

## Molecular Biology of Non-small-cell Lung Cancer

Jung Hye Choi

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

In the past decades, substantial developments in the understanding of molecular biology in non-small-cell lung cancer (NSCLC) have improved diagnosis and treatment of NSCLC based on the genotype of each patient's tumor. For example, gain-of function mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement are sensitive biomarkers in predicting tumor response and survival to EGFR tyrosine kinase inhibitor and ALK inhibitor, respectively. However, since NSCLC is one of the most complex and heterogenous cancers and the leading cause of cancer-related death in the world, there are still many challenges for prevention, diagnosis, and treatment of NSCLC. This review summarizes the molecular biology of NSCLC including activation of oncogenes, suppression of tumor suppressor genes, angiogenesis, epigenetic alteration, microRNA, telomerase, cancer stem cell, and cancer genomics using next generation sequencing methods.

**Key Words:** Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Molecular Biology; High-Throughput Nucleotide Sequencing

Correspondence to: Jung Hye Choi  
우471-701, 경기도 구리시 경춘로 153,  
한양대학교구리병원 혈액종양내과  
Department of Internal Medicine, Hanyang  
University Guri Hospital, 153 Gyeongchun-  
ro, Guri 471-701, Korea  
Tel: +82-31-560-2236  
Fax: +82-31-553-7369  
E-mail: jhcmcd@hanyang.ac.kr

Received 24 November 2013

Revised 20 January 2014

Accepted 24 January 2014

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 서 론

최근 수 십 년 동안, 비소세포폐암의 발생과 진행에 중요한 영향을 미치는 여러 분자생물학적 기전이 밝혀지면서, 이를 바탕으로 다양한 진단 방법과 표적 치료제들이 개발되어 비소세포 폐암 환자의 생존율이 증가하였다. 대표적인 예가 epidermal growth factor receptor (EGFR) 돌연변이와 anaplastic lymphoma kinase (ALK) 재배열(rearrangement)이다. EGFR 돌연변이가 있는 선암 환자에게 EGFR 티로신кина아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)를 투여하면 기존의 항암제에 비하여 반응률과 무진행생존기간이 월등히 증가한다[1]. ALK 재배열은 비소세포폐암 환자의 2-7%에서만 나타나지만, ALK TKI인 crizotinib이 ALK 재배열이 있는 환자에서 좋은 결과를 보여 미국 FDA의 조기 승인을 얻었다[2]. 특히 crizotinib은 반응을 예측할 수 있는 정확한 생물학적 표지자(bio-

marker)를 이용한 환자 선택을 통하여, 약물 승인에 소요되는 시간과 비용을 엄청나게 감소시켜 주목을 받았다. 현재 비소세포폐암의 치료는 미래의 의학이 추구하는 유전학적인 개인 맞춤형 치료에 가장 근접한 상태이다.

그러나 지금까지 많은 연구에도 불구하고 아직도 비소세포폐암은 나쁜 예후를 보이고 예방과 진단, 치료에서 해결해야 할 많은 문제들을 가지고 있다. 그 원인 중의 하나는 폐암의 유전적 비균질성(heterogeneity)을 들 수 있다[3]. 다단계의 유전적, 후성변경(epigenetic alteration)이 복합되어 결국 정상 폐세포가 폐암세포로 전환되어 폐암이 발생하는 것으로 추정되나 아직 밝혀내야 할 많은 숙제들이 산적해 있다. 약 85%의 폐암이 흡연과 관련되어 있으나 나머지 15-25%는 흡연을 하지 않은 환자에서 발생하며, 이들은 다른 임상적 분자적 특성을 가져 별개의 질환으로 보고 있다[4]. 지금도 폐암의 발생에 핵심 역할을 하는 표적을 찾고 유전적 다양성을

이해하려고 하는 많은 연구들이 이루어 지고 있다. 여기서 비소세포폐암의 병태생리(pathogenesis)에 관여하는 중요한 분자생물학적 기전으로, 1) 종양유전자(oncogene)의 활성화, 2) 종양억제유전자(tumor suppressor gene)의 비활성화, 3) 혈관신생(angiogenesis), 4) 후성변경(epigenetic alteration), 5) microRNA, 6) 텔로머레이스(telomerase), 7) 암줄기세포(cancer stem cell), 8) 종양 유전체학(cancer genomics)에 대하여 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. 종양유전자의 활성화

폐암에서 활성화되는 종양유전자에는 *EGFR*, *ALK*, *RAS*, *ROSI*, *MET*, *RET* 등이 있고, 이러한 핵심 종양유전자를 표적으로 하는 치료제가 암세포를 선택적으로 제거할 수 있다.

#### 1) Epidermal growth factor receptor (EGFR)

EGFR은 ErbB 티로신키나아제 수용체군(tyrosine kinase receptors family; EGFR, HER-2, ErbB-3, ErbB-4) 중의 하나로, 세포외 리간드결합영역(extracellular ligand-binding domain)과 티로신키나아제영역(tyrosine kinase domain)을 포함한 세포내 영역(intracellular domain)을 가지고 있는 막경유 티로신키나아제(transmembrane tyrosine kinase)이다. Homodimer 또는 heterodimer를 이룬 수용체에 리간드가 결합하면 세포내의 티로신키나아제가 활성화되고 이렇게 EGFR에 의해 자극된 신호는 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK, JAK/STAT 신호전달 경로를 활성화한다[5].

EGFR은 비소세포폐암의 절반이상에서 과발현되어 치료의 표적으로 많은 연구들이 시행되었다. EGFR 티로신키나아제 활성을 억제하는 EGFR TKI가 개발되었으며, 대표적인 약제가 gefitinib과 erlotinib이다. EGFR 키나제영역의 돌연변이가 EGFR TKI의 효과를 예측할 수 있는 인자라는 것이 밝혀졌고[6], EGFR 돌연변이는 주로 세포내 티로신키나제영역의 첫 4 엑손(exon)에서 일어나며 엑손19의 결손(deletion)이 45%로 가장 흔하고 엑손21의 점돌연변이(point mutation; L858R, 40%)가 그 다음이다. 이러한 돌연변이는 주로 조직학적으로 선암, 여성, 비흡연자, 동양인에서 발견된다.

여러 임상시험의 결과를 바탕으로 현재 비소세포폐암 4기 선암으로 진단된 환자는 EGFR 돌연변이 검사를 시행하여 돌연변이 존재 시 초치료로 EGFR TKI를 투여한다.

#### 2) Anaplastic lymphoma kinase (ALK)

ALK의 가장 흔한 재배열(rearrangement)은, 2번 염색체의 역전(inversion)에 의한 echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-ALK 융합(fusion)이며, EML4의 길이에 따라 다양

한 EML4-ALK 융합변이가 존재한다. 최근 TRK-fuses gene (TFG), kinesin light chain (KLC-1), kinesin family member 5b (KIF5B)와 ALK의 융합이 보고되었다[7]. 이러한 변이에 의하여 ALK가 활성화되면 RAS, PI3K, JAK-STAT3 등의 신호전달체계를 통하여 세포 증식을 증가시키고 세포자멸사(apoptosis)를 억제한다. ALK 재배열은 비소세포폐암의 4%에서 발견되며, 주로 젊고, 비흡연자, 선암에서 나타난다[8].

2007년 폐암에서의 ALK 재배열이 처음 보고된 이후[9], ALK 양성인 환자에서 높은 반응률을 보이는 ALK 키나아제 억제제인 crizotinib이 개발되었고, ALK 양성인 환자를 대상으로 한 1상, 2상 임상시험에서 탁월한 임상효과를 보여 2011년 FDA의 승인을 받았다[2].

#### 3) RAS/RAF/MEK/MAPK

RAS 원종양유전자(proto-oncogene)는 KRAS, NRAS, HRAS 등이 있고 세포증식, 분화와 생존을 조절하는 역할을 담당한다[10]. RAS 단백질은 비활성화 상태에서는 guanosine diphosphate (GDP)와 결합되어 있고, GDP가 guanosine triphosphate (GTP)로 치환되면 활성화되어 RAS/RAF/MEK/MAPK와 PI3K/AKT/mTOR 신호전달체계를 활성화 시킨다.

폐암에서 RAS/RAF/MEK/MAPK 신호전달체계의 활성화는 약 20%에서 나타나며, 주로 KRAS 돌연변이에 의한 것으로 HRAS나 NRAS의 돌연변이는 드물다. KRAS가 폐암의 발생에 중요한 역할을 담당하기 때문에 이를 표적으로 하는 많은 연구들이 있었으나, RAS 단백질의 번역후과정(posttranslational processing)을 억제하는 farnesyltransferase 억제제와 RAS에 대한 antisense oligonucleotide를 이용한 연구는 성공하지 못하였다[10]. 최근에는 RAS의 아래 단계인 RAF와 MEK을 억제하는 시도가 계속되고 있어 그 결과가 주목된다.

KRAS 돌연변이를 가질 경우 EGFR 아래단계의 신호전달체계를 지속적으로 활성화하여 EGFR TKI에 저항성을 나타낸다는 보고가 있어 임상에서 주의해야 한다[11].

#### 4) Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR)

PI3K는 세포의 성장, 증식, 생존, 이동(motility)과 당대사에 중요한 역할을 담당하며, 여러 악성 종양에서 활성화되어 새로운 항암치료의 표적으로 주목 받고 있다[12,13]. PI3K는 EGFR, HER-2, 혈관내피성장인자수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), platelet derived growth factor receptor (PDGFR) 등과 같은 다양한 세포막 티로신키나아제 수용체를 통하여 활성화되면 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>)를 phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PIP<sub>3</sub>)로 변환시킨다. PIP<sub>3</sub>는 phosphoinositide-dependent kinase 1 (PDK1)과 AKT를 활성화하고, PDK1는

AKT의 트레오닌(threonine) 308을 인산화 하여 AKT를 활성화한다. PI3K-AKT 신호체계는 1) mammalian target of rapamycin (mTOR)-containing protein complex (mTORC1)을 활성화하여 단백질 합성과 세포성장을 유발하고, 2) 세포자멸사를 억제하여 세포의 생존을 증가시키고, 3) I $\kappa$ B의 인산화를 통해 nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B)를 활성화하며, 4) 세포주기(cell cycle)의 진행에 영향을 미쳐(GSK3, p21, p27 억제) 세포 증식에 관여한다[12,13]. 또한 PI3K는 RAS체계와 상호연관이 있다.

악성 종양에서 PI3K의 활성화는 *PTEN*, *PIK3CA*, *AKT1* 등과 같은 PI3K 신호경로를 구성하는 중요한 유전자의 돌연변이나 증폭에 의한 것과 EGFR과 같은 티로신키나아제 수용체나 RAS의 이상에 의해 발생한다. 현재 PI3K, AKT, mTOR의 억제제가 개발되어 임상시험 중이다.

#### 5) ROS1

*ROS1*은 막경유 티로신키나아제 수용체를 만드는 염색체 6번 장완에 위치한 원종양유전자로 *ALK*와 많은 유사점을 가지고 있다 [14]. *ROS1*이 활성화되면 PI3K/AKT/mTOR, STAT3와 RAS/RAF/MEK/MAPK이 활성화된다. 폐선암에서 *ROS1* 재배열의 발생 빈도는 한 연구에서는 2.6% (18/694)였고 다른 연구에서는 1.2% (13/1,116)였다[15,16]. *ROS1* 재배열은 젊고 비흡연자, 동양인에서 더 많이 나타나서 *ALK*와 유사한 양상을 보인다. 또한 생체의 실험(*in vitro*)과 초기 임상 연구에서 *ROS1* 재배열이 있는 폐암이 ALK/MET 억제제인 crizotinib에 높은 반응을 보여 추가 임상 연구 결과가 기대된다[15].

#### 6) MET

*MET*는 염색체 7번 장완에 위치한 원종양유전자로 간세포성장인자(hepatocyte growth factor, HGF) 수용체를 만든다[17]. HGF가 수용체에 붙으면 그 하위단계인 RAS, PI3K, c-SRC를 통해 신호가 전달된다. *MET*의 증폭(amplification)은 선암보다 편평세포암에서 흔하며, *MET* 증폭이 EGFR TKI 저항성의 한 기전이기 때문에 *MET* 억제제를 이용하여 EGFR TKI 저항성을 극복하고자 하는 연구가 진행 중이다[18].

#### 7) RET

*RET*는 염색체 10q11.2에 위치한 신경능선(neural crest) 발생에 관여하는 티로신키나아제 수용체를 만드는 유전자로 갑상선암과 관련이 있다[19]. 최근 유전체 분석기술이 발달하면서 전유전체(whole-genome)와 transcriptome 염기서열분석(sequencing)을 통하여 *KIF5B-RET* 융합이 폐선암의 1-2%에서 발견되었고, ALK, *ROS1*과 마찬가지로 비흡연자, 선암과 관련이 있다[20].

8) 섬유모세포성장인자 수용체 1 (fibroblast growth factor receptor1, FGFR1)

선암에 비하여 상대적으로 편평세포폐암에서 유전자 변이가 잘 밝혀져 있지 않으나, 최근 편평세포폐암에서 *SOX*, *PDGFRA*, *FGFR1*과 같은 유전자 증폭(gene amplification)이 보고되었다. 이중 *FGFR1*은 세포증식을 조절하는 티로신키나아제 수용체로서, 편평세포폐암의 약 20%에서 나타난다[21,22]. 현재 *FGFR1*을 억제하는 약제들이 임상시험 중이다.

### 2. 종양억제유전자의 비활성화

종양억제유전자의 기능소실은 폐암의 발생에 중요한 역할을 담당하며, 대표적으로 *TP53*, *CDKN2A/RB*, *STK11*, *PTEN*을 들 수 있다.

#### 1) TP53

*TP53*은 17번 염색체 단완(17p13)에 위치하며, 세포주기 신호를 조절하여 G1 정지(arrest)와 DNA 복구(repair), 세포자멸사를 유발한다[23]. *TP53*의 비활성화는 폐암에서 가장 흔히 발생하는 유전자 이상의 하나로 남성, 흡연자, 편평세포암에서 더 흔하다[24]. 발생 빈도가 높기 때문에 p53 기능을 정상으로 되돌리기 위한 많은 연구들이 진행되고 있다.

#### 2) Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), p16<sup>ink4A</sup>/retinoblastoma (RB)

*CDKN2A/RB*는 G1에서 S로의 세포주기 진행을 조절하는 역할을 담당하며, 종양억제유전자인 *RB1*에 의해 만들어진 RB단백질은 전사인자인 E2F1과 결합하여 G1/S의 진행을 중단시켜 세포증식을 억제한다[25]. p16은 cyclin D1에 의한 RB의 인산화를 억제하여 세포주기를 조절하며, RB의 비활성화는 주로 소세포폐암에서 나타나고 p16의 비활성화는 비소세포폐암에서 보인다[26].

#### 3) Serine-threonine kinase 11 (STK11, LKB1)

*STK11*는 염색체19번 단완에 위치한 종양억제유전자로 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)를 통하여 mTOR를 억제하고 세포 에너지대사와 세포 극성(cell polarity)을 조절한다. 비소세포폐암의 39%에서 *STK11*의 비활성화가 보고되어 폐암의 새로운 표적으로 주목 받고 있다[27].

#### 4) PTEN

*PTEN*은 PI3K에 의하여 만들어진 PIP<sub>3</sub>를 PIP<sub>2</sub>로 변환시켜 PI3K/AKT/mTOR 신호전달체계를 억제한다[13].

### 3. 혈관신생

종양이 커지기 위해서는 영양공급을 받을 수 있는 혈관의 생성이 필수적 요건이기 때문에, 혈관신생은 종양의 발생과정에서 중요한 기전이므로 치료의 중요한 표적이 되어왔다. 대표적인 혈관신생 촉진인자에는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), 섬유모세포성장인자(fibroblast growth factor), 인터루킨-8 (Interleukin 8), angiopoietins 1, 2를 들 수 있다. 이 중 VEGF는 가장 중요한 혈관신생촉진인자로, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, placenta growth factor가 존재하며, vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1), VEGFR2, VEGFR3와 반응하여 혈관내피세포 증식, 이동, 침습(invasion), 생존(survival), 화학주성(chemotaxis), 혈관투과성(vascular permeability)과 확장(vasodilation) 등에 관여한다[28].

VEGF를 억제하는 치료는 크게 VEGF가 수용체에 반응하는 것을 방해하는 VEGF 단클론항체(monoclonal antibody)와 VEGFR의 티로신кина아제와 결합하는 small molecular inhibitor로 나뉘어진다. 전자의 대표적인 약제가 bevacizumab이고 후자에 sunitinib, pazopanib 등이 포함되며 많은 임상연구들이 시행되고 있다.

### 4. 후성변경(epigenetic alteration)

후성변경은 DNA 염기서열에 변화 없이 유전자의 발현이 변하는 것으로 메틸화(methylation)와 히스톤 변형(histone modification)이 대표적인 기전이다[29]. 촉진자(promoter)의 과메틸화(hypermethylation)는 해당 유전자의 발현을 억제하고, 이것은 폐암의 초기 발생과정에서 종양억제유전자의 발현을 억제하는 흔한 기전이다. 히스톤 변형은 또 다른 기전으로 히스톤의 deacetylation은 염색질(chromatin)을 응축시켜 DNA 전사를 억제한다.

### 5. microRNA

microRNA는 단백질을 만들지 않는 작은 RNA로 유전자 발현을 억제하는 조절자 역할을 하며, 폐암을 비롯한 여러 악성질환에서 microRNA의 기능이상이 발견된다. 폐암에서 흔히 소실되는 *let-7* family microRNA는 종양억제 기능을 담당하며 비소세포폐암에서 *let-7* 유전자 발현이 감소하면 불량한 예후를 보인다[30]. 또한 *let-7*는 *RAS*, *MYC*, *HMGA2*와 같은 종양유전자와 세포주기에 관여하는 *CDC25A*, *CDK6*, *cyclin D2* 등을 억제한다[31]. 그 외에도 많은 microRNA가 진단적, 예후예측 생물표지자(biomarker), 치료표적으로 많은 연구가 진행 중이다.

### 6. 끝분절효소

끝분절효소는 끝분절(telomere)을 연장시키는 효소로 끝분절의 소실을 막아 세포를 죽지 않도록 한다. 절반이상의 비소세포폐암

에서 끝분절효소가 활성화되어 있다[32]. 끝분절효소를 억제하면 끝분절이 짧아지면서 세포노화와 세포자멸사를 촉진하여 암치료의 좋은 표적이 될 수 있다.

### 7. 암줄기세포

암줄기세포는 줄기세포처럼 드물게 존재하지만 자기복제(self-renewing) 능력과 분화 능력이 있는 암세포로 급성골수백혈병에서 처음 증명되었고 이 후 폐암을 비롯한 여러 고형암에서 보고되었다[33]. 암줄기세포는 Hedgehog, Wnt, Notch 신호전달체계에 의해 조절된다.

암줄기세포는 항암화학요법과 방사선 치료에 저항성을 보이기 때문에, 이러한 치료로 분화된 암세포들은 소실되어도 작은 수의 암줄기세포가 살아남아 다시 암세포를 생산하여 재발을 일으킨다. 그러므로 암줄기세포를 억제하고자 하는 많은 연구들이 진행 중이며, 암줄기세포를 인식할 수 있는 생물학적 지표를 찾아 선택적으로 억제하거나 기존치료에 반응을 높이거나 분화시키는 방법, Hedgehog, Wnt, Notch 신호전달체계를 억제하는 시도들이 있다.

### 8. 종양 유전체학

개인별 맞춤의학(personalized medicine)은 개인의 유전자, 단백질, 환경적인 정보를 종합하여 그 개인에 맞는 예방, 진단, 치료하는 의학으로 정의되며[34], 현재의 근거중심의학(evidence-based medicine)에서 발전하여 미래에 추구해야 할 과제이다. High-throughput genomic technology의 발전으로 개인의 모든 유전자, 나아가 전 유전체의 염기서열분석이 가능해졌으며 1세대 Sanger 방법에 비하여 짧은 시간에 적은 비용으로 시행할 수 있다. 물론 아직 비용이나 정확도, 분석능력 등의 해결해야 할 많은 과제가 있으나 앞으로 의학이 나아갈 큰 흐름이고 곧 임상에도 적용될 것으로 판단된다.

예를 들어, 현재는 비소세포폐암환자에서 EGFR 돌연변이나 ALK 재배열 같은 단일 유전자 변이를 Sanger DNA 염기서열분석이나 RT-PCR, FISH 등의 방법으로 확인하여 치료약제를 선택하고 있지만 앞으로는 환자의 전유전체나 exome, transcriptome을 차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS)으로 검사하여 개인별 맞춤치료를 하게 될 것이다.

NGS는 젤이나 유전체 염기서열의 지식 없이도 DNA, mRNA, 염색질과 DNA 메틸화 양상을 빠르게 탐지할 수 있는 신개념의 염기서열분석 방법으로 Illumina, 454 Life Sciences, Helicos BioSciences, Applied Biosystems 등의 NGS platform이 사용되고 있고 각각 독자적인 방법으로 염기서열분석이 이루어진다[35,36].

이상적인 상황은 적은 종양조직으로 적어도 2주 이내의 빠른 시간 안에 신뢰도와 타당도가 높은 믿을 수 있는 검사 방법으로 유전체 검사를 시행하여 발견된 유전자 이상 소견 중 핵심이 되는 이상(driver mutation)을 선별하고 이에 대한 표적 치료를 하는 것이다.

그러나 종양 유전체학이 실제 임상에 적용되기 위해서는 아직 해결해야 할 많은 문제점들이 있다.

### 1) 종양 비균질성(tumor heterogeneity)

폐암에서 환자 간의 유전적 비균질성은 이미 잘 알려져 있다. 최근에 같은 환자의 종양 내에서의 비균질성(intratatumoral heterogeneity)을 확인하기 위하여, 신세포암 환자의 여러 병변에서 조직 채취하여 유전자 검사를 시행한 결과, 동일 환자의 조직 내에서도 원발 종양부위와 전이 병변에서 다른 유전자 변이가 나타남을 보고하였다[37]. 이러한 기전이 약제 내성과 재발에 관계 있고, 생물학적 표지자 개발과 개인별 맞춤치료에서 넘어야 할 과제이다.

### 2) 종양 진화(cancer evolution)

암은 유전학적으로 매우 다양하고 역동적으로 변화하여, 치료에 내성이 생기거나 진행, 전이 되었을 때는 진단 당시에 중요한 역할을 담당하던 유전자 변이(driver mutation)와 다른 새로운 돌연변이가 발생하거나 진단 당시 중요하지 않았던 변이(passenger mutation)가 주된 역할을 담당하기도 한다[38]. 최근, 단계적인 자극과 돌연변이로 인해 암이 발생한다는 다단계 모형(multi-step model)과 달리, 한번에 다발성으로 수많은 변이가 발생하는 crisis model(chromothripsis)의 개념이 소개되면서 더 많은 질문이 생기게 되었다[39]. 종양의 진화는 비균질성과 함께 앞으로 해결해야 할 가장 어렵고 중요한 과제로 이를 극복 하고자 하는 많은 연구가 진행되고 있다.

이 외에도 얼마나 양적 질적으로 우수한 종양조직을 얻을 수 있는가, 그리고 그 방대한 데이터를 어떻게 분석 처리해야 하는지 등 아직도 해결해야 할 많은 숙제들이 있다.

## 결론

암은 유전체 질환이고, 유전적인 성향에 환경적인 자극이 더해져 여러 유전자 변이에 의하여 암세포가 발생하고 이것이 증식하고 변이를 거듭하게 된다. 본문에서 폐암의 발생과 진행에 중요한 영향을 미치는 분자생물학적 기전을 소개하였다. 이러한 여러 기전들이 동시에 또는 순차적으로 복잡하게 연결되어 있어 한쪽을 억제하면 다른 쪽이 활성화되어, 아직도 폐암을 정복하기 위하여 더 많은 노력이 필요한 상태이다.

최근 중요한 개념으로 종양유전자 중독(oncogenic addiction)과 synthetic lethality가 있다. 종양유전자 중독이란 다양한 유전학적 이상 중에서 하나 혹은 두 개의 유전자 이상에 의한 비정상적인 신호전달경로의 지속적인 활성화가 암의 발생과 증식 및 유지에 핵심적인 역할을 담당하여 이러한 유전자를 불활성화시킴으로 암을 치료할 수 있다는 이론이다. Synthetic lethality는 각각의 유전자를 억

제하였을 때는 암세포를 사멸시킬 수 없으나 두 유전자를 동시에 억제 시에는 암세포를 파괴할 수 있다는 개념이다[3]. 이렇듯 핵심이 되는 유전자를 찾고 유전자의 상호작용을 이해하면 더 나은 치료 효과를 거둘 수 있을 것이다.

비소세포폐암의 진단과 치료가 많은 발전이 있었으나 아직도 사망률 1위의 암이다. 그러나 지속적인 연구를 통하여 앞으로 개인별 맞춤치료로 적은 부작용과 뛰어난 치료 성적을 나타내는 날이 있을 것으로 기대한다.

## REFERENCES

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
2. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
3. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clin Chest Med* 2011;32:703-40.
4. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778-90.
5. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169-81.
6. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
7. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol* 2013;31:1105-11.
8. Solomon B, Varela-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1450-4.
9. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
10. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:11-22.
11. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaklopiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:962-72.
12. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2:489-501.
13. Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1075-83.
14. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1625-30.
15. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70.
16. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18:378-81.

17. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1089-96.
18. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-43.
19. Wells SA, Jr., Santoro M. Targeting the RET pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:7119-23.
20. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012;18:375-7.
21. Kim HR, Kim DJ, Kang DR, Lee JG, Lim SM, Lee CY, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification is associated with poor survival and cigarette smoking dosage in patients with resected squamous cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:731-7.
22. Tran TN, Selinger CI, Kohonen-Corish MR, McCaughan BC, Kennedy CW, O'Toole SA, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) copy number is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013;81:462-7.
23. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000;408:307-10.
24. Lee EB, Jin G, Lee SY, Park JY, Kim MJ, Choi JE, et al. TP53 mutations in Korean patients with non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2010;25:698-705.
25. Chau BN, Wang JY. Coordinated regulation of life and death by RB. *Nat Rev Cancer* 2003;3:130-8.
26. Cooper WA, Lam DC, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5:S479-90.
27. Gill RK, Yang SH, Meerzaman D, Mechanic LE, Bowman ED, Jeon HS, et al. Frequent homozygous deletion of the LKB1/STK11 gene in non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2011;30:3784-91.
28. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008;8:579-91.
29. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer* 2006;6:107-16.
30. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 2004;64:3753-6.
31. Lin PY, Yu SL, Yang PC. MicroRNA in lung cancer. *Br J Cancer* 2010;103:1144-8.
32. Hiyama K, Hiyama E, Ishioka S, Yamakido M, Inai K, Gazdar AF, et al. Telomerase activity in small-cell and non-small-cell lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:895-902.
33. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414:105-11.
34. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013;31:1039-49.
35. Meyerson M, Gabriel S, Getz G. Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing. *Nat Rev Genet* 2010;11:685-96.
36. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 2010;11:31-46.
37. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883-92.
38. Yates LR, Campbell PJ. Evolution of the cancer genome. *Nat Rev Genet* 2012;13:795-806.
39. Forment JV, Kaidi A, Jackson SP. Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering. *Nat Rev Cancer* 2012;12:663-70.