

알기 쉬운 진단검사

비소세포 폐암(NSCLC) 표적요법을 위한 ALK 유전자 융합돌연변이 FISH검사



ALK (anaplastic lymphoma kinase) gene 양성 비소세포 폐암

폐암은 전세계적으로 가장 흔하며 국내에서 사망률 1위를 기록하는 암입니다. 중앙암등록본부의 자료에 따르면 2009년 한해 동안 암으로 사망한 환자 6만 9780명 중 21.4%인 1만 4919명이 폐암으로 사망하였습니다. 폐암 중 비소세포 폐암(non-small-cell lung cancer, NSCLC)은 전체 폐암 환자의 85%를 차지하는 난치성 암이며, 특히 전이성인 경우 치료가 더욱 어렵습니다. 비소세포 폐암 환자의 거의 60%가 2/4기의 진행성 상태에서 뒤늦게 진단을 받는데, 이 경우 5년까지의 생존율이 12%에 그치고 있습니다.

최근의 폐암치료는 중양세포의 유전자 검사를 통해 자신에게 맞는 표적항암제를 선택하는 맞춤형 치료로 나가고 있습니다. 올 8월 ALK 양성 비소세포 폐암에 놀라운 치료효과와 안정성을 갖춘 ALK 억제제(크리조티닙)가 FDA 승인을 받았습니다. 크리조티닙은 ALK를 억제하는 경구용 신약물질로, 현재까지 발표된 임상시험에서 이전 치료 횟수와 환자의 상태, 연령, 성별에 관계없이 모두 높은 반응을 나타냈습니다.

이 치료제는 ALK 양성 국소진행성/전이성 비소세포 폐암을 대상으로 하기 때문에, 비소세포 폐암환자는 치료 전 ALK 융합돌연변이검사를 시행하여 양성인지를 확인하는 것이 필요합니다. FISH로 시행하는 ALK 융합돌연변이검사는 환자군을 효과적으로 선택할 수 있게 함으로써 크리조티닙 치료에 대한 반응 가능성을 높일 수 있습니다.



발행년월 2011년 11월 1일
발행기관 의료법인 삼광의료재단
발행부서 홍보기획팀
문의처 ☎ 02) 3497-5100
www.smlab.co.kr

Contents

- ALK 양성 비소세포 폐암
- ALK gene rearrangement
- ALK FISH test

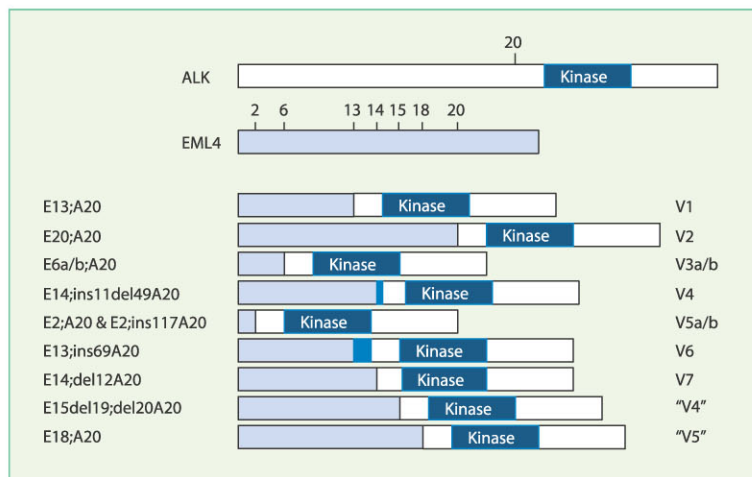


ALK gene rearrangement

ALK는 새로운 암치료 표적으로 확인되고 있으며, 특히 ALK 융합돌연변이는 비소세포 폐암(NSCLC), 역형성 대세포 림프종(ALCL), 희귀 육종 같은 암에 있어서 발암의 주요 동인으로 여겨지고 있습니다. 초기 역학조사에 따르면 비소세포 폐암의 약 3-5%가 ALK 양성인 것으로 알려져 있습니다.

특징

- 2번 염색체의 2p21와 2p23 간의 역위 돌연변이
- 림프종 혹은 신경모세포종의 ALK 융합돌연변이와 구별 됨
- 대부분 폐선암(adenocarcinoma)에서 발생하고 비소세포성 폐암에 특이적
- EGFR 돌연변이가 없는 환자에서 발생



Schematic representation of EML4-ALK translocations in non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Schematic representation of *EML4*-*ALK* translocations in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Multiple *EML4*-*ALK* variants (V1 to V7) have been identified in NSCLCs. All involve the intracellular tyrosine kinase domain of anaplastic lymphoma kinase (ALK) starting at a portion encoded by exon 20. *EML4*, however, is variably truncated. Variant 1 fuses exon 13 to *ALK*; variant 2 fuses exon 20; variants 3a and 3b fuse exon 6a and 6b, respectively; variant 4 fuses exon 14 (with an additional 11 nucleotides of unknown origin [dark blue] and starting at nucleotide 50 in exon 20); variants 5a and 5b fuse exon 2 (with 5b containing an additional 117 nucleotides from intron 19); variant 6 fuses exon 13 (with an additional 69 nucleotides from intron 19 [dark blue]); and variant 7 fuses exon 14 (starting at nucleotide 13 in exon 20). Additional variants have been reported as V4, fusing exon 15 (minus 19 nucleotides and starting at nucleotide 21 in exon 20), and V5, fusing exon 18. The nomenclatures used in the literature are depicted on the right. On the left is another potential nomenclature, slightly modified from that of Hiroyuki Mano.

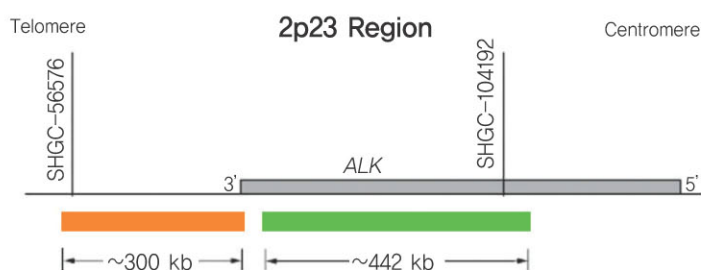
Horn L, Pao W. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 26, 2009; pp 4232-4235



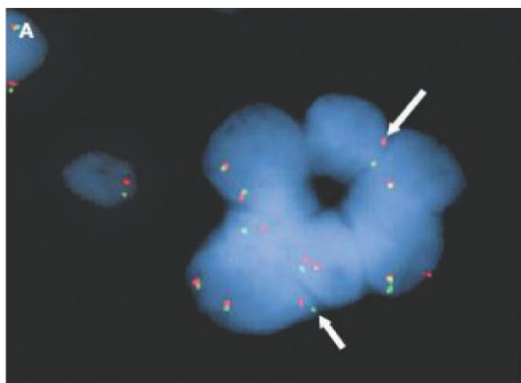
ALK FISH test for non small-cell lung cancer (NSCLC)

ALK FISH 검사는 비소세포성 폐암환자의 ALK 유전자 상태를 확인할 수 있는 최초로 공인된 유일한 검사입니다.

- 비소세포성 폐암환자의 일부에서 독립적으로 발생합니다.
- ALK 유전자와 그 외 다른 유전자의 프로모터 부위와의 융합여부 확인을 위한 검사입니다.
- ALK 유전자는 EML4, TFG, KIF5B를 포함한 모든 파트너들과의 융합여부를 확인할 수 있습니다.
- ALK 유전자의 breakpoint는 매우 일정하지만 EML4 유전자의 breakpoint는 일정하지 않습니다.
- 낮은 위음성율의 결과를 산출함으로써 정확한 환자선별에 대한 확신을 제공합니다.



ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe



Diagnosis of an *EML4*-*ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in a Single Representative Patient.

This shows the results of a break-apart fluorescence in situ hybridization assay of tumor cells from a patient with rearrangement of the gene encoding anaplastic lymphoma kinase (ALK). The green probe hybridizes to the region immediately 5' to ALK, and the red probe to the 3' region. The separation of red and green probe signals (arrows) indicates a chromosomal rearrangement involving ALK. Close apposition of red and green probe signals indicates an intact wild-type copy of ALK. The probe that was used was the Vysis LSI ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Molecular)

Eunice L. Kwak, M.D. et al. *The New England Journal of Medicine*, Vol 363, No 18, 2010; pp 1693-1703

민감도와 특이도

각각의 probe에 대해서 분석학적 민감도는 100% (95% CI 98.5~100%), 특이도는 100% (95% CI 97.5~100%)로 확인되었습니다.

Table 2. Analytical Sensitivity

Probe	No. of Metaphase Chromosome Signals		Sensitivity	
	Total True Positive	Total Expected	Point Estimate (%)	95% Confidence Interval
Vysis LSI 3' -ALK SO	240	240	100.0	(98.5, 100.0)
Vysis LSI 5' -ALK SGn	240	240	100.0	(98.5, 100.0)

Table 3. Analytical Specificity

Probe	No. of Metaphase Chromosome Spreads			Specificity	
	Total False Positive	Total True Positive	Total Expected	Point Estimate (%)	95% Confidence Interval
Vysis LSI 3' -ALK SO	0	120	120	100.0	(97.0, 100.0)
Vysis LSI 5' -ALK SGn	0	120	120	100.0	(97.0, 100.0)

Vysis ALK Break Apart FFPE FISH Probe Kit Package Insert 30-608237/R2.



검사정보

검사항목	검체	검사법	검사일정	보험정보
ALK rearrangement	폐암조직 슬라이드 3장	FISH	모아서 4일	노598 CZ967

* 폐암 조직은 포르말린(10% neutral buffered formalin)에 6~48시간 고정한 후 슬라이드를 제작하여 주십시오.
조직검체가 탈칼슘용액과 같은 산이나 강염기 그리고 열에 노출되지 않도록 주의해야 합니다.
이런 환경은 DNA 손상을 준다고 알려져 있고 이는 FISH 검사 결과에 영향을 줄 수 있습니다.

Reference

Eunice L, Kwak, M.D. et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, Vol 363, No 18, 2010; pp 1693-1703

Leora Horn and William Pao, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN. EML4-ALK: Honing In on a New Target in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 26, 2009; pp 4232-4235

Manabu Soda et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *NATURE*, Vol 448, 2007;pp 561-567