

유방암의 표적 치료

Targeted Therapy for Breast Cancer

오호석

울산의대 강릉아산병원 내과학교실

Ho-Suk Oh, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

책임저자 주소: 오호석, 210-711, 강원도 강릉시 사천면 방동길 38
강릉아산병원 내과
Tel: 033-610-3139, Fax: 033-641-8130
E-mail: hosukoh@hanmail.net

투고일: 2012년 3월 22일, 심사일: 2012년 3월 31일, 게재확정일: 2012년 5월 8일

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women in the U.S. and Western Europe and second most common cancer in women in Korea. Targeted therapies for breast cancer are evolving rapidly. Amplification of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)/neu gene occurs in approximately 20% of invasive ductal carcinomas of the breast. Amplification of the HER2/neu gene results in protein overexpression and poor prognosis. The first HER2-targeted approach to reach the clinic was trastuzumab, a humanized monoclonal antibody directed against the extracellular domain of the HER2 protein. Trastuzumab therapy prolongs the survival of patients with metastatic HER2 overexpressing breast cancer and shows dramatic improvements in disease-free survival when used in the adjuvant therapy setting. Other targeted therapies, such as lapatinib, a dual HER1 and HER2 inhibitor, bevacizumab, a monoclonal antibody targeting angiogenesis, have been developed in phase III clinical trials.

The last decade has shown hopeful progress in breast cancer chemotherapy, especially, targeted therapy. Therefore, emphasis of this review has been placed on targeted drugs, mechanism of action and its use in clinical practice.

Key Words: Breast Neoplasms; Molecular Targeted Therapy; Trastuzumab

서론

세계 암 통계인 GLOBOCAN (Global cancer statistics) 2008에 의하면 유방암은 세계 여성암 중 발생률 1위로, 새로 발생한 여성암의 23% 여성 암 사망의 14%를 차지한다[1]. 2011년에 보고된 국가 암 등록사업 연례보고서에 따르면, 2009년 우리나라에서 발생한 유방암은 약 13,400건으로 인구 10만 명 당 54명의 유방암이 발생하여 전체 여성암의 19.8%를 차지하였고 갑상샘암에 이어 두 번째로 흔한 여성암으로 최근 20년 동안 빈도가 증가되고 있다[2]. 유방암은 새로 진단 받은 환자의 30-40%에서 진단 시 이미 액와림프절에 전이가 있고 이 경우 근치적 수술을 하더라도 종양의 크기에 따라 5년 생존율이 50% 이하로 될 수 있다. 따라서 수술 후 보조 치료가 재발을 감소와 생존율 향상에 중요한 역할을 한다. 전이성 유방암은 항암화학요법의 발전에 의해 생존기간이 많이 증가하여 일종의 만성 질환으로 인식 되고 있으며 삶의 질도 치료의 발전과 더불어 향상 되고 있다.

유방암 환자의 치료를 결정 할 때 이미 문헌에 보고 된 의학 적 근거를 치료의 기본으로 하여 유방암의 분자 생물학적 특 징을 고려해야 한다. 가장 중요한 것은 호르몬 수용체의 발현 과 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 단백질의 과발현 여부를 확인하는 것이며 이에 따라 보조 항암화학 요법 및 전이암의 항암화학요법이 결정 된다. 특히 유방암 환 자의 대략 20%에서 HER2 단백질이 과발현되는 것으로 알려져

있고, 이 HER2 단백질이 과발현 되어 있는 유방암환자가 그렇지 않은 환자보다 예후가 불량한 것으로 보고되었고[3] 이에 대한 표적치료제의 가능성이 꾸준히 제시되어 오던 중, 1998년에 HER2 단백질의 extracellular domain 부위를 표적으로 하는 humanized monoclonal antibody인 trastuzumab이 개발되어 전이성 유방암에서 HER2 과발현된 경우 기존의 항암제 단독군 보다 치료 성적의 향상이 보고되었다[4]. 이러한 표적치료제의 개발은 유방암 치료의 큰 전환점이 되었고 치료의 가장 중요한 부분 중의 하나이다. 본 원고에서는 유방암에서의 표적치료제를 이용한 치료의 최근 발전을 전이성 유방암 치료와 보조 항암화학요법으로 나누어서 살펴 보기로 하겠다.

본론

1. HER2 과발현 전이성 유방암 환자의 표적치료

표적치료제는 기존 사용해오던 세포독성(cytotoxic) 항암제와는 치료 기전에 차이가 있다. 세포독성 항암제는 빠르게 분열하는 세포의 DNA 나 microtubule 등에 작용하므로 정상세포에 대한 독성을 피할 수 없지만 표적치료제는 분자 표적을 이용하여 암세포만 선별적으로 공격한다. 표적치료제의 분자 표적으로는 혈관신생, 세포사멸, 세포의 신호전달경로, 세포주기조절인자 등이 있으며 다양한 표적을 대상으로 한 표적치료제가 개발되고 있다. 표적치료제의 치료 효과는 대개 세포의 증식을 억제하는 작용을 하므로 장기간 단독으로 사용하거나 다른 세포독성 항암제와 병용하여 사용하는 것이 일반적이다.

유방암에서 HER2 과발현은 세포의 생존, 증식, 혈관생성, 침습, 및 전이를 촉진하는 역할을 하는 것으로 알려졌다[5]. 또한 유방암에서 전통적인 전신 항암화학요법에 내성을 보여 불량한 예후를 예견해왔기 때문에 종양치료의 표적이 되었다. 따라서 전이성 유방암환자의 항암화학요법을 결정하기 전 반드시 HER2 수용체에 대한 검사를 해야 하며 HER2 과발현은 immunohistochemical (IHC) stain (3+)인 경우나 HER2 IHC (2+)인 경우는 fluorescence in-situ hybridization (FISH)이나 silver in-situ hybridization (SISH)을 이용하여 과발현 여부를 평가한다.

1) Trastuzumab

Trastuzumab은 1998년에 HER2 단백질의 extracellular domain 부위를 표적으로 하는 humanized monoclonal antibody로 개발 되어 처음으로 FDA 승인을 받았다. Trastuzumab이 HER2 단백질에 작용하는 기전은 명확하게 알려져 있지 않지만 첫째는 세포 내 신호전달경로를 억제하는 것 과[6] 세포 내 G1/S 세포주기 억제가 일어나게 되는데 이로 인하여 적은 수의 암세포에서만 세포사멸이 발생하지만 세포독성 항암제와 병용 투여할 경우 세포사멸이 크게 증가하는 것으로 알려져 있다[7]. 둘째는 면역체계의 활성화로 종양억제반응을 유도한다는 것을 마우스를 이용한 연구 결과를 통하여 간접적으로 입증하였다[8].

Trastuzumab은 과거에 세포독성 항암화학요법을 받지 않은 HER2 과발현 환자에서 단일 약제로 사용 시 30% 정도의 반응률이 보고 되었고 전이성 유방암에서 사전에 항암화학요법을 받은 환자의 경우 15% 정도의 반응률을 보였으며 taxane, doxorubicin/cyclophosphamide 병용 투여 시에는 전체 생존기간, 반응률, 진행까지의 기간 모두 향상을 보였다. 투여하는 방법은 1주 간격으로 투여하는 방법과 3주 간격으로 투여(8 mg/kg를 loading 한 후 3주마다 6 mg/kg 투여)하는 방법이 있는데 효과는 비슷하며 환자 편의를 고려하여 3주 간격으로 투여 하는 경우가 많다. 부작용으로는 미열, 오한, 피로감 같은 전신 증상이 주로 첫 번째 투여 시에 생겼으며 심각한 부작용은 드물었다. 그러나 anthracyclin 제제와의 병용 투여 시 심독성이 유의하게 증가하는 것을 관찰할 수 있어 가능하면 병용 투여는 권고 되지 않는다[9-11]. 병용하여 투여하는 항암제는 주로 paclitaxel과 docetaxel 등의 taxane 제제가 권장되며 그 외에도 vinorelbine, capecitabine, cisplatin, gemcitabin 등이 보고 되고 있다. 또한 한가지 항암제를 병용하는 것보다 paclitaxel/carboplatin이나 platinum salts/docetaxel 등과 병용 하는 것이 우월한 효과를 보여 주고 있어 1차 치료제로 권유 되기도 하지만 상대적으로 독성도 흔하여 환자의 상태에 따라 투여를 신중히 고려 할 필요가 있다 [12]. 우리나라의 경우 보험 기준의 제한도 있어 paclitaxel 혹은 docetaxel 복합요법을 HER2 과발현된 전이성 유방암 환자에서 우선적으로 고려한다. 항호르몬 요법과 병용 투여는 항호르몬 제제인 anastrozole을 단독 투여 보다 병용요법이 반응률과 진행까지의 기간이 모두 향상 되었으나 항암제와의 병

용 투여 시에 비해 성적이 저조하므로 1차 투여로 권고하지는 않는다[13]. Trastuzumab 투여기간은 유방암의 진행이 일어날 때까지 지속적으로 투여 하는 것이 추천되고 있으며 진행이 된 이후에도 다른 항암제와 복합적으로 사용하는 것이 좋다는 증거들도 있다.

2) Lapatinib

Lapatinib은 HER1과 HER2 수용체의 intracellular tyrosine kinase inhibitor (TKI)로 알려져 있는 경구용 약제이다[14]. Trastuzumab과 마찬가지로 단독 투여보다는 항암제와의 병용요법이 더 효과적이다. 이전에 anthracyclin, taxane 및 trastuzumab에 노출된 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 capecitabine과 lapatinib의 병용요법이 capecitabine 단독과 비교 시 진행까지의 중앙 값 및 전체 반응률이 모두 병용요법이 우월하다고 보고되었다[15]. 호르몬 수용체 양성이며 폐경 환자에서는 항호르몬 제제인 letrozole에 lapatinib을 추가하는 병용 요법이 letrozole 단독에 비해 우월함이 입증 되어 사용되기 시작하였다[16]. Lapatinib의 주된 부작용으로는 설사, 피부발진, 구역, 피로 등이고 grade 4의 독성은 없었다.

3) Pertuzumab

Pertuzumab은 humanized monoclonal antibody로 HER2의 다른 항원기에 작용하여 HER2 와 HER3의 dimerization을 억제하는 기전을 갖고 있다. CLEOPATRA 연구에서 docetaxel과 trastuzumab군에 비해 docetaxel과 trastuzumab 및 pertuzumab을 투여한 군에서 무진행 생존기간 중앙값이 12.4개월에서 18.5개월로 연장되는 결과를 보여주었다[17].

4) Trastuzumab-DM1 (T-DM1)

항암제가 정상세포에는 작용하지 않고 종양세포에만 특이적으로 작용하는 antibody drug conjugate (ADC)로서 최초로 개발된 약물이다. Maytansine으로부터 유도된 tubulin polymerization inhibitor인 DM1약물을 trastuzumab과 결합시킨 conjugate로서 두 약물을 합쳐서 T-DM1이라고 명명되었다. Trastuzumab과 lapatinib으로 치료 받은 후 병이 진행된

환자를 대상으로 한 2상 연구에서 26.9%의 반응률을 보였다 [18].

5) Neratinib

Neratinib은 lapatinib과 유사하게 경구로 투여 가능한 tyrosine kinase inhibitor이지만 HER1과 HER2를 억제하는 작용 이외에도 HER4까지 억제하는 작용이 있다. 2상 임상연구에서 trastuzumab에 노출된 전이성 유방암 환자에서 26%의 반응률을 trastuzumab에 노출되지 않은 환자에서는 56%의 반응률을 보였다고 보고하였다[19].

2. HER2 과발현이 없는 전이성 유방암 환자의 표적치료

유방암에서의 표적치료는 주로 HER2 과발현된 환자를 대상으로 이루어져 왔다. 그러나 HER2 과발현이 없는 80%의 환자를 대상으로 한 표적치료도 지속적으로 연구되고 있다. 대표적인 것이 신생 혈관 억제제인 Bevacizumab을 이용한 치료와 Poly adenosine diphosphate ribose polymerases (PARP) 억제제를 이용한 치료 등이 있다.

1) Bevacizumab

종양의 성장에는 신생혈관 형성이 관여 하므로 종양세포는 혈관신생을 촉진시킨다. 이 과정에서 필요한 물질이 vascular endothelial growth factor (VEGF)이며 VEGF 수용체는 정상 혈관 보다는 종양혈관에 과발현 된다. Bevacizumab은 recombinant humanized murine monoclonal antibody로 VEGF와 결합하여 수용체에 결합하지 못하게 함으로 신생혈관형성을 억제해 항암 효과를 나타낸다. 이전에 항암화학요법을 받았던 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 bevacizumab과 capecitabine을 병용 투여한 경우 capecitabine 단독보다 반응률의 향상은 보였으나 무진행 생존기간과 전체 생존기간의 연장은 없었다[20]. 반면에 일 주 간격으로 투여하는 paclitaxel과 bevacizumab을 병용한 경우 일 주 간격으로 투여하는 paclitaxel 단독보다 전체 반응률과 무진행 생존 기간의 향상을 가져 왔다[21]. 그러나 이 연구에서 일 주 간격으로 투여하는 paclitaxel의 반응률이 다른 연구에 비해 낮은 것이 문제점으로 지적되며 bevacizumab을

사용한 군에서 고혈압, 출혈, grade 3-4의 단백뇨와 신경병증 등이 관찰되었다. 아쉽게도 아직까지 bevacizumab의 효과를 예측할 수 있는 인자가 밝혀지지 않았다. 그러나 호르몬 수용체와 HER2 모두 음성인 경우 병용 요법으로 치료의 이득을 얻을 가능성이 있어 추가적인 bevacizumab을 병용하여 투여하는 연구가 진행되고 있다.

2) PARP 억제제

PARP는 손상된 DNA의 회복에서 중요한 역할을 담당하는데 DNA 회복 이전에 돌연변이가 생긴 암세포에서 PARP를 억제하므로 세포 사멸을 유도할 수 있다. 호르몬 수용체와 HER2 모두 음성인 전이성 유방암에서 PARP 억제제를 gemcitabine과 carboplatin에 추가하여 투여 하였을 때 무진행 생존기간을 유의하게 연장시킨다는 초기 연구 결과와 달리 2011년 American Society of Clinical Oncology (ASCO)에 발표된 최근 결과는 PARP 억제제의 이익을 증명하지 못하였다 [22-23]. 그러나 이 연구에서 DNA 회복 장애가 있는 환자만 포함된 것이 아니므로 추후의 연구 결과들을 지켜 볼 필요가 있다.

3. 보조 항암화학요법에 사용되는 표적치료

보조 항암화학요법에서의 표적치료는 전이성 유방암 환자에서 치료 효과를 확인한 trastuzumab 사용이 가장 중요하다. HER2 과발현 되는 수술이 가능한 조기 유방암 환자를 대상으로 보조 항암화학요법을 시행한 군과 보조항암화학요법 시행 후 trastuzumab 투여를 한 군과 비교 연구를 한 결과 Herceptin Adjuvant (HERA) 연구에서 trastuzumab을 1년간 투여한 군에서 재발률을 36% 감소시켰으며 2년간 투여한 군에서는 사망률을 34% 감소시키는 결과를 보고하였다 [24]. 그러나 trastuzumab의 가장 적절한 투여 기간은 정확하지 않다. HERA 연구로서는 2년 투여가 바람직 하지만 다른 연구에서 단지 9주간 투여 하기도 비슷한 결과를 보였기 때문이다 [25]. 따라서 2006년 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline에서는 anthracycline 계열 보조 항암화학요법을 마친 후 1년 정도의 기간 동안 trastuzumab 사용을 권고하고 있다.

HER2가 과발현되지 않는 수술 가능한 조기 유방암의 경우

보조 항암화학요법으로서의 표적치료에 대한 효과가 입증된 연구 결과는 없지만 수술 전 선행 항암화학요법 시 taxane 계열 항암제에 bevacizumab을 병용하여 사용한 군이 단독 혹은 capecitabine 혹은 gemcitabine을 병용한 군보다 병리학 적 완전 관해율이 높다는 보고를 하였다 [26]. 다만 부작용으로 고혈압, 점막염, 수족구 증후군, 좌심실 기능 부전과 수술 부위 합병증 등이 bevacizumab을 사용하지 않은 군에 비해 높게 보고 되었으므로 사용시 부작용을 고려해야 한다.

결론

유방암 환자 발생의 증가와 함께 유방암의 항암화학요법도 지속적으로 발전되고 체계화 되었다. 유방암의 수술 후 재발이 줄어들고 전이성 유방암 환자의 생존기간이 늘어나고 전이성 유방암환자가 만성질환 환자처럼 여겨지기도 한다. 이러한 성과의 한 부분을 담당한 것이 표적치료제이다. 예후가 나쁜 인자로 알려졌던 HER2 과발현 환자에서 trastuzumab을 시작으로 하는 표적치료가 시작되고 trastuzumab에 저항하는 유방암에 대한 HER2를 표적으로 하는 다른 표적치료제들이 개발되었으며 HER2 음성인 환자를 대상으로 한 표적치료제의 연구도 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구들이 지속적으로 발전되어 더욱 유방암 환자의 생존기간과 삶의 질 향상을 기대한다.

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. The Korea Central Cancer Registry. Annual report of cancer statistics in Korea in 2009. Goyang: National Cancer Center; 2011, Report No. 11-1352000-000145-10.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a

- monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
5. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5:341-54.
 6. Junttila TT, Akita RW, Parsons K, Fields C, Lewis Phillips GD, Friedman LS, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell* 2009;15:429-40.
 7. Le XF, Pruefer F, Bast RC, Jr. HER2-targeting antibodies modulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 via multiple signaling pathways. *Cell Cycle* 2005;4:87-95.
 8. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.
 9. Bullock K, Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2008;13:515-25.
 10. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
 11. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
 12. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodun D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-92.
 13. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.
 14. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 2008;26:127-32.
 15. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.
 16. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2010;15:122-9.
 17. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
 18. Burris HA, 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:398-405.
 19. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, Jiang Z, Paridaens R, Tan AR, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1301-7.
 20. 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.
 21. Miller KD, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh MA, Perez EA, et al. 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium - Abstracts: General Sessions. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Group (E2100). *Breast Cancer Res Treat* 2005;94:S6.

22. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:205-14.
23. Plummer R. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: a new direction for BRCA and triple-negative breast cancer? *Breast Cancer Res* 2011;13:218.
24. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
25. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
26. 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.