특집(허대석)Q1/22/031:18PM페이지46

폐암 치료의 분자의학적 접근

Molecular Targeted Therapy for Lung Cancer

허 대 석
서울의대 서울대병원 내과
서울 종로구 연건동 28
Dae Seog Heo, M.D.
Department of Internal Medicine
Seoul National University, College of Medicine & Hospital
E-mail : heo1013@plaza.sun.ac.kr

Abstract

Lung cancer is a leading cause of cancer deaths in Korea. In spite of some improvements, conventional treatments (surgery, radiotherapy and chemotherapy) did not bring satisfactory solution of this fatal disease.

Recent progress in molecular biology gave us better understanding of pathophysiology of lung cancer. It showed the basic elements of carcinogenesis at the molecular level. New anticancer drugs against molecular targets of cancer cells demonstrated treatment efficacy with acceptable toxicity.

As STI-571 (Gleevec) is effective in chronic myelogenous leukemia, inhibitors of epidermal growth factor receptor (Iressa and Cetuximab) showed promising results in non-small cell lung cancer. Numerous new drugs against various molecular targets, such as oncogenes or extra-cellular matrix or angiogenesis or COX-2, are under investigation.

Despite numerous obstacles to overcome, there are high hopes that these kinds of molecular targeted therapy will open a new horizon in lung cancer treatment.

Keywords : Lung cancer; Molecular target; Gene therapy; Iressa
핵 심 용 어 : 폐암; 표적분자; 유전자치료; 이레사

최근 수 년 내 가장 괄목한 만한 발전을 이룬 항암제 개발이라면 '글리벡(STI - 571)'을 들 수 있다. 그 이유는 molecular targeting이라는 전략으로 개발에 성공한 최초의 약제이고, 만성 골수성 백혈병 및 gastrointestinal stromal tumor(GIST) 환자에서 탁월한 항암효과를 보여 주었기 때문이다. 이 약제가 이렇게 성공적일 수 있었던 이유는 약제의 암세포에 대한 선택성이라고 생각한다. 즉, bcr - abl, KIT tyrosine kinase라는 molecular target을 선택적으로 차단한 결과이다.

이같은 맥락으로 또 한번 국민의 관심을 끌었던 약은 '이레사'이다. 다른 항암치료에 실패한 비소세포폐암 환자에서 큰 부작용이 없으면서 항암효과를 보여 줄 수 있다는 점에서 많은 사람의 관심을 끌었고, 정부는 expanded access program을 가동하여 해외에서 임상시험중인 이 약제를 긴급히 사용할 수 있게 하는 조치를 취하기도 했다.

폐암치료 영역에서 1970년대에는 doxorubicin, cyclophosphamide, methotrexate 등이, 1980년대에는 cisplatin, mitomycin - C, etoposide, vinblastine, vindesine, ifosfamide 등이, 1990년대에는 paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, irinotecan 등이 주로 사용되었다. 그런데 2000년대에 들어서면서 신약으

표 1. 폐암의 분자유전학적 이상

	소세포폐암	비소세포폐암	관련항암제
Ras mutation	<1%	30%	Farnesyl transferase inhibitors
EGFR		40~80%	EGFR tyrosine kinase inhibitors
inhibitors			EGFR antibodies
c-erbB-2	10%	30%	Trastuzumab
c-kit / SCFR	70%	15%	STI-157
COX-2		70%	COX-2 inhibitors
VEGF	>100 - fold variation		Monoclonal antibodies

표 2. 폐암 치료제 개발에 이용 가능한 표적분자

Growth Factor Receptor Binding
Intracellular signaling pathways
Protein tyrosine kinase (PTKs)
EGFR family
Ki t / Stem-cell factor receptor: STI-571
Protein kinase C (PLC-PKC) pathway
Ras
Mitogen-activated protein kinase (MAPK)
Intracellular protein folding and degradation: HSP 90
Cell survival pathways: cyclin-dependent kinase, COX-2, p53, bcl-2
Angiogenesis: endothelium, extracellular matrix
Tumor-associated antigens: gangliosides, MAGE antigens

로 연구중인 약들은 종전의 항암제와 달리 Gefitinib (Iressa), Erlotinib(Tarceva), Bevacizumab(Anti - VEGF), ISIS 3521(Affinitac), Trastuzumab(Herceptin), Pemetrexed(Alimta) 등 molecular target을 차단하는 약제들이 주종을 이루고 있다.

폐암 치료제 개발에 응용될 수 있는 표적분자

폐암에서 분자생물학적으로 관찰되는 대표적인 이상을 요약하면 표 1과 같다.

치료제 개발의 대상이 될 수 있는 molecular target을 작용기전별로 분류하면 표 2와 같다. 이 중 항암제 개발의 주된 대상이 되었던 대표적인 targets은 ① Extracellular matrix ② Angiogenesis, ③ HER family (Her - 2, EGFR) 등이다.

치료제 개발 전략

폐암에 특이한 molecular target으로 확인될 경우 그 기능을 차단하는 방법은 다음과 같다. ① 면역학적인 방법 (백신 혹은 항체), ② small molecule inhibitors, ③ antisense oligonucleotides, ④ 유전자치료 등을 들 수 있다.

항체를 통해 molecular targeting에 성공하고, 항암효과가 입증된 단세포군항체(monoclonal antibody)는 ① human epidermal growth factor receptor(HER2) 양성 유방암 환자에서 recombinant monoclonal anti - body against HER2(trastuzumab), ② CD20 양성 B 세포계 악성 림프종에서 anti - CD20 monoclonal antibody(Rituximab) 등이다. 폐암에서도 Epidermal Growth Factor Receptor(EFGR)에 대한 항체로 개발된 Cetuximab(C225, Erbitux)에 대한 임상시험이 진행중이다.

Small molecule inhibitors로서 가장 성공적인 약제는 '글리벡(STI - 571)'으로 만성 골수성 백혈병 및 gastrointestinal stromal tumor(GIST)에서 항암효과가 널리 인정되고 있다. 폐암에서는 EGFR의 세포 내 신

특집(허대석)Q1/22/031:18PM페이지48

표 3. 폐암에 대한 유전자치료(2002년 4월 현재)

1. Tumor type	
NSCLC	18
SCLC	1
Mesothelioma	1
2. Vector	
Adenovirus	11
Liposome	5
기타 (plasmid/retroviral/vaccinia virus)	4
3. Genes	
p53	7
HSVtk	2
TGF-beta/antisense	1
Manganese superoxide dismutase	1
Immunologic (IL-2/GM-CSF 등)	9
4. Strategy	
Intratumoral injection	9
(bronchoscopic or percutaneous) Subcutaenous	5
기 타	6

호전달체계 중 tyrosine kinase를 차단하는 이레사(Iressa)가 이 부류에 속한다.

폐암에서 유전자치료 시도를 정리하면 표 3과 같다. Roth 등은 adenoviral p53 치료가 폐암에서 유효함을 주장하였다. 그러나 이들의 연구결과는 historic control에 비교하여 생존기간의 연장이 있었다는 주장에 근거하여 설득력이 약하다.

Nemunaitis 등(Baylor University)은 p53가 비정상인 비소세포폐암 환자에 대해 cisplatin과 함께 adenoviral p53을 intratumoral injection하였다. 24명의 환자 중 명확한 항암효과가 관찰된 환자는 2명이었다. 또, 독일의 Schuler 등은 비소세포폐암으로 새로이 진단되어 항암제 치료를 받는 환자에서 항암치료와 함께 adenoviral p53을 intratumoral injection하였다. adenoviral p53을 항암치료와 함께 시행한 군에서의 반응률은 52%였고, 항암치료만 시행한 군의 반응률은 48%로 두 군 사이에 차이가 없었다.

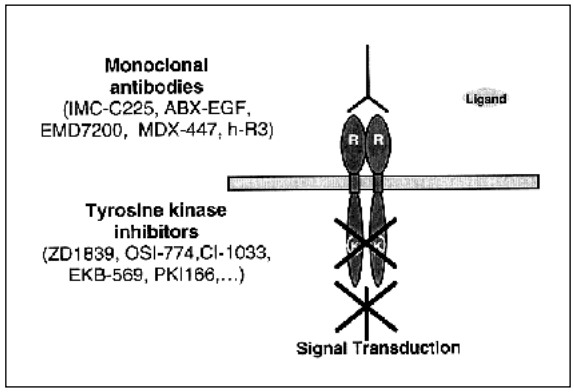


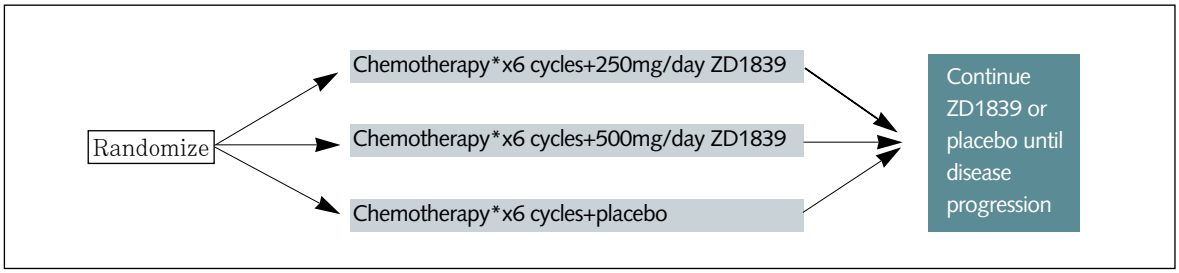
그림 1. EGFR 차단계의 작용부위

Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

폐암에 대한 치료제로 가장 많은 임상시험이 이루어진 분야는 EGFR 차단제이다. 대표적인 약제는 ① 세포의 바깥쪽(external domain) 부분을 차단하는 IMC-C225와 같은 항체, ② EGFR의 세포 내 신호전달체계중 tyrosine kinase를 차단할 수 있는 small molecule인 ZD1839(이레사)이다(그림 1).

Cisplatin-based chemotherapy에 불응인 환자에서 Iressa 단독요법으로 9~19%에서 반응을 보였고, 증세 호전이 된 환자까지 포함하면 35~53%에 이르렀다. (IDEAL-1, 2 trial). 특히, 경구약제로 주사제에 비해 부작용이 경미한 점을 고려할 때 대단히 고무적인 치료성적이다.

그 다음 단계 연구로 '이레사'를 과거 항암치료를 받은 바 없는 폐암 환자에게 다른 약제와 병용 투여하는 INTACT(Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment) 연구로 진행되었다. 2002년도 European Society of Medical Oncology에서 결과가 발



*INTACT 1: gemcitabine/cisplatin, INTACT 2: paclitaxel/carboplatin

그림 2. 비소세포폐암에서 1차 치료제로서 '이레사'의 효과에 관한 임상시험

표되었다.

그런데 실망스럽게도 INTACT 1 & 2 두 임상연구 모두에서 ZD1839 추가는 항암반응률, 생존기간 등을 증가시키지 못하였다. 이같은 부정적인 결과에 대한 해석으로 ① 기존의 항암제와 ZD1839가 동일한 cell population을 targeting하기 때문에 항암제가 ZD1839 효과를 masking했을 가능성, ② 항암제가 EGFR의 기능에 손상을 주어 ZD1839효과를 무력화시켰을 가능성을 들고 있다.

Erbitux(Cetuximab, IMC-C225): 두경부암에서 항암효과가 제시된 바 있다. 비소세포폐암에서는 아직 자료가 충분하지 않으나 임상시험이 진행중에 있다. 비소세포폐암 환자 중 과거 항암제 치료에 실패한 환자에 대하여 Docetaxel(75mg/m²)과 함께 IMC - C225를(첫 주에는 400mg/m², 그 이후에는 250mg/m² weekly) 정주하여 20명 중 4명에서 부분관해가 나타남을 보고한 바 있다.

기타 임상연구중인 약제들

EGFR 이외의 molecular target에 대한 폐암 치료제 개발에 대한 임상연구결과 중 대표적인 성적은 아래와 같다.

표 4. 혈관생성억제제 개발의 한계점

1. Heterogeneity of the endothelium
2. Delayed onset of activity and potential for tumor progression before response
3. Antiangiogenic therapy may initially improve efficiency of tumor vasculature
4. Inability to eradicate microscopic disease when used alone

1. Farnesyl Transferase Inhibitors : ISIS 2503, R115777, SCH - 66336, BMS-214662

일부의 암환자에서 항암효과가 관찰되고 있으나 제2상 임상연구의 결과는 아직 명확한 성과를 거두고 있지 못하다. 임상적 응용에 있어 어려운 점은 어느 target이 가장 중요한 치료 목표인지를 파악하기가 어렵다는 점이다.

2. Anti-angiogenic agents : SU5416, ZD-6126, thalidomide, SU11248, TNP40

제1세대 약제들의 임상시험이 있었으나 항암효과는 기대에 미치지 못했고 다양한 부작용이 관찰되었다. 대표적인 부작용은 ① 혈액학적 부작용, ② 피부(epidermolysis, dry skin), ③ 신경계 독성(중추 및 말초신경계, 두통), ④ 혈관계 부작용(thrombosis, necrosis)이다.

특집(허대석)Q1/22/031:18PM페이지50

아직 정립되지 못한 개념은 여러 표적분자를 모두 차단해야 하는 것인지? 아니면, 핵심 표적이 존재하는 것인지? 또 사용된 약제로 표적분자가 제대로 차단되고 있는지를 확인하기 위한 검사방법의 개선이 필요하다고 생각한다.

3. COX-2 Inhibitors: Celecoxib

폐암 환자 중 adenocarcinoma / large cell type의 경우 95%에서 COX - 2 발현이 관찰되며, 75%에서는 높은 발현이 알려져 있다. 또, COX - 2 양성환자에서 음성환자에 비해 생존기간이 저하되어 있음도 보고되고 있다. COX - 2 inhibitors 단독으로 폐암 치료효과는 뚜렷하지 않다. Taxanes, platinum compound 등과의 병용치료에서 상승적인 항암효과가 관찰되고 있다.

4. MMPI(Matrix Metalloproteinase Inhibitors): Marimostat, Prinomastat

Marimastat 등의 약제가 임상시험으로 검증되었으나 명확한 항암효과를 입증하지 못하였다. 초기의 기대와 달리 부정적인 결과를 보인 이유에 대한 해석은 다음과 같다. ① MMP를 억제하는 것이 항암치료의 성적을 개선시킨다는 가설 자체가 잘못되었을 가능성이 있다. ② 현재의 MMP의 역할에 대한 의학적 이해가 충분하지 못하다. ③ 현재 사용되는 약제들은 부작용 때문에 충분히 사용되지 못했을 가능성을 지니고 있다.

전 망

'글리벡(Gleevec)' 이 우수한 항암효과를 보였던 것은 만성 골수성 백혈병에서는 bcr - abl이라는 명확한 표적분자가 있었기 때문이다. 그런데 폐암의 경우 한 종류의 폐암에 20가지도 넘는 유전자의 변화를 보게 되는 경우가 드물지 않고, 또 폐암의 병태생리와 명확한 인과관계를 가지는 표적분자를 발견하지는 못하고 있다. 따라서 새로운 약제의 개발과 함께 폐암의 병태생리를 보다 근본적으로 이해할 수 있는 기초의학연구가 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. Dy GK and Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: Part I & II. J Clin Oncology 2002;20:2881-94 & 3016-28
2. Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy J Clin Oncology 2002;20:1s-13s
3. Hirsch FR, Franklin WA, Bunn PA, Jr. Expression of target molecules in lung cancer: Challenge for a new treatment paradigm. Seminars in Oncology 2002;29(Supplement 9):2-8
4. David Raben, Barbara A. Helfrich, Dan Chan, Gary Johnson, Paul A. Bunn, Jr. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, alone and in combination with radiation and chemotherapy as a new therapeutic strategy in non-small cell lung cancer. Seminars in Oncology 2002;29(Supplement 4):37-46
5. Kim ES, Mauer AM, Fossella FV, Jamison TA, Kies MS, Herbst RS, et al. A phase II study of Erbitux (IMC-225), an epidermal growth factor recepor(EGFR) blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc ASCO #1168, 2002