조시켰다.

3. Giemsa-Banding 법

앞서 제작된 표본들을 G-banding하기 위해 60°C 2×SSC용액에 20분간 처리후 Sørensen 완충액으로 씻어주고 나서 실온에서 진조시킨다. 이후 표본을 냉장보관중이던 0.05% trypsin용액에서 30~60초간 처리하고 바로 과산화수소수에 5~7초간 처리하여 trypsin의 효과를 중지시켰으며, 흐르는 물에 slide

Table 2. Chromosomal abnormalities of lymph node metastasis case (Case 1)

Chromosomal abnormalities			
Numerical	%	Structural	%
-7	16	inv dup(1)(q42→q12)	22
-18	32	del(1)(q41)	14
-Y	20	del(1)(p34)	6
+5	34	del(2)(q32)	4
+6	30	der(3)t(3; ?)(qter; ?)	22
+13	28	der(4)t(4; ?)(q33; ?)	4
+13+13	32	del(5)(p14)	44
+14	30	del(6)(q24)	4
+15	34	der(7)t(7; ?)(p22; ?)	6
+15+15	24	del(8)(p21)	6
+22	30	der(9)t(9; ?)(p24; ?)	8
+X	38	der(14)t(14; ?)(p11; ?)	24
		der(15)t(15; ?)(p11; ?)	54
		mar 1	18
		mar 2	36
		mar 3	26
		mar 4	34
		mar 5	16

를 썼어주고나서 4% Giemsa 염색액에서 8~10분간 염색을 실시하였다. 염색된 slide들을 흐르는 물에 세척후 건조시켰다.

4. 핵형분석 (Karyotyping)

Banding이 끝난 slide들을 현미경상($\times 1000$)에서 관찰하여 banding된 염색체들을 찾은 후 사진촬영하여, 혼상, 인화한 후 핵형분석을 실시하였다. 핵형분석은 ISCN(International System for Human

Cytogenetic Nomenclature) (1985)²⁹에 준하여 실시하였다.

성 적

임파절로 전이된 위암세포 1례와 원발성 위암세포 4례에서 세포배양 후 실시한 핵형분석의 결과는 표 3과 같다.

Table 3. Cytogenetic data of five gastric cancers

Case No.	No. of Cells Studied	Modal No. (Range)	Karyotype
1	50	53/58 (42-115)	52-59, X, +X, -Y, +6, +13, +14, +15, -18, +22, inv dup(1)(q42→q12), del(1)(q41), der(3)t(3; ?)(qter: ?), +del(5)(p14), +14p+, +15p+, +mar 1-5
2	4	(42-46)	42-46, X, -Y, -5, -18, -21, del(1)(q41) +del(5)(q34), +dic(8; 14)(q22; q32), +mar
3	8	44/46 (43-46)	46 XY(2 cells) / 43-46 XY, -17, -19, del(9)(p23)
4	9	43/44 (37-33)	43-45 X, -Y, -4, -19, del(12)(q23)
5	11	43 (41-76)	41-46 XY, -7, -12, +15, -16, -19

각례별로 세포유전학적분석에 대한 성적을 요약하면 다음과 같다.

예 1

임파절로 전이된 위암세포를 핵형분석한 예로서 총 50개의 세포에서 염색체이상을 분석하였다.(표 2) 염색체 숫자는 42개에서 115개의 분포를 나타냈으며 modal number는 53개와 58개로서 과이배체(hyperdiploidy) 양상을 보였다. 이중 7번, 18번, Y 염색체의 유실(loss)과 +X, 삼배체(trisomy) 5, 6, 13, 14, 15, 22, 사배체(tetrasomy) 14, 15가 높은 빈도로 나타났다.

구조적이상으로는 총 65종류(21종류의 표지염색체 포함)가 관찰되었는데 그중 del(5)(p14), der(15)t(15; ?)(p11; ?)가 가장 높은 빈도를 보였다. 그외 inv dup(1)(q42→q12), del(1)(q41), der(3)t(3; ?)(qter: ?), 14번 염색체단란으로 기원을 알 수 없는 염색체분절의 전좌, 그리고 5종류의 표지염색체(mar1, 2, 3, 4, 5) 또한 작위적(non random)으로

나타났다(그림 1).

예 2

4개의 세포에서 염색체를 분석한 결과 염색체 숫자의 분포는 42개에서 46개로서 저이배체(hypodiploidy) 양상이었다. 특히 Y염색체 유실이 3개의 세포에서 관찰 되었다. 구조적이상으로는 한 세포에서 del(1)(q41), del(5)(q34)가 다른 한세포에서 dic(8; 14)(q22; q32)가 관찰되었으며 4종류의 표지염색체가 나타났다. 이 중 장완이 1번염색체에서 기원한 mar4는 두 세포에서 관찰되었다(그림 2).

예 3

8개의 세포를 핵형분석하였다. modal number는 46개였으며 이중 두개의 세포에서는 46XY로 정상 염색체 양상을 보였다. 이것은 아마도 정상세포가 섞여있는 mosaicism이라고 생각된다. 단체(monosomy) 17, 19가 각각 두개의 세포에서 관찰되었다. 구조적이상으로는 del(9)(p23)이 한 세포에서 나타났다(그림 3).

예 4

9개의 세포를 핵형분석한 결과 염색체수는 37개에서 73개 범위에 있었으며, 대체적으로 저이배체(hypodiploidy)(43-46)양상이었다. 특히 Y염색체 소실이 4개의 세포에서 관찰되었으며 단체(monosomy) 4, 19가 많이 보였다. 구조적이상으로는 del(12)(q23)이 한 세포에서 관찰되었다(그림 4).

예 5

총 11개의 세포에서 핵형분석을 실시한 결과 염색체수는 41에서 76개 범위였으나 대체적으로 저이배체(hypodiploidy)(41-46)양상이었다. 단체(monosomy) 7, 12, 16, 19, 삼배체(trisomy) 15가 많이 보였으나, 특별한 구조적이상은 없었다(그림 5).

Table 4. Comparision of cytogenetic data between metatatic and primary cases

	Metastatic	Primary
No. of cells studied	51	below 10 each cases
Modal No.	hyperdiploidy	near diploidy
Common loss chromosomes	7, 18, Y	19, Y
Common gain chromosomes	5, 6, 13, 14, 15, 22, X	-
No. of structural abnormalities	65 (21 marker chromosomes)	9 (4 marker chromosomes)
Clonal structural abnormalities	dup(1q), del(1)(q41), t (3: ?)(qter: ?), del(5)(p14), 14p+, 15p+, 5 mars	-
Nonclonal structural abnormalities	55 kinds	del(1)(q41), del(5)(q34) dic(8; 14)(q22; q32) del(9)(p23), del(12)(q23)

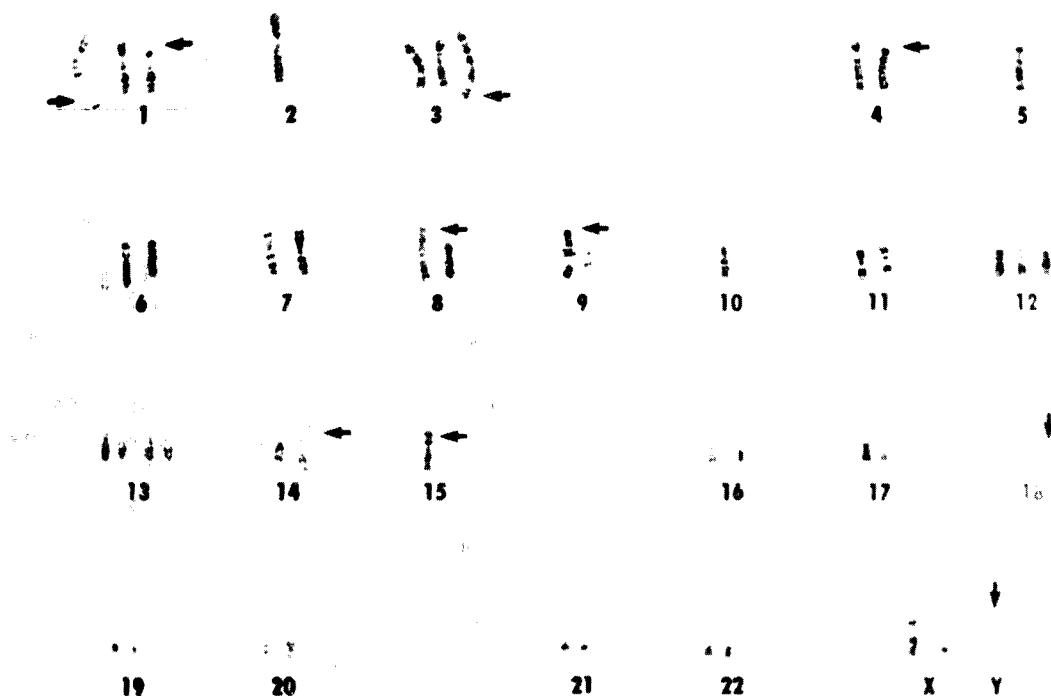


Fig. 1. G-Banded Karyotype from case 1.

arrows: inv dup(1)(q42→q12), del(1)(p34), 3q+, del(4)(p15), 8p+, 9p+, 14p+, 15p+, -18, -Y.
M: marker chromosome.



Fig. 2. G - Banded Karyotype from case 2.
arrows: dic(8; 14)(q22; q32), -Y.
M: marker chromosome.

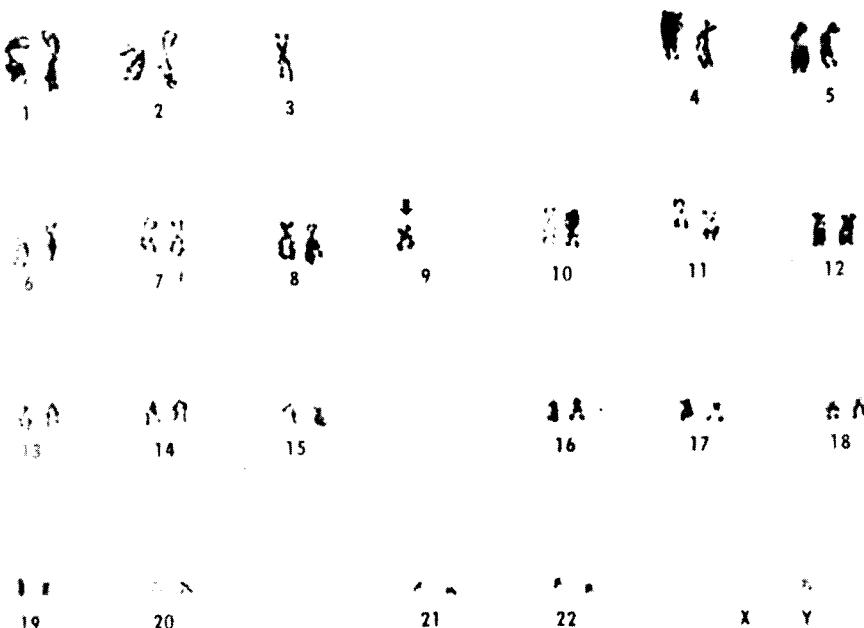


Fig. 3. G - Banded Karyotype from case 3.
43 Y, -X, -3, -5, del(9)(p23).
arrow: del(9)(p23).

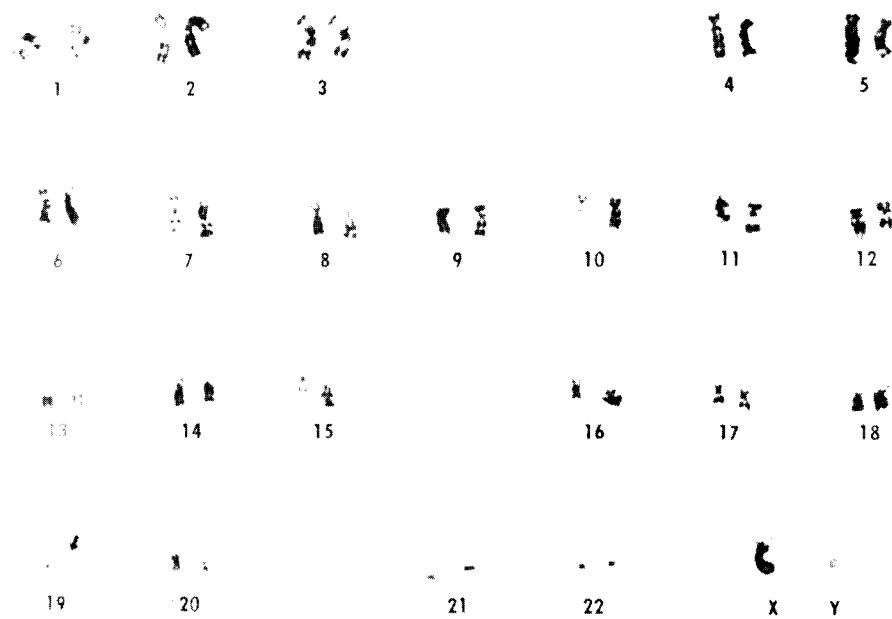


Fig. 4. G -Banded Karyotype from case 4.
45 XY, -19.

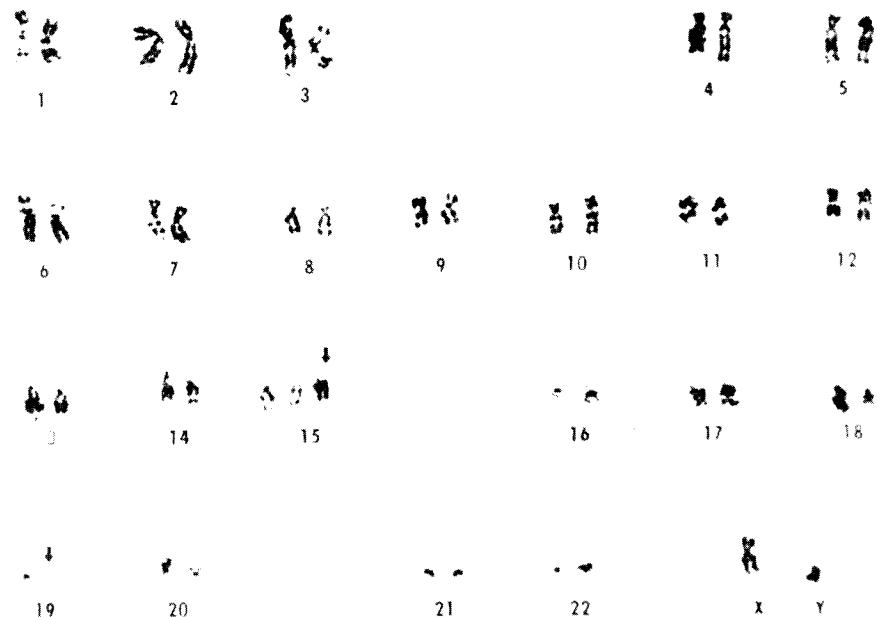


Fig. 5. G -Banded Karyotype from case 5.
46 XY, +15, -19.

고 칠

지금까지 보고된 위암에 관한 세포유전학적 분석의 결과들을^{19~26)} 종합해보면 염색체 숫자상의 분포는 원발성암인 경우 대체적으로 이배체영역(near diploidy) 혹은 과이배체(hyperdiploidy) 양상이었고, 전이성위암의 경우에는 과이배체(hyperdiploidy) 혹은 저삼배체(hypotriploidy) 양상이었다. 구조적 이상에 있어서는 연구자마다 그리고 case마다 그 결과들이 동일하게 나타나는 경우는 드물었으나, 각 case별로 clonal한 염색체이상들을 보고한 경우는 있었다. Ochi 등²¹⁾은 trisomy X와 1p22, 3p21, 19p13 부위가 주로 많은 영향을 받는다고 보고하였으며, Ferti-Passantonopoulou 등²³⁾은 i(9q), 9p+를, Cagle 등²⁴⁾은 i(8q), Rodriguez 등²⁵⁾은 11p13~15부위가 위암에 있어서 특이적인 이상을 나타내는 부위라고 보고한 바 있다. 본 실험의 결과를 원발성 위암과 전이성 위암으로 나누어 비교해보면(표 4) 먼저 원발성위암에서는 중기염색체들을 많이 얻을 수 없었으며 염색체수는 대체적으로 이배체(diploidy) 영역이었다. 이에 반해 전이성 위암에서는 염색체수는 과이배체(hyperdiploidy) 영역에 속해 있었다. 구조적인 이상들은 원발성 위암에서는 많이 나타나지 않았으며 모두 nonclonal한 경우였다. 그러나 전이성 위암에서는 많은 구조적이상을 동반하면서 몇 종류의 clonal한 이상들 또한 관찰되었다. 그리고 이 두 군들 사이에는 특별한 공통점을 찾아 볼 수도 없었다. 그러나 Y염색체소실은 전이성 위암과 2례의 원발성위암에서 높은 빈도로 나타나고 있었다. 이러한 Y염색체의 소실은 나이가 많은 남성의 골수세포에서 흔히 발견된다고 보고되어 있으며^{7, 30)}, 위암에서 Y염색체소실에 대한 것은 이미 다수 보고되어 있는 형편이다^{21, 26, 31~33)}. 그리고 위암이 아닌 다른 종류의 암에서도 흔히 보고되었다^{7, 30)}. 이미 보고된 경우에 있어서 대부분의 저자들은 암세포에서의 Y염색체의 소실은 암화되는데 직접 관련된다기 보다는 암의 진행에 따른 이차적 변화일 것이라고 추측하고 있는 형편이다. 본 실험의 결과에서 Y염색체소실이 있는 예는 나이가 각각 58, 61, 67세로서 Y염색체소실이 나이의 영향에 의한 것이라고 보기는 힘들며 암화되고 나서 암세포의 분열과정의 이상에 의해 초래된 이차적 변화일 것이라고 추측된다. 본 실험에서 원발성 위암군에서는 서로 공통된 염색체이상을 가지

는 경우는 드물었지만 19번 염색체소실은 흔히 관찰되었다. 이러한 19번 염색체의 소실은 다른 보고에서는 극히 드물게 나타나는 결과이다.

전이성 위암의 예에서는 원발성 위암군과는 달리 많은 숫적, 구조적 이상들을 동반하고 있었고 이중 구조적이상은 모두 65종류였으며 여기에는 21종류의 표지염색체도 포함되어 있다. 이중 19종류의 구조적이상이 clonal한 변화였다. 숫적 이상중에서 흔히 소실된 것은 7번, 18번, Y염색체였는데 이중 7번, 18번 염색체의 소실은 위암으로 암화된 후나 혹은 임파절로 전이된 후 암의 진행과정 중에서 일어난 현상이라고 볼 수도 있지만, 일부는 기원이 확실치 않은 표지염색체를 구성하는데 관여되었을 것이라고 생각된다. 그외 흔히 숫자가 증가되어 있는 염색체로서는 5번, 6번, 13번, 14번, 15번, 22번, X염색체였다. 이중 X염색체의 숫자적인 증가는 Ochi 등²²⁾이 보고한 바 있다. 그리고 D group에 속하는 염색체의 수적인 증가는 14p+, 15p+등 D group의 구조적인 이상과 더불어서 이 암세포가 진행과정에서나 혹은 임파절로 전이되고 난후에 전이된 곳에서 암세포가 계속 분열가능하도록 해주는 이차적 변화일 것이라고 생각된다. 1번 염색체 장위의 증폭 또한 일차성변화라기보다는 이차적변화일 것으로 생각된다. 그러나 작위적으로 관찰되고 있는 del(1)(q41), del(5)(p14), 3q+등의 이상과 반복적으로 나타나는 표지염색체들은 위암으로 암화되는 과정이나 혹은 위암세포의 전이와 밀접한 관계가 있을 것으로 추측된다. 특히 1q41과 5p14부위에는 지금까지 밝혀지지 않은 암억제유전자가 있을 가능성이 크다.

결론적으로 위암세포에 있어서 염색체이상의 다양성은 조직병리학적인 분화도와는 크게 관계가 없어 보이며 또 정상 위세포에서 위암세포로 암화되는 과정에서 어떤 염색체가 주로 관여될 것인가 하는 것은 개인적인 차이에 의해 달라질 수 있을 것이라고 생각된다.

요 약

1례의 전이성 위암과 4례의 원발성 위암세포들의 염색체 이상을 분석하였다. 전이성 위암에서는 염색체 숫자가 과이배체(hyperdiploidy) 양상이면서 다양한 숫적, 구조적이상을 나타냈으며 많은 수의 clonal한 이상들도 동반되었다. 7번 18번 염색체의 소실이 흔히 관찰되었는데 이중 Y염색체의 소실은

이 차적 변화에 의한 결과로 생각되며 7번, 18번 염색체 소실은 이를 중 일부가 표지염색체를 구성하는데 관여한 결과로 생각되어진다. D group의 염색체의 손상인 증가가 두드러졌다. 구조적이상으로는 der(15)t(15: ?)(p11: ?), del(5)(p14), dup(1q), del(1)(q41), 3q+, 14p+등이 clonal 하게 나타났다. 5종류의 표지염색체가 반복적으로 나타나고 있었다. 이중 dup(1q), 14p+, 15p+ 등은 암이 진행되는 과정에서 야기된 이차적 변화라고 생각되며 del(1)(q41), 3p+, del(5)(p14)등은 암화되는데나 혹은 럼프질로 전이되는 과정에 직접 관여할 것이라고 생각된다. 위만성 위암들의 염색체 이상은 대부분 이배체(diploidy), 저이배체(hypodiploidy) 양상이었으며 매우 이질적인 변화들을 나타내고 있었으나 19번 염색체 소실은 흔히 관찰되고 있었다. 결론적으로 위암으로 암화되는 과정에서 흔히 관여되는 염색체는 개인적인 차이에 의존할 것이라고 생각된다.

참 고 문 헌

- Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*. New York, Garland, 1989, pp 95-96.
- Therman E: *Human Chromosomes*, ed 2. New York, Springer-Verlag, 1986, pp 110-117.
- Louise CS: Genetic etiology of cancer. *Cancer* 1977; 40: 438-444.
- Niels BA: Solid tumor cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 40: 3-12
- Yunis JJ: The chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 1983; 221: 227-236.
- Heim S, Mitelman F: *Cancer Cytogenetics*. New York, Alan R. Liss, 1987, pp 32-35.
- Sandberg AA: *The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia*, ed 2. New York, Elsevier, 1990, pp 753-754.
- Bishop JM: The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305-311.
- Bishop JM: Viral oncogene. *Cell* 1985; 42: 23-38.
- Knudson AG Jr: Hereditary cancer, oncogene, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437-1443.
- Chang SI: Cytogenetics of cancer. *The Keimyung Univ Med J* 1991; 10: 1-17.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532.
- Nowell PC, Hungerford DA: A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
- Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-293.
- de Klein A, van Kessel A, Grosveld G, et al: A cellular oncogene is translocated to the philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1982; 300: 765-767.
- Croce CM, Nowell PC: Molecular basis of human B cell neoplasia. *Blood* 1985; 65: 1-7.
- Zang KD: Cytological and cytogenetical studies on human meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 6: 249-274.
- Whang-Peng J, Bunn Jr PA, Kas-Shan CS, et al: A nonrandom chromosomal abnormality del 3p(14-23) in human small cell lung cancer (SCLC). *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 6: 119-134.
- van der Riet-Fox MF, Retief AE, van Nie Kerk WA: Chromosome changes in 17 human neoplasm studied with banding. *Cancer* 1979; 44: 2108-2119.
- Bullerdiek J, Bartnitzke S, Kahrs E, et al: Further evidence for nonrandom chromosome changes in carcinoma cells-a report of 28 cases. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 16: 33-43.
- Ochi H, Douglass HO Jr, Sandberg AA: Cytogenetic studies in primary gastric cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22: 295-307.
- Lee IH, Chang SI, Ham DS: Cytogenetic findings in stomach cancer. *The Keimyung Univ Med J* 1987; 6: 258-262.
- Ferti-Passantonopoulou AD, Panini AD, Valchos JD, et al: Common cytogenetic findings in gastric cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 24: 63-73.

24. Cagle PT, Taylor LD, Schwartz MR, et al: Cytogenetic abnormalities common to adenocarcinoma metastatic to the pleura. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 39: 219-225.
25. Misawa S, Horiike S, Taniwaki M, et al: Chromosome abnormalities of gastric cancer detected in cancerous effusion. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 142-152.
26. Rodriguez E, Rao PH, Ladanyi M, et al: 11p13-15 is a specific region of chromosomal rearrangement in gastric and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 6410-6416.
27. Tzeng CC, Meng CL, Jin L, et al: Cytogenetic studies of gastric adenocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 55: 67-71.
28. Xiao S, Geng JJS, Feng XL, et al: Cytogenetic studies of eight primary gastric cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 58: 79-84.
29. ISCN(1985): An international system for human cytogenetic nomenclature, in Harnden DG, Klinger HP(eds): Published in collaboration with *Cytogenet Cell Genet* Basel, Karger, 1985; also in british defects: Original article series, Vol 21, No. 1 (March of Dimes Birth Defects Foundation. New York, 1985)
30. United Kingdom Cancer Cytogenetic Group (UKCCG): Loss of the Y chromosome from normal and neoplastic bone marrows. *Genes Chromosomes Cancer* 1992; 5: 83-88.
31. Castedo S, Correia C, Gomes P, et al: Loss of Y chromosome in gastric cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 62: 39-41.
32. van Dekken H, Pizzolo JG, Kelsen DP, et al: Targeted cytogenetic analysis of gastric tumor by in situ hybridization with a set of chromosome-specific DNA probes. *Cancer* 1990; 6: 491-497.
33. Wada M, Yokota J, Mitoguchi M, et al: Y chromosome abnormality in human stomach and lung cancer. *Gann* 1987; 79: 780-783.

=Abstract=

Cytogenetic Analysis of Stomach Cancer

Hong Tae Kim, MD; Sung Ik Chang, MD

*Department of Anatomy, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

To investigate the common specific chromosomal abnormalities of the stomach cancer in Korea, cytogenetic analysis was performed on four primary and one case of lymph node metastatic gastric carcinomas. Hypodiploidy or diploidy were found, however the nonclonal metaphases revealed random loss or gain of one or several different chromosomes in primary cases. In the metastatic case variable numerical and structural chromosomal abnormalities were found. Nonrandom numerical abnormalities were monosomy on chromosome 7 and 18, and loss of Y chromosome, however hyperdiploidy pattern were found in metastatic case. The nonrandom clone in metastatic case had following structural abnormalities del(1)(q41), dup(1q), 3q+, del(5)(p14), 14p+, 15p+. The common specific chromosomal abnormalities were not found especially in primary cases. In summary, it is presumed that chromosome changes are different by individuals in gastric cancer. So it suggests that mechanism of oncogenesis may be related by personal.

Key Words: Cytogenetics, Metastatics, Stomach cancer