

REVIEW ARTICLE

대장암의 분자 분류와 임상 적용

전소연^{1,2}, 김원규¹, 김호근¹

연세대학교 의과대학 병리학교실¹, 아주대학교 의학대학원²

Molecular Classification of Colorectal Cancers and Clinical Application

So Yeon Jeon^{1,2}, Won Kyu Kim¹, and Hoguen Kim¹

Department of Pathology and Brain Korea 21 PLUS Projects for Medical Science, Yonsei University College of Medicine¹, Ajou University Graduate School of Medicine², Seoul, Korea

The molecular genetics of colorectal cancers (CRCs) is among the best understood of common human cancers. It is difficult to predict the prognosis and/or to predict chemoresponding in CRC patients. At present, prognosis is based predominantly on the tumor stage and pathological examination of the disease. Molecular classification of CRCs, based on genomics and transcriptomics, proposed that CRCs can be classified into at least three-to-six subtypes, depending on the gene expression pattern, and groups of marker genes representing to each subtype have also been reported. Gene expression-based subtyping is now widely accepted as a relevant source of disease stratification. We reviewed the previous studies on CRC subtyping, international consortium dedicated to large-scale data sharing and analytics recently established four consensus molecular subtypes with distinguishing features. Predictive markers identified in these studies are under investigation and large-scale clinical evaluations of molecular markers are currently in progress. (*Korean J Gastroenterol* 2016;68:297-302)

Key Words: Colonic neoplasms; Molecular typing; Molecular medicine

서 론

암 분류는 정확한 진단 뿐만 아니라 개개의 암에 대한 생물학적 특성을 일부 예측할 수 있다는 점에서 매우 중요하다. 대장암은 다른 종류의 암에 비해 임상적으로나 형태학적으로 비교적 균일한 특성을 보이기는 하지만 생물학적 특성과 진행 과정이 매우 다양하므로 이를 예측할 수 있는 정확한 분류가 필수적이다. 전통적으로 대장암의 분류는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 제안하는 육안 및 조직소견을 중심으로 분류하는데, 육안적으로는 대장암은 돌출형, 궤양형 및 침윤형 등으로 분류되며, 조직학적으로는 대장암의 90% 이상이 대장 점막 상피세포 기원의 선암종이며, 드물게 신경 내분비 암종, 편평 세포 암종 등이 발생한다.¹ 선암종은

선 구조를 형성하는 정도에 따라 조직학적인 종양의 등급이 결정되는데 고분화형 선암종의 경우 95% 이상의 종양이 선을 형성하고, 중분화형 종양의 경우 50-95%가 선 구조를 보이며, 저분화형 종양의 경우 50% 이하의 종양이 선 구조를 형성하는 것으로 구분하고 있다. 대부분의 대장 선암종이 중분화형을 보이며, 고분화형이 약 10%, 저분화형이 약 20% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.² 이러한 선암종의 조직 등급 이외에 조직학적으로 다양한 형태에 따라 WHO 분류에서는 대장의 선암종을 6개(cribriform comedo-type adenocarcinoma, medullary carcinoma, micropapillary carcinoma, mucinous adenocarcinoma, serrated adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma)의 조직 아형으로 분류하였는데, 아직은 이들 아형에 따른 생물학적 특성의 차이는 명확하지 않다.²

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김호근, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 병리학교실

Correspondence to: Hoguen Kim, Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1761, Fax: +82-2-363-5263, E-mail: hkyonsej@yuhs.ac

Financial support: This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI14C1324). Conflict of interest: None.

암은 유전적 변화에 의해 발생한 것으로 유전 변화의 차이에 따른 암 분류는 논리적일 것으로 예측되어 이를 이용한 다양한 분류가 시도되고 있다. 대장암 발생과정은 분자적으로 다른 암보다 뚜렷이 구별되는 유전적, 후성 유전학적 배경을 갖는 특징을 보인다.³ 대장암의 90-95%는 산발적으로 발생하며, 그 중 대부분이 Vogelstein의 다단계 유전변화에 따른 종양 형성 모델에 따르는 것으로 여겨진다. 이 모델에 따르면, 대장암의 90-95%를 차지하는 특발성 대장암은 정상 점막에 *APC*, *KRAS*, *P53*의 순차적인 유전자 결함이 축적되어 선종, 선암종으로 진행하게 된다.⁴ 나머지 5-10%의 대장암은 유전성 대장암으로서 여기에는 familial adenomatous polyposis (FAP)와 hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)가 포함된다.⁵ 이와 같이 다양한 대장암들은 진행 과정에서 돌연변이 유전자의 종류와 빈도가 상이할 뿐 아니라 그로 인한 유전자 발현의 차이를 보이기 때문에, 이를 이용한 분자 분류가 대장암의 생물학적 특성을 예측하는 데 더 효과적일 것이라고 기대된다. 본 소고에서는 최근에 시도되는 대장암의 유전자 발현에 근거한 분자 분류를 소개하고 이들의 병리학적 및 임상적 의의를 살펴 보고자 한다.

본 론

1. 대장암의 유전 변화

대장암은 다단계 유전변화를 거쳐 발생하는 것으로 알려져 있으며 크게 두 가지의 다른 유전적 경로로 발생한다고 밝혀져 있다. 첫 번째 유형은 염색체 불안정형(chromosomal instability, CIN)으로서 FAP 환자의 대장암을 포함한 전체 대장암의 약 85%를 차지한다. CIN 유형의 대장암은 염색체의 변이가 심하고 *APC* 유전자의 변이로 시작하는 *KRAS* 및 *p53* 유전자의 순차적 돌연변이가 특징이다.^{6,7} 두 번째 유형은 현미부수체 불안정형(high microsatellite instability, MSI-H)으로서 전체 대장암의 약 2-5%를 차지하는 HNPCC 환자 유래 대장암의 대부분과 특발성 대장암의 13-17%가 해당하는데 이들은 부적합 결합 DNA 교정(mismatch repair, MMR)에 관여하는 유전자들의(특히 *MLH1*, *MLH2*) 기능 소실로 현미부수체의(microsatellite) 길이 변이가 일어나는 것을 특징으로 한다.^{2,8} MSI-H 대장암의 경우 HNPCC에서 유래한 대장암은 MMR 유전자의 생식세포 변이가 원인이고, 특발성 MSI-H 대장암의 경우는 대부분 *MLH1* 유전자의 프로모터 부분에 hypermethylation에 의한 MMR 유전자의 불활성화가 원인으로 알려져 있다. MSI-H 유형의 대장암은 CIN 유형의 대장암과는 달리 *APC*, *KRAS* 및 *p53* 유전자의 돌연변이는 드물게 관찰되고 단백질 지령부위 내에 현미부수체가 포함된 *TGFβ1R*, *ACVR2*, *BAX* 등의 다양한 유전자들에서 빈번

한 체이동 돌연변이가 발생하여 이들 유전자들에 대한 기능소실 또는 항진에 의해 세포신호전달계에 교란이 일어나 궁극적으로는 암이 발생하는 것으로 밝혀져 있다.^{8,9} 또한 MSI-H 유형의 대장암은 CIN 유형의 대장암보다 암세포 주변에 면역세포의 침윤이 많이 관찰되고 상대적으로 좋은 예후를 보이는데, 이는 MSI-H 유형의 대장암에 생기는 빈번한 체이동 돌연변이를 갖는 유전자들(*TTK*, *TCF7L2*, *MARCKS* 등)로부터 만들어지는 절단형 단백질이 ubiquitin-proteasome 시스템에 의하여 분해되어 종양항원으로 작용할 수 있기 때문이라는 사실이 본 연구진을 포함한 여러 연구자들에 의해 보고되었다.¹⁰⁻¹²

대장암이 전술한 두 가지 유전적 경로에 의하여 발생하고 이들은 상이한 생물학적 특성을 보인다는 것이 알려졌음에도 불구하고 이를 이용한 분류는 두 종류가 전부이고 CIN에 많은 대장암이 속해있어 실용적인 분류로 사용하기 어렵다. 최근 보고된 The Cancer Genome Atlas에 의한 대장암 유전체 분석 결과도 대장암을 hypermutated와 non-hypermutated로 나누었으나, 대부분의 대장암이 non-hypermutated에 속하며 hypermutated 대장암은 주로 MSI-H 유형에 속한다는 사실만을 구분지었다. 또한 non-hypermutated에 속하는 대장암 역시 이미 알려져 있던 *APC*, *KRAS*, *P53* 등에서만 돌연변이가 발견된다는 사실을 보여 The Cancer Genome Atlas에 의한 대장암 분류도 크게 두 분류이기에 다양한 대장암에 대한 예후 및 치료반응 판정에 사용하기에 제한적이라고 판단된다.¹³

2. 유전자 발현 차이에 근거한 대장암의 분자 분류

1) 유전자 발현 분석을 이용한 대장암의 분자적 분류

대장암 환자의 예후를 결정하는 것은 치료 후 환자의 삶에서 중요한 부분으로, 현재까지 환자의 예후는 주로 수술 후에 결정되는 조직 병리학적 병기와 폐색이나 천공과 같은 임상적인 요소에 근거하였다. 그러나, 이러한 임상병리학적 병기 설정이 다른 예후를 갖는 환자들의 폭넓은 그룹별 분류에 기초하고 있음에도 불구하고, 각 환자의 예후에 대한 정확한 정보 제공에는 한계를 보이고 있다.^{14,15} 이러한 문제점을 개선하기 위한 노력과 유전자 발현 분석기술의 융합을 통해, 점차 유전자 발현의 패턴 분석을 기반으로 한 대장암 치료 반응이나 예후 예측에 관한 연구가 활발하게 이뤄지고 있다.

최근에 발표된 연구들은 대장암의 유전자 발현 분석을 통해 유사해 보이는 대장암 사이에서도 여러 가지 분자 아형(molecular subtype)이 존재함을 보여준다(Table 1). Budinska 등¹⁶은 425개의 신선동결 대장암 샘플 분석 정보와 포르말린 고정 파라핀 포함 688개의 대장암 샘플을 이용한 총 1,113개의 2기와 3기로 구성된 대장암 조직을 분석하여 이를 crypt-like, lower crypt-like, CpG island methylator phenotype (CIMP)-H-like, mesenchymal, mixed의 5가지 아형으로 대

Table 1. Prediction of Prognosis according to the Previously Reported Molecular Classification of Colorectal Cancers

Research article	Number of samples	Tissue type	Subtype	Prognostic		
Budinska et al. ¹⁶	Stage	I -	425 fresh frozen	688 FFPE	Surface crypt	
		II 320			Lower crypt	Better RFS, SAR and OS
		III 793			CIMP	Better RFS, worse SAR and OS
		IV -			Mesenchymal	Worse RFS and OS
Marisa et al. ¹⁷	Stage	I 27	All fresh frozen		Mixed	
		II 198			CIN Immune down	
		III 164			dMMR	
		IV 54			KRAS mutated	
Roepman et al. ¹⁸	Stage	I 24	All fresh frozen		Cancer stem cell	Worse RFS (enriched Oncotype Dx high risk)
		II 100			CIN WNT up	
		III 56			CIN normal	Worse RFS
		IV 8			A type	Better DMFS
De Sousa E Melo et al. ¹⁹	Stage	I -	All fresh frozen		B type	Worse DMFS
		II 90			C type	Worse DMFS and OS
		III -			CCS1	
		IV -			CCS2	
Sadanandam et al. ²⁰	Stage	I 48	All fresh frozen		CCS3	Worse DFS (enriched oncotype Dx high risk)
		II 236			Inflammatory	Intermediate DFS
		III 119			Enterocyte	Intermediate DFS
		IV 23			Transit-amplifying	Better DFS
		NA 19			Goblet-like	Better DFS
Schlicker et al. ²¹	Stage	I -	All fresh frozen		Stem-like	Worse DFS
		II 26			1.1	Worse DFS
		III 7			1.2	
		IV 1			1.3	
		NA 28			2.1	Better DFS
					2.2	

CIMP, CpG island methylator phenotype; RFS, relapse-free survival; SAR, survival after relapse; OS, overall survival; CIN, chromosomal instability; dMMR, DNA mismatch repair; WNT, wingless-type MMTV integration site; Oncotype Dx, a commercial diagnostic test; CCS, colon cancer subtype.

장암을 나누었으며, 각 아형 사이에서 유의미한 예후의 차이가 보인다는 사실을 밝혔다. Lower crypt-like 아형이 좋은 예후를 보인 반면, mesenchymal 아형은 나쁜 예후를 보인다고 보고하였다. Marisa 등¹⁷은 수술 받은 1기에서 4기 대장암 환자 총 443명으로부터 얻은 신선동결 조직을 분석하여 이를 deficient mismatch repair, KRAS mutant, cancer stem cell과 3개의 CIN 아형으로 나누어 총 6가지 아형으로 분류하였고, cancer stem cell subtype과 CIN 유형 중 정상 아형이 나쁜 예후와 관련 있는 것을 보고하였다. Roepman 등¹⁸은 1기에서 4기의 188개 신선동결 대장암 조직을 분석하여 이를 크게 epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), MMR 유전자의 결핍, 세포 증식을 기준으로 3가지의 대장암 아형 (A, B, C)으로 나누었다. MSI-H 유형에서 BRAF mutation 특징을 가지며, 오른쪽 대장에 주로 발생하는 A subtype이 좋은 예후를 보였으며, 중간엽 세포(mesenchymal cell) 유래 C subtype이 가장 좋지 않은 예후를 보인다는 사실을 보고하였다. De Sousa E Melo 등¹⁹은 다양한 그룹에서 이전에 보고

하였던 코호트들로 구성된 1,074개의 대장암 조직 분석 결과와 2기 신선동결 대장암 조직 90개를 포함하여 총 1,164개의 대장암 조직의 재분석을 통해 CIN과 MSI, CIMP를 기준으로 3가지 아형으로 분류했으며, 그 중 균일하지 않고 BRAF와 KRAS 돌연변이를 빈번하게 갖는 colon cancer subtype 3가 분화가 잘 되지 않는 특징을 가지며, 예후가 좋지 않음을 보고하였다. Sadanandam 등²⁰은 1기에서 4기의 445개의 신선동결 대장암 조직을 분석하여 이를 5개의 분자 아형으로 분류하였고, 그 중 stem-like subtype이 나쁜 예후를 갖는 것을 보고하였다. Schlicker 등²¹은 2기에서 4기에 해당하는 62개의 신선동결 대장암 조직을 분석하여 이를 EMT 관련 유전자의 발현 특징을 토대로 subtype 1과 subtype 2로 분류하였고, 각각을 유전자 발현 패턴의 유사성에 따라 subtype 1.1-1.3과 subtype 2.1, 2.2의 5가지의 아형으로 세분화하였으며, 이들 중 mitogen-activated protein kinase, transforming growth factor (TGF)-β, calcium 신호전달 체계의 활성화를 특징으로 하는 subtype 1.1의 예후가 좋지 않음을 확인하였고, 면역

시스템 관련 신호전달체계의 활성화를 특징으로 하는 subtype 2.1은 무병생존 기간에서 더 좋은 예후를 보이는 것을 보고하였다.

위에서 기술한 여러 연구들의 대장암 유전자 분석을 통한 분자 분류 노력에도 불구하고 여전히 이러한 유전자 발현 패턴 분류의 임상적 유용성에는 한계가 있다. 첫째, 위의 연구들이 균일하지 않은 코호트 연구에 기반을 두었고 다양한 임상 시료 유형(신선동결 시료에서 추출한 RNA 또는 포르말린 고정 파라핀 포함 시료에서 추출한 RNA)을 사용하여 실험적으로 통일성을 갖지 못한다는 점이다. 둘째, 실험 과정의 방법적 차이와 다양한 데이터 처리 알고리즘에 의해서 중요한 유전자 군이 제외되거나 연구들 사이에 모순된 결과를 도출하였을 가능성이 있다. 이러한 문제점들을 해소하고자, 2015년에 Louis Vermeulen와 Sabine Tejpar 그룹은 공동연구를 통해 위에서 기술한 대장암의 분자적 분류와 예후에 대한 여섯 가지 연구에서 사용한 방대한 양의 데이터를 통합 및 새롭게 분류하여 “The consensus molecular subtypes of colorectal cancer”이라는 제목으로 네 가지의 대장암 아형인 consensus molecular subtypes (CMSs)를 보고하였다.²²

2) 대장암 분자 분류에 대한 통합 연구

Louis Vermeulen와 Sabine Tejpar 공동연구 그룹은 산발적으로 보고되었던 대장암의 분자 분류에 관한 기존의 데이터를 통합하는 연구를 수행하여 수집한 전체 대장암 샘플의 약 87%가 새로운 분류 체계인 네 종류의 CMS 중 하나에 해당한다는 사실을 보고하였다(Table 2). CMS1 (MSI immune, 14%)은 유전자 과변이, MSI를 특징으로 하는 아형으로 MSI 대장암에서 알려진 T_H1세포와 세포독성 T세포로 인한 강한 면역반응이 관찰된다. 또한 MSI 대장암의 특징인 DNA 손상 복구 단백질의 과발현을 보이고, The Cancer Genome Atlas

의 methylation 프로파일 결과에서도 DNA 손상 복구 유전자의 광범위한 hypermethylation을 보여주었으며, 특징적으로 *BRAF* 유전자의 빈번한 변이를 보였다. 이와는 대조적으로 CMS2, CMS3, CMS4 아형에서는 CIN이 공통적인 특징으로 나타났다. 특히 CMS2의(canonical, 37%) 경우는 다른 아형과 비교해서 종양형성 유전자의 복제수 증가와 종양형성억제 유전자의 복제수 감소가 확인되었으며, 상피세포 분화와 대장암의 종양형성인자로 잘 알려진 WNT와 MYC 신호의 두드러진 활성화도 확인되었다. CMS3의(metabolic, 13%) 경우 다른 CIN 종양의 특징과 다른 유전학적, 후성유전학적인 특징을 보였으며, 유전자 복제수 변이의 빈도는 낮고 유전자 과변이는 상대적으로 높은 빈도로 분석되었다. 또한 CMS3는 *KRAS* 변이로 인한 상피세포의 대사 조절 이상을 보였으며, 이는 최근에 위암에서 밝혀진, 유전학적으로 안정된 대사형 아형과 비슷한 모습을 보였다. CMS4는(mesenchymal, 23%) EMT 관련 유전자, TGF- β 신호 전달, 혈관 신생합성, 보체매개성 염증 시스템의 활성화, 기질 침윤과 관련된 유전자 발현의 현저한 변화를 보였다. CMS 아형에 따라 임상적 특징과 예후도 명확한 차이를 보였다. CMS1은 여성이 더 흔하게 진단받았으며, 오른쪽 대장암이 주로 나타났다. 반면, CMS2의 경우에는 왼쪽 대장에서 발생한 대장암이 많았으며, CMS4는 진행된 병기가(3기 및 4기) 특징적으로 많았다. 예후는 CMS4가 가장 좋지 않았는데, 전반적인 생존기간과 무병생존기간 모두 유의하게 짧았다. 이와는 반대로, CMS2는 재발 후 생존율이 가장 좋았으며, 장기 생존자의 비율이 가장 높았다. MSI와 *BRAF* 변이가 있는 대장암인 CMS1에 속하는 환자들은 위에서 언급한 여섯 가지 연구에서 밝혀진 사실대로 재발 후 생존율이 떨어졌다.²²

Table 2. Genetic and Clinical Features of Consensus Molecular Subtypes (CMSs) in Colorectal Cancers

Subtype	Dominant feature	Prevalence	Genome instability	Mutation	Pathway and microenvironment	Prognostic
CMS1	MSI immune	14%	MSI high CIMP high Hypermutation	<i>BRAF</i>	Immune activation	Worse SAR
CMS2	Canonical	37%	SCNA high	<i>KRAS</i>	WNT and MYC activation	
CMS3	Metabolic	13%	Mixed MSI CIMP low SCNA low		Metabolic dysregulation	
CMS4	Mesenchymal	23%	SCNA high		Stromal invasion TGF- β activation angiogenesis	Worse RFS and OS

MSI, microsatellite instable; CIMP, CpG island methylator phenotype; SAR, survival after relapse; SCNA, somatic copy number alteration; WNT, wingless-type MMTV integration site; MYC, v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene; TGF- β , transforming growth factor β ; RFS, relapse-free survival; OS, overall survival.
Generated from the previous study.²²

3) 대장암 통합 분자 분류의 효용성

앞서 기술한 분자 아형들이 대장암의 임상적 특징과 자연적 예후의 예측 가능성을 보여주고 있음에도 불구하고 대장암 3기 환자에서 FOLFOX 치료의 반응성과 예후를 평가하는 데에는 한계가 있다. 본 연구진 등은 대장암 3기 환자에서 표준 항암요법으로 사용하는 FOLFOX 치료에 대한 자연경과와 치료 효과를 미리 예측할 수 있는 특정 환자군을 분자 분류를 통하여 찾을 수 있을 것이라는 가정 하에 3기 대장암 환자들로 구성된 코호트의 유전자 발현 분석을 수행하고 있다. 현재 진행 중인 연구 결과를 중간 분석하여 이전 보고에서 알려진 CMS 분류에 따라 분석한 결과, 전체의 약 80% 정도의 코호트가 앞서 기술한 CMS의 4가지 군 중 하나로 분류되었고, 나머지 20% 코호트는 CMS 분류에 속하지 않는다는 사실을 확인하여, CMS 분류가 일부 제한적이기는 하나 높은 비율로 독립적인 코호트의 분자 분류가 가능하다는 결과를 얻을 수 있었다. 특히 이번 연구가 FOLFOX 치료를 받은 대장암 3기 환자들만을 대상으로 했음에도 불구하고 CMS의 아형으로 잘 분류되었을 뿐만 아니라 두 개의 아형(CMS1, CMS4) 나머지 두 개의 아형에 비해 좋은 예후를 가질 것으로 예측하였고, 실제 생존기간을 분석한 결과 전반적인 생존기간이 좋을 것으로 예측된 아형에서 유의하게 좋은 예후를 보였으며, CMS2와 CMS3 아형에 속하는 환자군의 경우는 전반적인 생존기간이 유의하게 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 결론적으로 CMS 분류는 FOLFOX 보조 화학요법 치료를 받은 대장암 3기 환자의 코호트에 적용하였을 때 치료 반응에 따른 예후 예측이 가능한 유용한 통합 분자 분류로 판단된다.

결론 및 향후 전망

전술한 바와 같이 유전자 표현을 이용한 대장암의 분류는 암의 생물학적 특성을 예측하고 궁극적으로 예후 판정 및 치료 방침 설정에 대한 전반적인 과정을 개선시킬 수 있을 것으로 기대된다.^{23,24} 현재 이러한 임상적 시도는 유방암에서 먼저 수행되고 있으며, 70개의 유전자 발현 분석을 통해서 유방암 환자의 전신적인 화학요법 반응과 예후를 예측할 수 있는 것으로 보고되고 있어, 향후 어떤 화학요법을 유방암 환자에게 투여할지에 대한 기준을 유전자 발현 패턴 분석으로 대체할 수 있을 것으로 예상된다.²⁵ 췌장암 또한 유전자 발현 분석을 통한 치료제 선정 방식이 시도되고 있다. 다른 암에서 효과가 있던 항암제들을 췌장암에 적용하기 위한 많은 3상 연구들은 의미 있는 성과를 나타내지 못했지만 일부 환자는 치료에 반응하였는데, 이러한 차이가 이미 고형종양에서 밝혀진 대로 종양간 분자적 차이에 의해 나타났을 것으로 보고 췌장암의 유전자 발현을 분석하였다. 그 결과 세 종류(classical, quasi-

mesenchymal [QM], exocrine-like)의 분자 아형으로 구분할 수 있었는데 아형별로 생존율에 차이가 있을 뿐 아니라,²⁶ 인간 유래 췌장암 세포주에 현재 항암제로 이용되는 gemcitabine과 erlotinib을 투여한 결과 gemcitabine은 QM 췌장암 아형에, erlotinib은 classical 췌장암 아형에 효과적인 반응을 유도하는 것을 확인하였다.²⁷ 이상의 유방암 및 췌장암의 경우에서 유전자 발현을 통한 아형의 분류 및 이를 통한 임상적 적용은 추가적으로 다른 암들의 아형 분류의 가치를 제시하는 중요한 결과라고 볼 수 있다.

유전자 분석 방법의 발전은 다양하고 복잡한 악성 종양에 대한 광범위한 정보를 끊임 없이 제공하고 있다. 하지만 아직까지 악성 종양의 분자 분류는 통합적인 체계를 구축하지 못하고 있다.²⁸ 최근에 발표되고 있는 대장암의 분자 분류들은 향후 대장암의 전반적인 치료 방향 설정과 예후 예측에 기여할 것으로 생각되며, 향후 대장암뿐만 아니라 다른 여러 암에서도 분자 분류 체계가 확립된다면 암환자별 맞춤 의료에 한 발 더 가까워지는 계기가 될 것이다.

REFERENCES

1. Aust DE. WHO classification 2010 for the lower gastrointestinal tract: what is new? *Pathologie* 2011;32 Suppl 2:326-331.
2. Fleming M, Ravula S, Tishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:153-173.
3. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2008;10:13-27.
4. Rajagopalan, Nowak MA, Vogelstein B, Lengauer C. The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:695-701.
5. Richman S, Adlard J. Left and right sided large bowel cancer. *BMJ* 2002;324:931-932.
6. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
7. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2059-2072.
8. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2073-2087.e3.
9. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011;6:479-507.
10. Kim WK, Park M, Park M, et al. Identification and selective degradation of neopeptide-containing truncated mutant proteins in the tumors with high microsatellite instability. *Clin Cancer Res* 2013;19:3369-3382.
11. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994; 145:148-156.
12. Kloor M, Michel S, von Knebel Doeberitz M. Immune evasion of microsatellite unstable colorectal cancers. *Int J Cancer* 2010;

- 127:1001-1010.
13. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487:330-337.
 14. Walther A, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2009;9:489-499.
 15. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008;134:1296-1310.
 16. Budinska E, Popovici V, Tejpar S, et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol* 2013;231:63-76.
 17. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 2013;10: e1001453.
 18. Roepman P, Schlicker A, Tabernero J, et al. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Cancer* 2014;134:552-562.
 19. De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013;19:614-618.
 20. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013;19:619-625.
 21. Schlicker A, Beran G, Chresta CM, et al. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genomics* 2012;5:66.
 22. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-1356.
 23. Warner GC, Reis PP, Makitie AA, et al. Current applications of microarrays in head and neck cancer research. *Laryngoscope* 2004;114:241-248.
 24. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:17-24.
 25. Colombo PE, Milanezi F, Weigelt B, Reis-Filho JS. Microarrays in the 2010s: the contribution of microarray-based gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction. *Breast Cancer Res* 2011;13:212.
 26. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med* 2011;17:500-503.
 27. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25: 1960-1966.
 28. Dietel M, Jöhrens K, Laffert MV, et al. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther* 2015;22:417-430.