

## REVIEW ARTICLE

## 유방암 치료를 위한 분자표적

박우찬<sup>1,9</sup> · 김이수<sup>2,9</sup> · 김태현<sup>3,9</sup> · 박병우<sup>4,9</sup> · 박호용<sup>5,9</sup> · 송병주<sup>1,9</sup> · 이재복<sup>6,9</sup> · 전창완<sup>7,9</sup> · 최운정<sup>8,9</sup><sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, <sup>2</sup>한림대학교 의과대학 외과학교실, <sup>3</sup>인제대학교 의과대학 외과학교실, <sup>4</sup>연세대학교 의과대학 외과학교실, <sup>5</sup>경북대학교 의과대학 외과학교실, <sup>6</sup>고려대학교 의과대학 외과학교실, <sup>7</sup>고신대학교 의과대학 외과학교실, <sup>8</sup>원광대학교 의과대학 외과학교실, <sup>9</sup>한국유방암학회 표적분자 연구회

## Molecular Targets for Treatment of Breast Cancer

Woo-Chan Park<sup>1,9</sup>, Lee Su Kim<sup>2,9</sup>, Tae Hyun Kim<sup>3,9</sup>, Byeong-Woo Park<sup>4,9</sup>, Ho Yong Park<sup>5,9</sup>, Byung Joo Song<sup>1,9</sup>, Jae Bok Lee<sup>6,9</sup>, Chang Wan Jeon<sup>7,9</sup>, Un-Jong Choi<sup>8,9</sup><sup>1</sup>Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; <sup>2</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Hallym University, Seoul; <sup>3</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Inje University, Busan; <sup>4</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Yonsei University, Seoul; <sup>5</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu; <sup>6</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Korea University, Seoul; <sup>7</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Kosin University, Busan; <sup>8</sup>Department of Surgery, College of Medicine, Wonkwang University, Iksan; <sup>9</sup>Target Molecule Study Group of Korean Breast Cancer Society, Seoul, Korea

Advances in molecular biology have made it possible to understand the tumor biology of breast cancer at the molecular level and have revealed molecular targets for the therapy of breast cancer. Nowadays, targeting agents are used as mono-therapy or as combined therapy with other anti-cancer drugs for the treatment of breast cancer. Much more efforts is also being made in the development of better therapeutic agents targeting molecules having an important role in tumor biology. In this article, promising molecules for targeted therapy are reviewed for their roles in the pathophys-

iology and the treatment of breast cancer. We also introduce and summarize new preclinical agents, developed or on developing, with preliminary results from clinical trials. Given the progress currently being made, targeted therapy could become a main strategy for the treatment of breast cancer in the near future.

Key Words: Breast neoplasms, Therapy, Targeting agent

중심단어: 유방암, 치료, 표적 치료제

## 서 론

유방암을 포함한 모든 질환은 그 질환에 대하여 알고 이해하는 만큼 치료가 가능하다. 최근 눈부시게 발달한 분자생물학과 이를 의학에 접목하여 얻은 연구의 결실로 유방암을 비롯한 암에 대한 지식이 많이 늘었고, 지금 이 순간에도 암과 관련된 엄청난 양의

정보가 쏟아져 나오고 있다. 이 중에는 임상적으로 암의 치료에 적용할 수 있는 매우 유용한 결과가 다수 포함되어 있으며, 실제로 이를 바탕으로 암 치료제가 개발되고 있다. 유방암의 경우 오래 전부터 예후 판정 및 치료의 예측인자로 잘 알려졌던 human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) 단백질을 표적으로 하여 여러 치료제가 개발되었고, 현재 그 효과가 인정되어 임상에서 매우 유용하게 사용되고 있다.

이와 같이 암의 발생 및 진행 단계에 작용하여 중요한 역할을 담당하는 물질을 표적으로 삼아 그 작용을 억제하여 치료효과를 얻고자 하는 표적치료(targeted therapy)는 기존의 항암화학요법과 비교할 때 원칙적으로 표적을 가지는 환자만을 치료의 대상으로 삼기 때문에 부작용이 적고 치료효율을 높일 수 있어 향후 암 치료에 주된 역할을 담당하게 될 것으로 기대된다.

## 책임저자: 박우찬

150-713 서울시 영등포구 여의도동 62, 가톨릭대학교 의과대학  
여의도성모병원 외과

Tel: 02-3779-1035, Fax: 02-786-0802

E-mail: wcpark@catholic.ac.kr

접수일: 2009년 10월 12일 게재승인일: 2009년 11월 23일

본 중설은 2009년도 한국유방암학회 사노피아벤티스 정책과제 연구비의 수혜로 이루어졌음.

본 종설은 현재 유방암과 관련된 것으로 알려진 분자생물학적 표적분자들을 살펴보고, 이를 표적으로 이미 개발되어 임상에 사용 중인 치료제보다는 현재 개발 단계에서 효과가 있다고 알려진 치료제의 현황을 알아보고, 향후 유방암의 치료에서 차지할 위치와 역할을 전망해 보고자 한다.

## 유방암의 표적치료에서 분자표적(Molecular targets for targeted therapy of breast cancer)

### Human epidermal growth factor receptor (HER) family

HER family는 4개의 수용체 epidermal growth factor receptor (EGFR), HER2, HER3, HER4로 구성되며, 세포막에 걸쳐 존재하는 수용체가 세포외부, 세포막, 세포내부 영역으로 나뉘어 세포의 증식 등에 관련된 신호를 핵 내로 전달하는 형태의 구조를 갖는다. HER2를 제외한 EGFR, HER3, HER4는 수용체의 세포 외부 영역에 세포 밖의 리간드(ligand)와 특이적으로 결합할 수 있는 구조를 가지며, 여기에 리간드가 결합하면 신호가 발생하여 세포 내로 전달하는 과정이 시작된다. HER3를 제외한 EGFR, HER2, HER4의 세포 내 영역에는 티로신키나아제(tyrosine kinase) 효소의 작용을 갖는 구조를 가지고 있어 이합체를 형성한 HER family 수용체가 세포내부 티로신키나아제 효소의 인산화 작용으로 접수된 신호를 핵 내부로 전달하게 된다. 특히 HER2는 전체 유방암의 20-30%에서 발현되며, 리간드와 결합하는 능력은 없지만 다른 수용체들과 이합체를 형성하여 도달된 신호를 증폭하여 전달하는 매우 중요한 역할을 담당하기 때문에 HER2의 작용 억제에 대한 치료제의 개발에 많은 노력이 이루어지고 있다.

현재 임상에서 HER2 과발현 유방암 환자에게 사용 중인 대표적인 HER2 억제제 trastuzumab은 인체화 단클론 항체(humanized monoclonal antibody)로서 그 작용은 첫째, HER2 수용체의 세포외부 영역의 세포막에 가까운 부위에 결합하여 HER2의 세포외부 영역 구조물의 탈락을 방지함으로써 남은 HER2 구조물인 p95 HER2를 통한 신호활성화를 방지하고, 둘째, HER family 수용체 간의 중합체 형성을 방해하여 신호전달을 억제하며, 셋째, 항체의존 세포매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 작용을 유도하거나, 넷째, 결합한 HER2 수용체를 세포 내로 이입시켜 HER2 수용체를 감소시키는 것으로 알려져 있다. (1)

최근 이와 유사한 인체화 단클론 항체인 pertuzumab (rhumaMab 2C4, Omnitag<sup>®</sup>)은 HER2 수용체의 세포외부 II 도메인에 결합하여 HER2가 EGFR이나 HER3와 이합체를 형성하지 못하도록 방해하는 작용을 통해 신호전달을 억제함으로써 치료효

과를 나타내는 것으로 알려져 있다. (2) Pertuzumab은 현재 임상 시험 중이며 단독요법으로는 효과가 제한적이지만 trastuzumab과 병용하면 상승효과를 나타낸다는 실험연구 결과가 보고되었다. (3) 최근 trastuzumab 내성 환자에서 trastuzumab과 pertuzumab의 병합치료로 좋은 임상 효과를 보였다는 2상 연구 결과가 발표되었고, (4) 현재 HER2 양성인 전이 유방암에서 trastuzumab과 docetaxel 병합치료에 pertuzumab을 추가하여 반응을 확인하는 3상 연구인 CLEOPATRA study가 진행 중이며, 향후 HER2 양성 유방암의 치료에 큰 도움이 될 것으로 기대된다.

Lapatinib은 4-anilinoquinazoline계 효소억제제로서 EGFR과 HER2 수용체의 세포내부 구조물인 티로신키나아제 효소의 ATP 결합부위에 선택적, 경쟁적, 가역적인 결합을 형성하여 신호전달체계 하류로 전달되는 신호를 차단함으로써 암세포의 증식과 생존을 억제한다. (5) 현재 lapatinib은 유방암에서 치료 효과가 인정되어 임상에 적용되고 있으며, (6) 특히 HER2 수용체의 세포외부 구조물이 탈락하여 trastuzumab 치료에 반응을 보이지 않는 p95 HER2 활성 유방암의 치료에 효과적이어서 trastuzumab의 내성 치료제로서 그 역할이 잘 알려져 있다. (7)

다른 EGFR/HER2의 티로신키나아제 억제제로는 neratinib (HKI-272), CI-1033, CI-387, 785 등이 개발되었는데, neratinib은 EGFR/HER2/HER4 티로신키나아제 효소의 시스테인 잔류체와 비가역적인 공유결합을 형성하여 ATP결합을 방해함으로써 효소의 작용을 억제하며, 현재 HER2 양성이며 진행된 유방암을 대상으로 시행한 2상 임상연구에서 높은 반응률을 보였고, trastuzumab 내성 환자에서도 치료효과가 있었다는 결과가 발표되었다. (8)

Trastuzumab 내성 치료를 위하여 진균독소 성분으로 강력한 미소관(microtubule) 중합억제제인 maytansine DM1을 trastuzumab에 결합시킨 trastuzumab-DM1 (T-DM1)이 개발되어 연구가 진행 중이다. T-DM1은 HER2와 결합 후 세포내부로 이입되어 세포 내부로 전달된 DM1의 작용으로 세포사를 유도하는 약제로 특히 이전에 trastuzumab뿐만 아니라 lapatinib에도 내성을 보이는 HER2 양성 전이 유방암 환자에서 치료의 효과를 보인다는 2상 연구 결과가 발표되어 이들 약제의 내성 치료제로서 그 역할이 매우 기대된다. (9)

### PI3K/Akt/mTOR pathway

성장인자가 그 수용체와 결합 후 세포내부의 티로신키나아제 효소가 활성화되어 발생한 신호, G단백질의 작용에 의해 발생한 신호 혹은 세포부착에 의해 인테그린(integrin)을 통해 발생한 신호는 phosphoinositide 3-kinase (PI3K) 효소를 활성화하여 세포 내로 전달된다. 전달된 신호에 의해 세포막으로 소집되어 활

성화된 PI3K 효소는 세포막에서 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2)를 phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3)로 변환시키고, 형성된 PIP3는 세포막으로 PH (pleckstrin-homology) 도메인과 신호전달에 관여하는 단백질을 소집하고 이들을 활성화 시킨다. 여기에는 Akt, phosphoinositide-dependent kinase 1 (PKD1) 등의 세린-트레오닌 키나아제, Tec family의 티로신키나아제, GTP 결합 단백질의 교환 인자(exchange factor)인 Grp1과 Rac exchange factor, 연결 단백질인 GAB-1 등이 포함된다. 결국 이들 단백질들의 작용으로 단백질 합성, 액틴의 중합반응, 세포의 생존 및 세포 주기 조절 등의 작용이 이루어지게 된다.(10)

Mammalian target of rapamycin (mTOR)은 일종의 세린-트레오닌 키나아제로 여러 신호전달 단백질의 복합체인 mTORC1 (mTOR complex 1)과 mTORC2 (mTOR complex 2)로 구분되어 작용한다.(11) mTORC1은 mTOR, Raptor (regulatory-associated protein of mTOR), GβL (G protein β-subunit-like protein)으로 구성된다. mTORC1은 성장인자, 체내 에너지 및 영양 상태, 저산소증, 활성 산소, DNA 손상 등의 여러 신호에 따라 세포 내부 리보솜의 생성 및 여러 단백질의 합성 작용을 일으키고, 자가포식현상을 억제한다. 이러한 모든 작용은 rapamycin에 의해서 억제될 수 있다. mTORC2는 mTOR, GβL, Rictor (rapamycin-independent companion of mTOR), mSIN1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1) 등으로 구성되며 아직 정확한 활성요소는 알려져 있지 않으나 여러 성장인자의 작용으로 활성화 되는 것으로 생각되며 세포골격의 구성을 조절하고 Akt활성화를 촉진하지만 rapamycin에는 반응하지 않는다. Akt는 mTORC1의 활성을 조절하며 mTORC1과 mTORC2의 작용에는 순환고리가 형성되어 있다.

PI3K/Akt/mTOR 경로는 세포내부의 매우 다양한 신호전달체계와 서로 연결되어 상호 작용하기 때문에 단순히 효소나 단백질의 작용억제만으로 유방암의 치료 효과를 거두기 어렵다. PI3K 효소는 PTEN (phosphatase and tensin homologue)의 작용으로 PIP3 형성 과정이 억제되며,(12) NVP-BEZ235, XL765, KL147 등의 약제에 의해서도 작용이 억제된다. 실제로 많은 수의 PI3K 억제제가 개발되었으나 약제의 동역학적인 문제와 심한 부작용 등으로 임상 적용에서 좋은 결과를 얻기 어려웠다.(13) 최근 개발된 NVP-BEZ235는 이러한 문제를 개선한 약제로 PI3K의 ATP 결합부위에 작용하여 매우 강력한 억제효과를 보여 실제로 임상에서 유방암의 치료 효과가 기대되며 현재 임상시험 진행 중이다.(14,15)

mTOR 억제제로 sirolimus (rapamycin)와 그 유도체인 temsirolimus, everolimus 등이 개발되어 임상 연구 중이며, 암세

포 증식억제 효과가 있으면서 독성이 심하지 않다. 특히 에스트로겐 수용체의 신호경로와 PI3K/Akt/mTOR 신호경로 사이에 신호의 혼선(crosstalk)이 발생함으로 인하여 유방암 내분비치료제의 효과가 약화되거나, 혹은 내성이 생기는 문제가 지적되고 있어 이를 해결하기 위하여 내분비치료제와 mTOR 억제제의 병합 사용이 고려되어 왔다. 최근 ER 양성 유방암 환자의 수술 전 내분비치료로 아로마타제 억제제 letrozole과 everolimus의 병합사용 결과가 매우 효과적이라는 2상 연구가 발표되어 향후 유방암 내분비 치료에서 그 역할이 매우 기대된다.(16)

### Src

1911년 Peyton Rous가 최초로 발견하여 가장 오랜 역사를 갖는 v-Src (Rous sarcomavirus) 암유전자에 대한 상용 유전자인 c-Src는 그 산물이 세포막이 아닌 세포내부에 존재하며 여러 신호체계와 연결되어 신호를 증폭하는 효소 역할을 담당하여 세포의 증식, 분화, 사멸, 생존 및 혈관신생 등에 영향을 미치는 광범위한 신호전달경로의 중심 역할을 한다.(17) Src는 Src family kinase (SFK) 중에서 가장 많이 연구되어 잘 알려진 효소로 EGFR, HER2, PDGFR, fibroblast growth factor receptor (FGFR), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 등의 세포막 수용체의 리간드 결합에 의하거나 focal adhesion kinase (FAK), Crk-associated substrate (CAS) 등의 단백질에 의해 활성화되며, 활성화된 Src는 분자 내 구조의 변화를 통하여 다른 신호 전달 단백질과 반응하게 된다. 따라서 Src 억제제는 세포의 성장과 생존, 혈관신생, 세포의 이동 및 암 전이 등의 효과를 기대할 수 있으며, 현재 개발되어 임상시험 중인 약제로는 이미 만성 골수성백혈병의 치료제로 승인된 dasatinib (BMS-354825)과 AZD-0530 등이 있다. 특히 dasatinib은 임상 전 실험연구(18)에서 기저형(basal-type) 유방암 세포에 치료효과를 보였고, 현재 표적이 없어 치료가 어려운 것으로 알려진 삼중음성(triple negative) 유방암을 대상으로 dasatinib 단독 투여의 2상 임상연구에서 심한 독성 없이 약간의 치료효과를 보였다는 보고가 있어 향후 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.(19)

### RAF/MEK/MAPK (ERK) pathway

성장인자가 세포막 수용체에 결합하여 형성된 신호는 일련의 연결 단백질의 결합을 거쳐 SOS1 단백질을 소집하고, 이는 guanosine triphosphate (GTP)에서 guanine nucleotide 분해를 촉진하여 RAS 단백질과 결합을 촉진하여 RAS 단백질을 활성화시킨다. 활성화된 RAS-GTP는 GRPase-activating protein의 촉매작용으로 RAS-GDP로 변화되어 활성이 억제된다. 활성화된 RAS-GTP는 단백질과 결합하여 다양한 신호전달이 이루어지

는데 이 중에서 Raf-MEK (mitogen-activated and extracellular-signal regulated kinase)-ERK (extracellular signal-regulated kinase) 경로는 세포의 증식, 생존 및 분화 등 성장 발달과 큰 관계를 보이며 암발생과도 연관되는 것으로 알려져 있다. (20) 체내에서 합성된 RAS의 최초의 펩티드 형태인 Pro-RAS는 세포막의 안쪽에 위치하며 farnesyl transferase 효소의 작용으로 15-carbon farnesyl isoprenoid group을 Pro-RAS의 C-terminal에 부착시켜 소수성(hydrophobicity)을 증가시킴으로 세포막에 쉽게 결합할 수 있도록 한다. 이 과정을 억제하는 farnesyl transferase 억제제로 개발된 tipifarnib (R115777, Zarnestra®)는 효과가 그다지 크지 않지만 독성이 적어 다른 치료제와 병용하는 임상 연구가 진행되었다. ER 양성 폐경 후 유방암에서 타목시펜에 내성인 환자를 대상으로 letrozole과 병합치료한 2상 임상 연구나 ER 양성 폐경 후 전이 유방암에서 fulvestrant와 병용치료한 연구에서 tipifarnib의 치료효과를 확인할 수 없었고, (21,22) RAS가 farnesyl transferase 대체 효소에 의해서도 활성화될 수 있기 때문에 farnesyl transferase 억제제의 효과가 무력화될 수 있다는 주장도 있어 이에 대한 추가 연구가 필요한 실정이다.

#### Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)

PARP-1은 유전자의 안정성을 유지하는 효소로서 DNA 한 가닥에 결손이 생기면 이를 감지하고 즉시 결손부위의 복구를 위한 신호를 보내 이를 해결하는 역할을 한다. BRCA1 혹은 BRCA2 유전자는 두 가닥의 DNA 결손이 발생할 때 상동재조합으로 이를 복구하는 역할을 담당한다. BRCA1 혹은 BRCA2의 돌연변이로 그 기능을 상실한 경우에는 DNA 한 가닥의 결손을 유도하면서 PARP-1억제제를 사용하면 한 가닥의 DNA 손상은 복제과정에서 두 가닥의 손상으로 진행되고 결국 상동재조합으로 복구가 어렵기 때문에 염색체의 불안정으로 인한 세포사에 이르게 된다. (23) 최근 PARP 억제제인 olaparib (AZD-2281/KU-0059436)을 사용한 1상 연구에서 BRCA-1 혹은 BRCA-2 유전자 돌연변이 환자를 대상으로 치료한 결과 낮은 독성과 항암 효과가 있음이 확인된 바 있으며, (24) 현재 2상 연구가 진행 중이다.

암 치료제로 사용되고 있는 DNA 메틸화 억제제나 국소이성화효소(topoisomerase) 독소 혹은 이온화 방사선 등의 치료 효과를 높이기 위해서도 PARP-1 억제제를 사용하여 그 효과를 확인한 임상 전 실험연구 결과가 보고된 바 있다. (25) 이와 같은 목적으로 이미 많은 수의 PARP 억제제가 개발되어 있고 현재 임상 시험이 진행 중이며, 특히 BSI-201은 2009년 ASCO annual meeting에서 삼중음성 전이 유방암을 대상으로 gemcitabine, carboplatin 항암화학요법과 함께 사용하는 2상 임상시험에서 추가 부

작용 없이 높은 치료효과를 보였다고 발표되어 향후 유방암 치료에서 그 역할이 기대된다. (26)

#### Heat shock protein 90 (HSP90)

HSP90은 신호전달에 관여하는 Akt, HER2, Bcr-Abl, c-KIT, EGFR, PDGFR- $\alpha$  등의 여러 단백질에 결합하여 3차원의 구조를 유지하여 기능을 발휘할 수 있도록 보호하여 주는 역할을 하는 단백질이다. HSP90은 위치에 따라 여러 가지 형태로 구분되는데 세포질에 존재하는 HSP90 $\alpha$ 와 HSP90 $\beta$ , 세포질세망(소포체)에 존재하는 Grp94, 미토콘드리아 기질에 존재하는 TRAP1과 HSP90N이 그것이다. (27) HSP90의 기능을 유지하기 위해서 ATP 결합이 필요하며 HSP90 억제제는 이러한 체내 ATPase 작용을 차단하는 약제로 17-AAG (17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin)가 대표적이다. 현재 tanespimycin (KOS-953), alvespimycin (KOS-1022), IPI-504 등이 개발되어 임상 연구가 진행 중이며 tanespimycin은 trastuzumab과 병용하여 시행한 1상 연구에서 심한 독성 없이 항암효과를 보여 추가 연구 결과가 기대된다. (28)

#### VEGF/VEGFR

VEGF는 내피세포의 증식과 이동 촉진 및 내피세포의 자멸사를 억제하며, 혈관의 투과성 증가 및 확장, 세포 외 기질의 재형성을 위한 효소를 유도하는 등의 작용을 하며 암종의 크기 증가에 필수적인 역할을 하며, 이미 이를 표적으로 하는 인체화된 단클론항체인 bevacizumab이 개발되어 여러 항암화학요법 약제와 함께 임상에서 사용되고 있다. (29,30)

VEGF 수용체인 VEGFR을 표적으로 하여 개발된 sunitinib, sorafenib, ZD6474 등은 수용체 티로신키나아제 억제제로 작용한다. Sunitinib은 VEGFR을 비롯한 platelet-derived growth factor (PDGFR), KIT, CSF1R 등 여러 표적에 동시에 작용하는 기능을 억제하는 경구용 억제제로 최근 발표된 2상 연구에서 이미 anthracycline과 taxane을 사용했던 전이 유방암 환자에서 sunitinib 단독 투여로 치료 효과를 보였으며, 특히 삼중음성 유방암에서도 효과를 보여 이 분야의 치료에 기대가 크다. (31) 그러나 VEGF, PDGFR, RET, c-KIT, FLT3 등 수용체 티로신키나아제에 동시에 작용하는 경구용 억제제인 sorafenib (BAY43-9006)은 anthracycline과 taxane을 사용했던 전이 유방암 환자에서 시행된 2상 임상 연구에서 안전성은 확인되었으나 치료효과를 보이지 못하여 sorafenib 단독 투여보다는 항암화학요법 치료제와 병합사용이 바람직할 것으로 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다. (32)

## 결 론

분자생물학의 발전으로 유방암을 분자 수준에서 이해하게 되면서 유방암의 치료에 분자 수준의 많은 표적들이 대두되었고, 이에 대한 많은 약제가 개발되었고 계속 개발 중이다. 현재 유방암의 분자표적에 대한 치료법은 일부에서 그 치료효과가 강력할 수 있으나 신호 전달 체계의 특성 때문에 다른 신호 전달 체계와의 상호 혼선 등으로 그 효과가 기대에 미치지 못하는 경우가 많으며, 표적이 발현된 대상만을 치료하기 때문에 상대적으로 독성이 낮아 단독 치료보다는 다른 항암치료법과 병합하여 치료효과를 향상시키는 데 큰 역할이 있는 것으로 판단된다. 향후 표적에 대한 효과적인 억제할 수 있는 강력한 방법의 개발과 함께 하나의 표적이 아닌 여러 표적을 동시에 억제할 수 있는 치료제의 개발이 이루어진다면 유방암을 비롯한 암 치료에 주된 치료법으로 확고한 자리를 차지하게 될 것으로 예견된다.

## 참고문헌

- Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39-51.
- Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell* 2002;2:127-37.
- Arpino G, Gutierrez C, Weiss H, Rimawi M, Massarweh S, Bharwani L, et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-over-expressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:694-705.
- Baselga J, Cameron D, Miles D, Verma S, Climent M, Ross G, et al. Objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab (P), a HER2 dimerization inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) which has progressed during treatment with T. 2007 ASCO Annual Meeting. 2007;25. abstract #1004.
- Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001;1:85-94.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
- Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, Anido J, Guzman M, Cortes J, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:628-38.
- Burstein HJ, Sun Y, Tan AR, Dirix L, Vermette JJ, Powell C, et al. Neratinib (HKI-272), an irreversible pan erbB receptor tyrosine kinase inhibitor: phase 2 results in patients with advanced HER2+ breast cancer. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2008. abstract #37.
- Vukelja S, Rugo H, Vogel C, Borson R, Tan-Chiu E, Birkner M, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1, a first-in-class HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2+ metastatic breast cancer. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2008. Abstract #33.
- Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 2002; 296:1655-7.
- Dancey JE. Therapeutic targets: MTOR and related pathways. *Cancer Biol Ther* 2006;5:1065-73.
- Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:4240-5.
- Kong D, Yamori T. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors: promising drug candidates for cancer therapy. *Cancer Sci* 2008;99:1734-40.
- Serra V, Markman B, Scaltriti M, Eichhorn PJ, Valero V, Guzman M, et al. NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations. *Cancer Res* 2008;68:8022-30.
- Maira SM, Stauffer F, Brueggen J, Furet P, Schnell C, Fritsch C, et al. Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity. *Mol Cancer Ther* 2008;7:1851-63.
- Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayor-domo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7.
- Finn RS. Targeting Src in breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1379-86.
- Finn RS, Dering J, Ginther C, Wilson CA, Glaspy P, Tchekmedyan N, et al. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal-type/"triple-negative" breast cancer cell lines growing in vitro. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:319-26.
- Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, Strauss LC, Fairchild J, Sy O, et al. Phase II trial of dasatinib in triple-negative breast cancer: results of

- study CA180059. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2008. abstract #3118.
20. Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:295-308.
  21. Johnston SR, Semiglazov VF, Manikhas GM, Spaeth D, Romieu G, Dodwell DJ, et al. A phase II, randomized, blinded study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib combined with letrozole in the treatment of advanced breast cancer after antiestrogen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:327-35.
  22. Li T, Christos PJ, Sparano JA, Hershman DL, Hoschander S, O'Brien K, et al. Phase II trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib plus fulvestrant in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: New York Cancer Consortium Trial P6205. *Ann Oncol* 2009;20:642-7.
  23. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913-7.
  24. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
  25. Curtin NJ. PARP inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-20.
  26. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, Yoffe M, Patt D, Monaghan G, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. 2009 ASCO Annual Meeting. 2009;27. abstract #3.
  27. Powers MV, Workman P. Targeting of multiple signalling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(Suppl 1):S125-35.
  28. Modi S, Stopeck AT, Gordon MS, Mendelson D, Solit DB, Bagatell R, et al. Combination of trastuzumab and tanespimycin (17-AAG, KOS-953) is safe and active in trastuzumab-refractory HER-2 over-expressing breast cancer: a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2007;25:5410-7.
  29. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792-9.
  30. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
  31. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008;26:1810-6.
  32. Moreno-Aspitia A, Morton RF, Hillman DW, Lingle WL, Rowland KM Jr, Wiesenfeld M, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336. *J Clin Oncol* 2009;27:11-5.