

유방암에서 맞춤치료의 현황

김민균¹, 한원식^{1,2}

서울대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²암연구소

Personalized treatment in breast cancer

Min Kyoon Kim¹, Wonshik Han^{1,2}

¹Department of Surgery, ²Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Cancer therapy is moving definitely towards personalized therapy that maximize the benefits for the right selected patients with cost savings. The paradigm of personalized therapy in breast cancer is applying specific drugs to the specific molecular targets by better understanding of molecular biology of breast cancer that has been switched from previous giving the same treatment to presumed homogeneous patients based on histology. In the last several years, many next generation sequencing (NGS)-based studies have been carried out to provide a comprehensive molecular characterization of cancers, to identify novel genetic alterations contributing to oncogenesis, cancer progression and metastasis. These efforts have yielded significant achievements for breast cancers also. In this paper, we review the recent advances in NGS-based cancer genomic research as well as current challenges for its clinical application, and discuss the future directions in the research for the advanced achievement and cooperative works.

Keywords: Breast neoplasms, Personalized treatment, Next generation sequencing

서론

암 분야에서 환자 개인별 맞춤의학인 ‘personalized medicine’의 중요성이 커지고 있다. 맞춤치료란 적절한 치료가, 적절한 환자에게, 적절한 시기에 시행되었을 때, 삶의 질을 고려한 생존의 연장과 비용의 절감을 가져오는 치료법이다. 종양의 조직학적 소견만을 바탕으로 모든 환자에 동일한 치료를 시행하는 획일화된 치료법이 가져오는 비효율성과 환자의 고통을 감소시키려는 취지이며 ‘smart’한 치료인 셈이다. 지난 20여년에 걸친 암 기초 연구결과들은 암의 진행에 결정적인 분자생물학적 경로들의 발견과 이해를 가져왔고, 이는 같은 형태의 종양도 서로 다른 종양유전자의 변이로부터 시작되고 같은 치료법에 대해 서로 다르게 반응할 수 있다는 사실을 알려 주었다. 본고에서는 유방암에서 맞춤치료 개념의 도입과 함께 현재

임상에 적용되고 있거나, 임상시험단계에서 시도되고 있는 개인별 맞춤치료에 대하여 알아보하고자 한다.

유방암에서의 개인별 맞춤치료

2007년 Dinh 등[1]은 유방암환자의 ‘수술 후 보조치료’ 선택의 기준이, ‘재발의 위험도’에서 ‘종양의 치료표적과 치료에 대한 반응성’으로 이동했다고 하였다. 지금까지 조기 유방암 환자의 보조 전신 치료의 선택은 환자 또는 종양과 관련된 예후인자에 의한 보조요법의 이득과 재발 위험도 평가에 초점이 맞추어져 있었다[2]. 즉, 유방암의 보조치료 결정에 있어 1990년-2005년까지는 종양의 크기나 림프절의 전이여부와 같은 해부학적인 암 병기가 항암치료와 용법을 결정하는 중요 요소였고, 이는 재발의 위험도와 밀접한 연관을 가지는 것이었다. 하지만, 2005년 이후 호르몬 수용체의 발현과 같은 치료 반응 인자가 보조치료의 결정에 보다 중요한 역할을 하게 되었다. 향후의 치료는 더욱 정제된 선택치료의 개념으로서, 분자 프로파일, 즉 종양의 분자아형, Oncotype Dx 등의 위험도 평가결과, 약물 반응성 예측 결과 등에 의해 치료를 결정하게 될 것으로 예상된다.

유방암 세포에서 가장 먼저 발견된 치료의 표적은 에스트로겐 수용체이다. Tamoxifen은 에스트로겐 수용체의 선택적 조절제로서 에스트라디올이 수용체에 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하여 세포의 분열과 증식을 조절하는 연속적인 경로를 방해하게 된다[3].

Received: May 6, 2013 Revised: May 31, 2013 Accepted: Jun 14, 2013

Correspondence to: Wonshik Han

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-1958, Fax: +82-2-766-3975

E-mail: hanw@snu.ac.kr

Copyright © Korean Society of Clinical Oncology

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.

1970년대에는 유방암 환자들에게 비선택적으로 tamoxifen 이 사용되었고 이는 약 30%의 예후의 향상을 가져왔다[4]. 그러나 에스트로겐 수용체 발현 여부에 따라 선택된 환자들에게 사용하였을 때 tamoxifen의 이득이 80%까지 상승되었고, 1990년대 초반부터 에스트로겐 수용체에 대한 면역조직화학 염색을 필수검사로 시행하면서, 맞춤 치료의 시초가 되었다[5,6].

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 수용체는 185 kd의 transmembrane glycoprotein 으로서 세포의 성장과 분화, 생존에 중요한 역할을 한다. HER2의 증폭과 과발현은 유방암 환자의 25%-30%에서 관찰되며 종양의 공격적인 발현형 및 유방암 환자의 나쁜 예후와 관련되어있다[7]. 1980년대에 HER2 수용체의 세포 외 domain에 결합하는 인간화 단일클론항체인 trastuzumab이 개발된 후 2005년에 5개의 보조치료 임상시험들의 결과가 발표되면서 유방암 치료의 획기적인 발전을 이루었다. HERA, NASBP-B31, NCCTG/N9831, BCIRG 006, 그리고 FinHER trial이 그것이며, 일제히 39%-50%에 이르는 재발률의 감소와 30%의 사망률 감소를 보여주었다[8-12]. 초기 유방암에서 이와 같은 성과는 호르몬 수용체 양성 환자에서 tamoxifen이 도입된 이후 가장 큰 것으로서, 이런 성공적인 결과는 HER2 과발현/증폭된 암 환자들을 선별하여 치료한 결과이다. 이후 HER2를 표적으로 하는 lapatinib, pertuzumab, T-DM1 등이 역시 뚜렷한 항암효과를 보이며 HER2 양성의 암 환자의 치료 옵션을 다양화하고, 생존율의 극적인 향상을 가져왔다. 향후 trastuzumab에 대한 저항성과 연관되는 인자인 PTEN 소실, PIK3CA 돌연변이 등 PI3K 경로의 활성화와 연관된 바이오마커들의 발전이 중요한 역할을 하게 될 것이며, 전향적 대규모 연구들을 통하여 그 유효성이 검증될 것이다[13].

암 연구 및 임상적용에 있어서 차세대 시퀀싱

과거 약 20년에 걸쳐 유전자 염기서열 분석은 단일 유전자 질환의 확인이나 특정 체세포 돌연변이의 발견을 가능하게 함으로써, 임상적으로 분자유전학적 진단의 발전을 가져왔다[14,15]. 그러나 연구자들은 더 빠르고 더 경제적인 sequencing을 지속적으로 추구하였고 소위 차세대 시퀀싱(next generation sequencing, NGS) 기술이 등장하게 되었다. NGS는 비교적 낮은 가격으로 빠른 시간 내에 거대한 양의 데이터를 생산하여, 유전체 연구에 괄목할 만한 성장을 가져오게 되었다[16].

암은 유전자 변이의 축적에 의해 발생하고 이것은 생식세포를 통해 유전되거나 세포 주기동안 체세포 내에 획득되게 된다. 이러한 종양유전자, 종양억제유전자, DNA 복구 유전자들의 변화는 세포가 성장과 조절 메커니즘에서 벗어나 암을 발생시키도록 한다[17]. NGS의 암 유전체 분석에 대한 적용은 whole-genome 분석뿐 아니라 좀 더 경제적인 whole-exome, whole transcriptome (RNA-Seq) 분석 등을 통해, 암에서 일어난 체세포 돌연변이, 유전자 발현 정도, alternative splicing, RNA editing, fusion transcripts 등에 관한 정보를 제공해주었다. 단일염기변이(single nucleotide variation, SNV) 외에도, indel이나 큰 구조적 재배열도 확인할 수 있다. 또한 Bisulfite-Seq 이

나 ChIP-Seq을 복합적으로 사용한 분석을 사용하여 epigenetic alteration, DNA methylation change와 histone modification 등 암유전체 변화 전반에 대해 폭넓은 접근이 가능하게 되었다.

지난 몇 년간 NGS를 기반으로 한 여러 연구의 결과, 암의 발생과 진행, 전이에 기여하는 새로운 유전변이들이 밝혀졌고, 암의 복잡성, 다양성과 진화에 관련하는 분자적 특성에 관해 많은 사실이 밝혀지게 되었다. 특히 유방암에서 새로운 종양관련 유전자들의 발견이 두드러졌는데, 최근 발표된 대규모의 유방암 dataset으로는 510명의 exome sequencing을 시행한 The Cancer Genome Atlas (TCGA) [18]의 연구가 대표적이다. 이 연구들을 통해 유방암에서 TP53, GATA3과 PIK3CA와 같은 반복적인 체세포 변이를 확인했을 뿐 아니라 새로운 종양 관련 돌연변이들과 DNA 증폭을 발견하게 되었다. 이러한 새로운 변이들은 10% 미만의 낮은 빈도로 발생하게 되지만, 특정 유전자들은 유방암의 일부 subtype에서 높은 빈도로 관찰되거나 특정 종양 관련 pathway에 속하는 유전자로 밝혀지기도 했다[18,19]. 임상적으로는, 전체 exome 이나 genome sequencing을 통해 각 환자별 특이한 암 유전자 변화, 특히 치료 표적의 유무를 파악하게 되어, 개인별 맞춤치료로의 길이 열렸다고 할 수 있다[20].

NGS가 제공하는 엄청난 양의 정보에도 불구하고, 이런 방대한 정보를 암 치료 목적으로 쉽게 이해할 수 있고 접근 가능한 정보로 전환하는 데에는 넘어야 할 산이 많다. 샘플의 순수도나 기술적인 부분 외에도 종양의 복잡성과 이질성은 염기서열 분석 데이터의 분석과 이해에 걸림돌이 되기도 한다. 종양 형성에 있어 어떤 한 돌연변이의 역할이 'driver'인지를 밝히는 것이 쉽지 않고, 또한 중립적 위치의 'passenger' 돌연변이라고 판단되었더라도, 이것이 적절한 맥락에 놓이게 되었을 때 남아있는 종양의 driver로도 작용할 수 있다는 것도 분석을 어렵게 하는 요인 중의 하나다. 또 유전 변이의 기능적인 분석, 질병의 원인인지에 대한 분석법도 아직 초기 단계라고 할 수 있다[21]. 다양한 omics data들을 통합적으로 분석하기 위한 네트워크나 경로 분석도 지속적으로 개발되어야 할 것이다.

현재의 상황과 미래의 방향

2000년 Perou 등[23]에 의해 유방암에서의 molecular portrait이 발표된 이후, molecular subtyping의 중요성은 점차 강조되고 있으며, 현재 이러한 luminal A, B, basal-like 형태의 분자생물학적 아형은 보조 전신 치료의 계획에 매우 중요하다. 즉 종양의 크기나 림프절 전이 여부 보다는 호르몬 수용체 발현 여부, HER2, Ki-67 등의 중요성이 커졌고, 여기에 소위 multi-gene assay인 Oncotype DX나 MammaPrint 등의 사용을 통해 좀더 정확한 지표로 수술 후 보조 전신치료를 결정할 수 있게 되었다. 2006년 발표된 Oncotype DX는 호르몬 수용체 양성, 림프절 전이 음성인 환자에서 tamoxifen 치료에 항암화학 치료의 부가적 이득이 있을 환자군을 가려내는데 매우 유용하게 사용되고 있는 맞춤치료의 대표적인 예라고 할 수 있다[22]. Oncotype DX는 2007년 American Society of Clinical Oncology (ASCO)에서 제시한 유방암의 유용한 종양표지자이며, 2008년 이후 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에서도 Category 2B

의 근거로 21 gene RT-PCR assay (Oncotype DX)의 결과를 유방암 환자의 보조치료 결정에 반영하도록 권고하고 있다.

본 저자를 포함한 서울대학교병원의 연구진은 최근 “맞춤형 암 치료를 위한 암약물 유전체 기술개발”이라는 제목으로 NGS 기법을 이용하여 유방암, 폐암, 갑상선암, 위암 등 4개 암의 유전체를 분석하는 과제를 시작하였다. 이 과제에서는 암환자의 암조직을 채취하여 알려진 모든 암관련 유전변이 보유 여부를 동시에 검사하여, 다양한 유전변이와 치료제 간의 종합적인 분석을 통해 임상 의사의 신속하고 효과적인 환자 맞춤형 치료법 결정을 돕는 것이 목표이다. 포르말린 고정된 paraffin 매립 종양 조직(formalin fixed paraffin embedded)에서 DNA를 안정적으로 추출하고, 미리 선정된 612개 유전자의 exome을 염기서열 분석하여 개인별 암 특이적인 돌연변이 정보(base substitution, indel, copy number aberration 등)를 얻게 된다. 이러한 암 유전정보는 생물정보학적인 기법을 통하여, 실제 임상 의사가 쉽게 접근할 수 있는 형태로 가공되어 보고되게 될 것이다. 현재 Dana Farber Cancer Institute (Boston, MA, USA)에서 시행하고 있는 Oncomap이 41개 유전자에서 460개의 돌연변이를 검사하며, 관련 기업 중에 가장 선두주자라고 할 수 있는 Foundation Medicine (Cambridge, MA, USA)사의 FOUNDATIONONE assay가 236개 유전자를 검사하는 것에 비교하면, 현재 계획하는 검사는 더 많은 규모의 정보를 얻을 수 있을 것으로 예상하고 있으며, 적은 비용, 신속한 결과, 안정된 검사 방법의 구축이 성패를 결정한다고 하겠다. 유방암 분야에서는 치료 표적의 발굴이 시급한 삼중음성유방암을 우선적인 대상으로 하며, 이 결과를 통해 TCGA에서 보고된 basal type의 체세포변이의 확인과, 발견된 유전변이의 종양유전자로서의 가능성을 규명하게 될 것이다. 또한 연구진이 보유하고 있는 RNA-sequencing 정보와의 통합적인 분석을 통하여 변이된 유전자의 표현형, 대체 절단, 결합 유전자, 복제 수 변화의 규명이 가능할 것으로 보인다. 이 외에도 일차 종양과 재발/전이된 조직간의 대응 sequencing을 통해 종양의 진행과 치료회피를 주도하는 유전변이를 발견할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

결론

유방암은 복잡하고 다양한 질환 특이성을 보여주고 있으며 지난 치료의 발전 과정은 환자별 암특이별 다양한 표적을 발굴하여 적절한 치료를 시행하고자 하는 노력이 계속되어왔음을 보여준다. Estrogen receptor- α 와 HER2의 발견과 이를 target으로 한 치료법의 개발에서 얻은 교훈처럼, anti-tumor effect를 보여주는 많은 치료 후보제들의 향후 개발에 있어서, 적절한 환자군의 선별과 정확하게 예측할 수 있는 안정된 바이오마커의 확립이 필수적이다. 또한 유전체 연구의 빠른 발전에 힘입어 개인의 유전변이에 맞는 맞춤치료 또한 더욱 낮은 가격 및 정확한 유전정보의 해석과 함께 머지않아 상용 가능할 것으로 생각된다. 치료에 따른 반응이나 암 진행 상황을 정확하고 빠르게 파악할 수 있는 바이오마커의 개발과 더불어, 치료 저항성을 극복하고 새로운 질병 기전을 표적으로 하는 새로운 치료법 개발을 위한 노력 또한 지속되어야 할 것이다.

가까운 미래에 유전체 검사결과에 근거한 치료들의 임상 결과가 기하급수적으로 증가할 것이며 국내에서도 이러한 검사에 대한 수요가 급증할 것이다. Oncotype DX의 전례에서 보듯이 외국에 고비용을 지불하고 검사 결과를 받아야 하는 상황이 재현될 수 있다. 현재 각 기관들이 이에 대비한 전략들을 시작하거나 추진하고 있는 단계에 있지만 더 체계적인 준비와 데이터와 경험 공유 등의 협력이 필요하다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Dinh P, Sotiriou C, Piccart MJ. The evolution of treatment strategies: aiming at the target. *Breast* 2007;16 Suppl 2:S10-6.
- Chin K, DeVries S, Fridlyand J, Spellman PT, Roydasgupta R, Kuo WL, et al. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies. *Cancer Cell* 2006;10:529-41.
- Jordan VC, Dowse LJ. Tamoxifen as an anti-tumour agent: effect on oestrogen binding. *J Endocrinol* 1976;68:297-303.
- Buzdar AU, Hortobagyi G. Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:527-34.
- Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1284-91.
- Smith DB, Howell A, Wagstaff J. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: response to endocrine therapy and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:979-82.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-9.

11. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
12. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
13. Wang Y, Liu Y, Du Y, Yin W, Lu J. The predictive role of phosphatase and tensin homolog (PTEN) loss, phosphoinositol-3 (PI3) kinase (PIK3CA) mutation, and PI3K pathway activation in sensitivity to trastuzumab in HER2-positive breast cancer: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:633-42.
14. Taylor BS, Ladanyi M. Clinical cancer genomics: how soon is now? *J Pathol* 2011;223:318-26.
15. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.
16. Wold B, Myers RM. Sequence census methods for functional genomics. *Nat Methods* 2008;5:19-21.
17. Wong KM, Hudson TJ, McPherson JD. Unraveling the genetics of cancer: genome sequencing and beyond. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011;12:407-30.
18. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.
19. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature* 2012;486:353-60.
20. Samuel N, Hudson TJ. Translating genomics to the clinic: implications of cancer heterogeneity. *Clin Chem* 2013;59:127-37.
21. Cooper GM, Shendure J. Needles in stacks of needles: finding disease-causal variants in a wealth of genomic data. *Nat Rev Genet* 2011;12:628-40.
22. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
23. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.