

폐암의 병인

한양대학교 의과대학 내과학교실

박 성 수

Pathogenesis of Lung Cancer

Sung Soo Park, M.D.

Department of Respiratory Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

폐암은 미국에서 남녀에 있어 암사망률 중 1위를 차지하며, 모든 암사망률의 28%를 차지한다¹⁾. 미국에서 매년 175,000명, 영국에서는 40,000명의 신환이 발생하며 미국에서 매년 160,000명, 영국에서는 38,000명이 폐암으로 사망한다²⁾. 영국에서 평균 생존기간은 6개월이며 2년생존률은 10%이고, 5년생존률은 7%이다. 폐암의 99% 이상이 호흡기계의 상피에서 발생하며 발암현상은 단절된 생물학적 변화가 아니고 오랜 기간 동안 감수성이 높은 조직에 작용하는 흡연에서 오는 특이발암물질들 같은 외인성 및 내인성 자극의 결과로 인한 불가역성의 변화로 설명되고 있다. 기관지 점막

으로부터 기저세포의 증식, 편평화생, 이형성(dysplasia), 상피내암, 그리고 침윤성암으로의 점진적인 변화를 나타낸다³⁾. 최근 분자생물학 및 유전학의 발전으로 발암과정을 더 낮게 이해할 수 있을 뿐만 아니라 폐암의 조기발견, 강력한 화학예방치료 및 풍부한 새로운 치료시도를 할 수 있게 되었다. 실제 이형성같은 전암단계의 일부에서 3p의 이형접합성이 발견되었으며⁴⁾ 암에서 K-ras 암유전자의 활성화와 p53 암억제유전자의 손실 및 3, 5, 9, 17번 염색체의 이형접합성과 불안정이 확인되었다⁵⁾. 발암현상은 단절된 생물학적 변화가 아니며 오랜기간동안 발암과정의 과정 중 관여

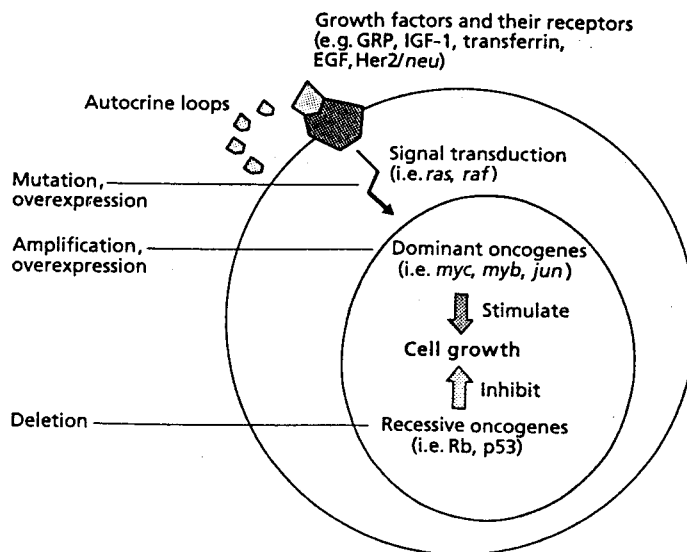


Fig. 1. Molecular mechanisms of lung carcinogenesis.

Table 1. Function and Frequency of Major Dominant Oncogenes Involved in Lung Cancer

Gene	Function	Frequency
ras Family	p21 membrane-associated protein Signal transduction Activated by point mutation	K-ras mutated in 30% of adenocarcinomas Not in SCLC
myc Family	Nuclear phosphoproteins Regulation of gene transcription c-myc expression coupled to cell cycle Can cooperate with ras in transforming primary cells Activated by increased expression or amplification	SCLC, amplified in 30-50% of cell lines and 11-24% of tumors; overexpressed in 89% of cell lines and 83% of tumors NSCLC amplified in 8% of tumors
HER-2/neu	Transmembrane glycoprotein Structural homology to epidermal growth factor receptor Intracellular tyrosine kinase domain Receptor function? Activated by amplification and overexpression	Amplification rare SCLC, rare overexpression NSCLC, overexpressed in 35% of cases

SCLC : Small cell lung cancer, NSCLC : Non-small cell lung cancer

하는 유전자들은 암유전자와 우성유전자 및 열성 암억제유전자들이다⁶⁾. 여기에 성장인자들은 파라크린 또는 autocrine기전들을 통하여 암의 프로모터로서 결정적인 역할을 한다(Fig. 1).

우성암유전자(Dominant Oncogene)의 이상

암유전자들을 활성화시키는 기전들로는 ras와같이 암유전자의 점돌연변이와, myc와같이 정상 세포성 유전자의 증폭 또는 과다발현 및 암억제유전자의 불활성등이다⁶⁾(Table 1). 이와같은 결과로 인하여 암이 유발될 수 있다. 폐암검체의 13-86%에서 우성암유전자들의 활성이 관찰되나^{7, 8)}, 발암과정에 있어 각각의 암유전자의 역할에 대하여서는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 12, 13, 61번의 codon들의 돌연변이들이 guanine triphosphatase에 의존하는 활성의 상실로 인하여 Ras 단백질구조의 활성을 가져오고 그 결과로 성장을 자극하는 신호를 영속시킨다⁹⁾. 점돌연변이가 ras family에서 발견되는데 K-ras유전자 12번 codon의 돌연변이가 선암의 30% 및 다른 비소세포폐암의 10%미만에서 확인되었다^{10, 11)}. 폐암의 병인에 있어 ras의 정확한 역할은 확실치는 않지만 발암과정의 초

기단계에 관여하는 것으로 생각되며 표현형의 이행 및 종양의 진행에 있어 어떠한 역할을 하지 않나 추측된다¹²⁾.

myc유전자 family의 증폭이 소세포폐암의 11-44%에서 확인되었으며¹³⁻¹⁵⁾ 비소세포폐암의 8%에서 myc의 증폭이 발견된다^{6, 16)}. myc유전자는 대부분의 소세포 폐암에서 과다발현이 있으며 ras유전자와 협동하면 정상세포가 암세포로 전환되는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. myc발현이 탈조절되는 기전들은 유전자증폭, 전위 및 promoter의 활성화, 또한 c-myc과 L-myc에 있어 exon 1과 intron 1 경계에서 정상적으로 나타나는 transcriptional attenuation의 소실등이 있다¹⁸⁾. 결과적으로 myc은 세포성장에 직접적이고 강력한 효과를 미친다. HER-2/neu단백은 epidermal growth factor receptor와 상동성을 가지며 비소세포폐암 특히 선암의 35% 및 편평세포폐암의 일부에서 과다발현되며¹⁹⁾ 성장인자 수용체로 추정된다.

그외의 대부분 소세포폐암 cell line들에서 발현되는 c-myc, signal transduction에 관여하는 c-raf, 전사인자 AP-1의 구성요소인 c-jun등이 우성암유전자에 속하며 c-jun은 폐상피세포들에 대한 성장인자들을 진행시키는 매개체로 작용한다²⁰⁻²²⁾.

Table 2. Function and Frequency of Major Tumor Suppressor Genes Involved in Lung Cancer

Gene	Function	Frequency
<i>rb</i>	Nuclear phosphoprotein Cell cycle regulation	Inactivated in > 90% SCLCs and 10-20% of NSCLCs
<i>p53</i>	Nuclear phosphoprotein G1/S checkpoint	Inactivated in most SCLCs and NSCLCs
Chromosome 3p	Putative tumor suppressor genes not yet identified	Deleted in 92-100% of SCLCs and 25-50% of NSCLCs

SCLC : Small cell lung cancer, NSCLC : Non-small cell lung cancer

염색체이상 및 암억제유전자

3번염색체의 단완부위(3p)에 DNA손실이 대부분의 소세포 폐암에서 발견되는 반면 비소세포 폐암에서는 25~50%에서 발견된다^{23, 24}. 최근에 5q, 17p, 13q, 10q, 4q 순으로 DNA의 손실이 확인되었다. 우성암유전자들은 하나의 돌연변이로 만으로도 종양을 형성할 수 있는 잠재력을 활성화시킬 수 있으나 열성암유전자의 불활성은 보통 적어도 2개의 유전적 동태 사건(event) 즉 암억제 유전자의 결손들이나 돌연변이들을 필요로 하는것으로 알려져 있다²⁵. Retinoblastoma(Rb) 유전자는 염색체 13q에, p53은 염색체 17p에 위치한다²⁴. Merlo 등^{26, 27}은 비소세포폐암의 아형에서 9번 염색체의 이형접합성의 부분 또는 완전 결손이 있었다 하였고 모든 비소세포폐암의 55%에서 소세포폐암의 일부에서 완전결손이 있었다 하였다. Hosoe 등²⁸은 소세포폐암의 87% 및 비소세포폐암의 70%에서 각각 열성 암유전자들이 위치하는 염색체 5q의 결손이 발견된다 하였다. 소세포폐암에서 흔히 나타나는 염색체 13q의 DNA의 손실은 특히 소세포 폐암에서 c-myc과 복사인자인 E2F를 포함한 조절단백과 결합 세포주기에 있어 중요한 역할을 하는 Rb 유전자의 변화와 관련이 있다. 소세포폐암의 90%이상 및 비소세포폐암의 일부에서 Rb단백이 없거나 이상이 발견된다²⁹. 정상세포에서 p53의 역할은 아직 확실치는 않지만 복사의 활성화제로 작용한다. 돌연변이형 p53은 소세포 폐암의 90%와 비소세포 폐암의 50%에서 발견되며, 대부분의 변이는 G가 T로 변위(translocation)된다^{30, 31}. 돌연변이형 p53단백은 활성화된 ras

유전자와 협동하여 형질전환에 관여하는 반면 야생형(wild) p53은 형질전환을 억제한다³². 유전성 Li-Fraumeni 증후군에서 발견되는 배아세포에서의 p53 이상이 폐암의 빈도를 높게한다³³. p53 열성암유전자가 위치하는 염색체 17p13에 있어 DNA의 손실이 흔하게 폐암에서 발견된다. 이와같이 p53은 암억제 유전자로 작용한다(Table 2).

Retinoic acid receptor- β 가 3번염색체의 단완부위에 위치하는데 이유전자 및 발현소실이 폐암의 발암과정과 관련이 있는 것으로 밝혀졌으며 폐암발생에 있어 이유전자의 정확한 역할은 앞으로 규명되어야 하겠다³⁴.

성장인자와 성장인자의 수용체들

폐암의 다단계 발암과정에있어 성장인자들은 파라크린 또는 autocrine기전들을 통하여 암의 프로모터로서 결정적인 역할을 한다. Autocrine학설의 가정은 성장인자들을 분비 또는 생산하여 세포막의 표면에 존재하는 특이수용체들과 상호작용을 하여 세포증식의 조절에서 벗어나게 한다. 대표적인 성장인자인 포유류의 gastrin-releasing peptide인 bombesin은 소세포 폐암의 cell line의 70%에서 발견된다³⁵. 폐암세포들은 세포성장예 영향을 주는 물질들을 생산하는데 비소세포폐암에서 epidermal growth factor(EGF)와, transforming growth factor- α 와 transforming growth factor- β 및 platelet-derived growth factor들이 확인되었으며 소세포폐암에서는 vasopressin과, bradykinin과, neurotensin과 bombesin 및 gastrin들 같은 neuropeptide들이 분비되는데 이러한

진입을 이중으로 차단시키는 역할을 한다⁴⁸⁾. p21 promotor는 p53과 결합부위를 가지며, p21의 복사는 야생형 p53에 의해서만 활성화된다. G1주기에 DNA의 손상시 p53은 활성화되고 p21이 증가되며 p21은 cyclin D-CDK4와 cyclin E-CDK2를 억제하여 S주기로의 진입을 막는다⁴⁹⁾. p27은 TGF β 에 의하여 중재되는 Rb의 인산화 및 cyclin E-CDK2를 억제하여 G1/S의 이행을 정지시켜 결국 성장의 정지를 초래한다. Cyclin D들의 과발현이나 p16유전자의 결손이나 변이 및 Rb유전자의 결손이나 기능의 소실의 결과가 START조절을 벗어나 E2F를 유리시킴으로써 G1/S이행을 촉진시키게 된다. 이러한 START조절을 벗어난 모든세포들은 세포증식을 계속하여 암세포가 될 것인가? 그러나 p53은 비정상적인 세포증식을 억제하는 안전장치이며, G1/S진행에 있어 체크포인트의 조정자 역할을 한다³⁰⁾. 돌연변이유발물자에 의해 DNA가 손상을 받으면 p53은 CDK1인 p21의 생성을 유도하며 p21은 CDKs와 PCNA에 결합하여 G1정지를 유도하고 세포는 손상된 DNA를 복원하게 된다. 만약 그러한 DNA의 복원이 성공적으로 일어나지 않으면, p53에 의해 apoptosis가 유도됨으로써 비정상적인 세포의 증식을 막는 것으로 생각된다. 이처럼 p53과 p21은 정상세포에서 세포주기조절 기능보다는 비정상세포의 세포증식을 억제하는 기능을 나타낸다. 또한 p53의 다른역할은 Rb유전자의 결손에 의한 세포의 비정상적인 증식을 인지하고 이 세포들에서 apoptosis를 유도함으로써 궁극적으로 암의 발생을 방지하는 것이라 할 수 있다. 다단계 발암과정중 START조절을 벗어난 세포들은 적어도 다음 단계 중의 하나는 apoptosis에 의한 세포사망을 피하기 위해 p53유전자의 결손이나 변이 또는 기능의 비활성을 유도해야 하지 않을까 생각되고 실제로 p53유전자의 변이가 폐암의 암세포에서 흔히 발견되는 변이 중의 하나이다.

폐암과 관련된 염색체들과 염색체의 변화 및 손실이 자주 나타나는 염색체의 부위에 관한 더 많은 연구가 필요하며 이러한 많은 연구를 통하여 폐암의 조기 진단, 전암단계 및 항암요법에 대한 감수성표지들과 또한 폐암의 예후의 유전표지들로 이용할 수 있다. 폐암에서 발견된 돌연변이들의 발생시기를 포착하는 적절한 연구가 이루어져야 겠다. 어떤 돌연변이가 유전될 수 있고 태아기에 발생할 수 있는나 하는 연구를

통하여 이러한 병변과 임상적 예후와의 관련성을 규명할 수 있겠다. 폐암에서 성장인자들의 경로 중 어떻게 선택적인 억제를 하는지에 대한 더 많은 연구를 통하여, 유전자치료를 통한 결손된 genome들을 복구시킬 수 있겠다. 이러한 여러 병인들이 완전히 밝혀진 이후 새로운예방, 진단법 및 치료전략이 개발될 수 있다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Miller YE: *Pulmonary neoplasms*. In: Bennett JC, Plum F, eds. *Cecil textbook of medicine*. 20th ed. p436, Philadelphia, WB Saunders Co, 1996
- 2) Muers M: *Lung cancer*. *Medicine* 31:361, 1995
- 3) Jung Dal Lee, Dong Hoo Lee, Sung Soo Park, Dong Ho Shin, Hyo Chul Chung, Jung Hee Lee: *Oncogene expression detected by in situ Hybridization of squamous metaplasia, dysplasia and primary lung cancer in human*. *J Korean Med Sci* 4:121, 1989
- 4) Sundaresan V, Ganly P, Hasleton P, Rudd R, Sinha G, Bleeen NM, Rabbitts P: *p53 and chromosome 3 abnormalities, characteristic of malignant lung tumours, are detectable in preinvasive lesions of the bronchus*. *Oncogene* 7:1989, 1992
- 5) Smyth JF: *Cancer genetics and cell and molecular biology; Is this the way forward?* *Chest* 109:125S, 1996
- 6) Giaccone G: *Oncogenes and antioncogenes in lung tumorigenesis*. *Chest* 109:130S, 1996
- 7) Shiraishi M, Noguchi M, Shimamoto Y, Sekiya T: *Amplification of protooncogenes in surgical specimens of human lung carcinomas*. *Cancer Res* 49:6474, 1989
- 8) Reynolds SH, Anna CK, Brown KC, Wiest JS, Beattie EJ, Pero RW, Iglehart JD, Anderson MW: *Activated protooncogenes in human lung tumors from smokers*. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:1085, 1991
- 9) Szabo E & Birrer MJ: *Oncogenes, cancer and growth factors*. In: Barnes PJ & Stockley RA, *Molecular biology of lung disease*. 1st ed. p173, London, Blackwell Scientific Publications, 1994
- 10) Rodenhuis S, Slebos RJC, Boot AJM, Evers SG, Mooi WJ, Wagenaar SS, van Bodegom PC, Bos JL: *Incidence and possible clinical significance of K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of*

- the human lung. Cancer Res* 48:5738, 1988
- 11) 정영락, 박성수, 이동후, 이정희, 이종달: 편평세포성 폐암의 *c-Ha-ras* 암유전자 발현에 관한 *in situ Hybridization* 검색. 대한의학협회지 33:160, 1990
 - 12) Mabry M, Nakagawa T, Nelkin BD, McDowell E, Gesell M, Eggleston JC, Casero Jr. RA, Baylin SB: *v-HA-ras oncogene insertion: A model for tumour progression of human small cell lung cancer. Proc Natl Acad Sci USA* 85:6523, 1988
 - 13) Johnson BE, Ihde DC, Makuch RW, Gazdar AF, Carney DN, Oie H, Russell E, Nau MM, Minna JD: *myc family oncogene amplification in tumor cell lines established from small cell lung cancer patients and its relationship to clinical status and course. J Clin Invest* 79:1629, 1987
 - 14) Brennan J, O'Connor T, Makuch RW, Simmons AM, Russell E, Linnoila RI, Phelps RM, Gazdar AF, Ihde DC, Johnson BE: *myc family DNA amplification in 107 tumors and tumor cell lines from patients with small cell lung cancer treated with different combination chemotherapy regimens. Cancer Res* 51:1708, 1991
 - 15) Lee JH, Lee DH, Park SS, Seok SE, Lee JD: *Oncogene expression detected by in situ Hybridization in human primary lung cancer. Chest* 94:1046, 1988
 - 16) 석성익, 박성수, 이동후, 이정희, 이종달: 편평세포성 폐암의 *c-myc* 암유전자 발현에 관한 *in situ Hybridization* 연구. 대한내과학회잡지 38:511, 1990
 - 17) Land H, Parada LF, Weinberg RA: *Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. Nature* 304:596, 1983
 - 18) Krystal G, Birrer M, Way J, Nau M, Sausville E, Thompson C, Minna J, Battey J: *Multiple mechanisms for transcriptional regulation of the myc gene family in small-cell lung cancer. Mol Cell Biol* 8:3373, 1988
 - 19) Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, Weiner DB, Greene MI, Torney L, Robinson RA: *p 185^{neu} expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. Cancer Res* 50:5184, 1990
 - 20) Griffin CA, Baylin SB: *Expression of the c-myc oncogene in human small cell lung carcinoma. Cancer Res* 45:272, 1985
 - 21) Shutte J, Nau MM, Birrer M, Thomas F, Gazdar A, Minna J: *Constitutive expression of multiple mRNA forms of the c-jun oncogene in human lung cancer cell lines. Proc Am Assoc Cancer Res* 29:455, 1988
 - 22) 윤호주, 신동호, 박성수, 이동후, 이정희, 이종달: 인체 폐암종의 *C-JUN* 및 세포주기 조절과 관련된 *CDC-2*의 발현에 관한 면역조직화학적 연구. 대한내과학회지 47:225, 1994
 - 23) Whang-Peng J, Kao-Shan C, Lee EC, Bunn PA, Carney DN, Gazdar AF, Minna JD: *Specific chromosome defect associated with human small cell lung cancer: Deletion 3p(14-23). Science* 215:181, 1982
 - 24) Yokota J, Wada M, Shimosato Y, Terada M, Sugimura T: *Loss of heterozygosity on chromosome 3, 13, and 17 in small cell carcinoma and on chromosome 3 in adenocarcinoma of the lung. Proc Natl Acad Sci USA* 84:9252, 1987
 - 25) Marshall CJ: *Tumor suppressor genes. Cell* 64:313, 1991
 - 26) Merlo A, Gabrielson E, Mabry M, Vollmer R, Baylin SB, Sidransky D: *Homozygous deletion on chromosome 9p and loss of heterozygosity on 9q, 6p, and 6q in primary human small cell lung cancer. Cancer Res* 54:2322, 1994
 - 27) Merlo A, Gabrielson E, Askin F, Sidransky D: *Frequent loss of chromosome 9 in human primary non-small cell lung cancer. Cancer Res* 54:640, 1994
 - 28) Hosoe S, Ueno K, Shigedo Y, Tachibana I, Osaki T, Kumagai T, Tanio Y, Kawase I, Nakamura Y, Kishimoto T: *A frequent deletion of chromosome 5q21 in advanced small cell and non-small cell carcinoma of the lung. Cancer Res* 54:1787, 1994
 - 29) Harbour JW, Lai S-L, Whang-Peng J, Gazdar AF, Minna JD, Kaye FJ: *Abnormalities in structure and expression of the human retinoblastoma gene in SCLC. Science* 241:353, 1988
 - 30) Chiba I, Takahashi T, Nau MM, D'Amico D, Curiel DT, Mitsudomi T, Buchhagen DL, Carbone D, Piantadosi S, Koga H, Reissman PT, Slamon DJ, Holmes EC, Minna JD: *Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer. Oncogene* 5:1603, 1990
 - 31) 이영규, 박성수, 신동호, 이동후, 이정희, 이종달: 인체 폐암종에서 *p53*의 발현에 관한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 40:395, 1993
 - 32) Finlay C, Hinds P, Levine AJ: *The p53 protooncogene can act as a suppressor of transformation. Cell* 57:1083, 1989
 - 33) Srivastava S, Zou Z, Pirollo K, Blattner W, Chang EH: *Germ-cell transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. Nature* 348:747, 1990

- 34) Gebert JF, Moghal N, Frangioni JV, Sugarbaker DJ, Neel BG: *High frequency of retinoic acid receptor- β abnormalities in human lung cancer. Oncogene 6:1859, 1991*
- 35) Moody TW, Pert CB, Gazdar AF, Carney DN, Minna JD: *High levels of intracellular bombesin characterize human small-cell lung carcinoma. Science 214:1246, 1981*
- 36) Sethi T, Langdon S, Smyth J, Rozengurt E: *Growth of small cell lung cancer cells: Stimulation by multiple neuropeptides and inhibition by broad spectrum antagonists in vitro and in vivo. Cancer Res 52:2737s, 1992*
- 37) 류우진, 신동호, 박성수, 이동후, 이중달, 이정희: 인체 폐암종의 TGF- α 및 TGF- β 의 발현에 관한 면역 조직화학적 연구. 결핵 및 호흡기질환 42:492, 1995
- 38) Hendler FJ, Ozanne BW: *Human squamous cell lung cancers express increased epidermal growth factor receptors. J Clin Invest 74:647, 1984*
- 39) Veale D, Ashcroft T, Marsh C, Gibson GJ, Harris AL: *Epidermal growth factor receptors in non-small cell lung cancer. Br J Cancer 55:513, 1987*
- 40) Nurse P: *Ordering S phase and M phase in the cell cycle. Cell 79:547, 1994*
- 41) Hunter T, Pines J: *Cyclins and cancer II: Cyclin D and CDK inhibitors come of age. Cell 79:573, 1994*
- 42) 박성수, 이정희: Cyclin들과 암. 결핵 및 호흡기질환 42:123, 1995
- 43) Hannon GJ, Beach D: *p15^{INK4B} is a potential effector of TGF- β -induced cell cycle arrest. Nature 371:257, 1994*
- 44) Li Y, Nichols MA, Shay JW, Xiong Y: *Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product, pRb. Cancer Res 54:6078, 1994*
- 45) Bates S, Bonetta L, MacAllan D, Parry D, Holder A, Dickson C, Peters G: *CDK6 (PLSTIRE) and CDK4 (PSK-J3) are distinct subset of the cyclin-dependent kinases that associate with cyclin D1. Oncogene 9:71, 1994*
- 46) Fang F, Newport JW: *Evidence that G1-S and G2-M transitions are controlled by different cdc2 proteins in high eukaryotes. Cell 66:731, 1991*
- 47) Pagano M, Pepperkok R, Verde F, Ansorge W, Draetta G: *Cyclin A is required at two points in human cell cycle. EMBO J 11:961, 1992*
- 48) Waga S, Hannon GJ, Beach D, Stillman B: *The p21 cyclin-dependent kinase inhibitor directly controls DNA replication via interaction with PCNA. Nature 369:574, 1994*
- 49) Lu X, Lane DP: *Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: Defects in chromosome instability syndromes? Cell 75:765, 1993*