

RESEARCH UPDATE

## 표적별 위암의 분류는 실제 진료에서 적용 가능한가?

김경미

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리학교실

### Is Classification of Gastric Cancer According to Distinct Therapeutic Targets Applicable in Clinical Practice?

Kyoung-Mee Kim

Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Article:** 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)

**요약:** 위암에서 표적 치료가 중요한 치료의 한 방법으로 대두되고 있다. Deng 등<sup>1</sup>은 여러 가지 유전체 연구방법을 동시에 시행하여 위암에서 가장 호발하는 표적이 무엇인지를 알아내고, 동시에 나타나거나 배타적으로 나타나는 이들 표적의 체계적인 양상을 연구하였다. 위암에서 high-resolution single nucleotide polymorphism arrays를 이용하여 유전자 복제수 변이(copy number alterations)를 살펴보고, 이를 위하여 193예의 원발성 종양, 40개의 세포주, 그리고 98예의 상보적인 정상 위점막을 이용하였다. 일부 변이가 있는 예들의 경우 유전자 발현에 대한 그들의 영향과 임상 양상을 비교 분석하였다. 22군데에서 반복적인 유전자 복제수 변이가 관찰되었다(13개 유전자의 증폭과 9개 유전자의 결손). 이들은 기존에 잘 알려진 표적, 즉 FGFR2 (fibroblast growth factor receptor 2), ERBB2 (HER2/ERBB2, human epidermal growth factor receptor 2) 외에도 새로운 유전자인 KLF5 (Kruppel-like factor 5), GATA6 (GATA binding protein 6, globin transcription factor 6) 유전자에서 변이를 보였다. 티로신키나아제 수용체(receptor tyrosine kinase, RTK)의 변화와 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)의 변이도 흔하게 관찰되었다. 이 연구는 위암에서 처음으로 이러한 유전자의 변이가 배타적으

로 존재함을 증명하였고, KRAS 유전자의 증폭도 예상과 달리 매우 높게 나타나서 위암에서 중요시되지 못했던 아형임을 증명하였다. FGFR2 유전자가 증폭된 위암은 경구용 FGFR/VEGFR (fibroblast growth factor receptor/vascular endothelial growth factor receptors) 억제제인 dovitinib에 민감하여 FGFR2가 증폭된 아형에 맞는 치료의 가능성을 보여주었다. 결론으로 이 연구는 위암 환자가 5가지의 명백한 아형, 즉 FGFR2 (9%), KRAS (9%), EGFR (8%), ERBB2 (7%) 및 MET (met proto oncogene) (4%)의 아형으로 구분되며 이들 아형이 전체 위암의 약 37%를 차지하여 티로신키나아제 수용체/RAS 치료제를 사용할 가능성이 있음을 증명하였다.

**해설:** 위암은 전세계적으로 암 사망의 두 번째 원인으로, 연간 989,000여 명이 새로 이환되고 738,000여 명이 사망하는, 소화기암 분야에서 가장 중요한 관심의 대상이다.<sup>2</sup> 위암은 암 사망의 20%를 차지하며, 진행성으로 발견될 경우 고식적 항암 치료를 시행하고 평균 생존기간은 11-12개월 정도로 매우 좋지 않다.<sup>3</sup> 현재까지 분자표적치료제는 세포 신호전달계를 이루고 있는 HER2, EGFR (epidermal growth factor receptor), vascular endothelial growth factor (VEGF), MET, FGFR, PI3K/

© 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:** 김경미, 135-710, 서울시 강남구 일원로 81, 삼성서울병원 병리과

**Correspondence to:** Kyoung-Mee Kim, Department of Pathology, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-2800, Fax: +82-2-3410-6396, E-mail: kkmkys@skku.edu

Financial support: None. Conflict of interest: None.

mTOR (phosphatidylinositol 3 kinase/mammalian target of rapamycin) 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.<sup>1,4</sup>

Deng 등<sup>1</sup>의 연구는 많은 수의 위암과 위암 세포주를 이용하여 180만개의 probes를 사용하고, probe 사이의 간격이 680 bp인 매우 고밀도의 민감한 Affymetrix SNP6 (single-nucleotide polymorphism 6) microarrays를 이용하여 종양에 특이적인 유전자 복제수 변이를 연구하였다. 이들 결과는 기존의 aCGH (microarray-based comparative genomic hybridization)에서 얻은 결과와 매우 일치하였다. 유전자 복제수 변이가 발견된 부분은 기존에 알려진 EGFR, ERBB2/HER2 및 CCND1 (cyclin D1) 유전자의 증폭과 FHIT (fragile histidine triad), RB1 (retinoblastoma 1), CDKN2A/B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B) 및 WWOX (WW domain containing oxidoreductase) 유전자의 결손이 위암에 존재함을 다시 한번 증명하였다. 이 연구를 통하여 처음으로 GATA6와 KLF5 유전자의 증폭, 그리고 PARK2 (parkinson protein 2), PDE4D (phosphodiesterase), CSMD1 (CUB and Sushi multiple domains 1) 및 GMDS (GDP-mannose 4,6-dehydratase) 유전자의 결손을 처음으로 밝혔다. 최근의 연구들에서 보면 소화기 암종에서 GATA 인자의 발암작용에 관한 연구가 활발하며, 췌장암종에서 GATA 유전자의 증폭이 밝혀졌다.<sup>5</sup>

이 연구의 목적이 이러한 22개 유전자 복제수 변이 간의 표적 간 관계 (inter-target relationship, ITR)를 연구하는 것이므로 DRP (dimension reduction permutation)라는 통계 방법을 이용하여 이를 분석하였다. 기능적으로 위암의 ITR은 세 가지의 특이한 표적군들, 즉 KRAS, FGFR2, ERBB2, EGFR 와 MET 등을 포함하는 RTK/RAS 신호전달체계군과 MYC (myelocytomatosis oncogene), GATA4, GATA6 및 KLF5 등의 전사인자군, 그리고 CCND1, CCNE1 (cyclin E1), CDK6 (cyclin-dependent kinases 6), CDKN2A/B, RB 등의 세포주기조절군으로 나뉜다. 예를 들면 KRAS 증폭 위암은

ERBB2 혹은 FGFR2 증폭 위암과 다르며, MET 증폭 위암은 FGFR2 증폭위암과 다르다. 이와 마찬가지로 KLF5 증폭과 GATA4 증폭은 서로 배타적으로 일어나는 경향이 있었다. 특이한 ITR 가운데 하나가 EGFR와 MYC의 동시 증폭( $p=0.002$ )과 ERBB2와 CCNE1의 동시 증폭이었다. 이러한 결과는 위암에서 ITR의 복잡한 기능적 네트워크가 작동하고 있음을 보여주었다.

이 연구에서는 KRAS 유전자의 증폭이 위암에 비교적 흔하게 존재함을 처음으로 보여주었는데, KRAS 유전자의 증폭이 있는 위암 환자는 매우 불량한 예후를 보였고 세포주 실험에서도 KRAS 유전자의 증폭이 있는 세포주는 KRAS 억제에 민감하였다. 또한 흔하게 발견된 KRAS 유전자의 증폭은 위암에서 왜 KRAS 유전자의 돌연변이가 드문지를 설명해주며 RTK를 표적으로 하는 치료의 바이오마커로서 KRAS 유전자의 증폭을 검사하는 것이 꼭 필요하다고 본다. 이러한 표적별 위암의 분류는 진행성 위암 환자의 효과적인 치료를 위하여 꼭 필요하다. 이를 위한 전제 조건으로 위의 광범위한 유전자의 변이를 쉽고 빠르고 정확하게 판단할 수 있는 방법이 하루빨리 개발되어야 하겠다.

## REFERENCES

- 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.
- 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.
- 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.
- Cheung DY, Kim JK. Perspectives of the stomach cancer treatment: the introduction of molecular targeted therapy and the hope for cure. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:117-127.
- Kwei KA, Bashyam MD, Kao J, et al. Genomic profiling identifies GATA6 as a candidate oncogene amplified in pancreaticobiliary cancer. *PLoS Genet* 2008;4:e1000081.