

위암에서의 nm23 단백질 발현 양상에 대한 면역 조직 화학적 검색

— 위암의 발생 및 전이와 nm23 발현과의 관계 —

한림대학교 의과대학 병리학교실

손진희·박혜림·박영의

Expression of nm23 Protein in Human Gastric Carcinoma

— correlation between nm23 expression with the development and
metastasis of gastric carcinoma —

Jin Hee Sohn, M.D., Hye Rym Park M.D. and Young Oui Park, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University

Gene expression of nm23 has been investigated in many kinds of tumors, including breast cancers, colon cancers, hepatocellular carcinomas, papillary carcinomas of the thyroid and malignant melanomas since the nm23 was discovered by Dr. Steeg as a tumor metastatic suppressor gene. Reduced expression of nm23 gene implicated in high metastatic potential in a variety of malignancies. However, there have been only a few reports on genetic alteration and expression of nm23 in human gastric carcinomas even though gastric carcinoma is a leading malignancy in Korea. In this study, we examined the expression of nm23 protein by immunohistochemistry in advanced and early gastric carcinomas, adenomas, matching normal mucosa to elucidate the role of nm23 in the development, progression and metastasis of human gastric carcinomas. The results are as follows;

- 1) Nm23 was expressed in 39 cases(69.6%) of 56 advanced gastric carcinomas. Among them, strong positive cases(grade 3) were 26(46.4%) and weak positive cases(grade 2) were 13(23.2%).
- 2) Nm23 expression was significantly different ($P<0.05$) depending on the site of the neoplasm. Antral carcinomas showed grade3 positivity in the 22/37 cases(60%), but carcinomas of the body showed negative(grade 1) result in about half(42.1%).
- 3) Nm23 expression was more intense in the neoplasm than normal mucosa.(67.9%)
- 4) Nm23 expression was not significantly related to the lymph node metastasis, invasion of lymphatics or veins and depth of invasion.
- 5) In the well differentiated carcinomas, grade3 were more common(64.0%). But in cases of signet ring cell carcinoma, many cases were negative(50.0%).
- 6) Nm23 expression rate and intensity was significantly increased from the normal mucosa

to the gastric adenomas, early gastric carcinomas and advanced gastric carcinomas. (P<0.05)
(Korean J Pathol 1996; 487~494)

Key Words: nm23, Nucleoside diphosphate kinase, Gastric carcinoma, Prognosis

서 론

종양의 타 장기로의 전이는 악성 종양 환자들의 중요한 사인의 하나이다. 그러므로 정확한 전이 가능성의 예견이나 임상적으로 미처 파악되지 않은 전이 존재의 파악이 환자의 치료나 예후정보 인식에 매우 중요하고¹ 따라서 전이력을 예견할 수 있는 요소들을 찾기 위한 노력을 많이 하고 있다². 외과 병리 분야 또한 단순한 조직형 진단을 벗어나서 암 세포의 향후 행동과 치료법을 예견할 수 있는 요소들을 알기 위한 노력을 기울이고 있다³. 그러나 종양의 발달과 전이는 여러 단계를 거치는 매우 복잡한 과정이므로⁴ 어느 한 유전자가 모든 것을 조절할 수 없고 많은 특이한 유전자들이 관여한다⁵. 전이 억제 유전자로 알려진 nm23은 1988년 Steeg등이 전이력이 낮은 세포주와 높은 세포주를 이용한 murine 1735 악성 흑색종 세포에서 처음 발견한⁶ 후 nm23 발현이 종양의 전이력과 관계가 있다는 많은 연구 보고들이 있다^{6,7,8,9}. 사람의 nm23 유전자는 17번 염색체의 장완에 위치하고^{10~12} 상동성을 갖는 2가지가 분리되었는데 nm23-H1과 nm23-H2이며 이들은 모두 대략 17 KDa의 단백질을 합성하고 이들 간에는 90%에서 일치하는 것으로 알려졌다^{13~15}. 최근에는 nm23이 사람의 nucleoside diphosphate(NDP) kinase A 및 B 와 동일하다는 보고가 있었다^{16,17}. Nm23을 이용한 종양 전이력의 연구는 많은 장기들에서 이루어져 왔는데 특히 유방암에서 nm23 발현이 높을수록 예후가 좋고, 림프절 전이가 적은 것으로 보고되었다^{1,6,16,18~21,22,23}. 그 외 대장암에서도 nm23 H1의 인자 결손이 대장암의 발생에 관계한다는 보고^{9,12,24} 및 nm23 단백질의 감소가 종양의 병기 및 전이와 관계된다는 보고가 있었고^{7,12,25,26} 난소암²⁷, 전립선암²⁸, 간암⁷, 갑상선암²⁹, 폐암³⁰, 악성 흑색종¹⁴, 피부 편평상피암³¹ 등에서 nm23 유전자의 이상이 보고되었다.

저자들은 우리나라 암 발생율중 1위를 차지하는 매우 중요한 종양인 위암에서 nm23에 대한 면역 조직 화학적 검사를 함으로써 위암의 발생이나 전이

와 nm23 발현과의 관계를 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

1993년과 1994년에 걸쳐 위 아전절제술이나 위 전절제술을 림프절 절제와 동시에 시행하고 조직 구축학적 방법으로 검색된 진행성 위암 중 조직 보관 상태가 좋은 56예를 대상으로 하였고 adenoma-carcinoma sequence를 동시에 알아보기 위하여 내시경 검사로 생검된 위선종 14예, 절제된 조기 위암 10예 및 주위 정상 점막도 같이 검색하였다.

2. 연구 방법

1) **임상상 및 병리학적 검사:** 병목지와 병리 검사서를 중심으로 환자의 연령, 성별, 병변의 위치 및 크기, 육안형, 침윤 정도, 림프관 및 혈관 침윤 유무, 림프절 전이 및 타 장기 전이 등을 검토하고 10% 중성 포르말린 고정과 파라핀 포매를 거쳐 통상의 조직 처리 방법으로 H-E 염색을 시행한 슬라이드를 반복하여 판독한 후 병리조직학적 소견을 재정비하였다.

2) **면역 조직 화학 검사:** 면역 조직 화학적 검사를 위하여 포르말린 고정 파라핀 포매 조직 중 주위 정상 조직과 종양 조직을 4 μ 두께로 박절한 후 organosilane 으로 도포된 슬라이드를 이용하여 부착하고 통상의 방법에 따라 탈파라핀한 후 각각 다른 농도의 알콜로 함수하고 증류수로 수세한다. 이때 파라핀 블록을 이용하므로 탈 파라핀 하는 과정에서 발생할 수 있는 변화를 방지하고 더욱 명확한 결과를 얻기 위하여 증류수와 1:3으로 희석된 TUF (MONOSAN, Netherlands)에 담근 후 90°C의 수조에서 10분간 방치하고 증류수와 PBS로 수세하는 전처치를 시행하였다. 그 후 3% 과산화수소로 반응시키고 차단 항체를 37°C에서 5분간 반응시킨 후 일차 항체(nm23/nuclear diphosphate kinase A, mouse monoclonal, Novocastra Laboratories Ltd.)를 1:200으로 희석하여 37°C에서 45분간 반응시켰다. 이후의 과정은

동상적인 LSAB kit(Dako Co. USA)를 이용하여 ABC 법에 따라 면역 조직 화학적 염색을 시행하였고 헤마톡실린으로 대조염색하였다.

3) 판독 및 통계학적 분석: 염색 정도와 염색된 부위의 백분율을 구하여 판독하였고 이를 등급 1에서 3까지 3가지 등급으로 나누었다. 즉 양성인 세포가 거의 없거나 소수의(10% 이내) 세포가 아주 약한 반응을 보여 거의 음성에 가까운 때를 등급 1, 20~50% 정도의 세포가 세포질내에 약하지만 균일하게 반응하였을 때를 등급 2, 60% 이상의 세포가 중등도 이상 강하게 세포질에서 양성 반응을 보일 때를 등급 3으로 하였다. 주위의 정상 조직에서는 위 실질질의 위선과 소화 상피를 구분하여 판독하였는데 염색 정도는 종양 세포에 적용했던 것과 같은 등급을 사용하였다. 진행성 위암 환자에서 예후나 선이를 결정하는데 판여한다고 알려져 있는 침윤 정도, 육안형, 림프관이나 혈관 침윤 유무, 조직형, 종양의 위치, 림프질 전이 유무 등을 양성 반응의 정도와 교차표를 만들어 빈도를 분석하였고 Chi-Square 법을 이용하여 검정하였다. 조기 위암(10예)과 위선종(14예)의 경우는 증례수가 너무 적어서 정확한 통계학적 검정을 하기는 힘들었으나 종양 발생의 변화들 추측해 보고자 나름대로 해석해 보았다. 이상의 통계학적 분석은 PC-SAS 를 이용하였다. 또한 각 변수간의 상관관계 분석은 Pearson-Spearman 법을

사용하였다.

결 과

1. 일반적인 임상 및 병리학적 소견

진행성 위암 환자의 연령은 31세에서 75세 까지였고(평균:55.8 ± 10.9) 남자 39명 여자 17명으로 남녀비는 2.2:1 이었다. 병리조직학적 진단은 분화가 좋은(중등도 분화 포함) 관상형 종양이 제일 많아서 25예(44.6%)이었고 분화가 아주 나쁜 종양이 21예(37.5%)였으며 인환세포암이 10예(17.9%)이었다. 림프질 전이가 있는 경우가 45예(80.0%) 이었고 없는 경우는 11예(19.6%)였으며 림프관이나 정맥내 침윤이 발견된 경우는 23예(41.1%), 없는 경우는 33예(58.9%) 이었다. 발생 부위로서는 전정부가 37예(66.1%), 체부가 19예로(33.9%) 전심부가 많았다. 육안형으로는 대개가 Borrmann 3형으로 50예(89.3%)였고 1형과 2형이 각각 1예, 4형이 4예(7.1%)였다. 침윤 정도는 근층까지 침윤한 예가 7예(12.5%), 장막까지 침윤한 예가 23예(41.1%), 장막을 벗어나서 침윤한 예가 26예(46.4%) 이었다. 조기 위암의 경우는 대부분이 IIc 내지는 IIc 와 다른 형의 혼합형(6예, 60%) 이었고 9예(90%)가 전정부에 위치하여 7예(70%)가 점막층에 국한되었고 분화가 좋은 관상형이 7예, 분화가 나쁜 형이 1예, 인환세포암이 2예있

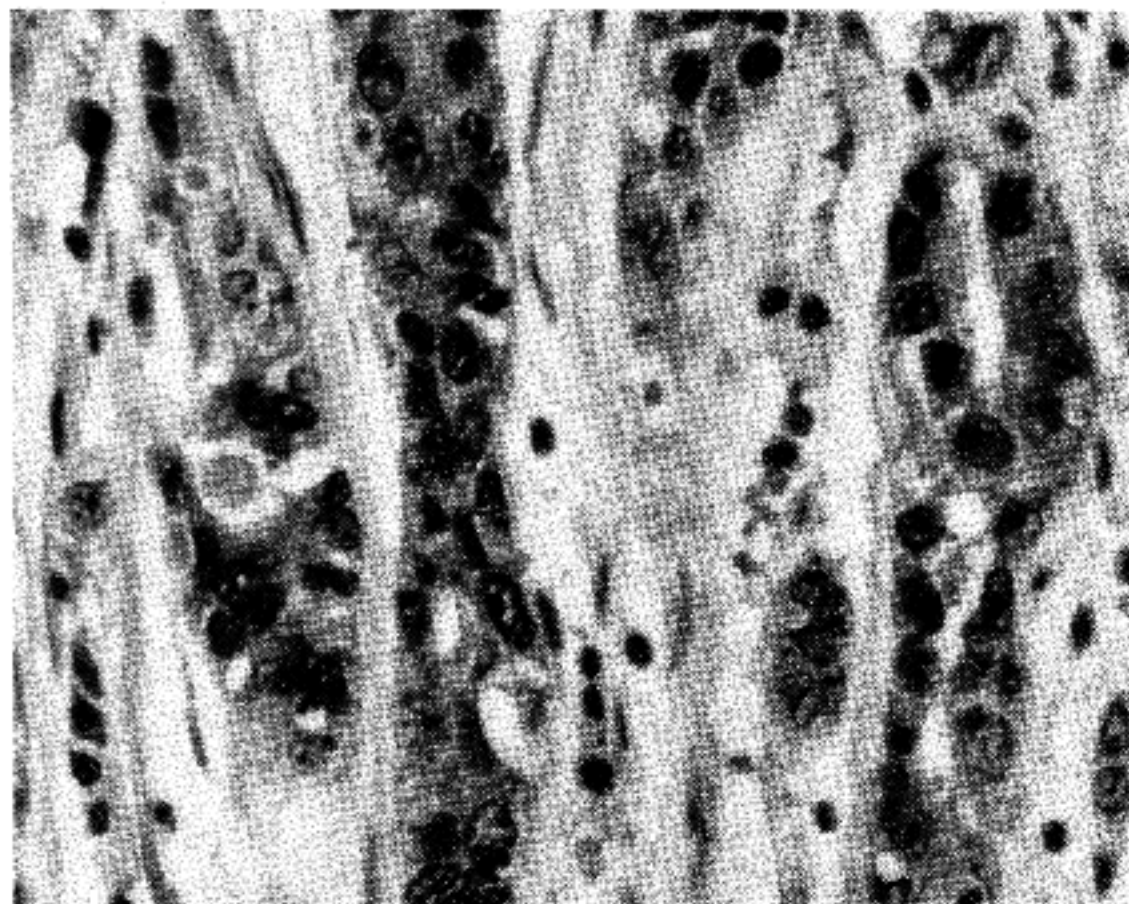


Fig. 1. Immunohistochemical staining for nm23 protein in grade 3. Diffuse and strong cytoplasmic expression was noted.

다.

2. 면역 조직 화학적 염색 결과 및 분석

진행성 위암 중 nm23 단백질에 양성 반응을 보인 예는 전체 56예중 39예(69.6%)로 그 중 강양성인 3등급은 26예(46.4%)(Fig. 1) 약양성인 2등급은 13예

(23.2%)있다(Fig. 2). 양성 반응은 주로 세포질에 미만성으로 나타났으며 각 층에 대한 주위 정상 조직에서는 대개 음성이거나(93.8%) 약양성 반응을 보였는데 이는 주로 위선에서 나타났고 소와 상피에서는 모두 음성이었다. 이들을 통계학적으로 분석한 결과 환자의 연령, 종양의 크기, 림프관 및 정

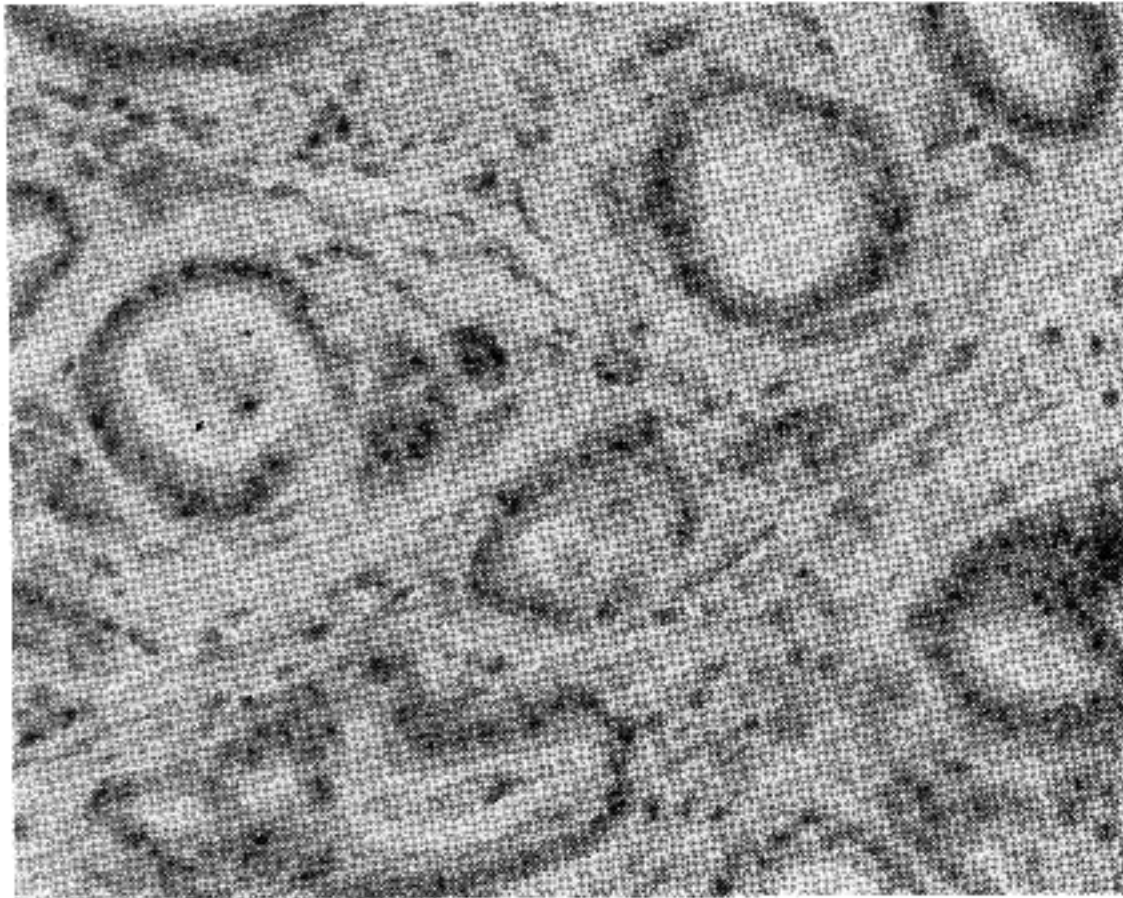


Fig. 2. Immunohistochemical staining for nm23 protein in grade 2. The cytoplasm of the tumor cells exhibit weak and diffuse immunoreactivity.

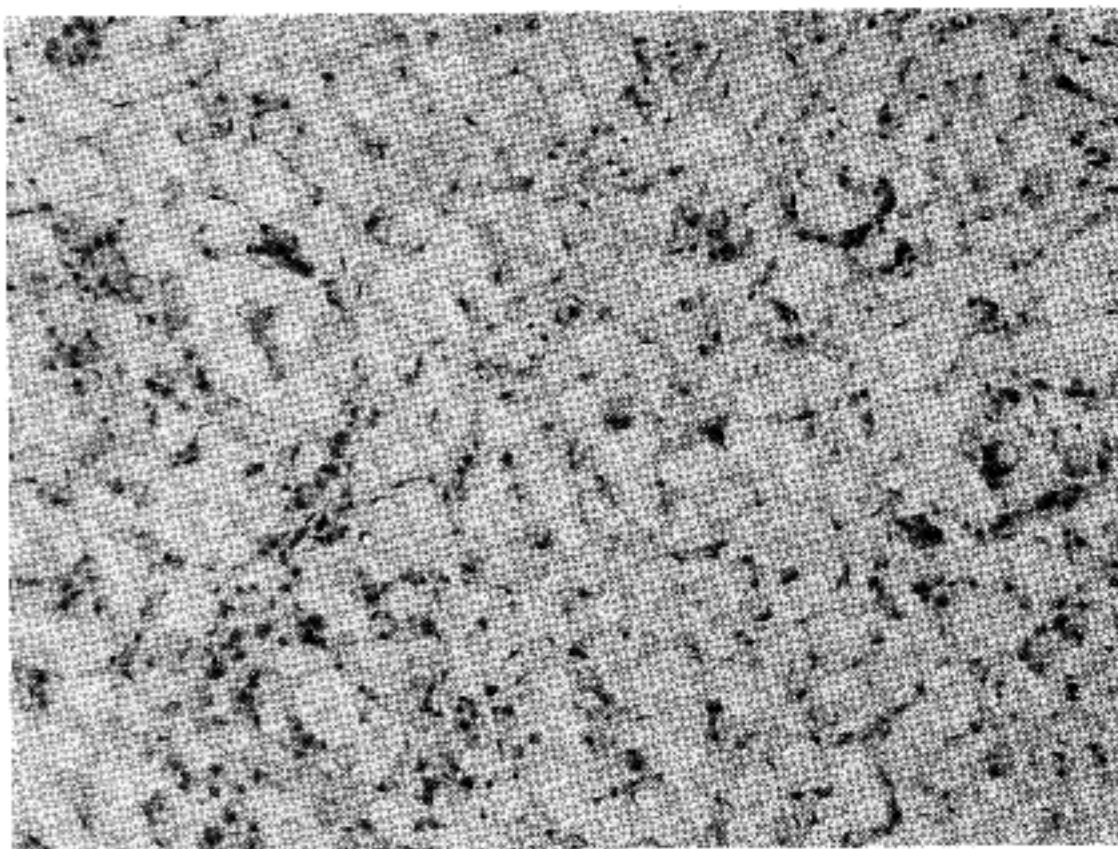


Fig. 3. Immunohistochemical staining for nm23 protein in the signet ring cell carcinoma. Negative immunoreactivity was noted.

백 침윤 유무, 침윤 정도, 전이 유무와 nm23 단백 발현과는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 조직 분화형에 따라서는 분화가 좋을수록 nm23 발현율이 높고, 인환세포암의 경우 염색이 안되는 경우가 많았으나 통계학적으로 유의한 수준이 아니었다. 발생 부위에 따른 nm23 발현은 전정부의 경우 22예(59.5%)에서 강양성이었고(3등급) 음성은(1등급) 9예(24.3%) 밖에 없었으나 체부의 경우 오히려 강양성은 4예(21.1%)이고 음성이 8예(42.1%)로 체부의 경우 nm23 발현이 잘 안되는 것으로 나타났다(P<0.05)(Table 1). 정상 점막보다 종양 조직에서 강하게 염색되는 것

이 38예(67.9%), 종양과 정상 점막 모두가 음성이거나 같은 염색 강도를 보이는 것이 17예(30.4%)이었으며 정상 조직에서 오히려 높게 염색된 것은 1예뿐이었다. 조기 위암의 경우도 발생 부위에 대하여서만 유의한 차이가 있는 것으로 나타났고(P<0.05) 다른 인자들과는 유의한 차이가 없었다. 다만 정상 점막과 위선종, 조기 위암, 진행성 위암간의 관계를 보았을 때 정상 점막과 위선종은 등급 1인 경우가 각각 80%, 78.6% 였으나 조기 위암과 진행성 위암에서는 양성 반응이 60%, 69.6% 이고 음성(1등급)이 각각 40%, 30.4% 로 암으로 될 수록 양성 반응이

Table 1. Relationship between nm23 expressivity and clinicopathologic parameters in 56 advanced gastric carcinomas

Parameters	No.(%)	nm23 expressivity			P value
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Invasion					
(+)	23(41.1)	5(21.7)	7(30.4)	11(47.8)	NS
(-)	33(58.9)	12(36.4)	6(18.2)	15(45.5)	
B-type					
I	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	NS
II	1(1.8)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.0)	
III	50(89.3)	16(32.0)	12(24.0)	22(44.0)	
IV	4(7.1)	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	
Site					
Antrum	37(66.1)	9(24.3)	6(16.2)	22(59.5)	P<0.05
Body	19(33.9)	8(42.1)	7(36.8)	4(21.1)	
Depth					
pm	7(12.5)	4(57.1)	0(0.0)	3(42.9)	NS
se	25(44.6)	7(26.92)	9(34.62)	10(38.46)	
si	23(41.1)	6(26.09)	4(17.39)	13(56.52)	
LN meta					
(+)	45(80.4)	13(28.9)	11(24.4)	21(46.7)	NS
(-)	11(19.6)	4(36.36)	2(18.18)	5(45.45)	
Diff.					
Tub.well	25(44.6)	4(16.0)	5(20.0)	16(64.0)	NS
Tub.poor	21(37.5)	8(38.1)	6(28.6)	7(33.3)	
Signet	10(17.9)	5(50.0)	2(20.0)	3(30.0)	

(+):positive (-): negative B-type: Borrmann type
 LN meta: Lymph node metastasis NS:not significant
 Tub. well: well & moderately differentiated adenocarcinoma
 Signet: signet ring cell carcinoma

pm: proper muscle se:serosa si: over serosa
 Diff: differentiation
 Tub. poor: poorly differentiated adenocarcinoma

Table 2. Comparison of nm23 immunoreactivity in normal mucosa, adenomas, EGC, and advanced carcinomas

Histology	No. of cases	nm23 immunoreactivity(%)		
		Grade1	Grade2	Grade3
Normal mucosa	80	64(80.0)	16(20.0)	0(0.0)
Adenoma	14	11(78.6)	3(21.4)	0(0.0)
Early ca	10	4(40.0)	1(10.0)	5(50.0)
Advanced ca	56	17(30.4)	13(23.2)	26(46.4)

P<0.05 ca: gastric carcinoma

증가하면서 강해지는 것을 알 수 있었다(P<0.05)(Table 2). 또한 정상 점막 중에서는 장형 화생이 있을 경우 양성 반응이 유의하게 증가하였다(P<0.05). Pearson-Spearman 상관 계수를 보았을 때 림프관이나 정맥 침윤 유무와 림프절 전이간(상관 계수: 0.0024), 침윤 정도와 림프절 전이(상관 계수: 0.0374) 간에는 유의한 상관관계가 있었다. 그 외 분화 정도와 육안형 간에는 유의하지는 않았으나(상관 계수: 0.0723) 어느 정도 상관관계가 있는 것으로 나타나 더 많은 증례를 모아서 다시 해볼 필요가 있었다.

고 안

Nm23은 처음 murine 악성흑색종 세포에서 발견된 후⁶ 전이 억제 인자로 인식되어 왔으며 이를 뒷받침하는 소견으로 전이력이 높은 세포에 nm23을 주면 종양 형성이 부진하고 전이력도 떨어진다는 보고가 있다⁸. 동물실험에서도 전이력이 낮을수록 nm23 발현율이 높고 전이가 없는 종양에서 전이가 있는 경우보다 높은 nm23 발현을 보였으며 전이가 없는 쥐에 ras 유전자를 전염시키면 전이력이 높은 쥐에 비해서 유의하게 nm23 과표현이 보였다². 이런 점은 사람의 종양에서도 유사하게 나타난다². 즉 정확한 생리학적 기능은 아직 확실하지 않으나 종양 세포의 분화를 유지하는데 필요하며, 따라서 nm23 소실이 더 높은 전이력을 가지고 nm23 발현이 저하되면 전이가 많아지는 경향을 보여 전이 억제 인자로서 인식되게 되었다^{1,32}. 그러나 종양 발생이나 전이는 여러 복잡한 과정을 거쳐 나타나는데 종양 발현의 경우 환경적, 유전적 소인을 비롯하여 종양 유전자의 활성화 내지는 억제 등이 작용한다^{5,33}. 이처럼 복잡한 과정이 일어나는 경우 많은 인자와 유전자의

작용이 동시에 혹은 순차적으로 일어나게 되는데 nm23이 그 중 어느 과정에서 관계되는지는 아직 알려져 있지 않다. 그러나 nm23 H1과 H2는 NDP Kinase A 및 B와 동일하고 nm23 유전자에 encode 되어 있다고 알려져 있고^{4,16} nm23 유전자의 아미노산 배열은 nm23이 전사 요소로써 작용하는 것을 시사하여 숙주와 종양간의 다양한 상호작용을 포함하는 일련의 복합적인 과정 중 종양의 형성이나 종양의 성장 말기에 전이와 연관될 것이라는 것을 시사하였다⁷. 위암에 대한 nm23의 작용은 아직 많은 연구가 시행되지 않은 관계로 보고를 흔히 접하기는 어렵다. 그러나 일본에서 연구된 2개의 보고서^{16,34}를 보면 원발성 종양 조직이 주위의 정상 점막에 비하여 nm23 발현이 높았다고 하였는데 저자들의 경우도 정상 점막에 비하여 종양에서 nm23 발현이 많이 증가되는 경우가 38예(67.86%) 였고 정상 점막이 오히려 약간 강하게 염색된 경우는 1예 밖에 없어 일치된 소견이었다. 또한 분화가 좋을 경우 발현이 증가하여 차이가 더 뚜렷하다 하면서 nm23의 과발현이 암의 발생에 관여한다 하였는데 저자들의 경우에서도 분화가 좋을수록 강양성이 많았고(43.9%) 인환 세포암에서는 음성이 반정도를 차지하여 조직형이나 분화에 대한 차이점을 의심하게 하였다. 그러나 통계적으로 유의하지는 않았다. Nm23의 소실이 종양의 증식, 림프절 전이 및 장막의 침윤과 관계된다 하였으나^{1,16} 저자들의 경우는 림프절 전이나 림프관 및 정맥 침윤, 장막의 침윤 정도 등과 유의한 관계가 없었다. 저자들의 연구에서 유의한 차이를 보인 것은 원발종양의 발생 부위에 따른 차이었는데 체부의 경우 음성(등급 1)이 많았고 강양성(등급 3)은 적은데 비해 전정부의 종양은 오히려 강양성(등급 3)이 많고 음성(등급 1)이 적었다(P<0.05). 장형 화생이 있는 증례에서는 화생성 변화가 있는 부분이 없

는 부분에 비하여 전 예에서 염색성이 증가되었다. 이들은 체부의 종양이 장형 변화를 거치지 않은 위형(Gastric type)이 많고, 분화도가 나쁘거나 인환세포암이 많으며 전정부의 경우 상대적으로 장형(Intestinal type)이 많고 따라서 분화가 좋은 것이 많은 것과 관련이 있으리라는 추측을 가능케 하였다. 그러나 증례의 수가 적고 변수가 다양하며 5이하인 것이 포함되는 등 정확한 통계학적 검정을 어렵게 하는 요소들이 있기 때문에 더 많은 증례를 통한 재연구가 필요함을 시사하였다. 정상에서 위선종을 거쳐 암으로 될수록 양성율 및 염색 강도가 증가됨을 보여 종양 발현과 진행에 관계가 있음을 추측케 하였으나 이 또한 더 많은 증례를 통한 재연구가 필요하다 생각된다.

결 론

위 아전절제술이나 위 전절제술을 하고 병리조직학적으로 검색된 56예의 진행성 위암과 10예의 조기 위암 그리고 내시경 검사로 얻어진 위선종 14예를 대상으로 암 발생이나 예후를 예측할 수 있는 인자로써의 nm23의 역할을 알기 위하여 nm23 단백질의 발현과 임상적, 병리학적 소견들과의 관계를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 정상 점막에 비해서 원발 종양에서 염색성이 증가하였다(67.86%).
- 2) nm23 단백질의 발현은 진행성 위암 56예 중 39예(69.64%)에서 양성이었고 그 중 강양성이 26예(46.43%), 약양성이 13예(23.21%) 이었다.
- 3) nm23 단백질의 발현 양상은 원발 종양의 위치에 따라 유의한 차이가 있었는데(P<0.05) 전정부의 경우는 강양성이 37예중 22예로 60%를 차지한 반면 체부의 경우는 음성이 42.11%로 반정도를 차지하였다.
- 4) 림프절 전이 유무, 림프관 및 정맥 침윤 유무, 장막의 침윤 정도 등과는 관계가 없었다.
- 5) 분화도나 조직형에 대해서는 분화가 좋을수록 강양성이 많았고(64.00%) 인환세포암에서는 음성이 많았으나(50.00%) 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
- 6) 정상 점막에서 위선종 그리고 조기 위암, 진행성 위암으로 갈수록 양성율과 염색 강도가 증가하였다(P<0.05).

이상의 결과로 위암에서의 nm23 단백질 발현은 종양의 발생과 진행에 연관이 있음을 알 수 있었고 전이력의 예측에 대하여서는 관계를 알 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Hennessy C, Henry JA, May FEB, Westley BR, Angus B, Lennard TWJ. Expression of the antimetastatic gene nm23 in human breast cancer: An association with good prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 281-5.
2. Bevilacqua G, Sobel ME, Liotta LA, Steeg PS. Association of low nm23 RNA levels in human primary infiltrating ductal breast carcinomas with lymph node involvement and other histopathological indicators of high metastatic potential. *Cancer Res* 1989; 49: 5185-5190.
3. Locker J. Tumor suppressor genes' and the practice of surgical pathology. *Human Path* 1995; 26: 359-61.
4. Fidler IJ, Hart IR. Biological diversity in metastatic neoplasms: Origins and implications. *Science* 1982; 217: 998-1003.
5. Tsujino T, Yoshida K, Nakamura H, Ito H, Shimosato T, Tahara E. Alterations of oncogenes in metastatic tumours of human gastric carcinomas. *Br J Cancer* 1990; 62: 226-30.
6. Steeg PS, Bevilacqua G, Pozzatti R, Liotta LA, Sobel ME. Altered expression of nm23, a gene associated low tumor metastatic potential, during adenovirus 2 Ela inhibition of experimental metastasis. *Cancer Res* 1988; 48: 6550-4.
7. Yamaguchi A, Urano T, Goi T, et al. Expression of human nm23-H1 and nm23-H2 proteins in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2280-4.
8. Kantor JD, McCormick B, Steeg PS, Zetter BR. Inhibition of cell motility after nm23 transfection of human and murine tumor cells. *Cancer Res* 1993; 53: 1971-3.
9. Campo E, Miquel R, Jares P, et al. Prognostic significance of the loss of heterozygosity of nm23-H1 and p53 genes in human colorectal carcinomas. *Cancer* 1994; 73: 2913-21.
10. Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 200-4.
11. Solomon E, Ledbetter DH. Report of committee on the genetic constitution of chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 1991; 58: 686-738.
12. Hurlimann J, Saraga EP. Expression of p53 protein in gastric carcinoma. *Ame J Surg Path* 1994; 18: 1247-53.
13. Stahl JA, Leone A, Rosengard AM, Porter L, King

- CR, Steeg PS. Identification of a second human nm23 gene, nm23-H2. *Cancer Res* 1991; 51: 445-9.
14. Lacombe ML. Nucleoside diphosphate kinase/nm23 and metastatic potency. *Bulletin du Cancer* 1993; 80: 717-22.
 15. Yague J, Leone A, Romero M, et al. BglII and EcoRI polymorphism of the human nm23-H1 gene(NME1). *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 6663.
 16. Nakayama H, Yasui W, Yokozaki H, Tahara E. Reduced expression of nm23 is associated with metastasis of human gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 184-190.
 17. Sastre-Garau X, Lacombe ML, Jouve M, Veron M, Magdelenat H. Nucleoside diphosphate kinase /nm23 expression in breast cancer: Lack of correlation with lymph-node metastasis. *Int J Cancer* 1992; 50: 533-38.
 18. Urano T, Furukawa K, Shiku H. Expression of nm23/NDP kinase proteins on the cell surface. *Oncogene* 1993; 8: 1371-6.
 19. Porter-Jordan K, Lippman ME. Overview of the biologic markers of breast cancer. *Hemat Onc Clinics North Ame* 1994; 8: 73-100.
 20. Yamashita H, Kobayashi S, Iwase H, Itoh Y, Kuzushima T. Analysis of oncogenes and tumor suppression genes in human breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 871-8.
 21. Royds JA, Stephenson TJ, Rees RC, Shorthouse AJ, Silcocks PB. Nm23 protein expression in ductal in situ and invasive human breast carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 727-31.
 22. Hirayama R, Sawai S, Takagi Y, et al. Positive relationship between expression of anti-metastatic factor (nm23 gene product or nucleoside diphosphate kinase) and good prognosis in human breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 1249-50.
 23. Barnes R, Masood S, Barker E, et al. Low nm23 protein expression in infiltrating ductal breast carcinomas correlates with reduced patients survival. *Am J Patho* 1991; 139: 245-50.
 24. Haut M, Steeg PS, Willson JKV, Markowitz SD. Induction of nm23 gene expression in human colonic neoplasms and equal expression in colon tumors of high and low metastatic potential. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 712-6.
 25. Royds JA, Cross SS, Silcocks PB, Scholefield JH, Rees RC, Stephenson TJ. Nm23 'anti-metastatic' gene product expression in colorectal carcinoma. *J Pathology* 1994; 172: 261-6.
 26. Yamaguchi A, Urano T, Fushida S, et al. Inverse association of nm23-H1 expression by colorectal cancer with liver metastasis. *Br J Cancer* 1993; 68: 1020-4.
 27. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Expression of metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-2, and c-erbB-3 genes, and sex steroid receptor expression. *Cancer Res* 1994; 54: 1825-30.
 28. Fishman JR, Gumerlock PH, Meyers FJ, deVere White RW. Quantitation of nm23 expression in human prostate tissues. *J Urology* 1994; 152: 202-7.
 29. Farley DR, Eberhardt NL, Grant CS, et al. Expression of a potential metastasis suppressor gene (nm23) in thyroid neoplasm. *World J Surgery* 1993; 17: 615-20.
 30. Leone A, McBride W, Weston A, et al. Somatic allelic deletion of nm23 in human cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2490-3.
 31. Stephenson TJ, Royds JA, Bleehen SS, Silcocks PB, Rees RC. 'Anti-metastatic' nm23 gene product expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Dermatology* 1993; 187: 95-9.
 32. Steeg PS, de la Rosa A, Flatow U, MacDonald NJ, Benedict M, Leone A. Nm23 and breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 175-87.
 33. Yasui W, Sumiyoshi H, Hata J, Kameda T, Ochiai A, Ito H, Tahara E. Expression of epidermal growth factor receptor in human gastric and colonic carcinomas. *Cancer Res* 1988; 48: 137-41.
 34. Kodera Y, Isobe KI, Yamauchi M, et al. Expression of nm23 H-1 RNA levels in human gastric cancer tissues. *Cancer* 1994; 73: 259-65.
-