

폐암의 표적치료제

Targeted Therapy of Lung Cancer

이 계 영 | 건국의대 호흡기내과 | Kye Young Lee, MD

Department of Internal Medicine, Konkuk University College of Medicine

E-mail : kyleemd@kuh.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(5): 483 - 491

Abstract

A therapeutic plateau has been reached with classical cytotoxic agents in the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, even though there has been some modest improvement in overall survival by platinum-based combination chemotherapy with new agents, such as gemcitabine, taxanes, and vinorelbine during the last decades. Targets of pivotal importance for the molecular pathogenesis of the lung cancer have been identified and pharmaceutical compounds against these targets have been developed. At present, we have three targeted agents which have been approved for the management of advanced NSCLC patients; two EGFR-TKIs (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors), gefitinib and erlotinib, and one agent targeting angiogenesis, bevacizumab. Erlotinib monotherapy in pretreated NSCLC patients has been shown to improve overall survival compared with the placebo in BR-21 trial, while gefitinib failed to demonstrate an improvement in survival compared with placebo in ISEL study. However, gefitinib has shown therapeutic efficacy in subgroup, such as female, non-smoker, East-Asian ethnicity, and adenocarcinoma histology. These factors are known to be predictive markers for EGFR-TKI response. EGFR mutations, especially exon 19 deletion and exon 21 L858R point mutation, are highly predictable markers for the response to EGFR-TKI, but not prognostic markers for a survival with EGFR-TKI treatment. The anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) antibody bevacizumab has improved efficacy in the front line setting with the combination of cytotoxic chemotherapy paclitaxel/carboplatin (ECOG 4599 trial). Even though there are some excluding factors, such as squamous histology, brain metastasis, and ongoing anti-coagulation, bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin is likely to be a new standard for the advanced NSCLC patients who meet the eligibility criteria in the first-line regimen. Beside these three approved agents, a large number of new targeted agents have entered the stage of clinical development. Anti-EGFR antibody cetuximab is promising in combination with cytotoxic chemotherapy. Orally available anti-VEGF-TKIs and pan-HER inhibitors may be the next generation.

Keywords : Targeted agents; NSCLC; Gefitinib; Erlotinib; Bevacizumab

핵심용어 : 표적치료제; 비소세포폐암

서론

1990년대 개발된 전통적 세포독성 항암제인 vinorelbine, gemcitabine, taxanes 등과 platinum 제제와의 병용화학요법의 등장으로 비소세포폐암 환자의 치료에 있어서 삶의 질과 생존기간의 향상 등의 치료 효과가 어느 정도 개선이 되었으나 전통적인 세포독성 항암제 치료로서는 진행성 및 전이성 비소세포폐암 환자의 치료 성적이 더 이상 향상될 기미를 보이고 있지 않다. 1980년대부터 시작된 폐암의 병태생리에 대한 광범위하고 심도있는 분자생물학적 연구 기반 덕분에 2002년 우리는 gefitinib라는 EGFR을 표적으로 하는 새로운 개념의 항암약제를 갖게 되었고 이는 폐암에 대한 표적치료제의 효시가 되어 있다. 뒤이어 erlotinib라는 또 다른 표적치료제가 개발되어 임상에 적용되기 시작하였는데 gefitinib와 erlotinib는 small molecule EGFR-TKI에 속하는 표적치료제로서 이들 약물이 임상에 도입되면서 폐암 분야의 중계 연구에 있어서 기폭제 역할을 하였으며 실제로 이후 많은 괄목할만한 연구업적이 쏟아져 나왔다. Erlotinib와 gefitinib가 단일요법제로서 2차 혹은 3차 치료제로 사용되고 있는 반면, 최근에는 bevacizumab이라는 혈관신생억제제가 진행성 비소세포폐암 환자의 1차 초기치료에 있어서 paclitaxel/carboplatin 혹은 gemcitabine/carboplatin 등 기존의 화학요법제와의 3제 병합요법이 의미있는 생존기간의 향상을 증명하면서 폐암에서의 표적치료제가 새로운 전기를 맞이하고 있다. 비록 편평상피암, 뇌전이, 항응고제 사용 그리고 고가의 비용 등 몇몇 제한점이 있기는 하지만 적용 기준에만 부합되는 경우라면 새로운 1차 표준치료방법으로 자리할 가능성이 많다고 생각된다. 폐암에서 표적치료제가 임상에 도입되면서 기존의 화학요법제와 달리 독성 및 부작용 문제의 개선, 경구 투여 가능, 유지 요법의 개념 정립, 치료 반응 및 생존기간 등에 대한 예측인자 및 예후인자의 연구 및 개발 등 폐암의 임상 및 연구에 있어서 다양하고도 많은 발전이 있어왔고 향후 새로운 표적치료제들이 속속 도입되면서 그 속도는 더욱 빨라지리라고 예상되고 있다. 다만 소세포폐암에 대해서 사용할 수 있는 표적치료제가 아직 개발되어 있

지 않고 그 임상연구도 많지 않다는 것이 아쉬운 점이라고 생각된다.

표적치료제의 종류

현재 EGFR TKI 외에 개발되어 있는 표적치료제를 분류별로 살펴보면 EGFR에 대한 단일클론항체, 혈관신생억제제, 신호전달 억제제, 세포생존 및 세포사 관련 약제, matrix metalloproteinase 억제제, retinoic receptor 작용제, proteasome 억제제, histone deacetylase 억제제, anti-sense technology, cancer vaccine therapy 및 gene therapy 등 복잡하면서도 다양하게 대별할 수 있다. 이렇게 많은 후보 약제가 있다는 사실은 아직 획기적인 약물을 아직 발견하지 못했다는 사실을 대변하기도 하지만, 이들 중 gefitinib와 erlotinib 그리고 bevacizumab가 현재 임상에 사용되고 있고 조만간 cetuximab가 임상 승인을 획득할 가능성이 높으며 뒤이어 다수의 유망한 폐암에서의 표적치료제가 멀지 않은 시간 내에 임상에 도입될 가능성이 매우 높다고 예상되고 있다. 현재 폐암에서의 표적치료제에 대한 전망을 낙관적으로만 할 수 있는 상황은 아니지만 비교적 임상자료가 풍부한 EGFR-TKI와 bevacizumab를 중심으로 폐암에서의 표적치료제에 대한 전반적인 검토를 함으로써 향후 폐암에서 표적치료제가 차지하게 될 입지를 전망해보도록 하겠다.

EGFR 표적 치료제

1. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)

EGFR은 수용체 tyrosine kinase 중에서 가장 먼저 밝혀진 성장인자 수용체로서 비소세포폐암의 70% 이상에서 과발현됨이 알려져 있으며 이러한 EGFR 과발현은 불량한 예후와 관련이 있다. EGFR이 ligand와 결합하면 receptor dimerization이 이어 세포내 tyrosine kinase domain의 activation loop가 autophosphorylation되어 mitogen-activated protein kinase (MAPK)와 Akt 등의 경로를 통해 세포증식, 세포생존, 혈관신생 및 전이 등의 암유전자의

핵심적인 신호전달체계를 활성화 시킨다. EGFR을 차단하는 방법으로는 세포 밖에서 ligand의 EGFR 결합을 방해하는 EGFR 단일클론항체를 사용하는 방법과 세포 내에서 EGFR tyrosine kinase domain의 인산화 과정에서 ATP와 경쟁적으로 방해하는 작은 분자인 EGFR-TKI로 사용하는 두가지 방법이 있는데 현재 gefitinib와 erlotinib 두가지 EGFR-TKI가 승인되어 임상에 사용되고 있다.

(1) Gefitinib (Iressa)

치료경력이 있는 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 하루 250mg 용량과 500mg 용량을 비교한 Iressa Dose Escalation in Advanced Lung Cancer (IDEAL)-1 및 -2라는 대규모 2상 연구 결과에서 250mg 용량이 치료효과의 감소 없이 부작용 면에서 우월하다는 결과와 9~19%의 치료반응률 그리고 40% 이상의 환자에서 증상의 호전이 있었다는 임상자료로 2002년 일본과 한국에서 처음으로 승인 받았고 미국에서도 2003년 5월 FDA 공인을 획득하였다. 그러나 뒤이어 시행된 Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment (INTACT)-1 및 -2라는 대규모 무작위, 위약대조 3상 연구에서 기존의 paclitaxel/carboplatin 세포독성 항암요법에 gefitinib 추가가 치료반응률, time to progression (TTP) 및 생존율 향상에 유의한 차이를 보여주지 못하였다. 더욱이 최근에 발표된 1,692명을 대상으로 한 4상 연구 Iressa Survival evaluation in Lung Cancer (ISEL) 자료에 의하면 gefitinib 사용군이 위약대조군에 비해 반응율 8%, 중앙 생존기간 5.6:5.1개월, ($p=0.11$) 1년생존율 27%:22%로 유의한 차이가 없는 실망스러운 결과를 나타내었다. 다만 소집단 분석에서 비흡연자와 동양인에서는 생존율의 차이를 보여주었다는 것에 위안을 찾을 수 있다 하겠다. 현재 국내에서는 EGFR 돌연변이가 있거나 여성, 선암, 비흡연자 등 세가지 조건 중 두가지 이상을 만족하는 경우 2차 항암요법제로 허가가 나와 있고 3차 항암요법제로서는 1, 2차 항암치료에서 taxanes 제제와 platinum을 사용한 경우에 인가되어 사용되고 있다.

독성 반응으로서는 피부 발진과 설사가 가장 흔하지만 임상적으로 문제되지 않으며 피부 발진은 알레르기 반응보다는 피부에서의 EGFR 억제 반응과 관련이 있을 것으로 생각

되며 erlotinib에서 피부발진이 치료 반응률과 상관성이 있다고 보고되는 반면, gefitinib는 그렇지 않은 결과를 보고하고 있다. 일본에서 문제되었던 간질성 폐렴의 경우도 일본인이 갖고 있는 인종적 특이성 때문이라고 생각되고 있으며 약제 관련 사망률은 약 0.3% 정도로 큰 문제가 되지 않는 것으로 간주되고 있다.

(2) Erlotinib (Tarceva)

뒤이어 개발된 erlotinib는 57명의 치료경력이 있는 비소세포폐암 환자를 대상으로 하루 150mg 복용한 2상 연구에서 13%의 반응률과 51%의 질병 조절률(objective response and stable disease)의 성적으로 gefitinib와 유사한 결과를 보였으며 차이가 있다면 immunohistochemistry 방법으로 EGFR 과발현 환자를 대상으로 하였다는 점을 들 수 있겠다. 그러나 erlotinib도 1차 요법으로 gemcitabine/cisplatin (TALENT) 및 carboplatin/paclitaxel (TRIBUTE)에 erlotinib를 추가하여 효과를 관찰한 대규모 3상 연구에서 반응률 및 생존기간에 유의한 개선 효과를 보여주지 못하였다. 그러나 erlotinib는 2차 요법제로서 위약대조, 2:1 무작위 3상 연구인 BR.21의 결과에서 무진행 생존기간 2.2:1.8개월, 전체 생존기간 6.7:4.7개월의 유의한 차이를 보여 ($p < 0.001$) 비소세포폐암에서 생존자료 향상을 증명한 최초의 목표치료제가 되었고 이 결과로 2004년 11월 미국 FDA 승인을 획득하였다.

유사한 약제인 gefitinib와 erlotinib가 ISEL과 BR21 결과에서 유의한 생존기간의 차이를 보인 이유에 대해서는 각 약물의 MTD (maximal tolerable dose)의 차이에서 기인하는 것이 아닌가 라는 이론이 제시되어 있다. 즉, erlotinib는 MTD 150mg을 표준 용량으로 사용하는 반면, gefitinib는 MTD 기준으로 하면 600~700mg을 사용하여야 하는데 실제로 250mg을 사용하고 있다. 이러한 차이는 각 약물의 독성반응에서 확인할 수 있는데 실제로 erlotinib는 부작용의 빈도가 훨씬 많은 것으로 되어 있고, 특히 피부발진은 때로는 심각하여 용량 조절은 물론 스테로이드 제제, tetracyclin 계열의 항생제가 필요한 경우가 종종 있다. 반면 erlotinib는 피부발진 발현과 치료 반응률의 상관관계가 있다는 보고도 있다. 현재 erlotinib는 국내에서 여성, 선암,

비흡연자 조건 중 둘 이상인 경우 2차 요법제로 사용할 수 있고 3차 요법제로서는 조건없이 사용할 수 있는 것으로 보임 인가가 나와있다.

(3) EGFR-TKI 반응에 대한 임상 지표와 EGFR 돌연변이

AstraZeneca사의 expanded access program (EAP)을 포함한 gefitinib 단일요법 2상 연구 자료에 대한 소집단 분석 자료에서 gefitinib에 대해 방사선험적 반응을 보인 환자의 임상적 특성은 여성, 비흡연자, 선암 그리고 동양인이라는 사실이 밝혀졌고 이러한 결과는 추후 erlotinib 연구 자료에서도 놀라울 만큼 일치하는 결과를 나타내었다. 또한 BR.21 연구 결과에서도 erlotinib 반응과 관련 있는 임상 요소 중 선암, 비흡연자, 동양인에서 유의한 생존 자료의 차이를 관찰할 수 있었다. 이러한 임상 자료를 바탕으로 EGFR-TKI에 반응하는 소집단 환자에서 이를 설명할 수 있는 어떤 분자적 기전이 존재할 것이라는 가설이 제기되었고 onco-genic addiction이라는 가설 하에 EGFR 유전자 염기서열 해독 결과 EGFR 돌연변이를 발견하게 되었다.

이미 여러 종양(유방암, 신경아교종, 전립선암 등)에서 EGFR 돌연변이는 알려져 있었으나 그 위치는 대부분 세포의 domain에 발생하며 EGFR-TKI 반응과도 무관하다고 알려져 있었다. 반면 EGFR-TKI 반응을 결정하는 돌연변이는 확인 결과 EGFR-TKI가 세포 내에서 작용하는 tyrosin kinase domain을 결정하는 exon 내에 발생함을 확인하였고 공공데이터베이스 이들은 ATP-binding pocket이나 activation loop와 관련된 돌연변이임이 확인되었다. EGFR tyrosine kinase domain은 7개의 exon (18~24)으로 구성되어 있는데 대부분의 EGFR 돌연변이는 exon 18~21에 위치하며 다음 세가지 유형으로 분류된다. ① exon 19의 deletion으로 60%를 차지하며, ② exon 21의 missense mutation (L858R)으로 25%를 차지하며, ③ 나머지는 드물지만 exon 18, 20, 21의 point mutation과 exon 20의 insertion/duplication이 차지한다. 이러한 EGFR 돌연변이는 EGFR 하부 신호전달경로 중 세포 촉진 및 항아포토시스를 촉진시키는 Akt와 STAT 경로를 선택적으로 활성화시키는 반면 세포증식과 관련된 ERK 경로에는 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있어 EGFR-TKI를 사용하면 아포토시스가 발

생하여 신속한 효과를 나타내는 것으로 밝혀져 있다.

EGFR tyrosin kinase domain의 돌연변이율은 현재까지 분석된 비소세포폐암의 약 20%에서 발견되며 선암, 동양인, 여성, 비흡연자 등에서 월등히 높은 빈도로 발견되고 있어서 EGFR-TKI 반응률이 높은 임상지표와 정확하게 일치하는 결과를 보이고 있다. 하지만 EGFR 돌연변이가 있는 경우, EGFR-TKI를 사용하였을 경우 생존율이 유의하게 증가되지는 않는다. 즉 예측인자이기는 하지만 예후인자로 작용하지는 않는 것 같다. 실제로 BR-21 연구에서 erlotinib에 의해 생존 효과를 보았던 환자 중 상당 수가 치료반응률이 반드시 좋았던 것이 아니고 부분적 효과나 안정 질환인 경우가 많았다. EGFR 돌연변이 비소세포폐암은 비흡연자에서 주로 발생하며 일반적인 흡연자 폐암과는 다른 생물학적 특성을 보이며 아직 발암물질이 확인되지 않았으나 EGFR 단일경로에 매우 의존적이면서 따라서 EGFR-TKI는 물론 일반 항암화학요법제에도 반응이 좋은, 즉 예후가 양호한 종양이라고 생각된다.

(4) EGFR-TKI 내성

EGFR-TKI가 임상에 도입된지 얼마되지 않은 현 시점에서 불행하게도 EGFR-TKI에 대해 극적인 반응을 보였던 환자를 포함하여 대부분의 환자에서 결국에는 재발이 발생한다고 알려져 있다. 최근 exon 20에 2차 돌연변이(T790M)가 발생하여 gefitinib나 erlotinib에 대한 내성이 획득된다는 사실이 밝혀졌는데 이 돌연변이는 약물이 ATP-binding pocket에서의 수소결합을 결정적으로 방해하는 것으로 추측되고 있다. 이는 EGFR-TKI 사용에 있어서 극복해야 할 또 하나의 문제점으로서 획득내성의 문제가 없는 EGFR-TKI의 개발 연구가 진행 중이다.

EGFR-TKI에 대한 반응을 결정하는 요소의 하나로 최근 K-ras가 제시되고 있는데 K-ras의 exon 2 돌연변이가 있는 환자에 있어서 EGFR-TKI의 반응하는 경우는 거의 없다고 보고되고 있다. 선암 중 K-ras 돌연변이가 30%에서 발견된다고 알려져 있는데 흡연자 및 남자에서 흔히 발생하며 동양에서의 빈도가 낮다는 사실에서 EGFR 돌연변이와 거의 정확히 반대되는 현상을 보이고 있어 선암의 발암 과정에 있어서 비흡연자는 EGFR 돌연변이를 통해서 이루어지

고 흡연자는 K-ras를 통해서 발병하는 것이 아닌가 하는 가설도 제시되어 있다. 다만 비흡연자에서 발생하는 발암물질이 과연 무엇인가 하는 문제점은 해결해야 할 숙제 중 하나라고 생각된다.

EGFR 2차 돌연변이에 의한 획득내성 이외에 내인성 내성 문제도 EGFR-TKI에 대한 반응률을 높이기 위해 해결해야 할 숙제인데 현재 이와 관련된 인자로서는 EGFR ligand의 역할, EGFR 하부경로인 PI3K/AKT 및 MAPK의 EGFR-비의존성 활성화에서 PTEN의 역할 그리고 EGFR 외의 다른 oncogenic pathway (e.g., IGF-IR pathway) 등이 관련이 있을 것으로 추정되고 있다.

(5) EGFR-TKI 향후 전망

현재까지의 임상자료에 근거한 EGFR-TKI의 핵심 요체는 1차 치료에 실패한 비소세포폐암 환자의 단일요법 2차 치료제로서 EGFR 돌연변이, 선암, 비흡연자, 여성, 동양인에서 높은 치료반응률을 기대할 수 있다는 사실이다. 그러나 치료반응률이 높은 EGFR 돌연변이가 있는 환자에서조차 너무나 쉽게 2차 돌연변이에 의한 내성이 획득된다는 사실은 극복해야 할 숙제이다. 그럼에도 불구하고 EGFR 돌연변이 환자에서 1차 요법제로서 기존의 세포독성 항암제와의 병용치료는 의미있는 임상 시도라 생각되며 위에 언급한 내인성 내성 문제와 관련하여 다른 목표치료제와의 병용치료, 예를 들면 혈관신생억제제와의 병용치료나 PI3K/AKT 경로 혹은 IGF-IR 경로 차단제와의 병용치료는 좋은 전략이 될 것으로 생각된다. 또한 최근 Her-1/2를 동시에 차단하거나 pan-HER 억제제인 HKI-272와 CI1033 등이 개발되어 임상연구중이다.

2. EGFR 단일클론 항체

In vitro에서 EGFR에 단일클론항체인 cetuximab가 EGFR-TKI에 내성을 지닌 세포주에서 활성을 보인다는 점에서 EGFR 단일클론항체가 관심을 끌고 있다. ABX-EGF가 개발되어 있으며 Her-2/neu (erbB2)를 목표로 하는 trastuzumab가 개발되어 임상시도중에 있다

(1) Cetuximab (C225, Erbitux)

Cetuximab은 EGFR의 세포외 수용성 부위 domain III

에 결합하는 murine/human chimeric 단일클론항체로서 EGFR의 dimerization을 차단한다. Cetuximab은 단일요법보다는 기존의 세포독성 항암요법과의 병용치료에서 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. Cisplatin과의 병용한 1상 연구에서 cetuximab 200~400mg/m²의 용량으로 누적 독성이 없는 것으로 확인되었고 재발성 비소세포폐암 환자 중 immunohistochemistry에 의한 EGFR 발현이 +1 이상인 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 docetaxel과 병용치료 한 결과 반응률 25%, 질병조절률 60% 이상의 고무적인 결과를 나타내었다. 이를 기반으로 현재 docetaxel 또는 pemetrexed와의 병용치료 3상연구가 진행중이다. Cetuximab은 현재 대장암에서 승인을 받은 상태이며 국소진행성 두경부암에서 방사선요법과의 병용치료로 상승효과가 있다고 보고되고 있다.

(2) ABX-EGF

ABX-EGF는 cetuximab과는 달리 완전히 인간화된 IgG2 단일클론항체로서 cetuximab보다 EGFR에 대한 친화력이 더 높은 것으로 알려져 있다. 1상 연구에서 피부독성이 가장 흔한 독성으로 보고되고 있지만 심각한 문제는 아니며 현재 paclitaxel/carboplatin과의 병용치료에 대한 3상 연구가 진행중이다.

(3) Trastuzumab (Herceptin)

Trastuzumab은 HER2/neu (erbB2)에 대한 chimeric 단일클론항체로서 전이성 유방암에 FDA 공인이 나있는 약물이다. 현재까지 비소세포폐암에서는 주목받을 만한 성적이 보고되지 않고 있는데 Her2 발현이 비소세포폐암 환자에서는 그다지 비중있는 빈도로 관찰되지 않기 때문이라고 생각된다

혈관신생 표적치료제

종양 크기가 2~3mm에 이르면 혈관 공급이 반드시 수반되어야 한다는 점에서 혈관신생은 비록 암 발생의 근원적 사건은 아니지만 국소적 침습이나 전이가 발생하기 위한 필수적 과정이다. 따라서 혈관신생은 종양 조절에 있어서 매우 중요한 전략적 목표가 되어 왔는데, 핵심은 암이 진행하

Table 1. Current status of selected targeted agents in NSCLC

| Agent | Type | Targets | Phase |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Bevacizumab | Ab | VEGF | FDA approved |
| VEGF trap | Fusion protein | VEGF | Phase II |
| PTK787/ZK222584 (Vatalanib) | TKI | VEGFR-1, VEGFR-2, PDGER | Phase II |
| SU 11248 (Sunitinib) | TKI | VEGFR, PDGER, Flt-3, c-kit | Phase II |
| BAY 43-9006 (Sorafenib) | TKI | VEGFR-2, VEGFR (and RAF*) | Phase III |
| ZD6474 | TKI | VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR | Phase III |
| Erlotinib | TKI | EGFR | EMA and FDA approved |
| Gefitinib | TKI | EGFR | Phase III |
| Cetuximab | Ab | EGFR | Phase III |
| Trastuzumab | Ab | HER2 | Phase II |
| HKI-272 | TKI | EGFR, HER2 | Phase II |
| CCI-779 | Macrolide derivative | mTOR | Phase II |
| RAD001 | Macrolide derivative | mTOR | Phase II |
| Bortezomib | Boronic acid analogue | Proteasome | Phase II |
| AMG951 | Portion of the native Apo2L/TRAIL | Death receptors DR4 and DR5 | Phase Ib/II |

Ab: antibody, FP: fusion protein, TKI: tyrosine kinase inhibitors.

는 자연 경과 중에서 결정적 순간에 관여하는 혈관신생 관련 인자를 찾는 것이다. 현재 가장 많은 연구가 되어 있는 약제가 bevacizumab으로서 VEGF에 대한 IgG1 frame을 갖는 recombinant, humanized, monoclonal 항체이다. 또한 EGFR 표적치료제와 마찬가지로 VEGFR에 대한 TKI 들이 개발되어 현재 임상연구중에 있다.

1. Bevacizumab (rhuMab, Avastin)

Bevacizumab은 anti-VEGF recombinant humanized monoclonal antibody로 VEGF가 VEGFR에 결합하는 것을 차단한다. Bevacizumab은 1상 연구에서 VEGF를 측정 불가 수준까지 감소시키는 것으로 보고되고 있다. 2상 연구 결과에 따르면 bevacizumab은 고혈압, 혈전증, 단백뇨, 비출혈 등의 부작용이 발생할 수 있지만 대개는 grade II 이하로서 큰 문제가 되지 않지만 문제는 치명적인 출혈, 특히 각혈을 유발시킬 수 있는 것이 문제가 된다. 따라서 편평상피암, 공동성 혹은 괴사성 종양, 뇌전지, 출혈성 혹은 혈전성 질환 등에서는 사용이 권장되고 있지 않다. 최근 242명의 환자를 대상으로 한 paclitaxel/carboplatin+bevacizumab (15mg/kg every 3 weeks) 비교 3상 연구 결과 bevacizumab군이 중앙생존값 12.3개월:10.3개월, 반응을 35%; 15% ($p < 0.001$), 무진행 생존기간 6.2개월:4.5개월

($p < 0.001$)의 우월한 결과를 보였고 유럽에서 시행된 gemcitabine/cisplatin+bevacizumab의 3상 비교임상 결과도 유사한 소견을 보여 향후 비편평상피암에서는 bevacizumab+chemotherapy가 새로운 표준치료방법으로 자리할 것으로 예상된다. 또한 최근 편평상피암을 제외한 재발성 비소세포폐암들을 대상으로 한 erlotinib와 bevacizumab의 병용요법을 관찰한 1/2상 연구에서도 유망한 성적을 보고하고 있어 목표치료제 간의 병용요법에 대한 관심을 불러 일으킨 바 있다.

2. VEGFR TKIs and Multiple Kinases Inhibitors

혈관신생에 결정적인 역할을 하는 VEGF는 flt-1 (VEGFR-1), Flk-1/KDR (VEGFR-2), flt-4 (VEGFR-3) 등의 세가지 수용체를 갖고 있고, 수용체 결합 후 tyrosin kinase에 의한 인산화 과정으로 활성화되어 혈관신생을 촉진시킨다. 최근 이러한 VEGFR kinase는 물론 EGFR, RAF-1, PDGFR, c-kit 등 기타 여러 kinases를 동시에 차단하는 multiple kinases inhibitors들이 개발되어 임상 연구가 수행되고 있다.

PTK/ZK (vatalanib)는 강력한 경구용 VEGFR-TKI로서 KDR/flk-1에 대한 높은 특이성을 보이면서 flt-1, flt-4, PDGFR-TK, c-kit TK 등 거의 모든 VEGFR를 억제하는

TKI이다. ZD1647도 경구용 KDR/VEGFR-2의 tyrosine kinase를 억제하는 VEGFR-TKI로서 VEGFR-3, EGFR, RET kinases 등 여러 다양한 tyrosine kinase를 억제한다. 1차 요법제 혹은 2차 요법제로서 단독 혹은 세포독성 항암 요법제와의 병용 치료에 대한 임상연구가 진행중이다. Sorafenib (Bay 43-9006)은 RAS/RAF/MEK/ERK 신호 전달 경로의 핵심 효소인 RAF-1을 억제하는 약제로 현재 1차 치료에 실패한 신장암 치료에 등록되어 있는 약제로서 비소세포폐암에서는 paclitaxel/carboplatin 1차 치료 후 유지요법제로서 현재 3상 연구가 진행중이다. Sunitinib (SU11248)는 VEGFR1, PDGFR, c-kit을 억제하는 TKI로서 현재 신장암과 GIST (gastrointestinal stromal tumor)에 FDA 허가가 나와 있는데 현재 비소세포폐암 환자 1차 치료 후 강화요법제로서 임상연구중이다.

3. Matrix Metalloproteinase (MMPs) 억제제

MMPs는 zinc-dependent neutral endopeptidases로서 거의 모든 extracellular matrix (ECM) 성분의 분해에 관여하며 암 성장, 침습, 및 전이에 중요한 역할을 한다고 밝혀져 있기에 표적치료제 개발의 주요 표적이 되었다. Marimasta와 prinomastat같은 초기 MMPs 억제제들의 비소세포폐암 임상연구는 모두 실패로 돌아갔지만 Pfizer의 CP-471,358, BAY 12-9566, Novartis의 MMI270, Metastat 등 새로운 약제를 이용한 임상연구가 진행중이다.

신호전달 억제제

1. RAS/MAPK 경로 억제제

(1) Farnesyl transferase 억제제

Ras는 세포증식과 아포토시스를 억제하는 대표적인 암 단백질로서 세포막과 결합되어 있는 GTPases이다. 현재까지 ras를 직접적으로 차단할 수 있는 약제는 개발되어 있지 않고 ras 활성화에 있어서 핵심적인 farnesylation을 차단하여 ras에 의한 하부 신호전달체계를 억제하는 약물들이 개발되어 있다. Lonafarnib (SCH66336), R1155777, BMS-214662 등이 개발되어 있으나 아직 주목할 만한 임상

결과가 나오지 않고 있다.

(2) Raf kinase 억제제

Sorafenib (Bay43-9006)는 raf kinase를 억제하여 raf/MEK/ERK, MAPK 신호전달을 차단하는 약제로, c-raf, wild type 및 mutant (V599E) b-raf를 억제할 뿐 아니라 VEGFR-2, p38 α , MAPK 가족군 등 다른 여러 수용체 tyrosin kinase를 동시에 억제한다고 알려져 있어 매우 유망한 약제이다. 재발성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 sorafenib 400mg 하루 두번 복용으로 의미 있는 반응률과 질병 안정률을 나타낸 바 있다.

2. mTOR 억제제

Serine/threonin kinase AKT와 그 하부 매개체인 mTOR는 폐암의 50% 이상에서 활성화되어 있고 폐암 발생 초기에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. mTOR 억제제는 rapamycin이 대표적으로서 면역억제제로 개발되었다. Rapamycin 이외에 temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD-001), AP-23573 등이 현재 임상연구중이며 1상 연구에서 주요 독성은 없는 것으로 알려져 있다.

3. Protein kinase C (PKC)- α 억제제

PKC- α 는 phospholipids-dependent, cytoplasmic serine/threonine kinases의 하나로 악성 변환 및 증식에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이를 목표로 하는 LY900003 (aprinocarsen, ISIS 3521)이 개발되어 있는데 2상 연구에서 비소세포폐암에 대한 1차 치료제로서 항암치료제와 병용 치료 효과를 확인한 결과 33~42%의 반응률을 보였으나 3상 연구에서 생존율이나 time to progression 결과에서는 유의한 차이를 보여주지 못하였다.

4. COX-2 억제제

Cyclo-oxygenase (COX)-2는 arachidonic acid에서 prostaglandin을 생성하는 효소로서 폐암에서 과발현되어 있으며 나쁜 예후인자로 알려져 있으며 세포증식과 항아포토시스 신호전달에 관여한다. COX-2의 산물인 Prostaglandin E2 (PGE-2)는 VEGF, bcl-2, MMP 등을

과발현시키며 NSAIDs를 사용한 환자에서 비소세포폐암의 발생 빈도가 낮다고 알려져 있다. Celecoxib 400mg bid를 사용하며 2차 치료제로서 paclitaxel/carboplatin과의 병용 치료가 유망한 결과를 얻어서 1차 치료제로서 세포독성 항암요법과의 병용치료와 방사선치료와의 병용치료 연구가 진행중이며 화학예방에 관한 연구도 진행중이다.

5. CDKs (Cyclin-Dependent Kinases) 억제제

Flavopiridol은 처음으로 개발된 pan-CDK 억제제로서 비소세포폐암으로 대상으로 1, 2상 임상연구가 수행되었지만 만족할만한 결과를 얻지 못하였다. 또다른 CDK 억제제인 roscovitine과 gemcitabin/cisplatin과의 병용치료가 현재 임상연구중에 있다.

Apoptosis 관련 표적치료제

1. Bcl-2 표적치료제

상보적인 oligonucleotide sequence를 이용하여 목표 mRNA를 차단하는 기술로서 특이성이 상당히 높다는 장점이 있는 antisense technology를 이용하여 Bcl-2를 표적으로 하는 Oblimersan (G-3139)이 개발되어 있다. 현재 docetaxel과의 병용 치료로 2/3상 연구가 진행중이다. 향후 유망한 antisense technology의 유망한 후보 유전자로서 항아포토시스 유전자인 survivin이 기대되고 있다. 반면 antisense oligonucleotide는 상대적으로 불안정하여 목표 세포에 어떻게 전달하는가 하는 것이 현재 문제점으로 제기되고 있다.

2. Proteasome 억제제

Bortezomib (PS-341, Velcade)는 proteasome 억제제로서 NF- κ B의 전사를 억제하고 p53과 MDM2를 유도발현시켜서 아포토시스를 촉진시킨다. Bortezomib은 현재 다발성 골수종에 임상 허가가 나와 있는 상태로서, 최근 docetaxel과의 병용치료에 대한 무작위 2상 연구 결과가 보고되었는데 심각한 독성은 관찰할 수 없었으며 대조군에 비해 향상된 부분관해율(16%:10%), 안정질환율(45%:17%)

의 결과를 보여 주목받고 있다. 현재 3상 연구가 진행중에 있다.

3. TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)

관련 표적치료제

TRAIL은 TNF gene superfamily에 속하는 cytokine으로서 DR4, DR5의 death receptor와 DcR1, DcR2의 decoy receptor를 가지고 있어 선택적 종양살상과 p53결로를 우회한다는 점에서 유망하다. Recombinant human TRAIL ligand인 AMG951과 DR4와 DR5에 대한 human monoclonal Ab가 개발되어 비소세포폐암을 대상으로 임상연구중이다.

Retinoids

Bexarotene (Targretin)은 전사 조절 작용으로 세포성장 및 분화에 관여하는 retinoid-X-receptor (RXR)에 선택적으로 결합하는 합성 retinoid로서 피부 T-세포 림프종에 승인을 받은 약물이다. 1차 치료제로서 43명의 진행성 비소세포폐암 환자에서 cisplatin/vinorelbine 병용치료로 시행한 1/2상 연구 결과에 의하면 1년 생존율 61%, 예상 3년 생존율 30%로 고무적인 결과를 얻었다. 그러나 뒤이어 시행된 SPIRIT (studies providing investigational research in Targretin) I 및 II 비교 3상 연구에서 세포독성 항암요법에 bexarotene 추가시 1차 요법제로서 생존자료의 향상을 관찰할 수 없었다.

Histone Deacetylase 억제제

Histone은 염색사의 기능적 단위인 nucleosome의 핵심 구조를 형성하고 있는 작은 염기성 단백질로서 histone deacetylase는 DNA에 대한 전사인자의 접근을 조절하면서 유전자의 전사를 억제하는 효소이다. Histone deacetylase 억제제는 종양억제유전자의 발현을 증가시키면서 항증식 효과를 나타내는 약제로서 1상 연구에서 폐암 및 악성 중피종에서 효과를 보여 현재 2상 연구중이다.

Cancer Vaccine Therapy

폐암 조직은 기본적으로 면역항원성이 떨어지는 것으로 알려져 있어 면역요법이 그다지 주목받고 있지 않은 상황이었지만, 최근 자가 혹은 동종 종양세포를 체외에서 유전자적으로 조작한 후 이를 암백신으로 사용하려는 시도가 유망한 결과를 보고하고 있어 재조명되고 있다. 자가 종양세포를 체외에서 방사선조사 후 GM-CSF를 분비할 수 있도록 증식 불가능한 adenovirus vector를 통해 유전자 주입하여 이를 암백신으로 제조한 GVAX를 이용한 항암화학요법 내성 환자를 대상으로 한 1/2상 임상연구에서 43명의 환자 중 33명의 질병안정률을 보였고 GM-CSF를 충분히 분비하는 군은 그렇지 않은 군에 비해 유의한 중앙 생존기간 (17개월:7개월)의 향상을 보여주었다. 이 외에 melanoma-associated antigen-3 (MAGE-3), toll-like receptor-9 (TLR-9), 그리고 mucin 1 (MUC1) 등의 lymphocyte-derived tumor antigen (LDTA)을 기반으로 하는 암백신도 연구 초기 단계이기는 하지만 유망한 결과를 보여주고 있다.

향후 전망

이상과 같이 현재 승인받은 EGFR-TKI, gefitinib와 erlotinib 그리고 bevacizumab 외에 많은 표적치료제가 개발되고 활발한 임상 연구가 수행되고 있어서 폐암에서의 표적치료제에 대한 미래는 밝다고 예상되고 있다. 그러나

gefitinib와 erlotinib가 현재 단일요법제로서 2차 치료에서 일부 제한된 환자에서만 효과를 보인다는 사실과 획득내성 문제, bevacizumab가 1차 치료제로서 효과가 입증되었지만 일부 환자에서만 사용될 수 있다는 점과 고비용의 문제 등 아직 해결해야 할 문제들은 산재해 있다. 향후 새로운 표적치료제와 세포독성 항암요법과의 병용치료, 표적치료제 간의 병용요법, 수술 후 보조요법제로서의 역할, 화학예방제로서의 역할, 목표치료제 선택에 대한 분자생물학적 지표 개발 등이 향후 연구 개발되어야 할 분야라고 생각된다.

참고문헌

1. Besse B, Ropert S, Soria JC. Targeted therapies in lung cancer. *Annals Oncol* 2007; 18(S9): ix135-ix142.
2. Thatcher N. The place of targeted therapy in the patient management of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57 (S2): S18-S23.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
4. Morgillo F, Bareschino MA, Bianco R, Tortora G, Ciardiello F. Primary and acquired resistance to anti-EGFR targeted drugs in cancer therapy. *Differentiation* 2007; 75: 788-799.
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 최근 주목받고 있는 폐암에 대한 표적치료 약물들에 관한 소개와 개발되고 있는 광범위한 표적치료 약물들에 대하여 자세히 기술하고 있다. 국내에서도 암 사망률 1위의 질환인 폐암은 약 50%가 근치 목적의 치료가 어려운 4병기에서 진단된다. 과거에는 4병기 폐암에 대하여 세포독성 약물들만이 치료 방법이었으나 최근 독성이 더 적으면서 선택적으로 작용하는 표적치료 약물들의 도입으로 생존기간의 연장 뿐만 아니라 삶의 질도 조금씩 향상되고 있다. 이제는 많은 약제들 중에서도 특정 환자에게 효과가 있을 것으로 예상되는 약제를 선택하여 투여하는 맞춤형치료가 필요한 시점이다. 이러한 맞춤형치료를 위하여 필요한 효과 및 생존의 예측인자들에 대해서도 필자는 잘 기술하고 있다.

[정리: 편집위원회]