

위선종 및 위암 조직에서의 DNA 이중사슬 절단

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실*, 병리학교실[†]

김정호 · 김성수 · 변상원 · 장영준 · 김진수 · 김재광 · 조항주* · 임근우* · 정은선[†]

Double Strand Break of DNA in Gastric Adenoma and Adenocarcinoma

Jeong Ho Kim, M.D., Sung Soo Kim, M.D., Sang Won Byun,
Young Jun Chang, Jin Su Kim, M.D., Jae Kwang Kim, M.D.,
Hang Joo Cho, M.D.*, Keun Woo Lim, M.D.*, and Eun Sun Jung, M.D.[†]

Departments of Internal Medicine, Surgery and Pathology[†],
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: DNA double strand break (DSB) is one of the critical types of DNA damage. When unrepaired DSB is accumulated in the nucleus of the cells having mutations in such genes as p53, it will lead to chromosomal instability and further more to mutation of tumor-activating genes resulting in tumorigenesis. Some of malignant cancers and its premalignant lesions were proven to have DSB in their nuclei. The aim of this study was to define the differences in expression of 53BP1 and γ -H2AX, the markers of DSB, among normal, gastric adenoma, and gastric adenocarcinoma tissues. **Methods:** Tissue microarray was made with the tissues taken from 121 patients who underwent gastrectomy for gastric adenocarcinoma, and 51 patients who underwent endoscopic mucosal resection for gastric adenoma. Immunochemical stain was performed for the marker of DSB, 53BP1 and γ -H2AX in the tissue microarray. The normal tissues were collected from histologically confirmed tissues with no cellular atypia obtained from the patients with gastric adenocarcinoma. **Results:** In gastric carcinoma cells, 53BP1 and γ -H2AX were highly expressed as compared to normal epithelial cells and gastric adenoma ($p < 0.01$). There were no differences in the expression of 53BP1 and γ -H2AX between normal epithelium and gastric adenoma. The expression of 53BP1 in the adenoma with grade II and III atypism was more elevated than in those with grade I atypism. The expression of 53BP1 and γ -H2AX were not significantly different according to the clinicopathologic parameters in the patients with gastric adenocarcinoma. **Conclusions:** The DSB in DNA seems to be associated with the development of gastric adenocarcinoma, but does not affect the premalignant adenoma cells. (Korean J Gastroenterol 2010;55:19-25)

Key Words: Gastric adenoma; Gastric adenocarcinoma; DNA double strand break; 53BP1; γ -H2AX

접수: 2009년 7월 7일, 승인: 2009년 9월 17일
연락처: 김재광, 150-713, 서울시 영등포구 여의도동 62번지
가톨릭대학교 성모병원 내과
Tel: (02) 3779-1079, Fax: (02) 3779-1331
E-mail: jkkim488@yahoo.co.kr

Correspondence to: Jae Kwang Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, The
Catholic University of Korea, 62, Yeouido-dong, Yeongdeung-
po-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: +82-2-3779-1079, Fax: +82-2-3779-1331
E-mail: jkkim488@yahoo.co.kr

서 론

위암은 한국인에서 가장 많이 발생하는 악성종양의 하나이고, 연간 암으로 인한 사망 중 가장 흔한 암의 하나이다. 전 세계적으로도 위암의 발병률은 점차 감소하고 있지만, 인구와 생존 연령의 증가로 새로 발생하는 예가 증가하고 있으며, 두 번째로 흔한 악성 암이다.¹ 위암과 장상피 화생, 위선종 등 위암의 전구암 병변과의 관계 그리고 *Helicobacter pylori* 등 발암인자에 대한 연구가 진행되고 있지만 아직 명확한 역할이 규명되어있지 않다.

위선종은 다양한 정도의 세포 이형성(cellular atypism)을 지니는 선형상피(glandular epithelium) 기원의 신생물이다. 위선종은 주로 경계영역병변(borderline epithelial lesion), 이형상피병변(atypical epithelial lesion) 등의 이름으로 불려 왔다. WHO 분류에 의하면 위선종은 병리학적으로 양성 종양으로 정의되나 병리조직학적 위상이 확실히 정립되어 있지 않고, 실제로 병태 파악의 어려움이 있기 때문에 임상적, 병리학적으로 상당히 폭이 넓은 병변으로 생각하고 있다.² 선종은 이형성 등급이 높을수록 악성화할 가능성이 높아 적극적인 치료를 해야 한다는 의견이 지배적이다. 그러나 선암과 선종이 단지 함께 발견되는 병변(coincidental lesion)일 뿐이지 선종이 시간의 흐름에 따라 악성화하는 병변은 아니라는 주장도 있다.^{2,3}

DNA 이중사슬 절단(double strand break)은 DNA 손상의 한 형태로서 방사선 조사, telomere의 손상, 유전체 통합(genome integrity) 유전자의 돌연변이, myc, ras, mos, cyclin E, cdc25A 및 E2F1 등과 같은 발암유전자, 그리고 성장인자 등의 자극에 의한 세포복제 과부하로 인해 발생한다.⁴ 정상 세포 및 전구암 세포에서 DNA 이중사슬 절단이 발생하면 자체 DNA 복구 기능에 의해 치유되거나, p53에 의해 세포자멸사(apoptosis)가 이루어지게 된다. 따라서 세포자멸사 과정은 정상 조직에서 조직 항상성 및 암 발생을 억제하는데 중요한 역할을 한다.^{4,5} 그러나 만약 p53의 돌연변이가 있거나, 혹은 세포자멸사 내성능(apoptosis resistance)을 가진 세포에서는 치유되지 않은 DNA 이중사슬 절단이 핵 내에 축적되고 염색체 불안정을 유도하며 암 발생 관련 유전자의 돌연변이 과정을 통해 암세포로 변환하게 된다.^{4,5} 그러나 이제까지 위암에서 DNA 이중사슬 절단에 대한 연구는 없었다. 따라서 이번 연구에서 위암 주위 정상 상피세포, 위선종 및 위암세포에서 DNA 이중사슬 절단의 표지자인 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현 양상을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2001년 1월부터 2004년 12월까지 가톨릭대학교 의과대학 의정부 성모병원에서 위암 진단을 받고 위절제술을 받았던 121예의 환자와 내시경적 점막하박리술을 받았던 51예의 위선종 환자를 대상으로 보관된 파라핀 포매블록에서 tissue microarray를 제작하였다. 121예의 위암 환자는 암 주위 정상 조직과 위암 조직을 나누어 각각 tissue microarray를 만들었다. 위암 환자의 평균 나이는 59.8세(29-89세)였고, 남자가 86명이었다. 위선종 환자의 평균 나이는 59.5세(41-77세)였고, 남자가 34명이었다. 위절제술을 받기 전 어떤 환자도 항암요법을 받지 않았고, 환자의 병리학적 및 임상적 정보는 의무기록에서 수집하였다.

2. Tissue microarray 블록 제작

대상 증례의 헤마톡실린-에오신 염색 슬라이드를 재검하여 각 증례의 조직 소견을 대표할 수 있는 부위를 표시하고, 각 증례의 파라핀 포매 조직에서 그에 해당하는 부위를 tissue arrayer (Beecher Instruments, Gene Micro-Array Technologies, Silver Spring, MD, USA)를 이용하여 조직을 채취하였다. 조직 배열블록 제작을 위해서 조직이 없는 파라핀 블록에 지름 2 mm와 깊이 2 mm의 구멍을 뚫어 6열 10행으로 총 59개의 구멍을 뚫었다. 그 후 각 증례의 파라핀 포매 조직에서 채취한 실험군 조직 조각을 삽입하여 블록을 제작하였다.

3. 면역조직화학염색

Tissue array block으로 부터 3.5 μ m 두께의 절편을 얻어 다음과 같이 면역조직화학 염색을 시행하였다. 조직절편을 특수 처리된 슬라이드(Poly-L-lysine coated, Microscope Slides, Paul Marienfeld GmbH & Co. Marienfeld, Germany)에 부착시켜 60°C 오븐에 2시간 넣은 후, 크실렌으로 실온에서 3분씩 3회 반복 처리하여 파라핀을 제거하였다. 100%, 90%, 70% 및 50% 에탄올로 각각 1분간 처리하고 10 mM citrate buffer (pH 6.0)에서 microwave에 5분씩 3회 끓인 후 얼음에 차갑게 식혀주고, 조직 내의 내인성 과산화효소를 제거하기 위하여 3% 과산화수소 용액에 실온에서 15분간 반응시킨 후, 비특이 단백질의 결합을 제거하기 위해 normal donkey serum (Histo stain Plus broad spectrum, Invitrogen, Calsbad, USA)에 실온에서 10분간 처리하였다. 일차 항체는 53BP1 (1:100, NB100-305, Novus)과 γ -H2AX (1:100, ab2893, Abcam)에 대한 항체를 사용하고, biotin이 부착된 이차항체(biotinylated anti-mouse immunoglobulin antibody, Dako Co., Ltd., Kyoto, Japan)

를 30분간 반응시켰다. 세척 완충액으로 3분씩 3회 수세한 후 streptavidin peroxidase detection system (Invitrogen)으로 실온에서 10분간 방치하여 biotin-avidin 특이 결합을 유도하고, 다시 수세 후 DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride solution, Invitrogen)로 10분간 발색한 다음 증류수로 세척, Mayer's hematoxylin (Vector, Burlingame, USA)으로 대조 염색을 하였다.

4. 단백질 발현지수(expression score)

실험의 목적 및 방법에 대한 정보가 없는 조직병리 의사가 조직 내 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현을 관찰하였다. 전체 관찰 점막세포의 10% 이상 발현되면 발현 양성으로 정의하였다. 발현율은 전체 관찰된 점막에서 염색 비율을 관찰하여 0 (0%), 1 (1-24%), 2 (25-49%), 3 (50-74%), 4 (75% 이상)으로 분류하고, 발현 강도는 가장 발현이 잘된 점막 부위에서 염색된 정도에 따라 0은 염색 안됨, 1급은 경도 염색, 3급은 중도 염색, 2급은 1급과 3급의 중간 염색으로 분류하여 발현율과 발현강도를 곱해 0부터 12까지 발현지수(expression score)를 등급화하였다.⁶

5. 통계분석

조직학적 유형, 임상 변수에 따른 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현지수의 차이는 SPSS program (version 12.0, USA)의 Wilcoxon-signed ranks법, Mann-Whitney U법 및 Kruskal-Wallis법을 사용하여 분석하였고, 모든 통계에서 p값이 0.05 미만일 때 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 각 군의 조직세포에서의 DNA 이중사슬절단 표지자의 발현 양상

121예의 정상 상피세포의 핵에서 53BP1과 γ -H2AX는 각각 30예(25%), 39예(32%)에서 발현되었다. 51예의 위선종에서 53BP1과 γ -H2AX는 각각 17예(34%), 12예(24%)에서 발현 양성률을 보였다. 이에 반해 121예의 위암 세포에서 53BP1은 88예(73%), γ -H2AX는 62예(51%)가 발현하였다. 53BP1과 γ -H2AX는 정상 상피세포에 비해 위암 세포에서 현저히 발현 양성률이 높았으나($p < 0.01$), 정상 상피세포와 위선종 사이에서 이들 DNA 이중사슬절단의 표지자는 의미 있는 차이가 없었다(Fig. 1, 2).

53BP1과 γ -H2AX의 발현지수도 이들 표지자의 발현 양성률과 유사하였다. 53BP1은 암 주위 정상 조직과 선종 조직에서 보다 위암 조직에서 현저히 높았고(0.57 ± 1.15 , 0.97 ± 1.47 vs. 3.36 ± 2.91 , $p = 0.000$), γ -H2AX도 암 주위 정상 조직

과 선종 조직 간에는 차이가 없었으나(0.88 ± 1.41 vs. 0.69 ± 1.39) 위암 조직에서는 높게 발현되었다(2.32 ± 3.47 , $p = 0.001$) (Table 1).

2. 위선종의 이형성에 따른 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현지수

위선종 조직에서 이형성 등급에 따라 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현지수를 관찰한 결과, 53BP1은 이형성 등급 I에 비해 II 및 III의 발현지수가 유의하게 증가되어 있었다(0.08 ± 0.29 vs. 1.57 ± 1.65 & 1.22 ± 1.64 , $p = 0.045$). 그러나 γ -H2AX 단백질의 발현지수는 이형성 등급에 따라 차이가 없었다(Table 2).

3. 위암의 임상-병리학적 인자에 따른 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현지수

121예의 위암 환자의 임상 및 병리학적 인자와 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현지수를 비교한 결과, 조직 분화도, Lauren 분류의 미만형과 장형 위암 그리고 수술 후 병기에 따라 DSB의 발현지수는 의미 있는 차이가 없었다. 조직 분화도에 따라서는 반지 세포형(signet ring cell type)이 관상형(tubular type)에 비해 발현지수가 낮았지만 반지 세포형 환자의 예가 작아 의미 있는 결과로 볼 수 없었다. 또한 조기 위암은 진행형 위암에 비해 DSB의 발현지수가 낮은 경향이 있었지만 조기위암 환자가 7예로 적어 통계적 의의를 볼 수 없었다(Table 3).

고 찰

DNA 이중사슬 절단은 세포 수준에서 가장 심각한 손상 중의 하나로, 손상된 DNA는 비상동 말단 연결(non-homologous end joining), 상동 재조합(homologous recombination)에 의해 복구되지만, 복구되지 못한 DNA는 유전 정보의 손상 또는 재배열을 일으켜 세포사(apoptosis)를 유도하거나, 혹은 유전체 불안정성(genomic instability)을 발생시켜 발암과정에 관여하게 된다.^{7,8}

정상세포에서 DNA 이중사슬 절단이 발생하면 모세혈관 확장성-조화운동불능 변이(ataxia-telangiectasia mutated, ATM), 모세혈관확장성-조화운동불능과 rad3-연관 단백질(ataxia-telangiectasia and rad3-related protein, ATR) 등과 같은 활성화효소(kinase)에 의해 발견되어 H2AX를 인산화해서 γ -H2AX를 생성하며, Chk1, Chk2 및 p53을 활성화하고 이로 인해 세포자멸사를 강력히 자극하게 된다.⁹⁻¹¹

악성 암에서 DNA 이중사슬 절단에 대한 보고가 많지 않지만, 비소세포성 폐암 환자에서 수술을 통해 얻은 조직 중 정상, 과형성, 이형성 조직과 암 조직에서 DNA 이중사슬

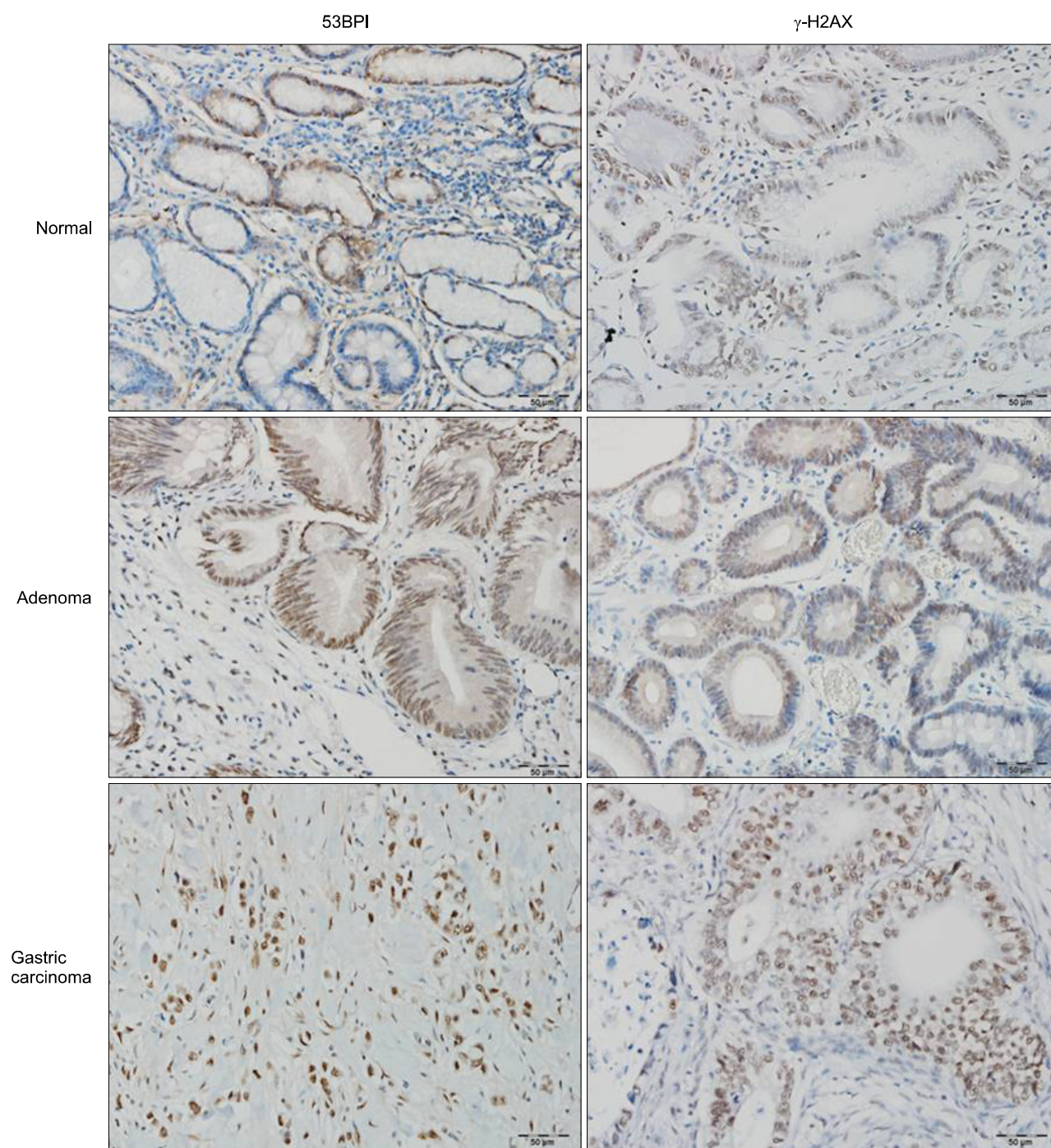


Fig. 1. Visualization of 53BP1 and γ -H2AX expression in normal, adenoma, and gastric adenocarcinoma by immunohistochemistry ($\times 200$).

절단을 관찰한 결과, 정상 조직에서는 53BP1, γ -H2AX 및 Chk2가 발현되지 않았으나, 폐암 조직을 포함하여 조기 전구암 병변인 과형성 및 이형성 조직에서도 이들 DNA 이중사슬 절단이 발현됨으로써 DNA 이중사슬 절단이 암 발생의 초기 단계부터 나타나는 것으로 보고하였다.⁴ 또한 악성 흑색종, 방광암, 대장암, 유방암 및 그 전구암 병변에서도

DNA 이중사슬 절단이 관찰되는 것으로 알려져 있다.^{4,12}

유전자 손상에 대한 회복기능과 세포사멸은 정상 세포의 암 발생에 대한 방어기전으로서, 암의 전구병변에서 세포 증식의 증가뿐 아니라 유전자 손상 지수 및 세포사멸 지수 등도 함께 증가한다. 악성암에서는 상대적으로 높은 세포 증식 지수에 비해 유전자 손상 및 세포사멸 지수가 낮게 관

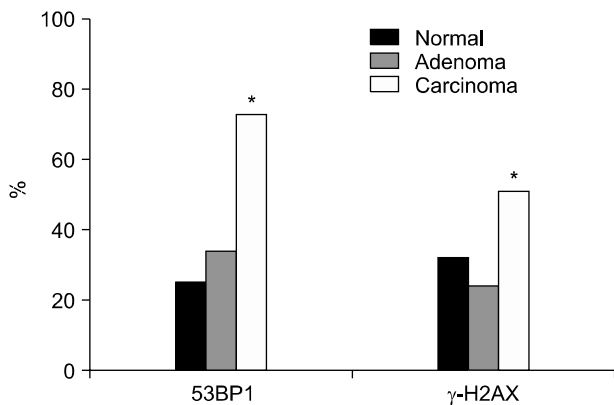


Fig. 2. Positive immunostaining of protein 53BP1 and γ -H2AX in normal, adenoma and gastric adenocarcinoma.

* Significantly higher compared to normal tissues (p=0.000 in 53BP1, p=0.016 in γ -H2AX).

Table 1. Mean Expression Score of 53BP1 and γ -H2AX in Normal, Adenoma, and Gastric Adenocarcinoma

	53BP1	γ -H2AX
Normal (n=121)	0.57±1.15	0.88±1.41
Adenoma (n=51)	0.97±1.47	0.69±1.39
Gastric adenocarcinoma (n=121)	3.36±2.91* [†]	2.32±3.47* [†]

* Compared to score of normal mucosa.

[†] p-value compared to score of adenoma.

찰되는 것은 악성암세포에서 유전자 손상의 회복 기능 및 세포사멸 기능에 이상을 있음을 의미한다.⁵

대장 선종은 대장암의 명확한 전구암 병변으로 밝혀져 있다. 일련의 분자생물학적 변화 즉 APC 유전자 손실, K-ras 돌연변이, DNA 저메틸화 및 p53 돌연변이 등이 선종에서 알려져 있는데, 이는 정상 대장 점막에서 암으로 진행되는 다단계의 과정을 반영한다.¹³ 그러나 위 선종의 경우 위선암 발생과의 관계가 명확하지 않다. 위선종은 병리학적으로 양성 종양으로 정의되나 생검과 같은 작은 검체에서는 고분화형 선암인 병변이 위선종이라고 진단될 가능성이 있고, 선종은 이형성 등급이 높을수록 악성화할 가능성이 높아 적극적인 치료를 해야 한다는 의견이 지배적이다. 그러나 선암과 선종이 단지 함께 발견되는 병변(coincidental lesion)일 뿐이지 선종이 시간의 흐름에 따라 악성화하는 병변은 아니라는 주장도 있다.^{2,3}

암 주위 정상 조직, 선종 및 위암 조직에서 DNA 이중사슬 절단을 관찰한 이번 연구 결과, 암 주위 정상 상피세포에 비해 암 세포에서 DNA 이중사슬 절단의 표지자인 53BP1과 γ -H2AX의 발현이 현저히 높게 나타남을 알 수 있었다. 이는 암세포가 정상적인 DNA 회복 및 세포사멸 기능이 결여

Table 2. Mean Expression Score of 53BP1 and γ -H2AX in Gastric Adenoma according to the Atypism

Atypism	53BP1	γ -H2AX
I (n=20)	0.08±0.29	1.10±1.79
II (n=16)	1.57±1.65	0.57±1.28
III (n=15)	1.22±1.64	0.20±0.45
p value	0.045	NS

NS, not significant.

Table 3. Summary of Mean Expression Score of 53BP1 and γ -H2AX in Gastric Adenocarcinoma according to the Clinicopathologic Parameters

	Mean score	
	53BP1	γ -H2AX
Tissue differentiation		
Tubular (n=100)		
Well (n=10)	2.60±3.44	2.70±4.99
Moderate (n=24)	3.09±2.63	3.04±3.69
Poorly (n=66)	3.80±3.11	1.77±3.06
Signet ring cell (n=10)	1.57±2.0	1.38±1.69
p value	NS	NS
Lauren's classification		
Intestinal (n=40)	2.87±2.62	2.17±3.53
Diffuse (n=53)	3.37±3.25	2.39±3.53
Mixed (n=15)	4.43±2.62	2.93±3.96
p value	NS	NS
EGC vs. AGC		
EGC (n=7)	1.71±1.89	1.86±2.85
AGC (n=113)	3.47±2.96	2.37±3.52
p value	NS	NS
TNM staging		
Ia (n=1)	—	—
Ib (n=0)	—	—
II (n=47)	3.52±2.86	1.93±3.15
IIIa (n=46)	3.05±2.44	2.33±3.61
IIIb (n=27)	3.61±3.76	3.08±3.81
IV (n=0)	—	—
p value	NS	NS

NS, not significant; EGC, early gastric cancer; AGC, advanced gastric cancer.

되어 있음을 의미한다.

암 주위 정상 상피세포에서 53BP1과 γ -H2AX의 발현지수는 선종 세포와 차이를 보이지 않았다. 이는 선종 세포의 DNA 회복 및 세포사멸 기능이 암세포보다는 정상에 가깝다는 의미로 해석할 수 있지만, 한편, 이번 연구에서 사용된 정상 조직이 위암 환자에서 위절제술로 얻은 조직 중 비암 조직 부분에서 채취한 것으로서 위암 발생이 없는 정상인의

상피세포에 비해서는 보다 많은 유전자 및 단백질 변화를 가지고 있기 때문일 가능성도 있다.

선종과 위암 조직 사이에서 53BP1과 γ -H2AX의 발현 지수는 유의한 차이를 보였는데, 위암 조직에서는 선종 조직에 비해 세포증식 대비 세포사의 비율이 낮아 53BP1과 γ -H2AX의 발현이 증가되었을 것으로 생각한다.

선종 조직의 이형성 등급에 따라 발현지수를 관찰한 결과 53BP1은 이형성 I 등급에 비해 II 및 III 등급에서 유의하게 발현지수가 높았지만 γ -H2AX의 발현은 등급에 따라 차이가 없었다. 따라서 DNA 이중사슬 절단은 위 선종의 이형성 등급을 반영해 주지 못한다는 것을 의미한다.

위암 내에서 임상-병리학적 인자에 따른 단백질 발현은 통계적 차이는 보이지 않았지만, 53BP1 및 γ -H2AX의 발현지수가 조기위암보다는 진행위암에서 높게 나타나고 반지 세포형보다 관상형에서 높게 나타나는 경향을 보여 보다 많은 환자를 대상으로 관찰해 보아야 할 것으로 생각한다.

이번 연구에서 DNA 이중사슬 절단은 위암 세포에서 위암 주위 정상 및 위선종 세포보다 유의하게 높게 관찰되었으나, 위선종에서는 위암 주위 정상 상피세포와 의미 있는 차이가 없었다. 이는 위암 세포에서는 세포사에 비해 세포증식 비율이 높은 반면, 위선종 세포에서는 전구암 병변이기는 하나 DNA 회복기능이나 세포사멸 기능이 유지되고 있기 때문일 것으로 생각한다.¹⁴ DNA 손상 반응은 많은 악성 암에서 나타나며, 이들 암의 치료과정에서도 53BP1과 γ -H2AX 발현이 증가하는 것으로 알려져 있어 위암에서 이들 단백질의 측정은 암의 진단뿐만 아니라 치료 반응의 표지자로서 역할을 할 수 있을 것으로 생각하고, 위암의 전구암 병변인 위선종에서 이들 표지자의 역할에 대해 보다 많은 환자를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각한다.⁸

요 약

목적: DNA 이중사슬 절단은 DNA 손상의 한 형태로서 p53 돌연변이 등이 있는 세포에서 치유되지 않은 DSB가 핵 내에 축적될 경우 염색체 불안정을 유도하거나 혹은 암 발생 관련 유전자의 돌연변이 과정을 통해 암세포로 변환될 수 있다. 이에 이번 연구는 암 주위 정상, 선종 및 위암 조직에서 DNA 이중사슬 절단의 표지자인 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현 양상을 관찰하였다. **대상 및 방법:** 위절제술을 받았던 121예의 위암 환자와 내시경하 점막하 박리술을 받았던 51예의 위선종 환자를 대상으로 각각 tissue microarray를 만든 후 53BP1과 γ -H2AX 단백질 각각에 대한 항체로 면역조직화학염색을 하여 발현 지수를 측정하였다. **결과:** 53BP1과 γ -H2AX는 암 주위 정상 조직에 비해 위암 조직에서 발현율이 높았으나($p < 0.01$), 암 주위 정상 조직과 위

선종 조직 간에 53BP1과 γ -H2AX 단백질의 발현은 차이가 없었다. 위선종 조직에서 53BP1은 이형성 등급 I에 비해 II 및 III의 발현지수가 유의하게 높았다. 위암 환자에서 임상-병리학적 인자는 53BP1 및 γ -H2AX 단백질의 발현과 상관관계가 없었다. **결론:** 이상의 결과로 보아 DNA 이중사슬절단은 위암 발생과정에 관여하는 것으로 보이나 위선종 세포에서는 별다른 역할을 하지 않는 것으로 보인다.

색인단어: 위선종, 위암, DNA 이중사슬 절단, 53BP1, γ -H2AX

참고문헌

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence frequency of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
2. Lee YC. Gastric adenoma: follow up? Spring conference of Korean Gastroenterol 2005;101-108.
3. Lee DS, Kang SB, Baek JT, et al. Immunohistochemical expression of Bcl-2, Bcl-xL, Bax, p53 proteins in gastric adenoma and adenocarcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:394-400.
4. Gorgoulis VG, Vassiliou LV, Karakaidos P, et al. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature* 2005;434:907-913.
5. Halazonetis TD, Gorgoulis VG, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science* 2008;319:1352-1355.
6. Bal N, Yildirim S, Nursal TZ, Bolat F, Kayaselcuk F. Association of ezrin expression in intestinal and diffuse gastric carcinoma with clinicopathological parameters and tumor type. *World J Gastroenterol* 2007;13:3726-3729.
7. Kobayashi J, Iwabuchi K, Miyagawa K, et al. Current topics in DNA double-strand break repair. *J Radiat Res* 2008;49:93-103.
8. Bonner WM, Redon CE, Dickey JS, et al. GammaH2AX and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:957-967.
9. Ismail IH, Hendzel MJ. The gamma-H2AX: is it just a surrogate marker of double-strand breaks or much more? *Environ Mol Mutagen* 2008;49:73-82.
10. Kinner A, Wu W, Staudt C, Iliakis G. Gamma-H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin. *Nucleic Acids Res* 2008;36:5678-5694.
11. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med* 2006;12:440-450.
12. Bartkova J, Horejsí Z, Koed K, et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumori-

genesis. Nature 2005;434:864-870.

13. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. In: Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2008:573-574.

14. Halazonetis TD, Gorgoulis VG, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. Science 2008;319:1352-1355.
