

NSCLC(비소세포폐암) 진단/치료를 위한 동반진단

홍정은 대리 종근당
박정훈 상무 (주)싸이토젠

🏥 바이오마커 테스트

암의 진단 단계에서는 암의 모든 바이오마커¹⁾에 대해 알 수 없다. 바이오마커 검사를 받으면 어떤 것이 폐암의 성장 및 확산을 유발할 수 있는지에 대해 전반적으로 알 수 있다. 바이오마커 검사는 여러 가지 용어로 지칭되는데, 돌연변이 검사, 유전자 검사, 분자 검사, 게놈 검사 등으로도 불린다.²⁾ 바이오마커를 검사하는 두 가지 방법은 1) 조직검사 종양에서 검사할 조직을 떼어 내어 검사³⁾, 2) 혈액검사⁴⁾가 있으며 진행성 또는 전이성 NSCLC 진단을 받은 사람들은 보통 아래 바이오마커 중 적어도 하나에 대해 양성반응이 나온다. [참고, 그림1]

NSCLC(비소세포폐암) 바이오마커

EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET exon 14, RET, PD-1/PD-L1

[그림 1] NSCLC(비소세포폐암) 바이오마커

Molecular marker	Prevalence in Korea	Available medicine
EGFR	43% in adenocarcinoma	Osimertinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib, erotinib
ALK	4% to 5% in NSCLC	Alectinib, crizotinib, ceritinib, brigatinib
ROS1	2% to 3%	Crizotinib, Entrectinib, lorlatinib
BRAF	1.8% in adenocarcinoma	Dabrafenib, trametinib, vemurafenib
MET exon 14	1.0 % in adenocarcinoma	Capmatinib
RET	1% to 2% in NSCLC	Selpercatinib
PD-1/PD-L1	42%	Pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, ipilimumab, durvalumab

NSCLC, non-small cell lung cancer.

- 1) 일반적으로 단백질이나 DNA, RNA, 대사 물질 등을 이용해 몸 안의 변화를 알아낼 수 있는 지표임. 미국 NIH, Biomarker definition working group은 바이오마커가 상태를 나타낼 뿐 아니라 변화된 상태를 객관적으로 측정할 수 있어야 한다고 정의하였음(1998년)
- 2) 아스트라제네카 국내 사이트, 폐암 치료제 교육자료 참고
- 3) 종양에서 검사할 조직을 떼어 내어 검사
- 4) 액체 생체 검사 또는 플라즈마 검사, 환자의 체액(혈액)을 분석하여 암의 정보를 확보하는 것

출처: 폐암의 바이오마커와 진단도구, 연세대학교 의과대학 이상훈 외
J Korean Med Assoc 2021 January; 64(1):66-74

📌 바이오마커 검사 결과

예를 들어, 환자의 폐암의 EGFR⁵⁾ 바이오마커에 양성으로 나타난 경우, 의사는 표적치료를 추천할 수 있다. EGFR Inhibitor의 치료법은 폐암의 성장 및 확산을 유발하는 EGFR을 공격하며, 암의 성장을 막는 기전이다. EGFR 변이는 아시아인에게 가장 높은 비율을 차지하고 있으며, 1, 2세대 약물인 Gefitinib(Iressa), Erlotinib(Tarceva), Afatinib(Gilotrif) 로 보통 치료를 시작한다. 1세대 또는 2세대 약물로 치료 받은 환자들은 1~2년 내에 절반 이상에서 2차변이(T790M)가 나타나서 내성이 생겨 재발하게 된다. 2차 변이가 생겨 재발하거나 전이된 환자들을 타겟 하여 3세대 약인 Osimertinib(Tagrisso)가 개발되었다. [참고, 그림2]

[그림 2] EGFR Target 치료제

EGFR TKI ⁵⁾	Product	Company	Approval (FDA, NSCLC)
1st Generation	Gefitinib(Iressa)		2003
	Erlotinib(Tarceva)		2004
2nd Generation	Afatinib(Gilotrif)		2013
3rd Generation	Osimertinib(Tagrisso)		2015

출처: FDA, 미국 식품의약국 사이트

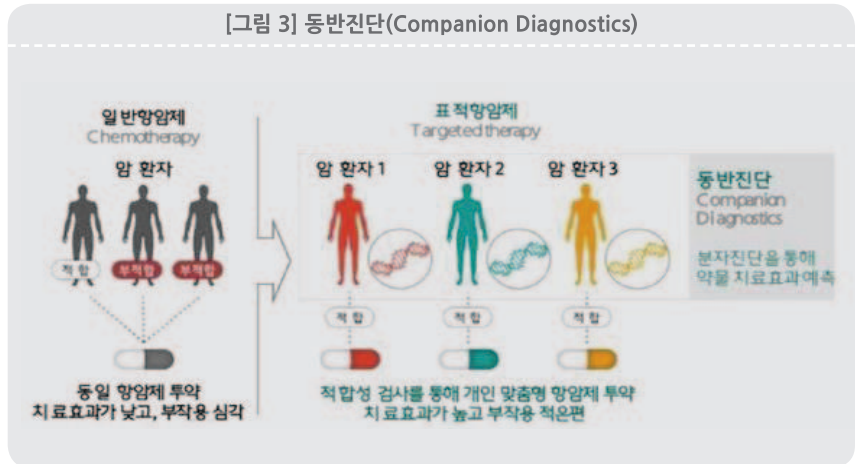
📌 항암제 개발의 동반진단

동반진단은 특정 치료제에 대한 안전성과 효과가 입증된 환자군을 선별하는 분자 기술적 진단을 의미한다.⁶⁾ 동반진단을 통해 대상 환자에서의 약물 반응성이나 부작용 발생 여부의 예측, 또는 치료 효과의 모니터링을 수행할 수 있다. 현재 가장 활발하게 동반진단 개발이 진행되고 있는 분야는 항암신약 분야이다. 동반진단을 동시 개발하면 임상 시험 대상의 환자의 축소, 임상 비용 감소에 효과적이며, 신약개발 단계부터 함께 연구하여 신약 허가 가능성 및 최종 치료효과를 높이는데 모두 활용 할 수 있다. 항암제를 비롯한 신약개발을 하는 제약사들도 대부분 진단회사들과 공동으로 동반진단을 개발하고 있는 추세다. [참고, 그림3]

5) Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors

6) FDA 가이드라인 참고(In vitro companion diagnostic devices, 2014), 엔젠바이오 사이트 참고.

[그림 3] 동반진단(Companion Diagnostics)



출처: 파나진, 하니금융투자, 2018

동반진단에서 사용되는 기법 및 동반진단기기 개발 현황⁷⁾

동반진단은 분자병리학적 기법에 따라 분류가 가능하며, 현장혼성화법(in situ hybridization, ISH)⁸⁾, 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR), 면역조직화학염색법(immunohistochemistry, IHC), 차세대 염기서열분석법(next-generation sequencing, NGS) 등이 대표적인 진단법으로 사용되고 있다. [참고, 표1]

[표 1] FDA 승인된 동반진단방법 별 동반진단기기 현황 (적용 암종: 비소세포폐암)

동반진단방법	바이오마커	의약품	기업	동반진단기기
면역조직화학염색법 (IHC)	ALK	Xalkori, Zykadia, Alecensa, Lorbrina	Ventana Medical System	ALK CDx
	PD-L1	Keytruda, Libtayo	Dako North America	PD-L1 IHC (22C3, 28-8) PharmDx
		Tecentriq	Ventana Medical System	VENTANA PD-L1 (SP142, SP263) Assay
중합효소연쇄반응법 (PCR)	EGFR	Gilotrif, Iressa, Vizimpro	Qiagen Manchester	Therascreen EGFR RGQ PCR Kit
	KRAS	Lumakras		Therascreen KRAS RGQ PCR Kit
	EGFR	Tarceva, Tagrisso, Iressa, Gilotrif, Vizimpro	Roche Molecular Systems	THxID™ BRAF Kit Cobas EGFR Mutation Test

7) 동반진단(정밀의료의 새로운 트렌드, 개인 맞춤형 치료와 함께 성장세 지속), 한국IR협의회, 2021 참고.

8) 조직진단에 이용되는 가장 기본적인 염색방법인 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin, HE) 염색은 핵과 세포질을 모두 관찰할 수 있어 조직 내 암세포의 위치를 판독하는데 사용됨.

동반진단방법	바이오마커	의약품	기업	동반진단기기
현장혼성화법(ISH)	ALK	Xalkori, Alunbrig	Abbott Molecular	Vysis ALK Break Apart FISH
차세대 염기서열분석(NGS)	EGFR	Gilotrif, Iressa, Tagrisso, Tarceva	Foundation Medicine	FoundationOne CDx (F1CDx)
	ALK	Alecensa, Alunbrig, Xalkori, Zykadia		
	BRAF	Tafinlar, Mekinist		
	MET	Tabrecta		
	EGFR	Iressa, Exkivity	Life Technologies Corporation	Oncomine Dx
	ALK	Xalkori		
	RET	Gavreto		

출처: 김진희, JKCA(The Journal of the Korea Contents Association), 2019, NICE디앤비/ 종근당 재가공

국내 식약처 허가 받은 동반진단기기 현황

동반진단은 특정 치료제에 대한 안전성과 효과가 입증된 환자군을 선별하는 분자 기술적 진단을 의미한다.⁶⁾ 동반진단을 통해 대상 환자에서의 약물 반응성이나 부작용 발생 여부의 예측, 또는 치료 효과의 모니터링을 수행할 수 있다. 현재 가장 활발하게 동반진단 개발이 진행되고 있는 분야는 항암신약 분야이다. 동반진단을 동시 개발하면 임상 시험 대상의 환자의 축소, 임상 비용 감소에 효과적이며, 신약개발 단계부터 함께 연구하여 신약 허가 가능성 및 최종 치료효과를 높이는 데 모두 활용 할 수 있다. 항암제를 비롯한 신약개발을 하는 제약사들도 대부분 진단회사들과 공동으로 동반진단을 개발하고 있는 추세다. [참고, 표 2]

[표 2] 식약처 승인된 동반진단방법 별 동반진단기기 현황 (적용 암종: 비소세포폐암)

동반진단방법	바이오마커	의약품	기업	동반진단기기
면역조직화학염색법(IHC)	PD-L1	TECENTRIQ	한국로슈진단	VENTANA PD-L1 (SP142) Assay
중합효소연쇄반응법(PCR)	EGFR	Tagrisso	젠큐릭스	GenesWell ddEGFR Mutation Test
	EGFR	Iressa, Tarceva	파나진	PNA Clamp™

 시사점

정밀 의료 시대에 맞게 항암 치료 분야에서는 치료에 반응하는 환자군을 적절히 선택하여 환자 개인에게 맞춤으로 치료할 수 있게 되었다. 바이오마커의 개발, 표적항암제, 면역항암제의 치료 등 많은 발전이 있었다. 이와 맞서, 바이오마커에 의한 치료에 적합한 환자들을 특정하여 임상시험 후보자를 선별하는데 이용되는 동반진단 역시 개발에 많은 관심을 받고 있다.

앞서 설명한 것과 같이, 동반진단기기를 신규 약물개발과 동시 개발하면 신약 개발기간의 단축 및 임상시험 환자의 축소, 비용 감소 등 신약 개발의 성공 확률을 증가시켜 줄 수 있다. 국내 제약사에서 단독으로 신약과 동반진단기기를 함께 개발하는 것은 어려움이 있어 보인다. 브리프의 FDA 승인된 동반진단방법 별 동반진단기기 현황[표1]를 보면, 신약을 개발하는 다국적제약사들도 독립적으로 진단기기를 개발하는 것이 아니라, 대부분 진단 전문회사들과 공동으로 동반진단기기를 개발하여 허가를 받은 것을 볼 수 있다. 국내에서도 신약을 개발하는 제약/바이오 업체에서 동반진단을 공동 개발하기 위해서는 국내/국외 진단기기 업체와 신규 약물 개발 초기 단계에서부터 전략적 파트너십을 통하여 협력모델을 강화하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

< 참고자료 >

1. 폐암의 바이오마커와 진단도구, 연세대학교 의과대학 이상훈 외/J Korean Med Assoc 2021 January
2. 아스트라제네카 사이트
3. FDA, 미국 식품의약국 사이트
4. FDA 가이드라인 참고(In vitro companion diagnostic devices. 2014)
5. 하나금융투자, 파나진 IR 자료
6. 동반진단(정밀의료의 새로운 트렌드, 개인 맞춤형 치료와 함께 성장세 지속), 한국IR협의회, 2021

Writer

홍정은 중근당, 대리

Reviewer

박정훈 (주)싸이토젠, 상무

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 12월 | 발행인 : 고훈승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



Innovating Data Into Strategy & Business

