

MSI-L 대장암은 MSS 대장암과 같은 범주인가?

백옥주 · 오승엽¹ · 김영배² · 서광욱¹

서울송도병원 외과, 아주대학교 의과대학 ¹외과학교실 · ²병리학교실

Microsatellite Instability-low Colorectal Carcinomas: Are They Comparable with Microsatellite Stable Cancer?

Ok Joo Paek, Seung Yeop Oh¹, Young Bae Kim², Kwang Wook Suh¹

Department of Surgery, Seoul Song Do Colorectal Hospital, Seoul; Departments of ¹Surgery and ²Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: Microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) displays a well-described distinct phenotype, but the true biological significance of MSI-low (L) is still uncertain. To clarify the significance of this MSI-L, we studied the differences between patients with CRC with MSI-H, MSI-L, and microsatellite stability (MSS).

Methods: A total of 723 consecutive patients (429 males and 294 females) who had undergone resections between September 2002 and August 2007 were studied. We analyzed the clinicopathological features, the MSI statuses, and the prognoses of the 723 CRC patients.

Results: MSI-H was observed in 54 (7.5%), MSI-L in 27 (3.7%), and MSS in 642 (88.8%) of the 723 colorectal cancer patients. MSI-L and MSS CRC share similar clinicopathological features. A univariate analysis showed no significant differences in overall survival between MSI-L, MSS, and MSI-H. In the multivariate Cox regression analysis, MSI-L was significantly ($P=0.036$) associated with poorer prognosis compared with MSS tumors, after adjustment for factors previously shown to be associated with the survival based on potentially relevant variables.

Conclusion: In conclusion, the current study showed no difference in the clinicopathological features of MSI-L versus MSS CRCs. However, in the multivariate analysis, patients with MSI-L CRCs had significantly poorer overall survival. Finally, these findings support the existence of MSI-L CRCs as a distinct category. Thus, further studies are required to explore possible reasons for the adverse prognosis associated with MSI-L cancers.

Keywords: Colorectal cancer; Microsatellite instability; Prognosis

중심단어: 대장암; 현미부수체 불안정성; 예후

서론

대장암의 발생은 지금까지 알려진 기전에 따라 염색체 불안정성(chromosomal instability), 현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI), CpG island methylator phe-

notype (CIMP) 등으로 구분된다. 산발성 대장암의 약 85%는 염색체 불안정성으로 인해 발생한다고 알려져 있으며,¹ 염색체 불안정성에 의한 발암 과정은 염색체 5q, 염색체 18q, 염색체 17p의 불활성화와 K-ras 종양유전자의 변이를 통해 나타난다.² 이에 비해 MSI를 보이는 대장암은 염색체의 상태는 정상적이거나 DNA 복구 결함으로 인하여 발암과정에 있어 중요한 유전자 변이에 대해 복구불능 상태를 야기시킨다.³⁻⁵ 이 경우 1-6개 정도의 짧은 염기 서열이 반복되는 DNA의 일부를 분자학적으로 탐지하는 것이 가능한데 이를 DNA microsatellite라 한다. 이러한 MSI는 산발성 대장암의 약 10-15%를 차지한다.

Received: August 11, 2009 Accepted: September 16, 2009

Correspondence to: Kwang Wook Suh, M.D.

Department of Surgery, Ajou University School of Medicine,
San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 442-721, Korea
Tel: +82-31-219-5208, Fax: +82-31-219-5755
E-mail: suhkw@ajou.ac.kr

*본 논문의 요지는 2009년 대한대장항문학회 춘계학술대회에서 포스터 구연되었음.

©2010 The Korean Society of Coloproctology

국제적 표준에 따르면 MSI-H (high degree of microsatellite instability)는 모든 표지자 가운데 40% 이상에서 불안정성을 보인 경우로 정의하였으며 40% 이하에서 불안정성을 보이는 경우 MSI-L (low degree of microsatellite instability)로 정의하였다.⁶ MSI-H를 보이는 대장암은 특징적으로 근위부 대장에 잘 발생하며 두배수체 DNA, 높은 여자 환자의 비율, 양호한 생존율을 보인다.⁷⁻¹⁰ 그러나 MSI-L 대장암과 MSS 대장암 간의 임상병리학적 특성에 거의 차이가 없어서 MSI-L 대장암을 MSS 대장암과 같은 범주로 여기는 경우가 많았으며 MSI-L 대장암에 대한 임상적 중요성에 대한 연구가 부족한 실정이다.

이에 본 연구에서는 MSI-L 대장암의 임상적 중요성을 알아보고자 MSI-L 대장암 환자의 임상병리학적 특징 및 생존율을 MSS 및 MSI-H 대장암 환자들과 비교, 분석하였다.

방 법

2002년 9월부터 2007년 8월까지 아주대학교병원 외과에서 대장암으로 근치적 절제술을 시행한 723명의 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상자들은 모두 산발성 대장암환자로 가족성 용종증이나 유전성 비용종성 대장암과 같은 유전성 대장암환자는 본 연구에서 제외하였다. 연구 대상자들은 수술 후 얻은 절제표본을 통해 DNA 추출과 MSI 분석을 시행하였다. MSI 분석을 통해 얻어진 결과를 바탕으로 MSS, MSI-H, MSI-L를 보이는 환자들 각각의 성별, 나이, 종양의 위치, 병기, 세포 분화도 및 생존율을 비교, 분석하였다.

DNA 추출 및 MSI 분석

조직에서 DNA 추출은 QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Hilden, Germany)을 사용하였다. 정상조직과 종양조직을 각각 1.5 mL microcentrifuge tube에 넣었다. 단백질을 제거를 위해 180 μ L의 ATL buffer와 20 μ L의 proteinase K를 넣은 후, 56°C에서 완전히 녹을 때까지 반응시켰다. 완전히 녹은 후 AL buffer 200 μ L를 넣고 70°C에서 10분간 반응시켰다. 200 μ L의 100% 에탄올을 첨가하여 15분간 섞은 후, QIAamp spin column (QIAGEN)에 넣어 8,000 rpm에서 1분간 원심 분리하였다. Column에 500 μ L의 AW1 buffer를 넣고 8,000 rpm에서 1분간 원심분리한 후, 다시 AW2 buffer 500 μ L를 넣어 13,000 rpm에서 3분간 원심분리하였다. Column을 깨끗한 1.5 mL microcentrifuge tube에 옮기고, AE buffer 200 μ L를 넣어 1분간 반응시킨 후 8,000 rpm에서 1분간 원

심분리하여 DNA를 분리하였다. 분리된 DNA는 nanodrop을 이용하여 정량하고 -20°C에서 보관하였다. MSI 분석은 형광표시 중합효소 연쇄반응 시발체를 이용하여 미국 국립암 연구소에서 권장하는 5개의 현미부수체 표지자(microsatellite marker; BAT 26, D5S346, BAT 25, D17S250, D2S123)를 중합효소 연쇄반응을 통하여 측정하였다. DNA 증폭은 GeneAmp PCR system 2700 (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)를 이용하였으며, 초기변성 과정을 95°C에서 15분간 시행한 후, 94°C에서 1분, 58°C에서 1분, 72°C에서 1분으로 총 30주기를 시행한 후, 최종 증폭과정을 72°C에서 5분간 시행하였다. 반응이 끝난 시료에 Gene-Scan-500 ROX size standard (Applied Biosystems) 1 μ L와 Hi-Di Formamide (Applied Biosystems) 10 μ L를 넣어 섞은 후 95°C에서 5분간 반응시키고 얼음에 넣어 차갑게 하였다. 위 시료를 96 well plate에 옮긴 후, 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems)에 장착하여 fragment analysis를 실시하였다.

통계 분석

자료의 통계학적 분석은 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. MSS, MSI-H, MSI-L 간의 임상병리학적 특징은 ANOVA test, Chi-squared-test를 통하여 검정하였고 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며 log-rank test를 통해 검정하였다. 통계학적 유의수준은 P값이 0.05 미만일 때로 정의하였다.

결 과

임상병리학적 특징

전체 723명의 대장암 환자 중 MSI-H 대장암 환자가 54명 (7.5%), MSI-L 대장암 환자가 27명(3.7%), MSS 대장암 환자가 642명(88.8%)이었다. 평균연령은 MSI-L 대장암 환자에서 62.6 \pm 8.1세(44-73세), MSS 대장암 환자에서 62.7 \pm 11.4세(27-94세)로 차이를 보이지 않은 반면 MSI-H 대장암 환자에서는 52.6 \pm 14.4세(18-78세)로 젊은 연령 분포를 보였다(P<0.001). MSI-H 대장암은 근위부 대장에 위치하는 경향이었으나(75.9%) MSS 대장암과 MSI-L 대장암은 모두 상반되게 원위부 대장과 직장에 종양이 위치하는 경향을 보였다(P<0.001) (Table 1).

생존율 및 예후인자

연구 대상 환자들의 추적기간의 중앙값은 30개월이었으며

Table 1. Characteristics of 723 patients with colorectal cancer evaluated for microsatellite instability

Characteristic	MSS (n=642)	MSI-L (n=27)	MSI-H (n=54)	P-value
Gender				0.095
Male	376 (58.6)	14 (51.9)	39 (72.2)	
Female	266 (41.4)	13 (48.1)	15 (27.8)	
Mean age	62.7±11.4 (27-94)	62.6±8.1 (44-73)	52.6±14.4 (18-78)	0.000
Extracolonic cancer	51 (7.9)	3 (11.1)	2 (3.7)	0.439
Synchronous or metachronous colorectal cancer				0.153
No	592 (92.2)	24 (88.9)	46 (85.2)	
Yes	50 (7.8)	3 (11.1)	8 (14.8)	
Tumor location				0.000
Proximal	112 (17.4)	9 (33.3)	41 (75.9)	
Distal	179 (27.9)	7 (25.9)	7 (13.0)	
Rectum	351 (54.7)	11 (40.7)	6 (11.1)	
Grade				0.079
Well differentiated	85 (13.9)	3 (11.1)	6 (13.0)	
Moderately differentiated	489 (79.9)	21 (77.8)	32 (69.6)	
Poorly differentiated	38 (6.2)	3 (11.1)	8 (17.4)	
Mucin production				0.000
No	602 (93.8)	25 (92.6)	39 (72.2)	
Yes	40 (6.2)	2 (7.4)	15 (27.8)	
Lymphovascular or perineural invasion				0.519
No	286 (44.5)	9 (33.3)	25 (46.3)	
Yes	356 (55.5)	18 (66.7)	29 (53.7)	
Lymph nodes metastasis				0.007
No	310 (48.3)	18 (66.7)	36 (66.7)	
Yes	332 (51.7)	9 (33.3)	18 (33.3)	
Distant metastasis (M1)				0.296
No	568 (88.5)	22 (81.5)	51 (94.4)	
Yes	74 (11.5)	5 (18.5)	3 (5.6)	
Stage				0.002
I	93 (14.5)	6 (22.2)	4 (7.4)	
II	207 (32.2)	10 (37.0)	32 (59.3)	
III	270 (42.1)	6 (22.2)	15 (27.8)	
IV	72 (11.2)	5 (18.5)	3 (5.6)	
Recurrence				0.402
No	478 (83.9)	21 (95.5)	43 (84.3)	
Yes	92 (16.1)	1 (4.5)	8 (15.7)	
Preoperative median CEA level (ng/mL)	3.0 (0.2-2851.0)	2.5 (0.5-20.7)	1.7 (0.3-454.2)	0.742

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

MSS=microsatellite stability; MSI-H=high-frequency microsatellite instability; MSI-L=low-frequency microsatellite instability; CEA=carcinoembryonic antigen.

추적기간 중 총 대상자 723명 중 83명이 사망하였다. MSI-L 대장암, MSS 대장암, MSI-H 대장암 간의 전체 생존율 간에는 차이를 보이지 않았다. 전체 생존율에 영향을 미치는 예후인자는 병기($P<0.001$), 림프혈관 또는 신경주위침윤($P<0.001$), 세포분화도($P<0.001$), 수술 전 CEA 수치 10 이상인 경우($P<0.001$)였다(Table 2). 단변량분석에서 의미 있는 예후인자와 P-value가 0.20 미만인 변수를 Cox proportional hazards regression을 이용해 다변량분석을 시행하였다. 다변량분석에서 진행된 병기와 저분화도, 수술 전 CEA 수치가

10 이상인 경우, MSI-L 대장암이 전체생존율에 영향을 미치는 예후인자로 나타났다. 그러나 MSI-H 대장암과 MSS 대장암 간의 전체생존율은 통계학적인 차이를 보이지 않았다(Table 3, Fig. 1).

고 찰

1998년 MSI에 대한 국제적 표준⁶이 발표되기 전에는 MSI-H 대장암의 빈도를 15-20%로 추정하였다. 여기에는 MSI-

Table 2. Univariate analysis of predictive factors for survival in patients with colorectal cancer

Prognostic factor	No. of Patients	5-yr survival rate (%)	P-value
Gender			0.457
Male	429	84.4	
Female	294	82.1	
Extracolonic cancer	667	84.3	0.146
No	667	84.3	
Yes	56	69.1	
Synchronous or metachronous colorectal cancer			0.133
No	662	83.1	
Yes	61	87.4	
Tumor location			0.666
Proximal colon	162	81.3	
Distal colon	193	78.9	
Rectum	368	85.9	
Grade			0.000
Well differentiated	94	95.0	
Moderately differentiated	542	83.6	
Poorly differentiated	49	63.9	
Mucin production			0.862
No	666	83.7	
Yes	57	80.1	
Lymphovascular or perineural invasion			0.000
No	320	90.0	
Yes	403	77.8	
Stage			0.000
I	103	97.8	
II	249	92.5	
III	291	82.2	
IV	80	38.8	
Microsatellite status			0.191
MSI-H	54	88.4	
MSS	642	83.3	
MSI-L	27	79.7	
CEA			0.000
≤10	532	87.5	
>10	117	66.6	

MSS=microsatellite stability; MSI-H=high-frequency microsatellite instability; MSI-L=low-frequency microsatellite instability; CEA=carcinoembryonic antigen.

L 대장암이 일부 포함되어 있을 것으로 생각되며, 최근 보고에 따르면 MSI-H 대장암은 9-12%로 알려져 있다.^{6,9,10} 그러나 MSI-L 대장암의 빈도는 보고마다 차이가 있으나 대략 3-8%로 알려져 있다.^{11,12} 본 연구에서는 MSI-H 대장암은 7.5%, MSI-L 대장암은 3.7%로 이전의 보고들과 비슷한 빈도를 보였다. MSI 검사에 있어 표지자의 종류와 수는 MSI-L 대장암의 빈도에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며 여러 연구에서 미국 국립암연구소에서 권장하는 5개의 현미부수체 표

Table 3. Significant predictive factors for survival in a Cox Proportional-Hazards analysis of patients with colorectal cancer

Prognostic factor	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Extracolonic cancer		
No	1.000	
Yes	1.858 (0.867-3.984)	0.111
Synchronous or metachronous colorectal cancer		
No	1.000	
Yes	0.887 (0.318-2.476)	0.819
Grade		
Well differentiated	1.000	
Moderately differentiated	2.606 (0.624-10.886)	0.189
Poorly differentiated	11.289 (2.464-51.727)	0.002
Lymphovascular or perineural invasion		
No	1.000	
Yes	1.394 (0.747-2.604)	0.297
Stage		
I	1.000	
II	2.590 (0.328-20.467)	0.367
III	3.877 (0.503-29.870)	0.193
IV	21.903 (2.845-168.608)	0.003
Microsatellite status		
MSI-H	1.000	
MSS	1.898 (0.578-6.238)	0.291
MSI-L	5.296 (1.112-25.215)	0.036
CEA		
≤10	1.000	
>10	2.084 (1.207-3.601)	0.008

CI=confidence interval; MSS=microsatellite stability; MSI-H=high-frequency microsatellite instability; MSI-L=low-frequency microsatellite instability; CEA=carcinoembryonic antigen.

지자(microsatellite marker; BAT 26, D5S346, BAT 25, D17S250, D2S123)⁶ 이외에 다른 표지자를 함께 검사하여 MSI-L 대장암이 더 높은 비율을 보였음을 보고한 바 있다.^{13,14} 본 연구에서는 5개의 표지자만을 사용하였으며 MSI 검사 결과의 정확성을 기하기 위한 추가적인 표지자를 통한 MSI 검사는 필요하지 않았다.

MSI-H 대장암은 다른 대장암들과 구별되는 독특한 특징을 가진 범주로 인식되고 있다. 그 특징으로는 종양이 근위부에 위치하며 조직학적으로 점액성, 저분화성을 보인다. 또한 동시성 또는 이시성 대장암의 빈도가 높은 것으로 보고된다.¹⁵⁻¹⁷ 본 연구에서 MSS 대장암과 MSI-H 대장암을 비교하였을 때 평균나이, 종양의 위치, 점액 생성, 림프절 전이 등에서 MSI-H 대장암은 다른 보고와 비슷한 특징을 보였다. 반면에, MSI-L 대장암과 MSS 대장암 간의 임상병리학적 차이는 림프절 전이여부를 제외하고는 차이를 보이지 않았다. 실제로 MSI-L 대장암과 MSS 대장암 간의 관계는 확실하게 정립되지 않은 상태로 특히 MSI-L 대장암은 MSS 대장암과 MSI-H 대

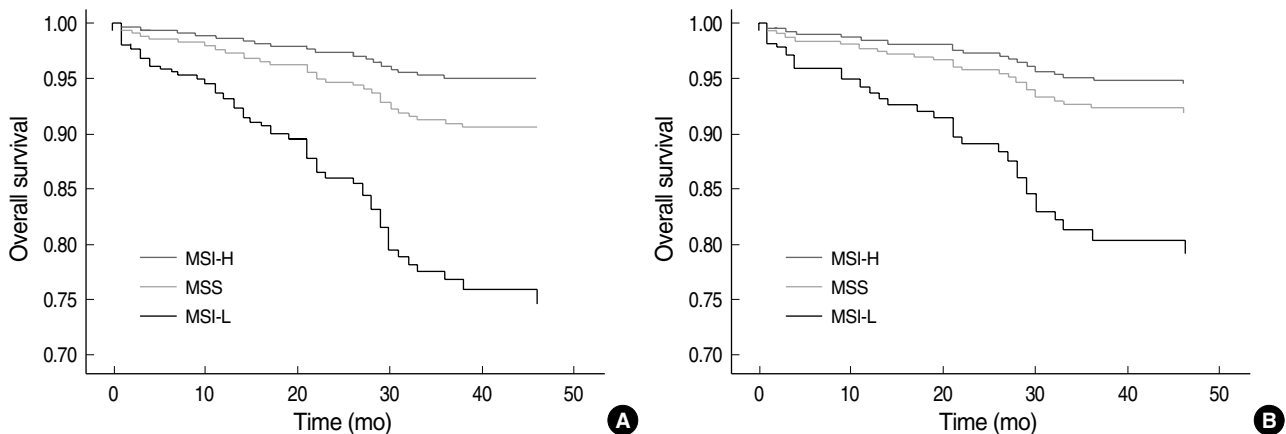


Fig. 1. (A) Relation of overall survival to microsatellite instability (MSI) in colorectal cancers of all tumor stages. Patients with low MSI (MSI-L) colorectal cancer showed significantly poorer survival compared with patients who had microsatellite stable (MSS) colorectal cancer ($P=0.036$). High MSI (MSI-H) colorectal cancer was not associated with better survival compared with MSS ($P=0.291$) colorectal cancer. (B) Dependence of the overall survival of patients with stage I, II, and III colorectal cancer on microsatellite status. MSI-L stage I, II, and III colorectal cancer had a shorter survival than MSI-H and MSS colorectal cancer with the same stage ($P=0.049$).

장암의 특징을 공유하는가에 대해서 논란의 여지가 있는 것이 사실이다.^{13,14,18} 대부분의 저자들은 MSI-L 대장암을 MSI-H 대장암의 발생에 대해 부수적으로 일어나는 현상으로 MSI-L 대장암과 MSS 대장암 간에는 임상병리학적, 분자학적 차이가 존재하지 않는다고 보고하고 있다. 따라서 대부분의 연구자들은 현미부수체 상태에 따른 임상병리학적, 유전적 특징들을 분석할 때 MSI-L 대장암을 MSS 대장암의 범주에 포함시키고 있다. 반면에 Oliart 등¹⁹은 MSI-L 대장암을 “경도의 변이유발 경로(mild mutator pathway)”로서 MSI-H 대장암과 MSS 대장암의 중간 범주로 간주하고 있다.

최근 연구들에 따르면 MSI-L 대장암은 K-ras 돌연변이¹²나 MGMT 유전자 발현²⁰과 같은 독특한 생물학적 특징을 가진다는 사실이 보고되고 있다. DNA 메틸화는 MSI-H와 MSI-L 표현형의 결정에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 이 과정은 MSI-H 표현형에는 MLH1의 선택적 불활성화를 통해, MSI-L 표현형에는 O-6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)를 통해 이루어진다.²¹ MGMT promoter의 메틸화는 암에서 유전자가 잠복성을 갖게 되는 가장 중요한 기전 중 하나이며 이는 특히 알킬화 약물을 주로 사용하는 암과 관련이 있을 것으로 짐작할 수 있다. MGMT의 메틸화는 비소세포폐암에서 불량한 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.²² 그러나 Kohonen-Corish 등²³은 대장암에서는 MGMT 단백질 발현이 MSI-L 표현형과 관련은 있으나 생존율과 관련된 예후인자는 아니라고 보고하였다.

그러나 본 연구에서는 산발성 대장암에서 MSI-L 표현형은 다변량 분석에서 생존율에 대해 불량한 예후를 보이는 것으

로 나타났다. 27명의 MSI-L 대장암 환자 중 18.5%가 4기 대장암으로 MSS 대장암에서 11.2%, MSI-H 대장암에서 5.6%만이 4기 대장암인 것을 감안할 때 MSI-L 대장암의 불량한 예후에 병기가 작용했을 가능성이 있다. 그러나 4기를 제외한 1-3기 대장암에서도 MSI-L 표현형은 여전히 불량한 예후를 보였다. Kets 등²⁴은 MSI-L 대장암은 MSS 대장암과 비교하여 높은 T 병기와 림프절 전이가 흔하며 면역반응이 결여되어 있어 결과적으로 나쁜 예후를 나타낸다고 주장하였다. 또한 Wright 등²⁵은 MSI-L 대장암은 재발이 잘 되는 특징으로 인해 예후가 불량하다고 보고하였다. 이와 같이 MSI-L 대장암이 불량한 예후를 가지는 이유에 대해 Asaka 등²⁶은 MSI-L 대장암에서 Dukes' B 병기 이후에 K-ras 돌연변이가 더 빈번하게 발생하기 때문이라고 하였다.

그러나 대부분의 저자들은 여전히 MSI-L 대장암이 불량한 예후를 가지는 이유에 대해 정확한 설명을 하지 못하는 상태이다. 따라서 MSI-L 대장암에서 이러한 불확실한 생물학적 기전에 대해 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서는 MSI-L 대장암과 MSS 대장암 간에는 임상병리학적 특징에 있어 서로 차이를 보이지 않았다. 그러나 생존율에 대한 다변량분석에서 MSI-L 대장암은 통계학적으로 유의하게 불량한 예후를 보였다. 결국 이러한 결과는 MSI-L 대장암이 별개의 범주로서 존재함을 의미한다고 생각된다. 따라서 향후 MSI-L 대장암이 불량한 예후인자로서 가지는

의미와 그 이유들에 대한 조사가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Wang TL, Rago C, Silliman N, Ptak J, Markowitz S, Willson JK, et al. Prevalence of somatic alterations in the colorectal cancer cell genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3076-80.
2. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
3. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-6.
4. 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.
5. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816-9.
6. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, 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;58:5248-57.
7. Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, et al. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1295-303.
8. Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:917-23.
9. Ward R, Meagher A, Tomlinson I, O'Connor T, Norrie M, Wu R, et al. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut* 2001;48:821-9.
10. Wright CM, Dent OF, Barker M, Newland RC, Chapuis PH, Bokey EL, et al. Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopathological stage C colorectal cancer. *Br J Surg* 2000; 87:1197-202.
11. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:69-77.
12. Jass JR, Biden KG, Cummings MC, Simms LA, Walsh M, Schoch E, et al. Characterisation of a subtype of colorectal cancer combining features of the suppressor and mild mutator pathways. *J Clin Pathol* 1999;52: 455-60.
13. Laiho P, Launonen V, Lahermo P, Esteller M, Guo M, Herman JG, et al. Low-level microsatellite instability in most colorectal carcinomas. *Cancer Res* 2002;62:1166-70.
14. Halford S, Sasieni P, Rowan A, Wasan H, Bodmer W, Talbot I, et al. Low-level microsatellite instability occurs in most colorectal cancers and is a nonrandomly distributed quantitative trait. *Cancer Res* 2002; 62:53-7.
15. Smyrk TC, Watson P, Kaul K, Lynch HT. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer* 2001;91:2417-22.
16. Greenson JK, Bonner JD, Ben-Yzhak O, Cohen HI, Miselevich I, Resnick MB, et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* 2003;27:563-70.
17. Buckowitz A, Knaebel HP, Benner A, Blaker H, Gebert J, Kienle P, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. *Br J Cancer* 2005;92:1746-53.
18. Tomlinson I, Halford S, Aaltonen L, Hawkins N, Ward R. Does MSI-low exist? *J Pathol* 2002;197:6-13.
19. Oliart S, Martinez-Santos C, Moreno-Azcoita M, Cerquella C, Nejda N, Daimiel L, et al. Do MSI-L sporadic colorectal tumors develop through "mild mutator pathway"? *Am J Clin Oncol* 2006;29:364-70.
20. Mori Y, Selaru FM, Sato F, Yin J, Simms LA, Xu Y, et al. The impact of microsatellite instability on the molecular phenotype of colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:4577-82.
21. Whitehall VL, Walsh MD, Young J, Leggett BA, Jass JR. Methylation of O-6-methylguanine DNA methyltransferase characterizes a subset of colorectal cancer with low-level DNA microsatellite instability. *Cancer Res* 2001;61:827-30.
22. Brabender J, Usadel H, Metzger R, Schneider PM, Park J, Salonga D, et al. Quantitative O(6)-methylguanine DNA methyltransferase methylation analysis in curatively resected non-small cell lung cancer: associations with clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2003;9:223-7.
23. Kohonen-Corish MR, Daniel JJ, Chan C, Lin BP, Kwun SY, Dent OF, et al. Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in stage C colon cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2318-24.

24. Kets CM, Hoogerbrugge N, Bodmer D, Willems R, Brunner HG, van Krieken JH, et al. Unfavorable pathological characteristics in familial colorectal cancer with low-level microsatellite instability. *Mod Pathol* 2006;19:1624-30.
25. Wright CM, Dent OF, Newland RC, Barker M, Chapuis PH, Bokey EL, et al. Low level microsatellite instability may be associated with

reduced cancer specific survival in sporadic stage C colorectal carcinoma. *Gut* 2005;54:103-8.

26. Asaka S, Arai Y, Nishimura Y, Yamaguchi K, Ishikubo T, Yatsuoka T, et al. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis* 2009;30:494-9.

편집인의 글

미국 국립암연구소가 MSI 검사에 대하여 베테스다 지침을 제시한 이후에 MSI 표준 표지자에 대한 검사가 널리 시행되고 있다. 파라핀 조직 블록에서도 검사가 시행 가능하므로 대장암 조직에 대한 표준 검사로서 급속하게 확산되었다. 베테스다 microsatellite 패널 BAT25, BAT26, D2S123, D17S250을 검사하여 두 개 이상에서 불안정성이면 MSI-H, 하나이면 MSI-L, 하나도 없으면 MSS 라고 정의하였다. 다소 인위적인 분류이기는 하지만 MSI-H의 빈도는 산발성 대장선종에서는 3%, 산발성 대장암에서는 13%, 가족력이 있는 대장암에서는 47%, 다발성 대장암에서는 36%, HNPCC의 선종에서는 90%, HNPCC 암에서는 95% 이상에서 나타난다.

MSI-H 종양이 병리조직학적으로는 미분화인 경우가 많지만 예후가 양호하다고 되어 있으므로 HNPCC 등의 가족력이 있는 대장암에서 MSS 와 MSI-L 종양의 예후는 어떠한 것인가에 의문이 있다. 보고에 의하면 MSS 종양에 비하여 MSI-L 종양은 T3, T4가 많고 면역력이 감소하였다.

가족력이 저명하지 않은 산발성 대장암의 다수는 MSS 이나 MSI-L에 대하여서는 연구된 바가 많지 않다. 대장암 발생에 있어서 chromosomal instability 통로와 microsatel-

lite instability는 암발생에 소요되는 시간 등에서 대조적으로 많은 차이가 있으므로 중간단계인 MSI-L은 표현형이 다양할 것으로 생각된다. MLH-1 등에서의 메틸화로 인한 2차 효과까지 고려한다면 난치성 대장암 치료의 실마리가 될 수도 있다. 본 논문에서는 723명의 대장암 중 MSI-L에는 3.7%인 27명에 불과하여 숫자상으로 분석에 충분한 예는 아니지만 독립된 행태를 보일 수 있는 가능성을 제시하였다. 전국적인 다 기관 연구를 수행한다면 유의한 생물학적 표현형을 기대할 수 있다. 소수이기는 하지만 예후인자이나 예측인자로서의 의미를 달리한다면 적절한 맞춤치료를 제공할 수 있는 근거가 된다.

REFERENCES

1. Agostini M, Enzo MV, Morandi L, Bedin C, Pizzini S, Mason S, et al. A ten makers panel provides a more accurate and complete microsatellite instability analysis in mismatch repair-deficient colorectal tumors. *Cancer Biomark* 2010;6:49-61.

한림의대 외과
이봉화