



What's new?

정밀의료 기반 암 진단·치료법 개발(K-MASTER) 사업단

고려대학교 의과대학 내과학교실 중앙혈액내과

최윤지 · 김열홍

The Cancer Precision Medicine Diagnosis and Treatment (K-MASTER) Enterprise

Yoon Ji Choi and Yeul Hong Kim

Division of Oncology/Hematology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

“Precision” trials, using reasonably integrated biomarker targets and molecularly selective anticancer agents, have become a major concern for both patients and their physicians. As next-generation sequencing, which is a parallel analysis method, becomes quicker, easier, and more accurate, precision medicine-based approaches are becoming more generalized in determining treatments for cancer patients. However, it is not applicable to all cancer patients because of current high prices, limited reimbursement coverage, low prevalence of driver genetic mutations, and lack of treatable drugs. To solve these problems, the Republic of Korea has been operating the Cancer Precision Medicine Diagnosis and Treatment (K-MASTER) Enterprise since its establishment in June 2017. The aim of the project was to conduct large-scale genomic analyses, appropriate matching targeted clinical trials, and data management, which incorporates genomic and clinical information. In this review, we introduce the goals and composition of this project and describe the progress of the project to date. (Korean J Med 2019;94:246-251)

Keywords: Precision medicine; Molecular targeted therapy; High-throughput nucleotide sequencing

서 론

정밀의학(precision medicine)이란 환자마다 다른 유전체 정보 및 병력 등의 임상정보와 생활 환경 및 습관 정보 등을 토대로 환자를 분류하고 이를 고려하여 질병의 예방이나 진단, 치료 등 개인별 맞춤 의료를 제공하는 차세대 의료 패러

다임을 일컫는다[1,2]. 표적치료(targeted therapy)는 이러한 정밀의학의 한 축을 이루고 있다. 암을 유발하는 유전자 돌연변이가 축적되어 암이 발생한다는 사실은 널리 알려져 있으며, 실제로 암 조직의 90%에서는 적어도 1개 이상의 체세포 유전자 돌연변이가 발견된다[3]. 물론 실제로 타겟이 되어 치료를 할 수 있는 체세포 유전자 돌연변이(actionable so-

Received: 2019. 5. 1

Accepted: 2019. 5. 10

Correspondence to Yeul Hong Kim, M.D., Ph.D.

Division of Oncology/Hematology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: +82-2-920-5569, Fax: +82-2-926-4534, E-mail: yhk0215@korea.ac.kr

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

matic mutation)의 수는 훨씬 적지만, 치료가 가능한 타겟 유전자의 증거가 점차 쌓이게 되어 실제 임상에서 흔하게 쓰이고 있다[4]. 특히 비소세포폐암에서의 상피세포 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR), 역형성 림프종 인산화효소(anaplastic lymphoma kinase, ALK) 표적치료제[5,6], BRAF^{V600E} 악성 흑색종에서의 BRAF/MEK 표적치료제의 개발 및 적용이 상당한 임상적 이득을 가져다 주었다[7,8].

치료 가능한 유전자와 약제의 수가 점점 더 많아지고 있어서 암 치료를 결정하기 전에 필수적으로 검사해야 하는 체세포 및 생식세포 유전자의 수도 많아졌다. 또한 같은 종양 내에서도 부위에 따라 유전자 돌연변이 상태가 다를 수 있는 종양이질성으로 인하여 한꺼번에 많은 양의 유전자 검사를 시행할 필요성이 높아졌다[9,10]. 대량의 유전자를 병렬적으로 동시에 분석하는 방법인 차세대 염기서열 분석(next-generation sequencing [NGS]) 방법이 최근 들어 적은 비용으로 더 빠르게 시행되면서 암 정밀의학의 성장이 가속화 될 수 있었다[11]. 또한 암 조직뿐만 아니라, 암환자의 혈액에서 순환 종양 DNA (circulating tumor DNA [ctDNA])에서도 암세포의 유전체 정보 분석이 가능해져 실시간으로 암환자의 체내 종양이질성과 진화(evolution)로 인한 유전자 변화 추적이 가능하게 되었다[12].

암 정밀의료의 기술적 발전과 빠른 임상 적용 및 데이터

수집의 필요성이 증대됨에 따라, 유전자 검사와 이를 매칭하여 실시하는 국가 단위의 암 정밀의학 임상시험은 외국에서 먼저 시작되었다. 미국 ECOG-ACRIN에서 2015년부터 운영하고 있는 NCI-MATCH trial과 일본 NCC-EPOC에서 2013년부터 운영하고 있는 SCRUM-Japan이 대표적이다[13,14]. 우리나라에서도 2017년 6월부터 보건복지부와 과학기술정보통신부의 지원으로 정밀의료 기반 암 진단·치료법 개발(K-MASTER) 사업단이 출범하여 운영 중으로, 해당 사업단에 대한 소개와 현재까지의 진행 상황에 대하여 보고하고자 한다.

본 론

사업단 소개

K-MASTER 사업단은 암 정밀医료를 통한 국민 건강 및 삶의 질 향상을 위하여, 정밀의료 기반 암 진단·치료 플랫폼 구축 및 활성화를 통한 맞춤형 의료 확대를 목표로 2017년 6월 출범하였다. K-MASTER는 Korea's (국내 최적화), Master model (대표성), Accelerated application (빠른 임상적용), Standardization (표준화), Right target (표적 치료), Equal access & quality (동등한 접근성 및 통합 품질관리), Recognition

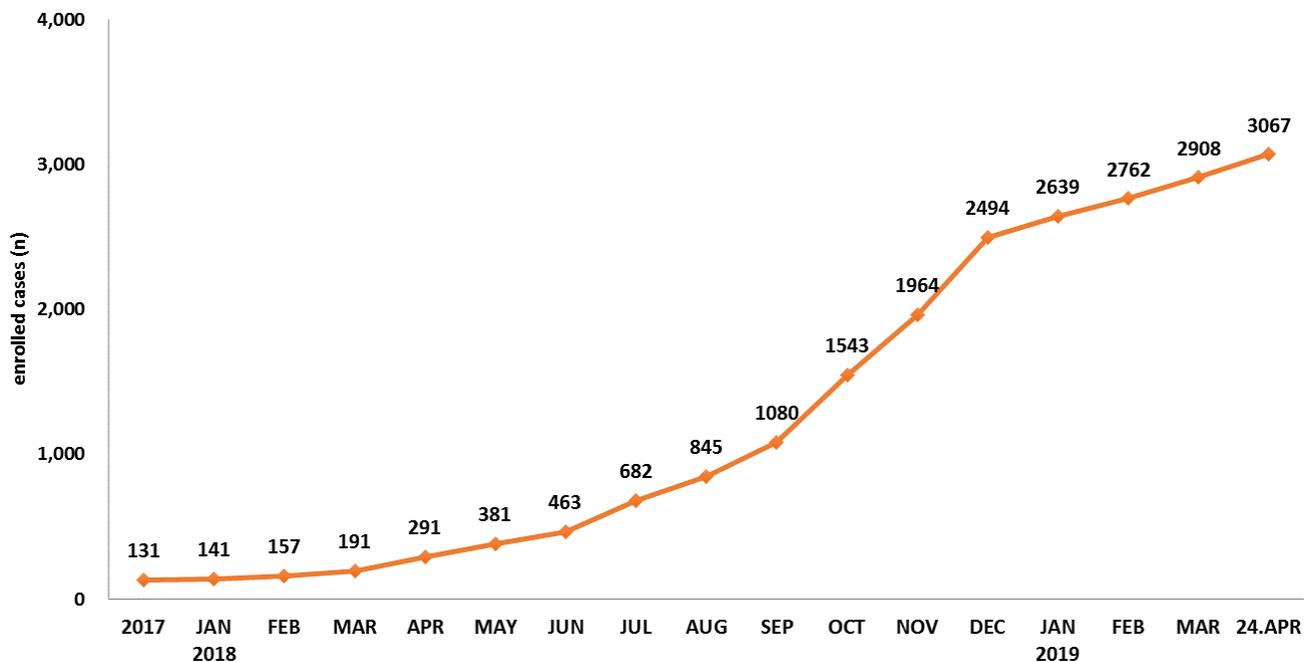


Figure 1. Cumulative number of patients enrolled in cancer genome screening protocol.

(인식 제고 및 활용 확산)의 약자를 딴 이름이다. 사업단은 NGS를 통한 암 유전체 검사를 시행하여 결과를 보고하는 유전체검사부와 이 결과를 바탕으로 암 치료제의 임상시험을 진행하는 임상시험부, 그리고 유전체 분석 결과와 임상 정보를 결합한 데이터를 축적 및 관리하는 암 데이터 관리부로 구성되어 있다.

유전체 스크리닝 프로토콜(KM-00)

사업단에서는 사업 기간 5년 동안 10,000명의 한국인 재발성, 전이성 암환자의 유전체 스크리닝을 진행하는 것을 목표로 하고 있어, 유전체 스크리닝 프로토콜을 전국적으로 진행하고자 하였다. 암 유전체 스크리닝 프로그램은 2017년 10월 고려대학교 안암병원을 시작으로 2019년 4월 현재, 전국적

으로 총 52개 기관이 참여하고 있다. 각 기관의 연구윤리위원회의 승인을 받아 계약 체결 후 진행됨에 따라, 연구 시작 첫해와 둘째 해의 상반기에는 환자 등록이 저조하였으나, 2018년 하반기 이후 폭발적으로 환자 등록이 증가하여, 2019년 4월 현재 총 3,000명 이상의 환자가 스크리닝 프로토콜에 등록되었다(Fig. 1). 암종으로는 직결장암이 703명으로 가장 많이 등록되었고, 그 이후로 유방암, 폐암, 위암, 육종 순으로 흔하게 등록되었다(Fig. 2).

NGS를 이용한 암패널 분석은 암 조직의 제공이 가능한 경우, 조직에서 시행하는 것을 우선으로 하되, 불가능한 경우는 혈장내 ctDNA 분석을 이용하도록 하였다. 사업 1차년도와 2차년도 중반까지는 삼성유전체연구소의 CancerSCAN, 서울대학교 병원의 FIRST scan, 세브란스병원의 TST170을 이용하였으나, 2018년 11월 이후 사업단 자체 패널인 K-MASTER v1.0을

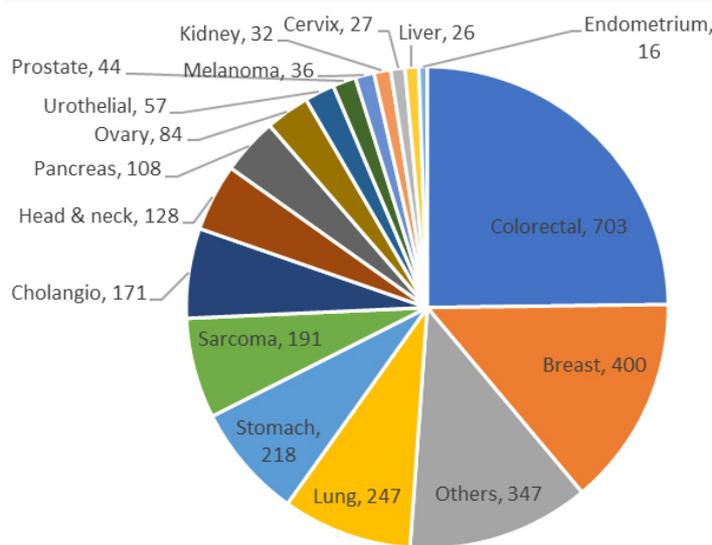


Figure 2. Number of registered patients by cancer type.

Table 1. Number of analysis by cancer panel and TAT

Cancer panel	Delivery	Results	Ongoing	Fail	TAT (weeks)
K-MASTER v1.1	261	209	52	0	2.9
FIRST	489	409	14	66	4.4
Axen	522	488	31	3	1.8
TST170	31	27	4	0	Not available
K-MASTER v1.0	519	511	0	8	2.7
CancerSCAN	819	796	0	23	3.0
Cumulative count	2,742	2,541	101	100	3.0

TAT, turnaround time.

Table 2. Ongoing clinical trials in K-MASTER

Clinical trial number	Title	Target gene	Investigational drug	Cancer type	Sample size
KM-00	Evaluation of genome-based treatment in solid cancers – Screening protocol	-	-	Solid tumors	10,000
KM-01	A phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient or POLE mutated metastatic colorectal cancer	MSI	Avelumab (MSB0010718C)	Colorectal cancer	33
KM-02	The pilot study to evaluate the safety and efficacy of sirolimus in subject with refractory solid tumors	PIK3CA	Sirolimus	Refractory solid tumors	25
KM-05	The effect of EGFR TKI treatment based on liquid biopsy panel screening in patients with non-small cell lung cancer	EGFR	Gefitinib	Non-small cell lung cancer	198
KM-06	A phase II study of nivolumab in patients with genetic alterations in DNA damage repair and response who progressed after standard treatment for metastatic solid cancers	dDDR	Nivolumab	Metastatic solid tumors	48
KM-07	Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy intercalated with gefitinib compared to adjuvant chemotherapy alone for non-small cell lung cancer with common EGFR mutations	EGFR	Vinorelbine, Cisplatin, Gefitinib, Pemetrexed	Non-small cell lung cancer (stage IIA-IIIB)	225
KM-10 (A)	Phase Ib/II study of trastuzumab plus gedatolisib in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer who progressed after 2 or more HER-2 directed chemotherapy	PIK3CA, PTEN	Trastuzumab, Gedatolisib	Metastatic breast cancer	62
KM-10 (B)	Phase II study of trastuzumab biosimilar (Herzuma®) plus treatment of physician’s choice (TPC) in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer who progressed after 2 or more HER-2 directed chemotherapy	KM-10 (A) fail	Trastuzumab, TPC	Metastatic breast cancer	119
KM-11	Combination of nanoxel and herzuma as first-line chemotherapy in patients with metastatic salivary duct carcinoma : open label single arm multicenter phase II study	HER-2	Nanoxel, Herzuma	Metastatic salivary duct carcinoma	41
KM-12	Phase II study of PDR001 in combination with MCS110 in Patients with squamous cell carcinoma of the esophagus	SNVs and copy number changes	MCS110, PDR001	Esophageal cancer	45
KM-13	An open label, single-arm, multi-center phase Ib/II study to evaluate the safety and efficacy of varlitinib in combination with paclitaxel in EGFR/HER2 co-expressing advanced or metastatic gastric cancer	EGFR, HER-2	Varlitinib, Paclitaxel	Advanced gastric cancer	67
KM-14	An open label, single-arm, multi-center phase II study to evaluate the safety and efficacy of herzuma in combination with paclitaxel in HER2-positive recurrent/metastatic urothelial carcinoma	HER-2	Herzuma, Paclitaxel	Urothelial carcinoma	27
KM-08	A phase II study of tepotinib (MSC2156119J) in patients with solid cancers harboring c-MET amplification or exon 14 mutation who progressed after standard treatment for metastatic disease	c-MET	Tepotinib	Solid tumors	38-100
KM-09	The phase II multicenter single arm basket trial, nivolumab plus ipilimumab in solid cancer with high tumor mutation burden	TMB	Nivolumab/ Ipilimumab	High TMB metastatic solid tumors	150
KM-15	A phase 2 study of CAST cell therapy in patients with treatment refractory solid cancer	-	CAST	Solid tumors	30-40

MSI, microsatellite instability; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; dDDR, deficient DNA damage repair; PTEN, phosphatase and tensin homolog; TPC, treatment of physician’s choice; SNVs, single nucleotide variants; TMB, tumor mutational burden; CAST, cancer antigen-specific T cell therapy.

사용 중이며, 2019년 3월 이후에는 K-MASTER v1.1로 한 차례 업그레이드하여(분석 유전자 수 409개) 사용하고 있다. 혈장 내 ctDNA NGS 분석의 경우, 마이크로젠의 Axen panel을 이용하여 진행 중이다. 유전체 분석을 시행한 2,742건 중 액체생검 패널인 Axen panel로 진행한 경우는 522건으로 약 19%를 차지하고 있다. 검체에서 유전체 분리 후 배송되어 분석 결과를 받을 때까지 걸리는 시간인 turnaround time (TAT)은 패널별로 차이가 있으나 누적 TAT는 평균 3주가 걸렸다(Table 1).

암 정밀의료 임상시험

사업단에서는 사업 기간 동안 유전자 스크리닝 결과를 바탕으로 20개의 개별 임상시험 수행 및 2,000명의 대상자 등록을 목표로 하고 있다. 대부분의 임상시험은 암 임상시험을 개발 및 진행하는 대한항암요법연구회(Korea Cancer Study Group)와 협력하여 프로토콜 개발, 참여기관 모집 및 연구를 진행하고 있다. 임상시험에 필요한 약제는 한국 및 글로벌 제약회사에서 공급받고 있으며, 이 외에도 국가항암신약개발사업단에서 새로이 개발 중인 신약의 초기 2상 임상시험도 계획 중이다.

유전체 스크리닝을 진행한 대상자 10,000명의 임상시험 등록률은 총 20%를 목표로 하고 있으며, 이를 원활하게 하기 위하여 사업단 내에 임상시험 코디네이팅 센터를 두고 등록 가능한 임상시험이 있는 대상자가 선별되는 경우 연구자에게 알림을 하고 있다. 이와 동시에 본 사업단의 임상시험 등록 가능 여부를 포함하여 참여 가능 임상시험 정보와 해당 유전자 변이 타겟 신약 개발 현황 정보를 제공하는 임상시험 매칭 컴퓨터 프로그램인 MATCH-MASTER를 최근 개발하여 임상시험 등록을 더욱 원활하게 할 예정이다.

유전체 스크리닝 프로토콜인 KM-00을 제외하고 현재 진행 중인 임상시험은 표 2와 같다. 2017년 시작된 전이성 직결장암 환자에서 현미부수체 불안정성이 확인된 대상자에게 면역항암제인 아벨루맙(avelumab) 효과를 확인하는 2상 임상시험을 시작으로 현재까지 총 13개의 임상시험이 대상 환자를 등록 중이며, 올해 내로 3개의 임상시험이 더 개시될 예정이다. 개시된 임상시험 중 2개는 제약회사에서 시험약 공급이 중단되어 조기 종료되었다(KM-03, KM-04). 특정 암종 대상 임상시험은 폐암 2개, 유방암 2개, 직결장암 1개, 위암 1개이며, 드문 암종으로는 식도암 1개, 요로상피암 1개, 침샘암 1개 등이다. 암종을 제한하지 않아 여러 암종이 등록될 수

있는 바구니형 임상시험(basket trial)은 5개이다. 사업단은 추가적으로 새로운 임상시험을 2020년 상반기 전에 5개를 개시할 계획이다.

암 데이터 관리

K-MASTER 사업단에서는 10,000명의 암환자의 NGS 분석 결과와 임상 정보 및 임상시험 결과와 관련된 정보를 생산한다. 이러한 방대한 양의 데이터들을 유전체 분석 및 임상시험 결과를 통합한 임상·유전정보 통합 플랫폼으로 구축하여 대규모 유전 정보를 분석·저장하고 있다. 미국의 cBioPortal의 경우 The Cancer Genome Atlas 등에서 생산된 데이터들을 요약하여 게시하고 있다. 이와 같이 우리나라에서 시행하는 대규모 유전체 분석 정보를 공유하기 위하여 K-MASTER 포털시스템을 구축하였고, 이를 고도화하는 중이다. K-MASTER 포털은 다양한 층위의 암 유전체 데이터를 분석하여 그 결과를 가시적으로 확인할 수 있는 온라인 포털 사이트이다. 향후 공개되었을 때, 대중 혹은 연구자들은 비식별화된 환자 정보, 암종, 조직학적 진단을 비롯한 임상정보, 그리고 유전체 분석 정보를 확인할 수 있다. 유전체 분석 정보는 연구자들이 이해할 수 있도록 쉽게 분석, 정리하여 결과를 제공하고 이는 임상정보와 연계하여 공개할 예정이다. 유전자 변이별로 검색이 가능하며, 다른 검색 엔진에서의 결과도 링크로 연결되어 쉽게 검색이 가능하다. 이를 이용하면 새로운 생물학적 통찰력, 치료나 임상시험에 대한 단서를 얻을 수 있다.

결론

암환자는 자신의 병에 대하여 제대로 알고 적합한 맞춤 치료를 받기를 원하고, 연구자는 암세포 특이 유전자 변이 데이터를 확보하여 의학적 미충족 수요를 타겟으로 하는 임상시험 수행을 원한다. 기업은 진료 현장에서의 미충족 수요를 파악하고 양질의 빅데이터를 얻어 효율적인 신약 개발을 하고자 하며, 정부는 빅데이터 기반 첨단 과학의 인프라를 구축하여 국민에게 가장 효과적이고 우수한 의료 시스템을 제공하고자 하고 나아가 바이오산업의 글로벌 경쟁력을 높이고자 한다. 이러한 공동의 목표를 달성하기 위하여 암 정밀의료의 성공은 필수적이다.

2017년부터 고형암의 진단시 NGS 기반 유전자 검사에 대한 선별 급여가 시행되고 있어 각 의료기관에서 NGS를 이용

한 암 유전자 패널 검사가 증가함에 따라 암환자에서 NGS 기반 유전자 검사를 활용한 정밀의료가 자리를 잡아가고 있다. 하지만 기술의 발전에 비하여, 여전히 검출된 유전자가 가지는 의미 등 결과 해석이 어려운 부분이 많고, 치료 가능한 약제의 개발이 충분치 못하다는 지적이 많다. 과거 국가 단위 유전자 분석 프로젝트들의 데이터들이 일부 축적되어 있으나 다른 인종의 데이터들이 대부분이고 희귀암 등의 정보는 여전히 부족한 편이다. 한국인 암환자 10,000명을 대상으로 하는 K-MASTER 사업은 한국인 암환자의 유전적 특징 규명과 이로부터 새로운 암 치료 적용법 개발이라는 성과를 달성할 뿐만 아니라 임상정보, 치료 예후 및 임상시험 정보와도 통합하여 축적되는 대용량의 데이터로부터 현재보다 훨씬 더 많은 정보를 얻을 수 있게 되어 ‘맞춤형 정밀의료’ 실현에 크게 기여할 것으로 기대한다.

중심 단어: 정밀의료; 분자 표적치료제; 대용량 염기서열분석

REFERENCES

1. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372:793-795.
2. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington: National Academies Press, 2011.
3. Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, et al. Precision oncology: the UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT experience. *Mol Cancer Ther* 2016;15:743-752.
4. Carr TH, McEwen R, Dougherty B, et al. Defining actionable mutations for oncology therapeutic development. *Nat Rev Cancer* 2016;16:319-329.
5. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13306-13311.
6. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *Oncologist* 2014;19:e5-e11.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516.
8. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-365.
9. Kummar S, Williams PM, Lih CJ, et al. Application of molecular profiling in clinical trials for advanced metastatic cancers. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
10. Catenacci DV. Next-generation clinical trials: novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity. *Mol Oncol* 2015;9:967-996.
11. Morash M, Mitchell H, Beltran H, Elemento O, Pathak J. The role of next-generation sequencing in precision medicine: a review of outcomes in oncology. *J Pers Med* 2018;8:30.
12. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem* 2015;61:112-123.
13. Coyne GO, Takebe N, Chen AP. Defining precision: the precision medicine initiative trials NCI-MPACT and NCI-MATCH. *Curr Probl Cancer* 2017;41:182-193.
14. Okamoto W, Yoshino T. Integration of clinical information and molecular biology profile -endeavor of SCRUM-Japan-. *Nihon Rinsho* 2016;74:1812-1817.