

## 최적의 폐암치료를 위한 생물표지자 응용

폐암은 많은 나라에서 주요 사망 원인이며 우리나라에서는 두 번째로 흔한 사망 원인이다. 비소세포폐암은 전체 폐암의 85% 정도를 차지하는데, 대부분의 비소세포폐암은 진행된 상태에서 진단되므로 수술할 수 있는 경우는 전체의 25-30%에 불과하다. 표적치료제가 개발되어 진행성 폐암의 표준요법으로 도입되는 경우가 늘고 있지만, 백금계 항암제를 기반으로 한 복합항암화학요법은 현재 시행되는 전이성 폐암 치료나 수술 후 보조요법의 근간이다. 전이성 비소세포폐암에서 표준 항암요법의 반응률은 30-40%에 불과하며 중앙생존기간은 11-14개월 정도이다. 새로운 약제가 개발됨에 따라 치료성적이 아주 서서히 개선되고 있기는 하지만, 현재 사용되는 어떤 3세대 항암제를 조합한다고 하더라도 비슷한 성적을 보이므로 현 상태의 치료법은 치료적 고평부에 도달해 있다고 판단된다. 많은 환자들이 항암치료를 반응하지 않으므로 개인별로 최적의 치료법을 달리 선택하는 것이 생존율 향상에 중요할 것이다. 세포독성 항암제에 반응할 것을 예측할 수 있는 생물학적 표지자를 찾는 것은 최상의 결과를 얻고 필요 없는 독성을 피하기 위하여 중요한 의미를 갖는다.

많은 생물학적 표지자 중에서 excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1)이 임상적으로 가장 연구가 많이 진행된 것이다. ERCC1은 뉴클레오티드 절단 복구 과정의 속도를 결정하는 중요한 단백질이며 백금계 항암제에 의해 DNA 손상이 유발된 경우에도 이를 복구하는데 작용한다. 뉴클레오티드 절단 복구 과정에 문제가 있다면 유전체의 불안정성을 키우고 악성 형질을 유도할 수 있다. 항암치료를 하지 않은 경우에는 ERCC1의 발현이 적을 때 예후가 나쁘지만, ERCC1의 발현이 증가되어 있으면 백금계 항암제에 대한 내성을 유발한다. Ribonucleotide reductase M1 (RRM1)은 DNA 합성과 복구를 돕는 리보뉴클레오티드 환원효소의 조절요소이며 동시에 암세포의 이동과 전이 억제에도 관여한다. 리보뉴클레오티드 환원효소는 gemcitabine의 주요 작용 표적이므로 RRM1의 발현이 증가되어 있으면 gemcitabine 내성이 생긴다. 세포에서 미세관은 매우 동적인 구조로서 세포의 활동 상태에 따라서 길이가 수시로 변한다. 미세관 중합체는 여러가지  $\alpha$ -와  $\beta$ -단백질 소단위 조합이다. Taxane과 vinorelbine은  $\beta$ -단백질 소단위에 결합하여 미세관의 동적 작용을 억제한다. 제 3형  $\beta$ -단백질 소단위( $\beta$ III tubulin)의 발현이 증가되면 paclitaxel 등 미세관에 작용하는 항암제에 대한 내성이 증가하고 불량한 예후를 나타낸다. 미세관 작용 항암제에 대한 내성 기전 중 가장 잘 알려진 것은 다제 내성 유전자(mdr-1 gene)의 활성화이지만,  $\beta$ III tubulin 발현이 증가된 경우의  $\alpha\beta$ III tubulin dimer에 대한 약물 결합력이 떨어지는 것도 내성 기전으로 제시되고 있다. 폐암 치료에서 EGFR 억제제의 도입으로 EGFR 돌연변이에 대한 관심이 급증하고 있다. EGFR의 감수성 돌연변이는 EGFR 억제제 반응 예측의 가장 중요한 생물학적 표지자이다. 여러 연구를 통하여 EGFR 돌연변이가 있는 경우가 그렇지 않은 경우보다 양호한 예후를 보이며, 항암화학요법에 대한 반응도 좋은 것으로 나타나고 있다.

개인별 맞춤치료를 위하여 선택할 수 있는 최선의 생물학적 표지자가 무엇인지는 아직 확실한 답을 찾을 수 없다. 그러나 여러 임상적 시도를 통하여 맞춤 치료의 성공 가능성을 엿볼 수 있으며, 체계적으로 고안된 대조 임상 시험을 통하여 그 가치를 명확히 해야 할 것이다.