

폐 선암 분류의 최신지견: 조직형과 유전체학

폐 선암의 침윤 정도는 조직학적 아형과 임상적 예후와 관련되어 있다. 유방암, 자궁경부암 등 다른 장기의 악성 종양과 같이 폐 종양은 점막 내 국한된 초기 병변, 미세 침윤암, 침윤암으로 분류할 수 있다. WHO 는 폐 선암을 암세포의 생김새와 성장 패턴에 따라서 1) 세기관지폐포암 (BAC), 2) 침윤성 선암 (invasive adenocarcinoma), 3) 두 가지의 혼합형으로 분류한 바 있다. 비점액성 세기관지폐포암의 사망 위험도가 침윤성 선암 보다 의미 있게 낮다는 다수의 임상 연구들은 선암의 침윤성이 임상적으로 중요하다는 것을 의미한다. 이러한 연구 결과는 이번에 새롭게 개정될 폐 선암 분류법에 포함될 예정이다. 침윤성이 없는 선암은 생물학적 활성도가 매우 낮은 종양으로서 수술적 절제 후 5 년 생존율이 거의 100%에 가까우나, 그 중 일부 암세포는 분자생물학적 변화를 거치면서 침윤, 전이를 일으켜 사망에 이르게 한다.

폐 선암의 조직학적 아형과 침윤성에 영향을 미치는 중요한 생물학적 요소를 찾기 위하여 우리 연구진은 microarray gene expression profiling 을 시행하였다. 실험 결과는 폐 선암의 유전자 발현 양상이 세기관지폐포암, 침윤성 선암, 두 가지의 혼합형에 따라서 확연히 달랐으며, 이는 이들이 생물학적으로 확연히 다른 부류들임을 시사한다. 세기관지폐포암에서 침윤성 선암으로 진행되는 데에 따라서 달리 발현되는 유전자 중에는 제 2 형 TGF-beta 수용체 ($T\beta RII$)가 있다. $T\beta RII$ 는 세기관지폐포암에서는 많이 발현되지만, 침윤성 선암이나 혼합형에서는 적게 발현된다. 이러한 사실은 $T\beta RII$ 발현 억제제가 폐 선암의 진행에 중요하다는 것을 의미한다. $T\beta RII$ 를 유전적으로 제거한 폐암 세포의 침윤성이 증가하는 것을 실험적으로 입증하기도 하였다. $T\beta RII$ 의 억제제가 선암의 침윤성에 미치는 직접적인 역할을 규명하기 위하여 우리 연구진은 $T\beta RII$ 가 결손된 폐 선암 백서 모델을 만들었다. 이 모델에서 Ad.Cre 를 주면 돌연변이 KRAS 의 활성화와 $T\beta RII$ 의 발현 억제가 동시에 이루어 진다. 우리는 이러한 백서 모델에서 폐 선암의 전이와 침윤과 동반된 조직학적, 유전학적 변화를 재현할 수 있었다.