

REVIEW ARTICLE

진행성 위암 치료의 전망: 분자표적치료제의 도입과 기대 효과

정대영, 김재광

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Perspectives of the Stomach Cancer Treatment: The Introduction of Molecular Targeted Therapy and the Hope for Cure

Dae Young Cheung and Jae Kwang Kim

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

The overall survival of patients with gastric cancer has increased markedly in Korea, even higher than those of developed nations in Western world. It is due to the virtue of Korean National Cancer Screening Program and nowadays more than half of patients are diagnosed at the early stage of gastric cancer. However, for patients with unresectable gastric cancer, the outcomes of traditional cytotoxic chemotherapy regimens stay at a median survival of 9-11 months. The knowledge of cancer biology and the data from gene expression profiling has explosively expanded. Alternations in the expression of receptor tyrosine kinases pathways including Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF), phosphatidylinositol 3 kinase/mammalian target of rapamycin (PI3K/mTOR), hepatocyte growth factor receptor (HGFR/MET), and fibroblast growth factor receptor (FGFR) were proved to be critical in cancer cell survival and biological agents targeting those altered receptor tyrosine kinases, their ligands and downstream effector molecules are developed for anti-cancer purpose. Until now, only trastuzumab succeeded to significantly increase overall survival of patients with HER2 overexpressing gastric cancer. Other agents including bevacizumab, gefitinib, erlotinib, and lapatinib failed to achieve the efficacy in survival gain over standard chemotherapy. Insights about the variations between regions, races, and individuals call for the effort to find reliable predictive biomarkers for drug efficacy and to design finely stratified clinical trials. Compared to current treatment paradigms, it is hoped that molecularly targeted treatment along with conventional cytotoxic chemotherapy will lead to significant gains in survival. (*Korean J Gastroenterol* 2013;61:117-127)

Key Words: Gastric neoplasms; Molecular targeted therapy; Biological agents; Receptor tyrosine kinase

서론

위암은 전세계적으로 암 사망의 두 번째 원인으로 연간 989,000여 명이 새로 이환되고 738,000여 명이 사망하는 소화기암 분야에서 가장 중요한 관심의 대상이다.¹ 2010년 보건복지부 중앙암등록본부의 발표에 의하면 우리나라에서도 위암은 전체 암 발생의 두 번째를 차지하며 한 해 동안 3만여 명의 환자가 발생하여 인구 10만 명당 연령표준화 발생률이 남자가 62.3명, 여자가 24.9명이었다. 2006년부터 2010년 구

간의 위암의 5년 생존율은 67%로 1995년 이전의 24.2%에 비하여 크게 향상되었고, 이는 구미의 24.0-26.9%나 일본의 62.1%보다 우수한 성적이다. 이러한 결과는 국가 암 검진 사업에 따라 조기위암의 진단 빈도가 전체 암 진단의 50% 이상으로 증가하였기 때문이다. 하지만 아직도 수술이 불가능하거나 수술 전후에 항암화학요법이 필요한 환자의 경우가 적지 않다.

수술만으로 근치적 절제가 불가능한 경우에는 항암화학요법이 필요하다. 기존의 세포독성 항암화학요법은 fluoropyr-

© 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.

교신저자: 김재광, 150-713, 서울시 영등포구 63로 10, 가톨릭대학교 여의도성모병원 내과

Correspondence to: Jae Kwang Kim, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Yeouido St. Mary's Hospital, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea. Tel: +82-2-3779-1328, Fax: +82-2-3779-1331, E-mail: jkkm@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

imidine과 cisplatin, 그리고 anthracycline을 기본약제로 하며, 한 가지보다는 두 가지 또는 세 가지의 약물을 병용하여 종양학적 효과를 증가시킬 수 있지만, 수술 후 5년 생존율의 향상은 30-35% 정도이며^{2,4} 수술이 불가능한 경우의 진행성 위암은 생존기간 중앙값(median overall survival)이 9-11개월에 이를 뿐이다.⁵ 또한 항암화학제제의 병용은 항암효과를 높이기도 하지만 약물의 독성 위험도 높아지며, 위암 환자는 고령인 경우가 많고 다른 질환을 함께 가지고 있는 경우가 많아 항암화학제제의 사용에 제한이 있을 수 있다. 따라서 생존율은 높이면서 항암화학치료에 따른 유해사례의 발생을 최소화하기 위하여 새로운 개념의 약물이 필요하다.

위암은 해부학적으로나 조직학적으로 다양성을 가지고 있으며 환자에 따라서 임상적 경과도 다양하다. 최근의 분자생물학적 연구방법을 이용한 위암의 유전자 발현 프로파일링(gene expression profiling)은 위암이 다양한 유전적 변이를 가지고 있으며 그에 따른 다양한 분자 표현형(molecular phenotype)이 조직병리학적이고 임상적인 다양성을 결정할 것으로 추론하고 있다. 특히 위암에서 다양한 티로신인산화효소수용체(receptor tyrosine kinase, RTK)의 과발현이나 이상 발현이 암세포의 생존에 결정적 역할을 한다는 사실은 수용체의 리간드(ligands), 수용체, 수용체 하부의 티로신인산화효소와 신호전달매개물질을 항암치료를 위한 약물의 표적으로 고려할 수 있는 근거가 되었다. 이러한 표적 분자는 암세포에 배타적으로 존재하기 때문에 기존의 항암화학제제에 비하여 효과가 우수하고 독성은 낮을 것으로 기대하였다. 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptors, EGFRs)가 종양의 발생과 생존에 핵심적 역할을 하는 것으로 알려진 후, 암 연구와 신약개발의 공통된 관심은 trastuzumab의 개발로 이어졌다. 현재까지 분자표적치료제는 세포 신호전달계를 이루고 있는 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), EGFR, vascular endothelial growth factor (VEGF), MET, fibroblast growth factor receptor (FGFR), phosphatidylinositol 3 kinase/mammalian target of rapamycin (PI3K/mTOR) 등에 대한 단일클론항체나 소분자 억제제(small molecule inhibitor)와 DNA 이중나선의 해체에 관여하는 히스톤 디아세틸라아제(histone deacetylase, HDAC)를 표적으로 하는 HDAC 억제제가 개발되어 임상 효과에 대한 연구와 평가가 진행되고 있으며 향후에는 위암 환자 개개인에 대하여 개별화된 전략으로 치료하는 것이 가능할 것이다.

이 글에서는 위암 치료에 사용 가능할 것으로 기대되는 생물학적 제제의 가능성을 살펴보고, 실제 임상 연구의 결과와 향후의 전망에 대하여 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. 위암의 임상학적 특성

위암은 위장이라는 제한된 공간의 장기에 발생하는 선암을 지칭하지만 지역적으로 임상 양상이 다르고 개인 간에도 임상적 경과에 차이가 있으며 조직병리학적으로 그 형태가 다양하다. 지역적으로는 아시아와 남미 지역에서 발생이 많고 북미와 서유럽에서는 발생이 지속적으로 감소하고 있다. 우리나라에서 위암의 발생은 위각을 중심으로 원위부에서 호발하는 장형 위암이 대부분을 차지하고 있으나, 서구에서는 분문부(cardia) 위암을 포함하여 위식도접합부 선암이 증가하고 있다. 인구집단 내에서도 장형 위암은 고령의 환자에서 많은 반면 미만형은 젊은 사람에서 발생하는 특징을 가지고 있다. 위험요인으로 *Helicobacter pylori*에 의한 감염이나 위식도역류 질환에 의한 만성 염증, 식이 요인 등은 장형 위암의 발생에 관련되어 있으며 이형성이나 바렛 식도는 암 발생의 전구 병변이다. 그러나 미만형 위암은 아직 위험요인이나 전구병변이 알려진 바 없고 발생빈도도 전세계적으로 비슷한 수준이다. 이러한 위암의 위험인자, 발생위치, 조직병리학적 형태, 임상 진행경과, 항암화학제제에 대한 약물의 반응 등은 치료전략 수립에 고려해야 할 사항들이다.

2. 위암의 분자 생물학

위암의 지역적 이질성과 임상적 다양성은 분자 수준에서도 확인 가능하다. 최근 아시아의 연구에서는 유전자 발현 프로파일링을 이용하여 위암을 두 가지의 고유 아형(intrinsic subtype)으로 분류하였고, 실제 환자에 대한 연구에서도 두 가지의 고유 아형에 따라 환자의 생존과 항암화학제제에 대한 반응을 예측할 수 있다는 것을 입증한 바 있다.⁶ 연구자들은 37개의 위암 세포주를 이용하여 RNA 표현 프로파일링을 하였으며, 그 결과를 분석하여 서로 확연히 구별되는 유전자 발현 프로파일(gene expression profiles)에 따라 위암을 G-INT 아형과 G-DIFF 아형으로 구분하였다. 이 아형의 구별을 531명의 실제 환자에 적용한 결과 임상 경과와 예측이 가능하였다. 연구에서 고유 아형은 기존의 Lauren의 조직학적 분류법에 따른 장형과 미만형의 구분과는 약 64%에서만 일치하였다. 이는 조직형태학적 분류가 유전학적 특성을 완전하게 반영하지는 않는다는 것을 보여 준다. 유사한 연구가 미국에서도 진행되었다. 연구자들은 37명의 위암 환자의 유전자 표현을 HG-U133A GeneChip을 이용하여 분석한 뒤 그 데이터를 무감독 분석(unsupervised analysis)하여 3가지의 구별되는 클러스터로 분류하였고, 이 분류가 기존의 해부학적 및 조직학적 분류였던 근위부 위암, 원위부 장형 위암, 그리고 미만성 위암과 서로 상응한다고 보고하였다.⁷ 그러나 이 연구에서 유

전자 표현의 약 15%는 3개의 클러스터에 포함되지 않아 위암의 유전학적 다양성이 3가지보다 많을 것을 시사하였다. 대장암에서는 유전자 표현 데이터를 무감독 위계적 군집 분석(unsupervised hierarchical analysis)하여 아형 A와 아형 B로 구별하였고, 이 아형에 따라 항암화학제에 대한 반응과 임상 결과를 예측 가능하다고 발표한 바 있다.⁸ 따라서 위암에서도 유전자 표현형에 따른 클러스터 분류로 항암치료에 대한 효과를 예측할 수 있을 것이다.

정상 세포와 구별되는 위암 세포의 유전자 표현의 변화는 위암의 분류와 예후 예측인자일 뿐 아니라 치료의 표적으로 고려될 수 있다. 위암에서 변화된 유전자를 확인하기 위한 최근의 대규모 연구는 Deng 등⁹에 의하여 보고되었다. 다국적 기관으로부터 모은 233개의 위암 표본과 98명의 정상 조직을 1백만 개의 탐지자를 포함하는 고해상도 단일염기다형성 어레이(high-resolution single nucleotide polymorphism array)로 분석하였다. 분석 결과 위암에서 반복적으로 나타나는 22개의 유전자 변화(gene alternation)를 확인하였으며, 위암 세포 사이의 유전자 변화를 확인한 연구 결과 22개의 반복적으로 나타나는 국소 변화를 확인하였다. 13개는 유전자 증폭(amplification)이었으며 9개는 유전자 결손(deletion)이었다. 이 연구에서는 기존에 알려진 FGFR2, ERBB2/HER2, CCND1 유전자와 새로 발견된 KLF5, GATA6 유전자의 증폭, 그리고 PARK2, PDE4D, GMD5 유전자의 결손을 확인하였다. 실제 약물로 개발 가능성이 높은 RTK/RAS 발현의 변화는 대상 환자의 37%에서 나타났다. 가장 많은 빈도로 증폭된 5개의 두드러진 RTK는 FGFR2 9.3%, KRAS 8.8%, EGFR 7.7%, ERBB2 7.2%, MET 4%이었다. 따라서 연구자들은 전체 위암의 37%는 RTK/RAS 유도 요법으로 치료 가능할 것으로 예측하였다.

위암의 발생에서 RTKs의 이상 과발현과 더불어, 미토젠-활성단백질인산화효소(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 총계와 포스파티딜 이노시톨-3 키나아제(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 경로의 활성화도 중요한 역할을 하지만, 산발형 위암에서 KRAS, BRAF, PIK3CA 유전자의 활성 돌연변이는 드물다. 그러나, 최근 63명의 현미부수체불안정성(microsatellite unstable, MSI) 위암의 56%에서 EGFR, KRAS, PIK3CA, MLK3 암유전자의 돌연변이가 확인되었다.¹⁰ 이러한 암유전자 돌연변이는 여성, 고령, 그리고 장형의 위암에서 유의하게 많이 발견되었다. 연구의 결과는 EGFR 억제제를 포함하여 MAPK 총계와 PI3K 경로를 표적으로 하는 표적 약물이 MSI 위암 환자들에서 효과적일 가능성을 시사하였다.

생물학적 제제의 표적을 확인하는 것과 더불어 함께 고려해야 할 사항은 이러한 표적들이 다른 표적들과 서로 배타적으로 존재하는지 또는 함께 공존하여 발현되는지를 확인해야

하는 것이다. 현재까지 알려진 표적간 관련성(inter-target relationship)은 직결장암에서 KRAS와 BRAF의 상호 배타성과 폐암에서 EGFR과 KRAS의 상호 배타성이다.^{11,12} 두 가지의 유전자 발현이 공존하는 경우의 표적간 관련성은 종양의 행동에 영향을 미칠 수 있다는 점에서 중요하다. 그 예로 폐선암에서 gefitinib에 대한 저항성의 원인으로 EGFR 유전자의 점 돌연변이와 함께, 동반된 MET 유전자 증폭도 gefitinib에 저항성을 유발하게 된다.¹³ Tomioka 등¹⁴의 연구는 HER2 발현 위암세포주에 대하여 trastuzumab의 투여는 암세포의 fluoropyrimidine에 대한 감수성을 증가시키며, 이러한 감수성의 증가는 mTOR/S6K의 활성화 억제에 의한 것으로서 everolimus 등 mTOR 억제제가 HER2 고발현 위암에서 trastuzumab과 fluoropyrimidine의 병합치료에 상승 효과를 가질 가능성을 시사하였다. 또 Chen 등¹⁵은 lapatinib에 감수성이 있는 HER2 발현 위암 세포가 MET 발현이 있는 경우 lapatinib에 저항성을 가지게 된다는 것을 보고하였다. 따라서 위암에서도 표적이 되는 변화된 유전자의 표현형의 종류를 확인하는 것 뿐 아니라 상호배타성이나 공존과 같은 표적간 관련성을 확인하는 것이 치료 전략을 세우고 치료 효과에 대한 해석을 하는 데 중요하다.⁹

3. 위암의 표적치료

분자표적치료(molecularly targeted therapy)란 암세포의 발생과 성장에 필요한 특정한 분자를 표적으로 방해하거나 억제함으로써 암을 치료하는 약물이나 방법을 일컫는다. 따라서 기존의 세포독성 화학제나 방사선 치료가 빠르게 분열하는 세포만을 대상으로 하는 것과 달리 표적치료는 암세포만을 배타적으로 파괴하는 것을 목적으로 한다. 따라서 표적치료는 기존의 항암화학방사선요법에 비해 효과적이며 정상조직에 대한 손상이 적을 것으로 기대할 수 있다. 현재 위암의 표적치료를 위해 연구 개발된 약물들은 형태학적으로는 단일클론항체와 소분자 억제제, 두 가지의 분류로 나눌 수 있다. 기능적으로는 (1) HER2 신호 전달계 억제제, (2) EGFR 신호 전달계 억제제, (3) 신생혈관 억제제로 크게 구분 가능하며 최근 섬유아세포성장인자(fibroblast growth factors, FGFs), mTOR, MET 경로에 대한 억제제도 개발되어 임상적용을 위해 연구 중이다.

1) 위암에 대한 HER2 표적치료제

HER2 수용체는 ERBB/HER 성장인자군(growth factor superfamily)에 속하는 세포막 수용체로서, 현재까지 위암의 치료에서 유일하게 성공적 효과를 얻어낸 표적이다. Trastuzumab은 Genentech사(San Francisco, CA, USA)에서 Herceptin이란 이름으로 상용화하였고 인간화 단일클론항체(humanized monoclonal antibody)로서 HER2 수용체의 세포

외리간드결합역(extracellular ligand binding domain)을 표적으로 한다. 현재까지 임상에서는 위암 외 HER2 과발현 유방암에서 먼저 사용하여 효과가 알려져 있다. 위암에 대한 연구는 ToGA 연구가 잘 알려져 있다.¹⁶ ToGA 연구는 24개국 122개의 기관에서 진행된 무작위 전향 3상 연구로서 이전 치료 경험이 없는 HER2 과발현 위암으로서 전이성 또는 진행성 근처 절제 불가능한 경우를 대상으로 하였다. 연구는 기존의 cisplatin과 fluorouracil 제제(경구 capecitabine 또는 정주 5-fluorouracil [5-FU])에 더하여 trastuzumab 6 mg/kg를 3주 간격으로 투여하였다. HER2 과발현은 면역조직화학염색에서 3+이거나 FISH 양성(HER2 : CEP17 ratio ≥ 2)인 경우로 정의하였다. HER2 과발현은 위암의 아형에 따라 그 정도가 다르다. 근위부 위암과 위식도접합부 선암에서는 약 20-30% 이상에서 과발현이 있는 반면, 미만성 위암에서는 약 6%로 적고, 원위부의 장형 위암에서는 그 중간 정도로 과발현이 나타난다. TOGA 연구에서는 전체 위암 3,665명 중 810명인 약 22%가 HER2 과발현이 있었으며 이중 594명이 무작위 배정되었다. 연구 결과 trastuzumab의 병합치료는 반응을 35%에서 47%로 향상시켰으며, 무진행 생존시간 중앙값(median progression free time)은 5.7개월에서 6.5개월로(hazard ratio [HR] 0.71, 95% CI 0.59-0.85, $p=0.0002$), 생존기간 중간값은 11.1개월에서 13.8개월로 향상시켰다(HR 0.74, 95% CI 0.60-0.91, $p=0.0046$). 치료에 따른 일반적 부작용은 양 군에서 유사하였고, trastuzumab을 사용한 경우 무증상의 좌심실 부전은 1%에서 5%로 증가하였다. TOGA 연구의 결과를 바탕으로 trastuzumab은 유럽과 미국에서 전이성 위암에 대한 사용 승인을 획득하게 되었다. 현재 trastuzumab은 HER2 과발현 식도 선암과 식도위접합부 선암의 수술 전후 항암화학요법에 추가하는 것과, 수술 전 방사선 치료와 paclitaxel, carboplatin 병합요법에 추가하여 사용하는 것이 연구 중에 있다.

최근 HER2 과발현 유방암에 대하여 docetaxel과 trastuzumab에 더하여 HER2 수용체의 이합체화반응(dimerization)을 방해하는 인간화 단일클론항체인 pertuzumab (Perjeta; Genentech)을 추가 투여한 경우 심독성의 증가 없이 무진행 생존시간 중앙값이 12.4개월에서 18.5개월로 증가한 결과를 발표하여(HR 0.62, 95% CI 0.51-0.75, $p<0.001$) HER2에 대한 단일 차단보다 이중 차단이 더 효과적임을 시사하였다.¹⁷ 또 다른 혁신은 HER2에 대한 항체를 약물의 전달자로 이용하는 것이다. 항미세소관 약물(antimicrotubule agent)인 mertansine을 trastuzumab에 부착한 trastuzumab emtansine (T-DM1)은 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate)로서 세포독성약물을 HER2를 과발현하는 암세포에 직접 전달함으로써 효과를 높일 수 있다. Trastuzumab을 포함한

1차 치료에서 실패한 HER2 과발현 유방암 환자에 대하여 T-DM1을 투여한 2상 연구에서 약 26%의 반응률을 보고하였다.¹⁸ 진행성 위암에 대한 연구는 docetaxel 또는 paclitaxel과 T-DM1을 무작위배정 비교전향연구가 진행 중이다(NCT01641939 at www.clinicaltrials.gov).

Lapatinib (Tykerb; GlaxoSmithKline, London, UK)은 HER2와 EGFR의 RTK에 대한 이중 억제 효과가 있으며 경구 투여가 가능한 소분자 억제제이다. HER2 발현 전이성 유방암에 대한 lapatinib의 연구는 trastuzumab에 저항성이 있는 환자에서 진행되었다. Capecitabine을 기본으로 하는 2차 항암치료에서 lapatinib의 추가 병용은 무진행 생존기간 중앙값을 4.4개월에서 8.4개월로 증가시켰으며(HR 0.49, 95% CI 0.34-0.71, $p<0.001$), 추가 치료와 관련된 부작용은 증가하지 않았다.¹⁹ 이 연구 결과는 소분자 억제제인 lapatinib이 trastuzumab에 의한 HER2 RTK의 억제와는 별도의 항암효과가 있는 것을 시사한다. 위암에서는 EGFR과 HER2의 과발현이 약 15-45%에서 나타나며, 유방암과 마찬가지로 lapatinib의 효과를 기대할 수 있다. 현재까지 47명의 전이성 위암에 대한 lapatinib의 단독 투여 2상 연구에서 반응률이 9%였으며, 중간값 생존율은 5개월로 기존의 항암화학제에 효과에도 미치지 못하였다.²⁰ 긍정적으로는 docetaxel과 trastuzumab에 실패한 HER2 과발현 위암 환자에 대하여 lapatinib을 단독 투여하여 8개월 동안 stable disease를 유지하였다는 증례 보고가 있다.²¹ 위암에 대하여 lapatinib의 병용요법에 대한 연구는 아직 시작 단계이다. Irinotecan과의 병용 효과에 대한 실험실 연구에서는, lapatinib이 위암 세포에서 irinotecan의 세포 내 축적을 증가시킴으로써 암세포의 증식을 억제하는 데 서로 상승작용이 보고된 바 있으며,²² trastuzumab과 lapatinib과의 병용도 단독 치료에 비하여 위암세포주의 증식을 효과적으로 억제하였다.²³ 2011년 American Society of Clinical Oncology (ASCO)에서는 lapatinib과 capecitabine의 병용 연구가 중간 발표되었다.²⁴ 67명의 환자를 대상으로 진행된 연구 결과 관해 도달의 예는 없었으며 반응률은 24%였고 5년간 무진행률은 28.4%였다. 향후 생물학적 표지자에 대한 분석도 추가 발표될 예정이다. 그 외 lapatinib과 epirubicin, cisplatin, capecitabine (ECX)와의 병용요법, CapeOx와의 병용요법, paclitaxel과의 병용요법 등의 연구가 진행 중에 있다.

2) 위암에 대한 EGFR 표적치료제

EGFR은 피부와 위장관 등 다양한 장기의 세포막에 위치하며 EGF나 tumor growth factor 등 특정한 리간드에 의하여 활성화되는 세포막 수용체이다. EGFR은 세포 내 티로신인산화효소역(tyrosine kinase domain, TKD)을 가지고 있으며, 리간드에 의해 활성화된 후 DNA 합성과 세포 증식에 이르는

후속 신호경로를 개시하는 역할을 한다. 이러한 EGFR 활성의 억제체는 세포 내 신호 경로를 방해함으로써 암세포의 증식을 억제하게 된다. EGFR은 위암의 약 27.4-77.5%에서 과발현되어 있으며,^{15,16} 나이가 많고 병기가 높으며 조직의 분화도가 나쁜 경우와 관련되어 전반적으로 나쁜 임상경과를 예측할 수 있는 요인이다.²⁵

Cetuximab (Erbix; Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA)은 EGFR에 대한 부분 인간화 마우스유래 단일클론 항체(partially humanized murine monoclonal antibody)로서 KRAS 야생형 전이성 직결장암과 두경부암에 주로 사용되었으며, 위암에 대해서도 비교적 많은 연구가 진행되어 있다. 위암에 대한 cetuximab의 단독 치료 성적은 저조하다. 35명의 위암과 식도 선암 환자를 대상으로 cetuximab을 단독 투여한 연구에서 치료에 따른 부작용은 없었으나 종양의 반응률은 3%, stable disease가 6%, 중간 생존기간이 3.1개월에 머물러, 단일 치료제로서 cetuximab의 임상적 효과는 작은 것으로 보고하였다.²⁶ Cetuximab의 병합 치료는 fluoropyrimidine, irinotecan, cisplatin, docetaxel, oxaliplatin과의 2상 연구들이 보고되었다. 유럽의 기관에서 FOLFIRI에 더하여 cetuximab을 치료한 2상 연구에서는 반응률이 44.1%였으며 무진행 생존기간 중앙값은 8개월이었다. 치료에 따른 부작용으로 4도의 호중구감소증이 42%에서 발생하였으며 치료 관련된 사망이 2.6%에서 발생하였다.²⁷ Docetaxel과 cisplatin 병합치료에 cetuximab을 추가 투여한 2상 연구에서도 72명의 환자에서 반응률은 41.2%였으며 무진행 생존기간 중앙값은 5개월, 생존기간 중앙값은 9개월이었으며 중증의 호중구감소증이 44%에서 발생하였다.²⁸ 우리나라의 연구로서 XELOX에 cetuximab을 병합치료한 연구에서는 44명의 환자에서 반응률이 52.3%, 무진행 생존기간 중앙값은 6.5개월, 생존기간 중앙값이 11.8개월이었다.²⁹ Cetuximab을 mFOLFOX6에 병용한 2상 연구 결과는, 38명의 위암 환자를 대상으로 하여 반응률은 50% (95% CI 34.1-65.9)였으며 무진행 생존기간 중앙값은 5.5개월, 그리고 생존기간 중앙값은 9.9개월이었다.³⁰ 현재까지 여러 2상 연구들은 기존의 병용화학요법에 cetuximab을 추가 투여한 경우 반응률을 41-63%, 생존기간 중앙값은 9.0-16.6개월로 보고하고 있다.³¹ 2010년 ASCO에서 초록으로 발표된 무작위 배정 2상 연구는 epirubicin, cisplatin, fluorouracil (ECF), irinotecan, cisplatin (IC), 그리고 leucovorin, fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX)에 cetuximab을 추가 병용한 결과를 발표하였다.³² 치료에 따른 부작용은 FOLFOX-C 병합에서 가장 낮았으며 반응률은 ECF-C가 58%, FOLFOX-C가 51%, IC-C가 38%였고, 무진행생존기간 중앙값은 FOLFOX-C가 5.7개월, ECF-C가 5.6개월, IC-C가 5.0개월이었으며, 생존기간은 ECF-C와 FOLFOX-C가 모두

10개월, IC-C가 8.6개월이었다. 이중 IC-C는 반응률과 무진행 생존기간 중앙값, 생존기간 중앙값이 다른 두 병합요법에 비해 낮고 독성은 상대적으로 높아 투약 중 치료 변경이 82%에서 필요하였다. Docetaxel과 oxaliplatin (DOCOX) 병합치료에 cetuximab의 추가적 효과를 연구한 무작위배정 2상 연구 결과는 cetuximab의 추가 투여로 반응률은 24%에서 29%로 향상되지만 무진행 생존기간 중앙값, 생존기간 중앙값, 1년 생존율의 증가는 없었다.³³ 기대를 모았던 EXPAND 연구도 다기관, 무작위배정, 3상 연구로서 유럽과 아시아 태평양 지역 25개국 150개 기관에서 총 904명을 등록하여 capecitabine/cisplatin에 cetuximab의 병용효과를 보고자 하였으나 의미있는 무진행 생존기간의 연장을 얻지 못하고 종료되었다.

위암에서 cetuximab의 기대가 대장암에서의 효과에 미치지 못하는 것에 대하여 약물의 반응을 예측할 수 있는 요인에 대한 확인이 중요하다. 대장암에서 KRAS 돌연변이는 비교적 흔한 유전자 표현형이면서 cetuximab에 대한 저항성을 예측할 수 있는 매우 유용한 표지자이다. 그러나 위암에서 KRAS 돌연변이는 드물고 cetuximab에 대한 저항성과 관련되어 있다는 증거도 아직 없다.³¹ 예후 예측을 위한 생물학적 표지자 연구는 여러 2상 연구에서 부수적으로 분석되고 있다. Cetuximab과 FUFOX (oxaliplatin/leucovorin/5-FU)를 병합 투여한 2상 연구에서 연구자들은 EGFR 복제수(copy number)가 4보다 많은 경우 생존기간 중앙값이 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(HR 0.2, 95% CI 0-0.8, p=0.0222). 반대로 EGFR 인산화 활성이 있는 경우 무진행 생존기간 중앙값과 반응률은 감소하지만 생존기간 중앙값의 감소는 없었다. E-cadherin도 잠재적 표지자로서 발현이 증가한 경우 생존기간 중앙값이 유의하게 증가하였다. Moehler 등³⁴은 cetuximab과 irinotecan, folinic acid, 5-FU (IF)을 병합 투여한 2상 연구에서 반응률의 평가와 더불어 EGFR, PTEN (phosphatase and tensin homolog), HER2, VEGF-D, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 3의 발현이 임상결과를 예측할 수 있는지 조사하였다. 이중 EGFR 발현이 있는 경우 반응률이 상승하였으나 생존율의 증가는 없었다. PTEN 발현이 높은 경우에는 반응률이 향상될 뿐 아니라 무진행 생존기간 중앙값이 6.8개월에서 14.0개월로 증가하고 (p=0.035) 생존기간 중앙값은 14.3개월에서 23.8개월로 늘어난 결과를 제시하였다(p=0.0127). 우리나라의 연구에서도 cetuximab을 mFOLFOX6에 병용한 2상 연구 대상환자 중 면역조직화학검사에서 EGFR이 과발현되고 혈청 내 EGF와 TGF- α 의 수준이 낮은 환자군은 반응률이 100%인 데 반해 그렇지 않은 군의 반응률은 37.0%로 유의한 차이를 보였다.³⁰ EGFR의 polymorphism을 조사한 연구에서는 EGFR intron 1 CA의 반복이 적은 경우 무진행 생존기간이 길고(HR 0.42,

95% CI 0.19-0.96, $p=0.048$) 생존기간 중앙값이 더 길다고 (HR 0.40, 95% CI 0.16-0.99, $p=0.048$) 분석하였다.³⁵ 현재까지의 연구에서 EGFR의 과발현, PTEN의 과발현, 낮은 혈청 리간드 수준과 EGFR inron 1 CA 이염기 반복 다형성(dinucleotide repeat polymorphism)은 cetuximab의 병용 치료 효과에 대한 좋은 예후를 예측할 수 있는 표지자로 제시되었다.

Panitumumab (Vectibix; Amgen, Thousand Oaks, CA, USA)은 EGFR에 대한 인간화 단일클론항체(IgG2)로서 KRAS 야생형의 직결장암에서 사용되고 있다. 위암에 대하여 epirubicin, oxaliplatin, capecitabine (EOC)와 panitumumab을 추가 병용하는 계획의 2상/ 3상의 REAL-3 연구의 중간 결과가 최근 보고되었다. 아직 중앙학적 결과는 포함되어 있지 않으며, 다만 panitumumab을 추가한 경우 치료에 따른 설사와 감염 등 부작용이 심하여 EOC의 용량을 감량하여야 한다는 내용을 포함하였다.³⁶ REAL-3는 2013년 초 연구를 최종 종료할 것으로 알려져 있다. 다른 제제와의 병용에 대하여 현재 panitumumab은 ECX, EOX, FOLFOX, docetaxel, cisplatin 등과의 병용연구가 진행 중이다.

Matuzumab은 EGFR에 대한 인간화 단일클론항체로서 Merck Serono사(Darmstadt, Germany)에서 2000년도 개발되었으나 임상 시험에서 효과가 열등하여 2008년 이후 생산되고 있지 않다. Matuzumab은 무작위 배정 2상 연구였던 MATRIX 연구에서 ECX와 병합하여 투여하였으며, 연구 결과 matuzumab을 병용한 시험군의 반응률이 31%로 대조군의 58%에 비해 오히려 낮았다. 무진행 생존기간 중앙값은 4.8개월과 7.1개월, 생존기간중앙값은 9.4개월과 12.2개월로 대조군에 비해 유의하지는 않았으나 짧은 결과를 나타내었다.³⁷ 이러한 열등한 시험결과에 대한 이유로서 ECX를 병용 투여하는 경우 matuzumab의 tolerable dose가 감소하여 치료에 따른 독성이 증가하였을 것으로 추정하고 있다.

Erlotinib (Tarceva; Roche, Basel, Switzerland)과 gefitinib (Iressa, AstraZeneca, London, UK)은 EGFR의 티로신 인산화효소에 대한 소분자 억제제로서 비소세포폐암에서 효과가 입증되어 있지만, 아직 위암에서의 효과는 매우 제한적이다. 위식도접합부 선암과 위암을 대상으로 erlotinib을 단독 투여 한 결과 위암에서는 부분 반응을 보인 예가 없었으며, 위식도접합부 선암에서는 전체의 약 9%에서 부분 반응을 얻을 수 있었다.³⁸ Gefitinib은 위암에 대한 임상이 아직 없다. 식도암에 대한 2상 연구에서 반응률은 2.8%이며³⁹ 식도암과 위식도접합부 선암에 대한 2상 연구에서도 반응률은 7%에 그쳤다.⁴⁰ 현재까지 erlotinib과 gefitinib의 위암에 대한 성적은 매우 저조하다. 그러나 연구에 대상이 된 환자를 EGFR 발현 정도에 따른 층화를 한다면 좀더 좋은 결과를 기대할 수도

있을 것이다.

3) 위암의 신생혈관생성에 대한 표적치료제

암 발생과 진행에서 신생혈관의 생성은 암세포에 영양과 산소를 공급할 뿐 아니라, 암세포가 순환계를 통하여 원위부로 전이하는 경로를 제공하는 역할을 한다. 이러한 신생혈관 생성의 억제제는 직결장암, 신세포암, 비소세포성폐암, 교모세포종(glioblastoma), 난소상피암에서 그 효과가 잘 입증되어 있다. 암조직과 혈청 내 높은 혈관내피세포 성장인자(VEGF)의 농도는 위암에서도 나쁜 예후와 관련되어 있는 것이 잘 알려진 사실이고, 이를 근거로 VEGF-A에 대한 단일클론항체인 bevacizumab (Avastin; Roche)을 위암 치료에 병합하는 것이 생존율을 향상시킬 수 있을 것이라 추정이 가능하다.^{41,42} 그러나 초기의 기대와는 달리 다국적으로 진행된 무작위 배정 전향연구인 the Avastin in Gastric Cancer (AVAGAST)에서는 bevacizumab의 병용으로 생존기간의 의미있는 증가를 얻어내지 못하였다.⁴³ AVAGAST 연구는 총 774명의 환자가 등록되었고 capecitabine과 cisplatin의 병합치료에 bevacizumab을 추가하는 디자인으로 진행되어, 시험군과 대조군의 생존기간 중간값은 12.1개월과 10.1개월로 의미있는 차이는 없었다. 다만 무진행 생존기간 중앙값은 6.7개월과 5.3개월이었으며, 반응률은 46.0%와 37.4%로 유의한 증가가 있었다. 치료에 따른 부작용은 양 군에서 차이가 없었으며, 위장관 천공은 2.3%에서 발생하여 직결장암에서 알려진 기존의 경험과 차이는 없었다. 결과에서 특이한 것은 남북아메리카의 결과와 아시아 및 유럽의 결과가 조금 다르다는 것이다. 아시아와 유럽에서 생존율의 증가가 유의하지 않은 수준이었던 것에 비하여 남북아메리카인을 대상으로 한 분석에서는 bevacizumab의 추가가 생존기간을 6.9개월에서 11.5개월로 의미있게 증가시켰다. 이러한 지역적 차이가 나는 원인에 대해서는 아직 뚜렷한 가정을 세우지 못하고 있다. 이와는 별개로 AVAGAST의 후속 연구에서는 혈장 VEGF-A, protein expression of neuropilin-1, VEGFR-1과 VEGFR-2의 기저치가 cetuximab의 치료 반응에 대한 영향을 분석하였다.⁴⁴ 기저 혈장 VEGF-A이 높은 경우 cetuximab을 추가 병합하였을 때 전체 생존율이 증가하였고(HR 0.72, 95% CI 0.57-0.93) 혈장 VEGF-A가 낮은 경우는 유의한 증가가 없었다. Neuropilin-1은 기저치가 낮은 경우 생존율이 증가하였으며(HR 0.75, 95% CI 0.59-0.97), neuropilin-1이 높은 경우는 유의한 증가가 없었다. 그러나 이 분석에서도 혈장 VEGF-A와 neuropilin-1의 예측성은 유럽과 남북아메리카인에서만 의미가 있어, 지역간 차이가 있음을 시사하였다. Bevacizumab의 수술 전후의 치료 유효성을 확인하기 위한 연구는 현재 진행 중이다. ECX을 기본으로 각각 수술 전 3주기 투여를 마친 결과가 발표되었으며, 가장 우려하였던 위장관 천공은 양 군에서 모두 2.6%로

동일하게 발생하였고, 수술 후 창상 치유과정의 부작용 등 다른 부작용은 서로 다르지 않았다.⁴⁵ 또한 bevacizumab의 추가에 의하여 epirubicin에 의한 심독성의 증가도 관찰되지 않았다.

신생혈관억제를 위한 또다른 인간화 단일클론 항체는 ImClone Systems사(New York, NY, USA)에서 개발한 ramucirumab이다. Ramucirumab은 VEGF 수용체 2형(VEGFR-2)을 표적으로 한다. 현재까지 유방암과, 비소세포폐암에 대하여 임상 연구가 진행 중이다. 위암을 대상으로 현재 www.clinicaltrials.gov에 등록된 연구는 전이성 위암에서 paclitaxel에 ramucirumab을 병용하는 연구가 진행 중이며 아직 발표된 연구 결과는 없다.

소분자 티로신인산화효소 억제제(small molecule tyrosine kinase inhibitor [TKI])도 신생혈관억제를 위한 전략적 표적약물이다. Sorafenib (Nexavar; Bayer, Leverkusen, Germany)은 다중표적 TKI로서 VEGFR-1과 VEGFR-2, PDGFR에 작용한다. 주로 신세포암에 사용되었으며 최근 간세포암에도 사용이 승인되었다. Sorafenib의 VEGFR과 PDGFR의 차단과 함께 RAF/MEK/ERK 매개 신호전달경로에 대한 차단효과를 가지고 있어, 암세포의 증식과 생존을 방해한다.⁴⁶ 진행성 위암과 위식도접합부 선암을 대상으로 하여 docetaxel과 cisplatin 병합요법에 sorafenib을 추가한 2상 연구의 결과는 반응률이 41%, 무진행 생존 중앙값이 5.8개월이었으며 생존기간 중앙값은 13.6개월이었다.⁴⁷ Sorafenib의 추가 투여에 따른 부작용의 증가나 약물의 감량은 없었다. 우리나라의 연구는 진행성 위암을 대상으로 하여 capecitabine과 cisplatin 병합 치료에 sorafenib을 추가 투여하였다.⁴⁸ 반응률은 62.5%였으며 무진행 생존 중앙값은 10개월이었고 생존기간 중앙값은 14.7개월이었다.

Sunitinib (Sutent; Pfizer, New York, NY, USA)도 경구 투여 가능한 소분자 TKI로서 VEGFR, PDGFR, RET, KIT를 표적으로 하여 신생혈관의 성장을 억제한다. 주로 위장관 간질성 종양에서 효과가 연구되어 있다. 위암세포주를 이용한 실험에서는 위암에 대한 항암효과가 시사된 바 있으나,⁴⁹ 실제 우리나라의 임상 연구에서의 효과는 성공적이지 않았다. 전이성 위암을 대상으로 2차 항암제로 sunitinib을 단독으로 투여한 결과 반응률은 2.6%에 그쳤고 생존기간 중앙값은 6.8개월이었다.⁵⁰ 유럽의 단독 투여 결과도 유사하다. Docetaxel과의 병용 효과에 대한 연구는 진행성 위암으로 fluoropyrimidine과 platinum을 1차 항암 약제로 사용한 환자를 대상으로 진행하였으나, 결과 sunitinib의 추가 사용이 docetaxel 단독에 비하여 무진행 생존기간을 연장하지 못하였다.⁵¹

Apatinib은 VEGFR2에 선택적으로 작용하는 소분자 TKI로서 미국에서 개발된 후 현재 국내의 부광약품(Bukwang

Pharm., Seoul, Korea)을 비롯한 다국가 제약사에서 생산되고 있다. 초록으로 발표된 소규모 연구로 위암의 3차 항암 치료에 apatinib 단독치료의 효과는 반응률이 13%였으며, 무진행 생존중앙값은 3.4개월, 생존기간 중앙값은 4.3개월로 만족스런 결과를 내지는 못하였다.⁵² 아직 다른 항암제와의 병합요법에 대한 연구는 없다.

Cediranib (AZD2171, Recentin; AstraZeneca)는 VEGFR-1과 VEGFR-2를 표적으로 하는 소분자 TKI이다.⁵³ 최근 일본에서 소규모로 진행된 1상 연구결과가 발표되었다.⁵⁴ 14명의 환자를 대상으로 cediranib은 cisplatin/fluoropyrimidine에 병합하여 투여되었으며 부작용은 식욕감소, 피로, 구역질 등이 나타났으나 수용 가능한 수준이었다.

4) 위암 치료를 위한 새로운 표적들: PI3K/mTOR, HGFR/MET, FGFR, HDAC

mTOR는 PI3K 연관 인산화효소 단백질군(PI3K related kinase protein family)에 속한 serine/threonine 단백질 인산화효소로서 세포의 성장과 증식, 대사, 이동에 핵심적 역할을 하는 단백질들의 생산을 증가시키는 역할을 한다. 즉, mTOR는 cyclin D1과 같은 세포 성장과 증식에 관련된 단백질의 전사와 번역을 증가시키는 반면, 세포주기조절의 음성조절자의 발현은 감소시킨다. 세포의 대사와 관련해서는 영양소 운반자의 세포 표현을 증가시킴으로써 세포의 에너지와 대사량을 증가시키고, VEGF 등 혈관인자의 발현을 유도하는 저산소증 유도요소-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)의 발현을 증가시킨다. 정상적인 세포에서 mTOR는 PI3K/Akt 신호 경로의 하류에 위치하며, 활성화된 mTOR는 mTORC1 또는 mTORC2의 복합체를 형성한다. 활성화된 mTORC1은 기질 분자인 S6인산화효소 1 (S6 kinase 1, S6K1)과 4E결합 단백질 1 (4E-binding protein 1, 4E-BP1)를 인산화 활성화하고, 이들 기질 분자들은 세포 성장과 증식, 대사, 혈관생성에 관련된 단백질의 합성을 자극한다. 따라서 상류 신호경로 단계인 PI3K나 Akt 등의 변이에 의하여 mTOR의 비정상적 활성화가 생기는 경우 암 발생을 조장하게 된다. 위암 조직과 세포주를 이용한 연구에서 mTOR의 활성화를 확인할 수 있으며, EGFR, PTEN, PI3K 등은 mTOR 신호 경로의 상류에 위치하는 흔히 변이된 조절자이다. 또한 인산화된 활성 mTOR의 존재는 위암 환자의 진행 및 불량한 예후와 상관관계를 가지고 있다.⁵⁵ 반대로 mTOR 억제제인 sirolimus와 everolimus를 위암 세포주에 처리하면 S6K1과 4E-BP1의 인산화가 감소하고 HIF-1 α 와 VEGF의 발현도 약화된다.⁵⁶ 세포주를 이용한 연구와 동물 모델 연구에서도 위암 세포의 증식을 억제하고 종양의 진행을 지연시켰다. 표적약물로 mTOR inhibitor로서 everolimus (Afinitor; Novartis, Basel, Switzerland)는 신장 이식 등 장기 이식 후 거부반응을 막기 위한 면역억제제로서

사용되었으며, 소화기암 영역에서는 절제 불가능한 전이성 췌장암에서 사용 승인되었다. 전이성 위암 환자에 대하여 1차 항암 치료에서 실패한 후 everolimus를 단독 투여한 2상 연구에서 관해나 부분 반응을 얻은 경우는 없었지만 56.0%에서 안정병변을 유지하였고 무진행 생존 중앙값은 2.7개월, 생존 기간 중앙값은 10.1개월이었다.⁵⁷ 앞선 치료에 실패한 전이성 위암을 대상으로 capecitabine과 everolimus의 병용치료에서도 무진행 생존 중앙값은 1.8개월이었다.⁵⁸ 다른 연구에서도 반응률은 3.7%, 무진행 생존 중앙값은 1.7개월에 그쳐 약물의 투여 효과는 기대에 미치지 못하였다. 다만 연구에서 치료반응 예측인자로 기저 인산화 S6 (Ser240/4)의 고발현이 있는 경우에는 좀더 반응률이 높고 무진행 생존 중앙값이 증가한다고 분석하였으나, 아직 효과가 충분하다고 할 수 없다. 위암 세포주를 이용한 연구에서는 mTOR의 기질인 4E-BP1 (T37/46, T70)의 기저 활성 인산화의 정도가 높은 경우 everolimus에 민감하였다고 보고하며, everolimus의 투약 결정에 영향을 줄 수 있는 지표로 추천하고 있으나 아직 임상적 의미는 알 수 없다.⁵⁹ 최적 보조 치료(best supportive care)와 everolimus의 투여를 무작위 배정 비교한 최근의 3상 연구에서 everolimus의 단독 투여는 무진행 생존 중앙값과 생존기간 중앙값의 의미있는 연장을 만들지 못하였다.⁶⁰ 다만 6개월째 무진행 생존율이 everolimus 투여군에서 12%였고 대조군에서 4%였던 것은 everolimus에 반응하는 환자를 예측하기 위한 지표의 발견과 개발이 필요하다는 것을 시사한다. 또한 실험실 연구에서 everolimus의 처리가 5-FU, cisplatin, oxaliplatin, docetaxel 등의 암세포 억제 효과에 상승작용이 있었고, 위암의 이중이식 동물 모델에서도 mTOR 억제제가 세포독성 항암제에 상승효과를 나타난 결과를 고려할 때, 향후 임상에서 다양한 세포독성 항암제와 mTOR 억제제의 병용 연구가 필요할 것이다.

c-MET는 원발암유전자(proto-oncogene)로서 간세포생장인자수용체(hepatocyte growth factor receptor/MET)를 부호화하고 있는 유전자이다. HGFR/MET는 세포막 단백질로서 티로신인산화효소활성도를 가지고 있으며 창상 치유와 발생과정의 상피중간엽세포이행(epithelial to mesenchymal transition), 암세포의 침습과 전이에 관여한다. 위암에서 HFGR/MET의 과발현은 50-60%에서 나타나며, 예후와의 연관성은 아직 명확하지 않다. 우리나라의 연구에서는 수술로 절제된 위암 표본의 64%에서 HFGR/MET의 발현이 있었으며, HGFR/MET 발현이 있는 경우 1년 생존률이 81%에서 94%로, 3년 생존율은 33%에서 70%로 차이가 있었다.⁶¹ 서구의 연구에서는 HFGR/MET 복제수 증가가 5보다 많은 경우는 약 10% 정도로, 수술 후 나쁜 예후를 예측하는 요인이었으며,⁶² HFGR/MET 증폭은 주로 높은 병기와 낮은 분화도에

관련되어 있고 EGFR 발현이나 HER2 발현을 가진 경우보다 짧은 생존 기간을 가진다.⁶³ HGFR/MET에 대한 단일클론항체로서 Amgen사에서는 인간화 단일클론항체 rilotumumab를 개발하였다. 현재까지 rilotumumab의 항암 효과는 교모세포종(glioblastoma), 신세포암, 전립선암에서 연구되고 있으나 아직 위암에서의 연구결과는 발표된 바 없다. Onartuzumab은 Genentech사에서 개발한 HGFR/MET에 대한 인간화 단일클론항체로서 아직 임상에서 사용되고 있지 않으나 전임상에서 c-MET 유전자의 다염색체성이 있는 불응성 전이성 위암 환자에서 onartuzumab을 투여하여 2년간 관해를 유지한 증례가 보고되었다.⁶⁴ Foretinib은 GlaxoSmithKline사에서 개발한 경구 투여 소분자 억제제로서 HGFR/MET와 VEGFR2를 표적으로 한다. 위암 세포주를 이용한 연구에서는 세포의 MET와 VEGFR2 RTK 사이의 신호경로를 차단하여 암세포의 증식을 억제하는 것을 확인하였으나⁶⁵ 실제 임상에서 foretinib을 투여한 성공적 연구결과는 아직 보고된 바 없다. Crizotinib은 Pfizer사에서 개발한 소분자 TKI로서 anaplastic lymphoma kinase (ALK)와 c-ros oncogene 1 (ROS1), MET 티로신인산화효소를 표적으로 한다. ALK fusion gene을 가지고 있는 비소세포폐암의 82-90%에서 종양의 수축을 얻을 수 있다. 위암에서는 MET 복제수가 5 이상으로 증가된 MET 과발현이 있는 경우 환자의 50%에서는 crizotinib에 반응하여 일시적인 종양의 수축이 관찰되었다.⁶³

FGFs와 그 수용체는 세포의 증식, 생존, 이동 그리고 분화에 이르는 광범위한 생물학적 기능을 수행하며, 다양한 암의 발암 과정에서도 FGF 신호전달계는 중요한 역할을 한다.⁶⁶ 따라서 FGFs와 FGF 수용체는 암 치료를 위한 표적으로 잠재성을 가지고 있으며 FGFR2-RTK에 대한 억제제는 위암 세포주에 대하여 항암 효과를 나타내었다.⁶⁷ FGFR2-과발현은 전체 위암의 9.3%에서 발견되며, 미만성 위암에서 더 흔하다.⁹ Deng 등⁹의 연구에서 FGFR2 유전자 증폭이 있는 위암은 경구 FGFR/VEGFR 표적제제인 dovitinib에 감수성을 나타내었다. 그러나 전체적 분석에서 RTK 과발현은 생존율의 독립적인 불량 예후인자이므로 해석에 주의를 요한다. Brivanib은 FGF와 VEGF에 대한 억제제로서 Bristol-Myers Squibb사에서 간세포암에서 치료제로 개발하였다. AZD4547는 Astra-Zeneca사에서 개발한 FGFR1, 2, 3 tyrosine kinases에 대한 선택적 small molecule 억제제이다. 이중 암을 이식한 동물 모델에서 효과적인 항암작용을 보고하였으나 아직 위암에 대한 임상 연구결과는 없다.

Vorinostat (Zolinza; Merck, White House Station, NJ, USA)는 HDAC 억제제로서 피부 T세포 림프종(cutaneous T cell lymphoma)에서 사용이 승인되었으며, 현재 비소세포폐암과 골수이형성증에서 임상 평가가 진행 중이다. 위암세포주

에 대한 연구에서 vorinostat는 taxane과 병합 투여 시 세포 독성의 상승효과를 보여⁶⁸ 향후 위암의 표적치료제로서 가능성을 보여 주었다. 임상 연구로는 전이성 위암 환자의 1차 치료로서 capecitabine과 cisplatin에 vorinostat를 추가 병용하는 연구가 현재 진행 중이다(NCT01045538 at www.clinicaltrials.gov).

결 론

우리나라에서 위암 환자의 생존율은 우리의 과거뿐 아니라 현재의 서구와 비교해도 뚜렷하게 진보되었다. 이는 우리나라의 암 검진 프로그램에 의한 조기치료에 힘입은 바 크다. 반면 근치적 절제가 불가능한 경우의 위암에 대한 치료 성적은 새로운 화학제제의 개발과 개량에도 불구하고 여전히 만족할 만한 수준에 이르지 못하고 있다. 종양생물학의 발전과 위암의 유전학적 다양성에 대한 이해가 깊어지면서 항암치료는 기존의 항암화학제제를 이용한 치료의 개념으로부터 분자 수준의 세포 내외의 신호전달체계를 억제하거나 차단하는 생물학적 제제를 이용한 표적치료로 진화하였다. Trastuzumab은 위암 치료에 대한 이론적 기대를 실제 임상 환자에서 성공적으로 확인하는 첫 번째 생물학적 표적약물로서, 위암에 대한 항암 치료의 새로운 시대로 가는 문을 열었다. 그러나 bevacizumab의 임상 결과는 기대에 미치지 못하였고, 이 경험은 약물의 표적이 되는 신호전달체계의 지역간, 인종간, 그리고 개체간 다양성을 가지고 있으며, 좀더 섬세한 대상 환자의 선별이 표적약물의 성공에 결정적 요인이 될 것이라는 교훈을 얻게 하였다. 또한 변화된 유전자에 의해 발현되는 표적들 사이의 상호작용이 약물의 감수성에 어떻게 영향을 미치는가에 대한 연구도 더욱 중요하다. 다양한 생물학적 제제들이 위암 환자를 대상으로 끊임없이 연구되고 있으며, 그 성공과 실패의 원인이 분석되어 더욱 진보된 새로운 약물의 개발로 이어지고 있다. 분자표적약물을 이용한 맞춤형 치료는 의생명학적 혁신이다. 이러한 혁신들은 오늘의 모든 문제를 해결해 주지는 못하고 있지만, 100년 전 항생제가 개발되고 반세기 전 DNA의 구조가 알려졌던 때의 기대처럼 더 나은 미래로 가는 방향을 제시하고 의학의 지평을 더욱 넓힐 것이다. 멀지 않은 미래에 근치적 절제가 불가능했던 진행성 위암을 가진 사람들이 좀더 나은 삶을 살 수 있도록 맞춤형 표적치료가 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. Kim TH, Park SR, Ryu KW, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e585-e592.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
4. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
5. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
6. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011;141:476-485, 485.e1-11.
7. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res* 2011;17:2693-2701.
8. Oh SC, Park YY, Park ES, et al. Prognostic gene expression signature associated with two molecularly distinct subtypes of colorectal cancer. *Gut* 2012;61:1291-1298.
9. Deng N, Goh LK, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012;61:673-684.
10. Corso G, Velho S, Paredes J, et al. Oncogenic mutations in gastric cancer with microsatellite instability. *Eur J Cancer* 2011;47:443-451.
11. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934.
12. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008;455:1069-1075.
13. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20932-20937.
14. Tomioka H, Mukohara T, Kataoka Y, et al. Inhibition of the mTOR/S6K signal is necessary to enhance fluorouracil-induced apoptosis in gastric cancer cells with HER2 amplification. *Int J Oncol* 2012;41:551-558.
15. Chen CT, Kim H, Liska D, Gao S, Christensen JG, Weiser MR. MET activation mediates resistance to lapatinib inhibition of HER2-amplified gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2012;11:660-669.
16. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a

- phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-697.
17. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
18. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:398-405.
19. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
20. Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, et al. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2011;22:2610-2615.
21. Shitara K, Mizota A, Yatabe Y, et al. Lapatinib plus trastuzumab for a patient with heavily pre-treated gastric cancer that progressed after trastuzumab. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:663-665.
22. LaBonte MJ, Manegold PC, Wilson PM, et al. The dual EGFR/HER-2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib sensitizes colon and gastric cancer cells to the irinotecan active metabolite SN-38. *Int J Cancer* 2009;125:2957-2969.
23. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5225-5232.
24. Pishvaian M, Sakaeva D, Hsieh RK, et al. A global, multicenter phase II trial of lapatinib plus capecitabine in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 4):abstr 88.
25. Kim MA, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, Kim WH. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein over-expression and high gene copy number. *Histopathology* 2008; 52:738-746.
26. Chan JA, Blaszkowsky LS, Enzinger PC, et al. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2011;22:1367-1373.
27. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007;18:510-517.
28. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer* 2009;101:1261-1268.
29. Kim C, Lee JL, Ryu MH, et al. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011;29:366-373.
30. Han SW, Oh DY, Im SA, et al. Phase II study and biomarker analysis of cetuximab combined with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2009;100:298-304.
31. Lubner B, Deplazes J, Keller G, et al. Biomarker analysis of cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric and oesophago-gastric junction cancer: results from a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *BMC Cancer* 2011;11:509.
32. Enzinger P, Burtneß B, Hollis D, et al. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *J Clin Oncol* 2010;28 (15 Suppl):abstr 4006.
33. Richards DA, Kocs DM, Spira AI, et al. Results of docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) with or without cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):abstr 4015.
34. Moehler M, Mueller A, Trarbach T, et al; German Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol* 2011;22:1358-1366.
35. Han SW, Oh DY, Im SA, et al. Epidermal growth factor receptor intron 1 CA dinucleotide repeat polymorphism and survival of advanced gastric cancer patients treated with cetuximab plus modified FOLFOX6. *Cancer Sci* 2010;101:793-799.
36. Okines AF, Ashley SE, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3945-3950.
37. Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:2213-2219.
38. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006;24:4922-4927.
39. Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, et al. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:1612-1619.
40. Adelstein DJ, Rodriguez CP, Rybicki LA, Ives DI, Rice TW. A phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Invest New Drugs* 2012;30: 1684-1689.
41. Peng L, Zhan P, Zhou Y, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39:9473-9484.
42. Chen J, Li T, Wu Y, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:1799-1812.
43. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-3976.

44. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2119-2127.
45. Okines AF, Langley R, Cafferty FH, et al. Preliminary safety data from a randomized trial of perioperative epirubicin, cisplatin plus capecitabine (ECX) with or without bevacizumab (B) in patients (pts) with gastric or oesophagogastric junction (OGJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28(15 Suppl):abstr 4019.
46. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129-3140.
47. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010;28:2947-2951.
48. Kim C, Lee JL, Choi YH, et al. Phase I dose-finding study of sorafenib in combination with capecitabine and cisplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2012;30:306-315.
49. Lyros O, Mueller A, Heidel F, et al. Analysis of anti-proliferative and chemosensitizing effects of sunitinib on human esophagogastric cancer cells: Synergistic interaction with vandetanib via inhibition of multi-receptor tyrosine kinase pathways. *Int J Cancer* 2010;127:1197-1208.
50. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011;29:1449-1458.
51. Yi JH, Lee J, Lee J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012;106:1469-1474.
52. Li J, Qin S, Xu J, et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase II, three-arm, placebo control study of apatinib as third-line treatment in patients with metastatic gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):abstr 4019.
53. Lindsay CR, MacPherson IR, Cassidy J. Current status of cediranib: the rapid development of a novel anti-angiogenic therapy. *Future Oncol* 2009;5:421-432.
54. Satoh T, Yamada Y, Muro K, et al. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:439-446.
55. An JY, Kim KM, Choi MG, et al. Prognostic role of p-mTOR expression in cancer tissues and metastatic lymph nodes in pT2b gastric cancer. *Int J Cancer* 2010;126:2904-2913.
56. Cejka D, Preusser M, Woehrer A, et al. Everolimus (RAD001) and anti-angiogenic cyclophosphamide show long-term control of gastric cancer growth in vivo. *Cancer Biol Ther* 2008;7:1377-1385.
57. Doi T, Muro K, Boku N, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1904-1910.
58. Lim T, Lee J, Lee DJ, et al. Phase I trial of capecitabine plus everolimus (RAD001) in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:255-262.
59. Nishi T, Iwasaki K, Ohashi N, et al. Phosphorylation of 4E-BP1 predicts sensitivity to everolimus in gastric cancer cells. *Cancer Lett* 2013. [Epub ahead of print]
60. Cutsem EV, Yeh K, Bang YJ, et al. Phase III trial of everolimus (EVE) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC): GRANITE-1. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 4):abstr LBA3.
61. Lee KH, Oh HA, Lee G, et al. Overexpression of c-met protein in gastric cancer and role of uPAR as a therapeutic target. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:abstr 3016.
62. Graziano F, Galluccio N, Lorenzini P, et al. Genetic activation of the MET pathway and prognosis of patients with high-risk, radically resected gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4789-4795.
63. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J Clin Oncol* 2011;29:4803-4810.
64. Catenacci DV, Henderson L, Xiao SY, et al. Durable complete response of metastatic gastric cancer with anti-Met therapy followed by resistance at recurrence. *Cancer Discov* 2011;1:573-579.
65. Kataoka Y, Mukohara T, Tomioka H, et al. Foretinib (GSK1363089), a multi-kinase inhibitor of MET and VEGFRs, inhibits growth of gastric cancer cell lines by blocking inter-receptor tyrosine kinase networks. *Invest New Drugs* 2012;30:1352-1360.
66. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:116-129.
67. Takeda M, Arao T, Yokote H, et al. AZD2171 shows potent anti-tumor activity against gastric cancer over-expressing fibroblast growth factor receptor 2/keratinocyte growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2007;13:3051-3057.
68. Chang H, Rha SY, Jeung HC, et al. Identification of genes related to a synergistic effect of taxane and suberoylanilide hydroxamic acid combination treatment in gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:1901-1913.