

Oncology 치료를 위한 바이오마커 검사 현황

김 준 차장 정진국제특허법률사무소
임병호 선임연구원 한국화학연구원

개요

바이오마커는 질병 진단, 예후 예측, 치료제 선택 및 약효 예측을 위한 유전체, 전사체, 단백질, 대사체 등의 물질을 총칭함. 최근 차세대 시퀀싱(Next Generation Sequencing, NGS) 기술 개발을 토대로 정밀의료 및 환자맞춤형 치료가 보편화되면서 바이오마커 검사는 다양한 질병, 특히 암 치료에서 필수적임.

암 치료에 도움을 줄 수 있는 바이오마커 검사에는 여러 종류가 있는데 전통적으로 조직검사를 기반으로 한 검사가 주를 이루었다면 기술의 발전으로 최근에는 액체 생검 역시 널리 활용되고 더 나아가 인공지능을 활용한 암 진단까지 다양한 유형의 검사가 존재하고 있음.

본 고에서는 현재 임상 현장에서 시행 중인 암 치료 및 진단을 위한 바이오마커 검사 유형 몇 가지를 소개하고자 함.

Oncotype DX

Oncotype DX는 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP) B20 trial이라는 연구를 바탕으로 상업화된 검사임. 유방암 조직에서 16종의 암 관련 유전자와 5종의 참고 유전자를 갖고 있는, 21개의 유전자를 검사하여 활성도를 측정, 분석하는 유방암 진단법으로 유방암이 재발할 가능성과 화학요법이 얼마나 효과가 있을지 알려주는 검사임.

[그림 1] Oncotype DX에 사용되는 유전자

PROLIFERATION	INVASION	HER2	ESTROGEN	OTHER	REFERENCE
Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	Stromelysin 3 Cathepsin L2	GRB7 HER2	ER PR Bcl-2 SCUBE2	GSTM1 CD68 BAG1	Beta-actin GAPDH RPLPO GUS TFRC

16 cancer genes

- Several identified with a consistent and strong statistical association to breast cancer recurrence
- Others with robust predictive power for chemotherapy benefit

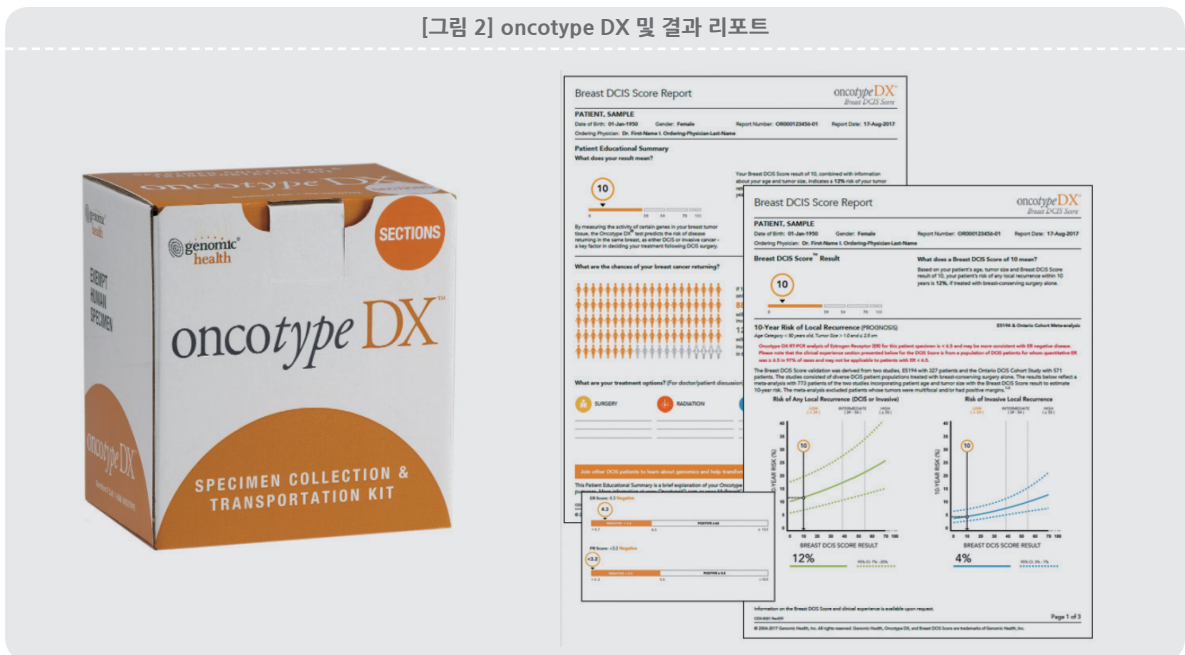
5 reference genes

- Normalize gene expression
- Provide quality control

Oncotype DX는 처음 진단을 받은 초기 유방암 환자 중 림프절 전이 음성 또는 양성, 에스트로겐 수용체 양성, HER2 음성 환자에 적합한 검사로 결과 리포트에는 0~100 사이 값으로 된 Recurrence Score®(RS) 결과값이 포함되어 있음. 20 이하의 RS값의 경우 재발률이 낮고 화학치료의 효과도 낮으므로 호르몬요법을 권유할 수 있고, 반대로 26 이상의 RS값의 경우 재발위험도가 높고, 화학치료의 이점이 부작용 위험도보다 크기 때문에 화학치료가 효과적임.

유방암 관련 유사한 FDA 승인 검사로 Mamma/Blueprint test 등이 있음.

[그림 2] oncotype DX 및 결과 리포트



Guardant360

Guardant360는 미 FDA에서 최초로 승인받은 차세대 염기서열분석방법(NGS)으로서 진행성 고형암을 대상으로 하는 액체생검 동반진단 검사임. 비침습적인 액체생검을 통해 조직생검 기반의 검사에서 발생할 수 있는 시술지연이나 합병증에 안전한 검사법을 제공하며, 포괄적 암유전체 프로파일링을 통해 적절한 치료법을 추천할 수 있음.

이 검사는 종양세포에서 유리된 작은 유전자 조각이 혈류로 방출되어 나온 순환 종양 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)를 이용하여 분석하는데 미량의 ctDNA는 디지털 시퀀싱 기술을 사용하여 70개 이상의 임상 관련 유전자를 혈액에서 감지할 수 있음. 그러므로 종양이 질성에 의해 기존 검사에서 감지되지 않았던 암 연관 돌연변이의 검출이 가능함.

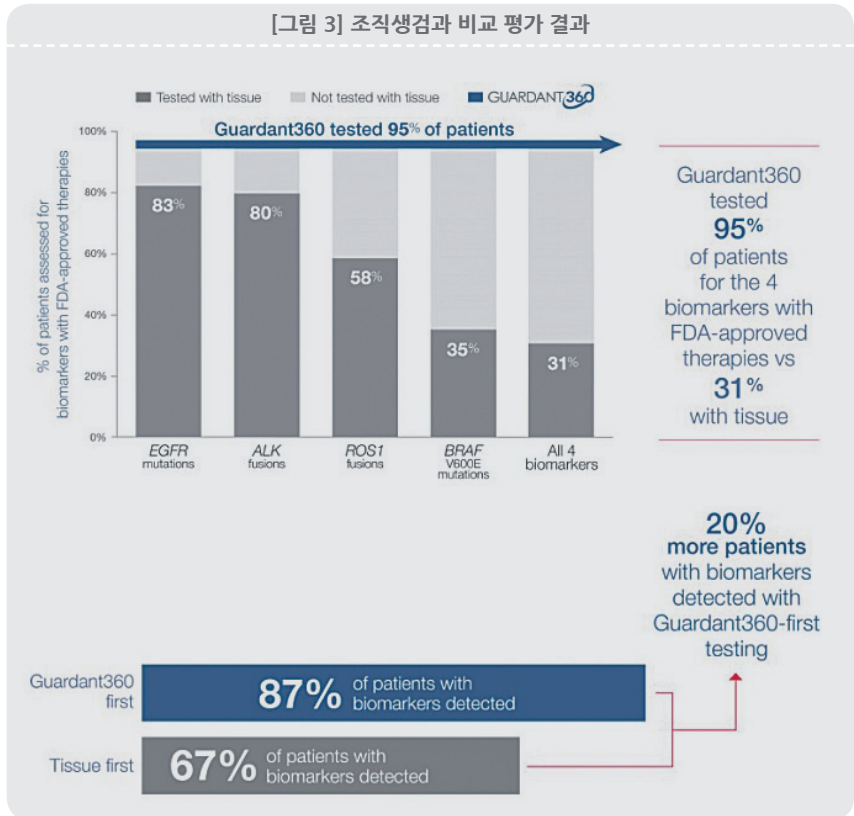
2019년 진행성 비소세포폐암의 1차 치료에서 가이드라인으로 권고된 바이오마커 표준 검사법인 조직생검과 EGFR, ALK, BRAF, RET, ROS1, MET, ERBB2와 같이 치료제 선택에 중요한 가이드라인이 권고하는 바이오마커(이하 G7)와 예후 마커(prognostic marker)인 KRAS 탐지로 비교 평가한 결과 높은 예측률을 보였으며 검체 도착 후 7일만에 결과를 제공하는 등 평균검사 시간을 유의미하게 단축시킴.

[표 1] Nile data

No of patients enrolled	282
Positives detected by Guardant360	77
Of which just by Guardant360	29
Positives detected by tissue biopsy	60
Of which just by tissue biopsy	12
Positives detected by both	48
Total positives	89
Total negatives	193

출처: AACR abstract #4460

[그림 3] 조직생검과 비교 평가 결과



[그림 4] Guardant360 및 사용되는 유전자 리스트



Point Mutations (SNVs) and Deletion Variants (Indels)
(74 Genes)

AKT1	CDH1	FGFR2	KRAS	NPM1	RIT1
ALK	CDK4	FGFR3	MAP2K1	NRAS	ROS1
APC	CDK6	GATA3	MAP2K2	NTRK1	SMAD4
AR	CDK12	GNA11	MAPK1	NTRK3	SMO
ARAF	CDKN2A	GNAQ	MAPK3	PDGFRA	STK11
ARID1A	CTNNB1	GNAS	MET	PIK3CA	TERT ^a
ATM	DDR2	HNF1A	MLH1	PTEN	TP53
BRAF	EGFR	HRAS	MPL	PTPN11	TSC1
BRCA1	ERBB2	IDH1	MTOR	RAF1	VHL
BRCA2	ESR1	IDH2	MYC	RB1	
CCND1	EZH2	JAK2	NF1	RET	
CCND2	FBXW7	JAK3	NFE2L2	RHEB	
CCNE1	FGFR1	KIT	NOTCH1	RHOA	

Amplifications
(18 Genes)

AR	FGFR1
BRAF	FGFR2
CCND1	KIT
CCND2	KRAS
CCNE1	MET
CDK4	MYC
CDK6	PDGFRA
EGFR	PIK3CA
ERBB2	RAF1

Fusions
(6 Genes)

ALK
FGFR2
FGFR3
NTRK1
RET
ROS1

2014년 Guardant360을 최초로 시작한 벤처기업 가던트헬스는 소프트뱅크로부터 3억 6,000만 달러의 투자를 받고 향후 5년 이내에 100만명의 암환자를 대상으로 액체생검을 하겠다는 계획을 발표하였고 국내에서는 GC녹십자지놈이 액체생검 검사와 관련하여 기술제휴 및 업무협력 관계를 맺고 있음.

FoundationOne liquid CDx

FoundationOne liquid CDx는 Guardant360에 이어 미FDA에 승인된 포괄적인 전체 종양 액체생검법으로 암환자 혈액을 검사하여 300개 이상의 유전자 변이를 분석해 적합한 치료제 선정에 도움을 주는데 폐암과 전립선암 환자를 찾아내는 용도로 승인되었고 이후 난소암, 유방암 등에도 활용하게 됨. 또한, microsatellite instability (MSI), tumor mutation burden (TMB) 등의 결과를 포함하고 있어 면역항암제의 약효 예측에도 활용 가능함.

[표 2] 암 유형별 유전자 변이 및 표적치료제

암 종류	유전자 변이	해당 표적치료제
난소암	BRCA1, BRCA2 돌연변이	Rubraca®(rucaparib)
비소세포폐암	ALK 재배열	Alecensa®(alectinib)
	EGFR exon 19 결손 및 EGFR exon 21 L858R 치환	Iressa®(gefitinib), Tagrisso®(osimertinib), 또는 Tarceva®(erlotinib)
	MET single nucleotide variants(SNVs)	Tabrecta®(capmatinib)
유방암	PIK3CA 변이	Piqray®(alpelisib)
전립선암	BRCA1, BRCA2, ATM 돌연변이	Lynparza®(olaparib)

[그림 5] FoundationOne liquid CDx



얼리텍

얼리텍은 국내 기업인 지노믹트리의 대장암 보조진단 검사 제품으로 사람의 분변에서 메틸화된 신데칸-2 DNA를 측정하는 체외진단용 실시간 PCR 검사임. 대장암 조직에서 신데칸-2 바이오마커의 비정상적인 메틸화는 병기에 상관없이 95% 이상 빈번하게 관찰되며, 정상 대장조직에서는 관찰되지 않기 때문에 메틸화된 신데칸-2 DNA는 대장암 발생과 유의미한 관계가 있음을 의미함.

30-80세 남녀 585명을 대상으로 연세의료원 세브란스병원과 세브란스 체크업 검진센터에서 임상시험을 진행한 결과 병기, 암위치, 성별 및 나이에 따른 민감도 차이는 없었으며, 분변DNA를 통한 대장암 민감도와 특이도 모두 90% 이상을 입증하였음.



Writer

김 준 경진국제특허법률사무소, 차장

Reviewer

임병호 한국화학연구원, 선임연구원

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 10월 | 발행인 : 고한승 | 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