

비소세포폐암에서 Microsatellite Instability

¹경북대학교 암연구소, 경북대학교 의과대학 ²병리학교실, ³내과학교실, ⁴생화학교실

전호성¹, 김정란², 손지웅³, 박선하⁴, 박태인², 김창호^{1,3}, 김인산^{1,4}, 정태훈^{1,3}, 박재용^{1,3}

= Abstract =

Microsatellite Instability in Non-Small Cell Lung Cancer

Hyo-Sung Jeon, M.S.¹, Jeong Ran Kim, M.S.², Ji Woong Son, M.D.³,
Sun Ha Park, B.S.⁴, Tae-In Park, M.D.², Chang Ho Kim, M.D.^{1,3}, In-San Kim, M.D.^{1,4},
Tae Hoon Jung, M.D.^{1,3}, Jae Yong Park, M.D.^{1,5}

¹Cancer Research Institute, Kyungpook National University
Department of ²Anatomic Pathology, ³Internal Medicine, and ⁴Biochemistry,
School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Purpose : Microsatellite instability (MSI) is frequently used as an indicator of microsatellite mutator phenotype (MMP) tumors. MSI has been observed in a percentage of non-small cell lung cancer (NSCLC). However, its role in tumorigenesis of NSCLC remains unknown. The frequency and pattern of MSI in NSCLC were evaluated and clinical parameters of MSI-positive tumors with those of MSS (microsatellite stable) tumors were compared.

Materials and Methods : Twenty surgically resected NSCLCs were analyzed for 15 microsatellite markers located at chromosomes 3p and 9p. The peripheral blood lymphocytes of patients were used as the source of the normal DNA.

Results : 1) Of 20 cases, 8 (40%) demonstrated MSI. 2) Instability was observed more frequently in tri- and tetra-nucleotide repeats than in dinucleotide repeats. In all cases, instability appeared as a shift of individual

[†]본 연구는 1997년도 경북대학교병원 의학연구소 연구비와 한국과학재단 지정 경북대학교 생체분자실용화학연구센터의 지원으로 이루어 졌음.

Address for correspondence :

Jae Yong Park, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University
Samduk 2Ga 50, Taegu, 700-712, Korea

Phone : (053) 420-5536 Fax : (053) 426-2046 E-mail : jaeyong@kyungpook.ac.kr

allelic bands. 3) LOH was observed in 10 (50%) of 20 tumors analyzed. 4) Of 20 cases, MSI-H tumor (showing MSI in the majority of markers) was absent. There were 5 MSI-L tumors (showing MSI in a greater than 10% of markers). 5) No significant difference was observed between MSI-L tumors and MSI-negative tumors in terms of clinicopathologic features such as pack-year history of smoking, histologic subtype, and (delete) stage of disease. There was also no significant difference in the incidence of LOH in relation to the status of MSI.

Conclusion : These data strongly suggest that MSI plays different roles in lung and colon cancer. MMP pathway appears to be far less important in the tumorigenesis of NSCLC, caused mainly by cigarette smoke, with little familial tendency. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 24-32)

Key words : Non-small cell lung cancer, Microsatellite instability.

서 론

암은 유전자의 손상이 누적되어 초래되는 유전적인 질환으로 정의할 수 있으며, 세포 주기를 조절하는 종양 억제유전자와 암유전자의 이상이 발암과정의 주된 기전으로 알려져 왔다. 그러나 최근 유전성 비용종성 대장암(Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer : HNPCC)에서 이와 같은 “suppressor/oncogene pathway”와는 다른 기전인 DNA mismatch repair (MMR) 유전자의 이상에 의해 광범위한 유전자의 돌연변이가 초래되어 암이 발생한다는 “microsatellite mutator phenotype (MMP) pathway”가 밝혀짐에 따라¹⁻³ 위암, 자궁암, 폐암 등에서도 이에 관한 연구가 진행되고 있다⁴⁻⁷.

현미부수체 (microsatellite)는 2개에서 5개까지의 핵산이 반복되는 DNA 염기서열로 전 염색체에 고루 분포되어 있으며 개체에 따라 반복되는 횟수의 차이가 많아 유전자의 연관관계 분석이나 이형체의 소실(Loss of Heterozygosity : LOH)을 분석하는데 이용되어 왔다^{8,9}. 한편 MMR 유전자의 불활성화가 있는 경우 DNA 복제시 발생하는 단순한 오류를 수정하지 못하여 현미부수체의 반복되는 염기의 삽입이나 결손이 초래되므로 이와 같은 현미부수체의 불안정성(microsatellite instability, MSI)은 복제 오류(replication error)를 반영하는 표식자로 이용된

다¹⁰⁻¹².

저자들은 비소세포폐암의 발암과정에 MMP pathway의 역할을 규명하기 위해 근치적 절제술을 받은 비소세포폐암에서 MSI의 빈도와 MSI 유무에 따른 임상상의 차이를 조사하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1997년 1월부터 1997년 12월까지 경북대학교병원에서 비소세포폐암으로 근치적절제술을 받은 환자들 가운데 폐암조직의 DNA와 환자의 림프구 DNA가 냉동 보관된 20예를 대상으로 하였다.

2) 방 법

동결된 폐암조직과 환자의 림프구에서 proteinase K와 phenol/chloroform 방법으로 genomic DNA를 추출한 후 3p와 9p의 microsatellite marker (이하 marker)들을 (Table 1) 이용하여 PCR을 시행하였다. 각 환자의 폐암조직과 림프구의 PCR 생산물 10 μ l를 쌍으로 하여 7% polyacrylamide gel에서 전기영동 한 후 silver 염색을 시행하였다.

MSI와 LOH의 판정은 Fig. 1과 같이 림프구와 비

Table 1. Chromosomal loci and primer sequences of microsatellite markers

Marker	Chromosomal location	Polymorphism	Primer sequence
D3S1284	3p12-13	(CA) _n	GCCTTGGGGGTAAATACTCT (F) GGAATTACAGGCCACTGCTC (R)
D3S4103	3p14.2	(TAA) _n	TTCTACTGCAATCCAGCCTGG (F) GCCTTGGGTAGATTTATACCT (R)
D3S1766	3p14.2-21.1	(TCTA) _n	ACCACATGAGCCAATTCTGT (F) ACCCAATTATGGTGTGTGTTAAA (R)
D3s1447	3p21	(CA) _n	ATTTGGAATATGTGTGTTTGT (F) CCAGGCAGAGCTGAAGCCCC (R)
D3S1478	3p21.2-21.3	(GT) _n	GATGAAACTGTGATAGCACC (F) CTGCCAGTAATGTAAATCTCC (R)
D3S1029	3p21.2-21.3	(CA) _n	ATACTCTGGACCCAGATTGATTAC (F) TAATTCCCAAATGGTTTAGGGGAG (R)
D3S2432	3p22-24.2	(GATA) _n	GGCAGGCAGGTAGATAGACA (F) ACACTAAACAAGCATAGTCAGGC (R)
D3S1351	3p22-24.2	(AGAT) _n	AGCCTCCATAACTGCATGAA (F) ACAGAACCAGAACCAATAGG (R)
D3S1537	3p22-24.2	(GATA) _n	CTATAAAATGGCTATACCCAG (F) CTATTTTTGGACCCAGTAACC (R)
IFNA	9p21-22	(GT) _n	GCATCCCAAATATGTGCGCG (F) GTGGAATGTGGGACTAGACA (R)
D0S200	9p13	(GT) _n (CA) _n	GCATTTACAGGAAATAATCTAAGG (F) CCTCTCTGCATGCCCCAG (R)
D9S171	9p21	(CA) _n	AGCTAAGTGAACCTCATCTCTGTCT (F) ACCCTAGCACTGATGGTATAGTCT(R)
D9S162	9p21-22	(CA) _n	GCAATGACCAGTTAAGGTTC (F) AATTTCCACAACAAATCTCC (R)
D9S156	9p22-23	(CA) _n	ATCACTTTTAACTGAGGCGG (F) AGATGGTGGTGAATAGAGGG (R)
D9S144	9p22-ter	(CA) _n	AAATATTATAGCAAGTTAATTACTGAA (F) GGATAAATACACTGGAAAAGAGAT (R)

교하여 암조직에서 새로운 대립유전자가 나타난 경우를 MSI 양성으로 판정하였으며^{13,14}, 암조직의 대립유전자 signal이 림프구의 50%이하로 감소된 경우를 LOH로 판정하였다^{15,16}. 모든 실험은 정확도를 위하여

각 marker 당 2회 이상 분석하였다.

임상상과 LOH 빈도의 비교는 MSI 음성이었던 MSS (microsatellite stable)종양, MSI가 10% 이상의 marker에서 양성인 MSI-L 종양(Fig. 2), 대

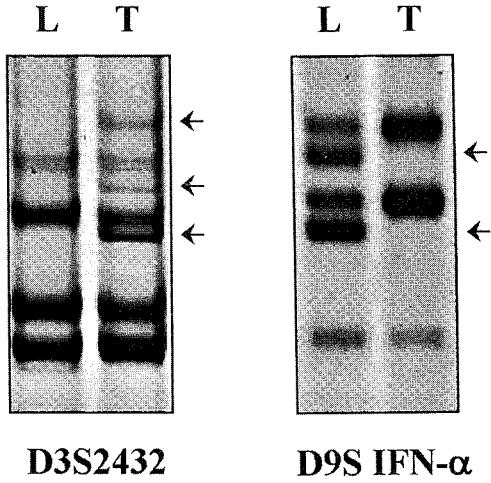


Fig. 1. Representative figure of MSI (left) and LOH (right).

부분의 marker에서 MSI가 양성인 MSI-H 증양으로 구분하여^{13,14} 비교하였다. 통계적 분석은 Fisher's exact test로 각 군간의 성적을 비교하였다.

결 과

1. 대상환자들의 임상적 특성

남자 19예, 여자 1예였으며, 평균연령은 62(±8.2)

세였다. 대상환자 20예 모두 흡연자였으며, 평균 흡연력은 47(±17.1)갑년이었다. 폐암의 조직형은 편평상피암 15예, 선암 4예, 대세포암 1예였고 술 후 병리학적 병기는 I기 6예, II기 5예, IIIA기 7예, IIIB기 2예였다(Table 2).

2. MSI 빈도

대상환자 20예 가운데 8예 (40%)에서 MSI가 있었다. 3예는 한 개의 marker에서, 5예는 2개 이상의 marker에서 MSI가 있었다(Table 3). MSI는 FHIT 유전자 marker인 DS4103에서 20예 가운데 4예 (20%)에서 양성으로 가장 빈도가 높았다(Table 4).

MSI가 관찰된 경우는 편평상피암 7예, 선암 1예였으며, 병리학적 병기 I기 4예, II기 1예, IIIA기 3예였다.

3. LOH 빈도

대상환자 20예 가운데 한 개이상의 marker에서 LOH가 있었던 경우는 10예 (50%)였다. 이들 가운데 3예는 3p와 9p의 LOH, 6예는 3p의 LOH, 1예는 9p의 LOH가 있었으며, 각 marker에서 LOH 빈도는 Table 4와 같다. LOH가 있었던 경우는 편평상

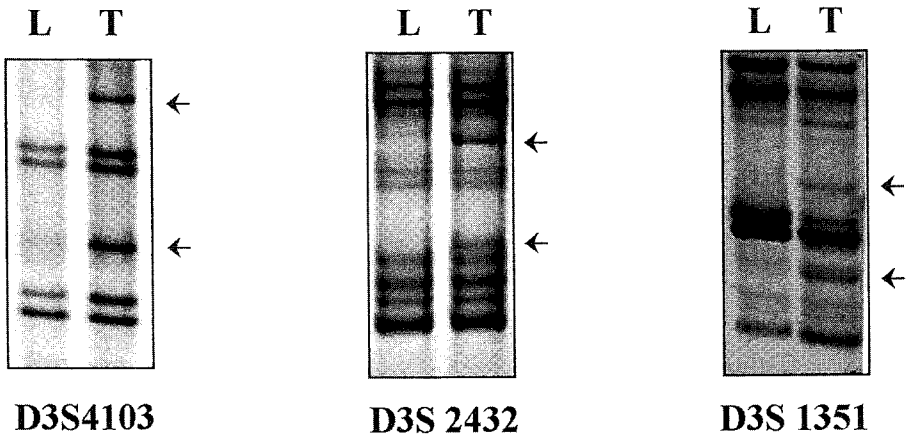


Fig. 2. Representative figure of MSI-L tumor (Case 9). L:lymphocyte, T:tumor

Table 2. Characteristics of patients

Sex (M/F)	19/1
Age (years)	62 ± 8.2
Histology	
Squamous cell ca.	15
Adenoca.	4
Large cell ca.	1
Pathologic stage	
I	6
II	5
III A	7
III B	2
Smoker/Nonsmoker	20/0
Pack-years	47 ± 17.1

피암 15예, 대세포암 1예였으며, 선암에서는 LOH가 없었다. 병리학적 병기에 따른 LOH의 빈도는 I기는 6예 가운데 5예, II기는 5예 가운데 1예, III A기는 7예 가운데 4예로 병기에 따른 차이는 없었으며, LOH 유·무에 따른 흡연력의 차이도 없었다.

4. MSI 유무에 따른 임상상 및 LOH 빈도의 차이

MSI-L 종양은 5예였으며, MSI-H인 예는 없었다. MSS 종양 12예와 MSI-L 종양 5예의 임상상과 LOH의 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

MMR 유전자는 DNA 복제 오류를 교정하여 세포의 유전적 안정성을 유지하는데 중요한 역할을 한다^{17,18}. 최근 MMR 유전자의 불활성화에 의한 세포의 유전적 불안정성이 HPNCC의 주요 발암기전임이 밝혀졌으며^{1-3,19,20}, MMR 유전자의 불활성화에 의한 발암기전, 즉 MMP pathway는 세포주기 조절에 관여하는 종양억제유전자의 불활성화와 암유전자의 활성화와 함께 또 다른 암의 발생기전으로 받아들여지고 있다¹¹

^{12,14,22}. MMP pathway를 통해 발생한 HPNCC에서는 유전자의 coding sequence 내에 반복되는 단순 염기구조가 있는 TGF- β R II (transforming growth factor-beta receptor II), IGF II R (insulin growth factor II receptor), Bax 유전자의 변이는 흔히 관찰되는 반면에 APC (familial adenomatous polyposis locus), p53, K-ras 유전자의 변이는 드물며, 임상양상도 suppressor/oncogene pathway에 의해 발생한 종양과 많은 차이를 보인다^{1,2,12,21,26}.

비소세포폐암의 경우에도 0-36%에서 MSI가 관찰된다^{6,7,13-15,27}. 저자들의 연구에서는 MSI가 관찰된 종양은 45%로 다른 보고들에 비해 높았으나 이는 조사한 marker의 수와 위치의 차이에 의한 것으로 생각된다. 비소세포폐암에서 관찰되는 MSI는 대장암과는 차이가 있다. 즉 대장암에서는 MSI가 주로 mono- 혹은 di-nucleotide repeats에서 주로 일어나며 MSI의 양상도 새로운 대립유전자 (alleles)들이 사다리모양 ("ladder")으로 나타나는데 비해 비소세포폐암에서는 tri- 혹은 tetra-nucleotide repeats에서 주로 나타나며 MSI의 양상도 대부분 대립유전자들의 변위 ("shift")로 나타나기 때문에 보다 정확하게는 microsatellite alteration (MSA)이라고 한다¹⁶. 저자들의 연구에서도 대상환자 수가 작고 통계적 유의성은 없었지만 MSI가 tri- [20.0%, 4 of 20 analyses (1 marker per tumor)]와 tetranucleotide repeats [6.3%, 5 of 80 analyses (4 markers per tumor)]에서 di-nucleotide repeats [4.0%, 5 of 200 analyses (10 markers per tumor)]보다 높았으며, MSI도 모두 대립유전자의 변위로 나타났다.

MSI는 암이 발생하는 과정에서 복제 오류가 일어났음을 나타내며, MSI를 보이는 종양은 micro-satellite unstable 혹은 복제오류형 종양 (replication error, RER+)으로 분류된다¹⁻³. 그러나 비소세포폐암에서 관찰되는 MSI는 대부분이 대립유전자의 변이로, MSI의 pattern이 대장암과 다를 뿐 만 아니라 MSI가 있는 비소세포폐암에서 MMR 유전자의 불활성화와 TGF- β R II 혹은 Bax 유전자와 같은 MMP

Table 3. The cases cases with MSI

Case	Histology	Stage	Altered marker
1*	AC	Ⅲ A	D3S4103, D3S2432,
2	SC	I	D9S162
5*	SC	I	D3S4103, D3S1447
7*	SC	Ⅱ	D3S1284, D3S4103, D3S1351, D9S162
9*	SC	Ⅲ A	D3S4103, D3S2432, D3S1351
13	SC	I	D9S171
15*	SC	Ⅲ A	D3S1766, D3S1478, D9S156
19	SC	I	IFN- α

MSI, microsatellite instability

AC, adenocarcinoma ; SC, squamous cell carcinoma

* : MSI-L tumor showing MSI in a greater more than 10% of the markers

Table 4. Incidence of MSI and LOH in each microsatellite

Microsatellites	MSI	LOH
D3S1284	1/20(5)	3/20(15)
D3S4103	4/20(20)	4/20(20)
D3S1766	1/20(5)	4/20(20)
D3S1447	1/20(5)	1/20(5)
D3S1478	1/20(5)	3/20(15)
D3S1029	0/20(0)	2/20(10)
D3S2432	2/20(10)	0/20(0)
D3S1351	2/20(10)	2/20(10)
D3S1537	0/20(0)	5/20(25)
D9S200	0/20(0)	3/20(15)
D9S171	1/20(5)	1/20(5)
IFN- α	1/20(5)	3/20(15)
D9S162	2/20(10)	0/20(0)
D9S156	1/20(5)	0/20(0)
D9S144	1/20(5)	1/20(5)

Number in parenthesis means is the percentage.

pathway의 표적 유전자의 변이가 있는 경우가 드물어^{23, 24} 비소세포폐암에서 MSI가 일어나는 기전과 발암과정에서의 MSI의 역할에 관해서는 아직 논란이 많다. 즉 tri- 혹은 tetra-nucleotide repeats는 유전

적으로 불안정한 염기서열이기 때문에 이들의 변이는 자발적인 복제 오류(spontaneous errors of replication)일수 있고 따라서 반드시 유전적 불안정성을 의미하는 것은 아니라는 주장과^{22, 25} 흡연이나 식사와 같은 환경적인 요인이 MSI의 발생에 관여할 것이라는 가설도 있다²⁶.

최근 MSI 유무에 따라 종양을 MSI가 관찰되지 않는 MSS 종양, 분석한 대부분의 marker에서 MSI가 관찰되는 MSI-H 종양과 10% 이상의 marker에서 MSI가 존재하는 MSI-L 종양으로 구분하는 경향이 있다^{13, 14, 25, 26}. 그러나 MSI-H 종양과 MSI-L 종양을 구분하는데는 논란이 없으나 MSI-L 종양과 MSS 종양의 구분에 관해서는 논란이 많다. 즉 MSI-L 종양을 MSS 종양과 같은 부류에 포함시켜야 한다는 주장은 각각의 microsatellite의 기저 변이율이 정확히 알려져 있지 않고, MSI 유무는 분석한 marker에 따라 차이가 날 뿐 아니라 MSI-L 종양과 MSS 종양은 임상양상의 차이가 없다는 점에 근거를 두고 있는데 비해, MSI-L 종양과 MSS 종양을 구분하지는 연구가 들은 MSI가 발생하는 기전이 아직 충분히 밝혀져 있지 않으며 향후 MSI-L 종양과 MSS 종양의 차이가 밝혀질 수도 있다는 의견을 제시하고 있다²⁶.

암 발생에 관여하는 유전자의 기능상실은 한쪽 대립

Table 3. Comparison of patients with MSS and MSI-L tumors

Factors	MSS Tumor(n=12)	MSI-L Tumor(n=5)
Age (years)	59±8.0	63±4.2
Smoking (pack-years)	45±11.4	40±11.7
Histology (SC/AD/LA)	8/3/1	4/1/0
Stage(I / II / III A/ III B)	2/4/4/2	1/1/3/0
LOH	4(33%)	3(60%)
3p	2(17%)	2(40%)
9p		

MSS, none of the markers exhibit MSI

SC, squamous cell carcinoma ; AD, adenocarcinoma ; LA, large cell carcinoma

유전자의 변이에 이어서 다른 한쪽 대립유전자에 2차 변이가 일어남으로써 발생하는 것으로 받아들여지고 있다(“Two-Hit” hypothesis). “Suppressor pathway”에 의한 종양은 종양억제유전자의 기능상실에 의해 initiation되며 종양억제유전자의 한 쪽 대립유전자의 변이 혹은 methylation에 이은 남은 대립유전자의 결손(deletion)으로 인한 기능상실로 aneuploid인 경우가 많다. 이와는 대조적으로 MMP pathway에 의한 경우는 MMR 유전자의 변이 혹은 methylation에 의해 암화과정 동안 TGF-βR II와 같은 mutator gene의 두 대립유전자의 변이가 발생하기 때문에 diploid (pseudodiploid) 종양이다²⁸⁻³⁰. 따라서 suppressor pathway에 의한 종양 즉 MSI 음성종양과 MMP pathway에 의한 종양 즉 MSI 양성종양은 LOH의 빈도와 임상양상의 차이를 보인다^{1, 2, 12, 21, 26}. 그러나 비소세포폐암을 대상으로 한 저자들의 연구에서는 MSI-L 종양 5예와 MSS 종양 12예의 임상상과 LOH의 빈도의 차이는 없었다.

MSI 유무에 따라 종양을 구분할 때는 분석한 marker의 위치와 수가 반드시 고려되어야 한다. 대장 종양암의 경우에는 Bocker등¹³과 Dietmaier등¹⁴에 의해 제안된 BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, 및 D17S250가 MSI를 분석할 때의 “reference” panel로 인정되고 있다²⁶. 그러나 폐암의 경우에는 아직 이와 같은 “reference” panel이 확립되어 있지 않

다. 저자들은 폐암에서 MSI가 흔히 관찰되는 3p와 9p에 위치하는 markers 들을 사용하여 MSI를 분석하였다.

요 약

연구배경 :

MMR 유전자의 불활성화에 의해 야기되는 유전적 불안정성은 발암기전의 한 부류로 인정되고 있다. 저자들은 비소세포폐암의 발암과정에서의 MSI의 역할을 규명하기 위해 비소세포폐암에서 MSI의 빈도 및 MSI 유무에 따른 임상상의 차이를 조사하였다.

대상 및 방법 :

근치적 절제술을 받은 비소세포폐암 20예를 대상으로 하였다. 동결된 폐암조직과 환자의 림프구에서 DNA를 추출한 후 3p와 9p의 15개의 marker들을 대상으로 PCR을 시행하고 7% polyacrylamide gel에서 전기영동한 후 silver 염색을 시행하였다. 암조직과 림프구 DNA의 PCR product의 band를 비교하여 MSI와 LOH를 판정하였다.

결 과 :

1) 대상환자들은 남자 19예, 여자 1예였으며 모두 흡연자였고 평균 흡연력은 47 갑년이었다. 폐암의 조직형은 편평상피암 15예, 선암 4예, 대세포암 1예였고, 술 후 병리학적 병기는 I기 6예, II기 5예, IIIA기

7예, III B기 2예였다. 2) 20예 가운데 8예 (40%)에서 MSI가 관찰되었으며 3예는 한 개의 marker에서, 5예는 2개 이상의 marker에서 MSI가 관찰되었다. 3) LOH는 10예 (50%)에서 있었으며, LOH 유무에 따른 병기 및 흡연력의 차이가 없었다. 4) 분석한 marker의 10% 이상에서 MSI가 관찰된 MSI-L 종양은 5예였으며, 대부분의 marker에서 MSI 양성인 MSI-H 종양은 없었다. MSS 종양과 MSI-L 종양은 흡연력, 병기, 폐암 조직형 및 LOH 빈도의 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

비소세포폐암에서 MSI는 비교적 흔히 관찰되지만 MMR 유전자의 불활성화에 의한 MMR pathway는 비소세포폐암의 주요 발생기전은 아닐 것으로 생각된다. 향후 비소세포폐암의 발암과정에 있어서 MMR pathway의 역할을 규명하기 위해서는 보다 많은 예를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각되며, MSI 발생기전에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, Peterson GM, Kinzler KW, Volgenstein B, and de la Chapelle A: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-6.
2. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:8169.
3. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M: Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558-61.
4. Rhyu MG, Park WS, Meltzer SJ: Microsatellite instability occurs frequently in human gastric car-

- cinoma. *Oncogen* 1994;9:29-32.
5. Helland A, Borresen-Dale AL, Peltomaki P, Hektoen M, Kristensen GB, Nesland JM, de la Chapelle A, Lothe RA: Microsatellite instability in cervical and endometrial carcinomas. *Int J Cancer* 1997;70:499-501.
6. Shridhar V, Siegfried J, Hunt J, del Mar Alonso M, Smith DI: Genetic instability of microsatellite sequences in many non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:2084-7.
7. Fong KM, Zimmerman PV, Smith PJ: Microsatellite instability and other molecular abnormalities in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1995;55:28-30.
8. Weissenbach J, Giyapay G, Dib C, Vaginal A, Morissette J, Millaseau P, Vayssein G, Lathrop M: A second generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992;359:794-801.
9. 이춘택, 김미희, 박경호, 박종호, 백희종, 조재일, 김진규, 김창민: 한국인 비소세포폐암의 3p의 소실. *결핵 및 호흡기질환* 1998;45:975-83.
10. Hoang J-M, Cottu PH, Thuille B, Salmon RJ, Thomas G, Hamelin R: BAT-26, an indicator of the replication error phenotype in colorectal cancers and cell lines. *Cancer Res* 1997;57:300-3.
11. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, Kullmann F, Fishel R, Ruschoff J: Diagnostic microsatellite instability: Definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 1997;57:4749-56.
12. Yamamoto H, Sawai H, Weber TK, Rodriguez-Bigas MA, Percho M: Somatic frameshift mutations in DNA mismatch repair and proapoptosis genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:997-1003.
13. Bocker T, Diermann J, Friedl W, Gebert J, Holinski-Feder E, Karner-Hanusch J, von Knebel-Doerberitz M, Koelble K, Moeslein G,

- Schackert H-K, Wirtz H-C, Fishel R, Ruschoff J: Microsatellite instability analysis: A multicenter study for reliability and quality control. *Cancer Res* 1997;57:4739-43.
14. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, Kullmann F, Fishel R, Ruschoff J: Diagnostic microsatellite instability: Definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 1997;57:4749-56.
15. Kawanishi M, Kohno T, Otsuka T, Adachi J, Sone S, Noguchi M, Hirohashi S, Yokota J: Allelotype and replication error phenotype of small cell lung carcinoma. *Carcinogenesis* 1997; 18:2057-62.
16. Mao L, Lee JS, Kurie JM, Fan YH, Lippman SM, Lee JJ, Ro JY, Broxson A, Yu R, Morice RC, Kemp BL, Khuri FR, Walsh GL, Hittelman WN, Hong WK: Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Nat Cancer Ins* 1997;89:857-62.
17. Modrich P. Mismatch repair, genetic stability, and cancer. *Science* 1994;266:1959-60.
18. Parson R, Li G-M, Longley M, Modrich P, Liu B, Berk T, Hamilton SR, Kinzler KW, Vogelstein B. Mismatch repair deficiency in phenotypically normal human cells. *Science* 1995;268:738-40.
19. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The human mutator gene homolog MDH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-38.
20. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159-70.
21. Souza RF, Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumors. *Nature Genet* 1996;14: 255-7.
22. Perucho M. Cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Biol Chem* 1996;377:675-84.
23. Tani M, Takenoshita S, Kohno T, Hagiwara K, Nagamachi Y, Harris CC, Yokota J. Infrequent mutations of the transforming growth factor beta -type II receptor gene at chromosome 3p22 in human lung cancers with chromosome 3p deletion. *Carcinogenesis* 1997;18:1119-21.
24. Caligo MA, Ghimenti C, Marchetti A, Lonobile A, Buttitta F, Pellegrini S, Bevilacqua G. Microsatellite alterations and p53, TGF β R II and BAX mutations in sporadic non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 1998;78:606-9.
25. Perucho M. Correspondence: 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* 1999;59:249-56.
26. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. 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;58:5248-57.
27. Kim CH, Yoo C-G, Han SK, Shim Y-S, Kim YW. Genetic instability of microsatellite sequences in non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 1998;21:21-5.
28. Perucho M. Microsatellite instability: The mutator that mutates the other mutator. *Nat Med* 1996; 2:630-1.
29. Lothe RA. Microsatellite instability in human solid tumors. *Mol Med Today* 1997;31:61-8.
30. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet* 1999;21:163-7.