

현재 사용되는 경구용 항암제

이 남 수* · 김 경 하 · 이 상 철 | 순천향대학교 의과대학 내과학교실

Oral chemotherapeutic agents in current use

Namsu Lee, MD* · Kyoung Ha Kim, MD · Sang-Cheol Lee, MD

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Namsu Lee, E-mail: mdnslee@schmc.ac.kr

Received August 29, 2011 · Accepted September 13, 2011

Currently, 10% of cancer chemotherapy is provided to patients by oral formulation; however, by 2013 this percentage is predicted to increase to 25%. Chemotherapy is traditionally given by injection. Oral chemotherapy has been developed as a more convenient method for treating patients. Oral chemotherapy offers many advantages including the elimination of pain often caused by injections, the lack of fees for administering intravenous drugs, more time at home for patients, and a patient's increased sense of autonomy. The role of oral chemotherapy has been expanding because of the potential advantages in convenience and better quality of life for patients, and in the cost-effectiveness of treatment as compared to intravenous chemotherapy. A number of novel oral targeted and cytotoxic chemotherapeutic agents are entering the market or are in development. Many of the agents display significant clinical activity against various cancers. The growing availability of effective oral chemotherapy treatments, especially the new class of 'targeted biologic therapies', is one of the wonderful recent advances in cancer care. This manuscript describes the progress of clinical development and efficacy of these newly developed chemotherapeutic agents.

Keywords: Neoplasms; Drug therapy; Oral administration

서 론

현재 우리나라 암 환자의 유병률은 증가 추세에 있으며 이에 대한 치료에도 많은 발전이 있었다. 치료의 종류나 방법이 다양화되고 있으며 그 중 항암화학요법 역시 과거 10년 동안 많은 변화가 있었다. 특히 다양한 임상시험의 결과를 통해 경구용 항암제의 적극적인 임상사용이 활발해 지는 추세이다. 경구용 항암제는 크게 두 가지로 분류할 수 있다. 기존의 세포독성을 보이는 주사용 항암제를 경구로 복용할 수 있게 제형을 변경한 세포독성 경구용 항암제와 2000년

대에 들어서면서 소개가 된 암세포가 갖는 특징적인 기전을 억제하는 표적치료제로 나눌 수 있다. 이에 최근 사용되고 있는 표적치료제를 포함한 경구용 항암제의 간단한 기전과 적응증 및 대표적인 부작용을 소개하고 이를 통해 변화되고 있는 암 치료의 경향을 이해하는데 도움을 주고자 한다.

세포독성 경구용 항암제

앞서 기술한 것처럼 이 약제들은 기존에 사용하던 주사 제형을 경구용 형태로 변형한 것이며 손쉽게 사용하여 환자

의 순응도를 높이고 입원기간을 단축할 수 있는 장점을 가지고 있다. 하지만 일반적인 세포독성 항암제가 보이는 다양한 부작용들을 공통적으로 보이기도 한다.

1. Tegafur-uracil

1980년대 일본에서 5-fluorouracil (5-FU)의 지속적인 정맥주사 용법을 경구로 변형하여 비슷한 효과를 보기 위해 개발된 1세대 경구용 fluoropyrimidine 계열약제로서 5-FU의 전구체인 tegafur과 fluorouracil의 modulator인 uracil이 1:4 분자비율로 혼합된 약제이다. Tegafur는 체내에서 5-FU로 변화되고 uracil은 5-FU를 가수분해하는 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)를 억제하고 암세포의 DNA 합성을 방해하여 항암효과를 나타내며 현재 소화기암과 유방암, 폐암, 두경부암 등에서 효과가 일부 보고되고 있지만 대규모 3상 임상시험의 결과가 많지 않아 임상에서 제한적으로 사용되고 있는 실정이다. 백혈구감소증을 포함한 혈액학적 부작용과 복통, 장마비, 오심 및 구토, 구내염 등의 위장관계 부작용이 대표적이다.

2. Doxifluridine

경구용 fluoropyrimidine 계열의 약제인 5'-deoxy-5-fluorouridine로서 직결장암, 유방암의 치료에 사용되며 보통 1일 800-1,200 mg을 3-4회로 분할하여 경구 투여한다. Tegafur-uracil과 마찬가지로 임상시험의 결과가 많지 않고 그 효과가 명확히 입증되지 않아 임상에서 사용은 제한적이다. 설사, 백혈구감소증, 식욕부진 등의 부작용이 발생할 수 있다.

3. Capecitabine (Xeloda[®])

종양세포 내에서 세 가지의 효소에 의해 5-FU로 변환되어 종양세포의 DNA 합성을 억제하여 항암효과를 나타내는 약제이다(Figure 1). 2000년대 다양한 대규모 임상시험을 통해 직결장암, 유방암, 위암에서 그 효과가 입증되었고 현재 수술 전 방사선요법과의 병합 사용, 수술 후 보조요법 또는 수술이 불가능한 환자에서 완화적 항암화학요법에 단독 요법 또는 각 암종에 효과적인 다른 항암제와 병합요법으로

사용 중이다[1-3]. 일반적으로 단독요법으로 사용되는 경우 환자의 체표면적당 하루 2,500 mg을 일일 2회로 나누어 복용하며 21일 간격으로 14일 복용하고, 7일 휴약하는 용법으로 복용한다. 특징적인 부작용인 손과 발 피부의 통증, 압통, 부종, 발적, 수포, 벗어짐 등의 수족 증후군(hand foot syndrome)은 환자의 54-60%에서 발생할 수 있다.

4. S-1 (TS-1[®])

위에서 소개한 두 약제와 마찬가지로 DPD를 억제하는 경구용 fluoropyrimidine 계열의 약제로서 5-FU의 전구체인 tegafur와 2개의 효소 억제제인 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine, potassium oxonate가 각각 1:0.4:1의 분자비율로 혼합된 약제이다. 일본에서 개발되었으며 미국에서 임상시험을 시행하여 그 효과가 입증된 약제이다. 위암, 두경부암에서 사용하고 있으며 특히 위암 수술 후 보조요법으로 사용시 재발률을 낮추고 생존율을 향상시킨다는 대규모 3상 임상시험 결과가 발표되었다[4]. 진행성 위암과 두경부암에서 완화요법으로 사용 시 중앙억제 효과가 있음이 입증되었다[5-7]. 일반적으로 단독요법으로 사용하는 경우 체표면적에 따라 하루 80-120 mg을 28일간 복용 후 14일 휴약하는 용법으로 사용한다. 부작용은 역시 경구용 fluoropyrimidine 계열의 약제와 비슷하다.

5. Topotecan (Hycamtin[®])

세포 DNA 2중 나선구조를 유지하기 위해 필요한 topoisomerase 1을 억제하여 항암효과를 나타내는 약제로 소세포 폐암, 난소암, 자궁암 등에 사용된다. 치료는 3주 간격으로 하며, 주기가 시작되는 첫 5일 동안 연속적으로 체표면적 당 하루 2.3 mg 용량을 투여한다. 백혈구, 혈소판의 감소 및 빈혈 등의 골수억제가 나타나며 구역, 구토, 설사의 위장관계 이상, 탈모, 식욕부진, 피로 등의 전신상이 흔히 동반된다.

6. Temozolomide (Temodal[®])

경구용 알킬화물 항암제로서 진행성 다형성 교아종(glioblastoma multiforme)이나 미분화성상세포종(anaplastic astrocytoma) 등의 악성뇌종양의 치료에 대표적으

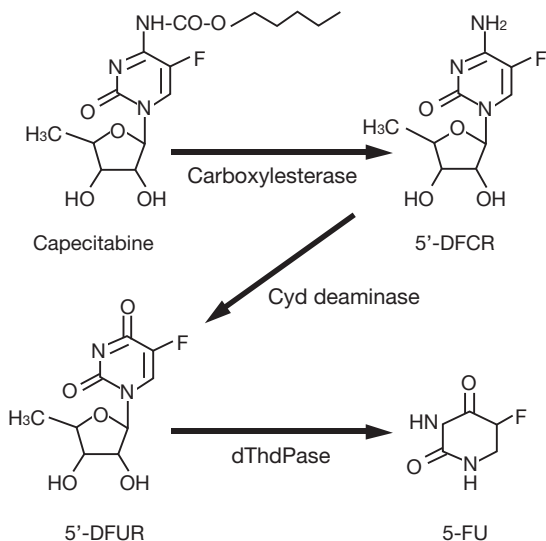


Figure 1. Metabolism of capecitabine. 5'-DFCR, 5'-deoxy-5-fluorocytidine; dThdPase, thymidine phosphorylase; 5'-DFUR, 5'-deoxy-5-fluorouridine; 5-FU, 5-fluorouracil.

로 사용된다. 방사선치료와 병용요법 시에는 하루 체표면적당 75 mg을, 단독요법 시에는 150-200 mg을 5일간 28일간격으로 사용한다. 대표적인 부작용으로는 백혈구, 혈소판 감소와 같은 혈액학적 이상과 구강 칸디다증 감염, 변비, 구역, 구토, 탈모, 발진 등이 나타날 수 있다.

표적치료를 위한 경구용 항암제

표적치료제는 정상세포까지 손상을 주어 원치 않는 부작용을 지닌 기존 세포독성을 나타내는 항암제와는 달리 암이 발생하는데 중요한 역할을 하는 기전이나 암의 침범, 전이, 신생혈관형성 등의 특징을 담당하는 기전을 선택적으로 억제하는 항암제이다. 이는 2000년대 초반부터 본격적으로 소개되어 현재 적극적으로 임상에서 사용되고 있으며 지속적으로 신약이 개발되고 있다(Table 1).

1. Imatinib (Glivec®, Gleevec®)

처음 STI571이라는 코드명으로 소개되어 1998년 인간에게 임상시험을 시도하였고 2001년 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 만성골수백혈병의 치료제로 승

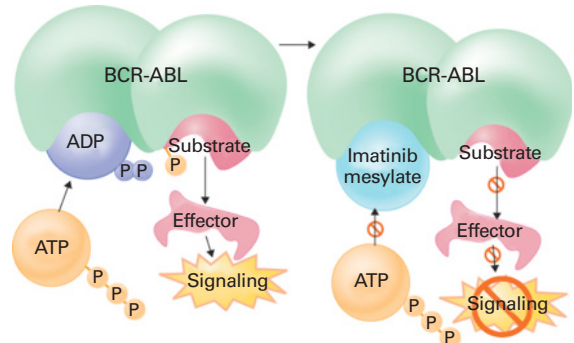


Figure 2. Mode of action of imatinib on BCR-ABL. ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; P, phosphate.

인된 대표적인 표적치료제이다. 만성골수혈병의 원인인 백혈병 세포의 필라델피아 염색체에 의해 형성된 BCL/ABL 단백질의 타이로신 카이네이즈(tyrosine kinase)를 억제하고 암세포의 증식과 분화 및 생존에 필요한 신호전달을 차단하여 효과를 나타내는 소분자 형태의 약제이다(Figure 2). 일반적으로 하루 400-800 mg을 사용하게 되며 만성골수백혈병 만성기, 가속기, 급성기에서 높은 혈액학적, 세포유전학적, 분자 반응률과 지속적인 반응지속기간이 보고되었고 더불어 생존율을 향상시키는 결과를 보였다[8]. 또한 이 약제는 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor)의 수술 후 보조적 요법 또는 수술이 불가능한 전이성 질환에서 완화적 요법으로 사용되고 있으며 그 외 골수이형성증후군/골수증식질환, 과호산구증후군/만성호산구백혈병, 재발성 또는 전이성 용기성 피부섬유육종의 치료에도 사용되고 있다. 흔히 관찰되는 부작용으로는 33-86%의 환자에서 전신 부종과 과잉액체잔류가 관찰되며 백혈구, 혈소판, 적혈구 감소의 혈액학적 이상, 근육통, 관절통과 같은 근골격계의 증상 및 신경피로, 오심, 두통 등의 전신증상이 있다.

2. Dasatinib (Sprycel®)

2006년 미국 FDA에서 승인된 다양한 타이로신 카이네이즈 억제제로서 imatinib과는 달리 활성화된 ABL 타이로신 카이네이즈 뿐만 아니라 비활성화된 구조까지 억제하고, 다른 형태의 타이로신 카이네이즈들도 억제하게 된다. Imatinib 치료에 실패한 불응성 만성골수백혈병에 사용하



Table 1. Tyrosine kinase inhibitors

Class	Targets	Drugs	Disease
Receptor tyrosine kinase	HER2/neu, EGFR	Lapatinib	Breast cancer
		Gefitinib	Lung cancer
		Erlotinib	Lung cancer, pancreas cancer
Non-receptor	C-kit, PDGFR, VEGFR	Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib	Kidney cancer, Kidney cancer, hepatoma, NET, Kidney cancer, hepatoma
		Imatinib	CML, GIST
		Dasatinib	CML
	BCR-ABL	Nilotinib	CML
		Everolimus, Crizotinib	Kidney cancer, Lung cancer

HER2/neu, human EGFR type 2; EGFR, epidermal growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; NET, neuroendocrine tumor; CML, chronic myelogenous leukemia; GIST, gastrointestinal stromal tumor; mTOR, mammalian target of rapamycin.

는 것으로 처음 소개되었고 현재는 새로 진단받은 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성골수백혈병과 imatinib을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기(blast crisis)의 만성골수백혈병 및 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구백혈병의 치료로 사용되고 있다[9]. 최근에는 새로 진단된 만성골수백혈병에서 imatinib에 비하여 우월한 반응을 보여 National Comprehensive Cancer Net-work (NCCN) 가이드라인에서도 1차 치료로 권장하고 있다[10]. Imatinib과 비슷하게 골수 기능 억제에 의한 백혈구, 혈소판, 적혈구 감소가 많은 환자의 74-85%에서 관찰되며 가슴막삼출과 같은 과잉액체잔류, 전신부종, 다양한 형태의 피부발진, 설사 등의 부작용이 흔히 보인다.

3. Nilotinib (Tasigna®)

위 두 가지 약제와 마찬가지로 다양한 형태의 타이로신 카이네이즈 억제제로서 2007년 미국과 유럽에서 만성골수백혈병의 치료제로 승인 받은 약제이다. Imatinib 치료에 불응성인 만성골수백혈병 환자에서의 사용 성적뿐만 아니라 새로 진단된 만성골수백혈병 환자에서 imatinib과 비교한 3상 연구에서 우월성이 입증된 바 있어서 NCCN 가이드라인에서 dasatinib과 더불어 1차 치료로 권장하고 있다

[11]. 현재는 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수백혈병 환자에게는 1일 2회, 1회 300 mg을 사용하며 imatinib을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수백혈병 환자의 치료에는 1일 2회, 1회 400 mg이 사용되고 있다. 혈중 마그네슘, 칼륨, 칼슘의 전해질 이상을 흔히 유발하며 말초신경병증, 하지불안증후군의 신경계 이상이 동반되며 골수기능 억제 부작용이 보고되고 있다.

4. Gefitinib (Iressa®)

예후가 좋지 않은 대표적인 암종인 폐암에서의 항암화학요법의 한계를 극복하기 위한 표적치료제들이 소개가 되었고 그 중 첫 번째가 gefitinib이다. 이 약제는 폐암세포의 상피세포성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 타이로신 카이네이즈를 억제함으로써 항암효과를 보인다. 그 동안 gefitinib 단독 또는 기존의 세포독성 항암제와의 병합사용에 대한 다양한 임상시험 결과가 발표되었고 동양인, 여자, 비흡연자, 조직학적으로 선암을 보이는 폐암 환자에서 효과가 입증되었다. 이후 gefitinib의 약효를 예측할 수 있는 생체표지자를 찾고자 하는 세포유전학적인 연구를 통해 EGFR의 타이로신 카이네이즈 영역에 해당하는 exon 18과 21 사이에서 변이를 발견하게 되었다. 구체적으로 exon 19에서 탈락이 있는 경우와 exon 21의 position 858에서 leu-cin이 arginine으로 대체된 변이가 있다. 이러한 변이는 서양인 폐암환자에서는 10-15% 정도의 빈도를 보이고 아시아 환자에서는 30-40%의 빈도를 보인다고 보고되고 있고 특히 여성, 비흡연자, 선암 폐암 환자에서 이런 변이의 빈도가 높다고 알려져 있다. 이러한 변이가 있는 폐암 환자가 변이가 없는 폐암 환자에 비해 gefitinib이 보다 효과적임이 보고되어 반응을 예측할 수 있는 예측인자로 받아들여지고 있다[12]. 이러한 결과를 토대

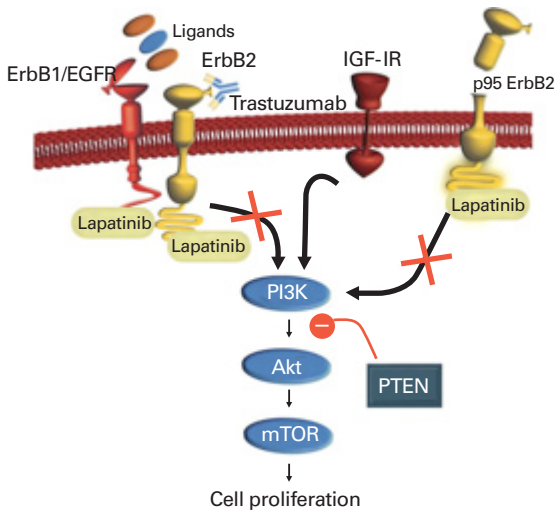


Figure 3. ErbB2 cellular signaling pathways and lapatinib mechanism of action. PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; IGF-IR, insulin-like growth factor receptor; EGFR, epidermal growth factor receptor; mTOR, mammalian target of rapamycin; PTEN, phosphatase and tensin homolog (From Vogel C, et al. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:999-1013, with permission from Oxford University Press) [14].

로 gefitinib은 EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 또는 기존의 항암화학요법에 실패한 수술 불가능 또는 재발한 비소세포폐암 환자에서 사용하고 있으며 일반적으로 1일 1회 250 mg을 매일 복용한다. 비교적 부작용이 적은 것으로 알려져 있으며 대표적으로 환자의 25-33%에서 여드름, 43-54%에서 피부발진, 13-26%에서 건조한 피부와 같은 피부병변이 주로 발생하며 설사가 흔히 동반되며 2% 이하의 적은 빈도지만 사이질 폐질환이 발생하기도 하며 치명적이기도 하다.

5. Erlotinib (Tarceva®)

Gefitinib 이후에 소개된 EGFR 타이로신 카이네이즈 억제제로서 gefitinib과 대사과정이 다르지만 작용기전이 같고 비슷한 구조를 가지고 있어서 비슷한 효능과 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있어 폐암의 치료제로 사용되고 있다. 더욱이 폐암에서 gemcitabine과 병합사용 시 통계적으로 의미 있는 생명연장 효과가 보고되어 현재 수술이 불가능하거나 재발한 폐암의 치료에 사용되고 있다[13]. 진성

적혈구증가증이나 골수섬유증, 본태성 혈소판 증가증과 같은 혈액질환의 치료에 대한 연구가 진행 중이다. 일반적으로 1일 1회 150 mg을 매일 복용한다. 환자 50% 이상에서 관찰되는 대표적인 부작용으로는 피로와 피부발진, 가려움증, 설사, 식욕부진이 있다.

6. Lapatinib (Tykerb®)

암세포의 세포막에 특징적으로 과발현된 EGFR과 human EGFR type 2 (HER2/neu)의 타이로신 카이네이즈를 억제함으로써 암세포의 증식과 분화 및 생존에 필요한 신호전달을 차단하여 항암효과를 나타내게 된다[14] (Figure 3). 주로 유방암 치료에 사용되고 있으며 HER2가 과발현되어 있고, 이전에 안트라사이클린계 약물, 탁산계 약물, 트라스투주맙을 포함하는 치료를 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 capecitabine과 병용 투여하거나, 호르몬 수용체 양성이고 HER2가 과발현되어 있는 전이성 유방암인 폐경 후 여성 환자로, 현재 화학요법이 계획되지 않은 환자의 치료에 아로마타제 저해제와 병용 투여하여 사용하고 있다[15,16]. 일반적인 사용 용량은 capecitabine과 병용투여 시는 하루 1,250 mg을 매일 사용하며 아로마타제 저해제와 병용 투여 시 하루 1,500 mg을 매일 복용한다. 비교적 적은 부작용들이 보고되고 있으며 환자의 10-20%에서 피로를 호소하고 65%에서 설사가 발생하며 22-44%에서 피부발진이 나타나기도 한다.

7. Sorafenib (Nexavar®)

혈소판유래성장인자 수용체(platelet-derived growth factor, PDGFR)과 혈관내피성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)의 타이로신 카이네이즈와 세포 내 Raf/Mek/Erk 신호전달 체계 중 Raf 단백을 억제하여 항암효과를 나타내는 약제이다. 대표적으로 신세포암과 간암 치료에 사용되며 갑상선암, 편평세포폐암, 아교모세포종 등에 단독요법 또는 기존 세포독성의 항암제와의 병합요법을 통한 임상시험들이 진행 중이기도 하다 [17,18]. 하루 400 mg을 2회 매일 복용한다. 주된 부작용으로는 피로, 설사와 같은 전신증상의 악화를 보이며 9-17% 환자

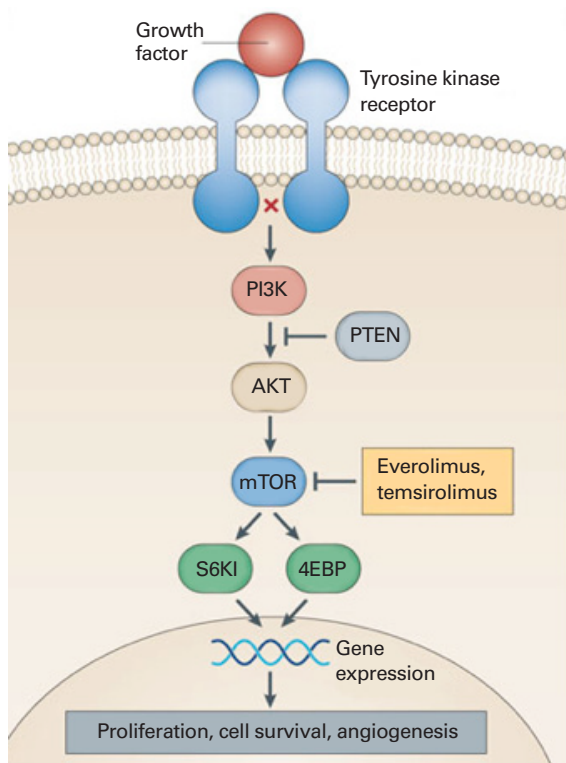


Figure 4. Mode of action of everolimus. PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PTEN, phosphatase and tensin homolog; mTOR, mammalian target of rapamycin (From Atkins MB, et al. Nat Rev Drug Discov 2009;8:535-536, with permission from Nature) [19].

에서 고혈압이 발병하고 드문 경우지만 감각신경병증과 우울증이 동반되는 가역적인 후방 백질뇌병증후군(reversible leukoencephalopathy syndrome)이 발생할 수 있다.

8. Sunitinib (Sutent®)

한가지 수용체의 타이로신 카이네이즈를 억제하는 기존의 약제와는 달리 sunitinib은 암세포가 특징적으로 발현하는 다양한 수용체의 타이로신 카이네이즈를 억제하고 결국 신호전달체계를 방해해 항암효과를 나타내는 약제이다. 대표적으로 암세포의 성장을 위해 필요한 신생혈관형성과 암세포의 분화에 필요한 PDGFR과 VEGFR을 억제하며 또한 CD117로 알려진 C-kit을 억제하는 것으로 알려져 있어 진행성 신세포암과 위장관기저종양의 치료에 사용되고 있다.

그 외 RET, CSF-1R, flt3의 타이로신 카이네이즈를 억제하여 수막종, 췌장 신경내분비종양에도 사용되기도 한다. 일반적으로 6주 간격으로 투여하며 처음 4주간은 매일 50 mg을 복용하고 이후 2주간은 휴약하게 된다. 부작용은 다른 타이로신 카이네이즈 억제제와 비슷하게 피로, 무력, 설사, 오심, 고혈압, 피부발진 등이 있다. 또한, 혈액 부작용도 적지 않게 보고되고 있어서 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증이 30-70% 빈도로 발생한다.

9. Pazopanib (Votrient®)

종양 주변의 신생혈관의 형성과 밀접한 관계가 있는 VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α/β 의 타이로신 카이네이즈와 c-kit을 억제하여 신생혈관 형성을 억제하고 종양의 성장을 억제하는 약제로서 비교적 최근인 2009년 미국 FDA에서 신세포암의 치료제로 승인되었고 국내에는 올해 처음 소개가 되었다. 신세포암 이외에 난소암, 연부조직육종, 비소세포폐암에서의 임상시험이 진행 중이기도 하다. 이 약은 1일 1회 800 mg을 경구 투여한다. 20% 이상 환자에서 발생하는 가장 빈번한 보고된 부작용은 설사, 고혈압, 모발 변색, 오심, 식욕부진 및 구토이며, 잠재적인 중대한 이상반응에는 간독성, QT 연장과 torsade de pointes, 출혈, 동맥 혈전증, 위장관 천공 및 위장관루, 고혈압, 갑상선기능저하증 등이 알려져 있다.

10. Everolimus (Afinitor®)

장기이식 시 면역억제제로 사용하는 sirolimus의 유도체로서 암세포내의 신호전달체계의 중간단계인 mammalian target of rapamycin (mTOR)을 억제하여 항암효과를 보인다(Figure 4). 대표적으로 sunitinib이나 sorafenib 치료에 실패한 진행성 신장암에서 사용되며 이외 전이성 췌장 신경내분비종양의 치료로 사용되고 있다[20]. 그 밖에 위암, 유방암, 간암, 림프종에서 임상시험이 진행 중이다. 이 약은 1일 1회 10 mg을 경구 투여한다. 흔한 부작용으로는 설사, 피로, 무력, 여드름, 두통, 사지 통증 등이 있으며 드물게 두드러기, 가려움, 썩썩거림, 호흡곤란 등의 증상으로 나타나는 아나필락시스를 주의해야 한다. 간혹 비감염성 폐렴이

발생할 수 있으며 이 경우는 매우 예후가 불량하다고 알려져 있다.

11. Crizotinib (Xalkori®)

올해 8월 미국 FDA에서 승인된 약제로서 암 발생과 성장에 중요한 역할을 하는 echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 융합유전자에 의해 형성된 ML4-ALK 융합단백질 중 ALK 카이네이즈 영역을 억제하여 항암효과를 나타낸다. 비소세포폐암 환자의 2-7%에서 이 융합유전자에 의해 만들어진 단백질을 가지고 있고 이런 환자들을 대상으로 치료 시 50-61%의 높은 반응률이 보고되었다[21]. 일반적으로 1일 2회 250 mg을 매일 복용한다. 대표적인 부작용으로는 시력감소, 섬광, 흐릿한 시각, 복시 등의 시각장애가 보고되며 다른 표적치료제와 비슷하게 오심, 설사, 구토, 부종 등의 부작용이 있다.

결론

현재 암 치료는 수술, 방사선 치료, 항암화학요법으로 크게 나뉘 볼 수 있다. 과거의 세포독성을 보이는 항암제 치료는 암세포뿐만 아니라 정상세포에도 작용을 해 다양한 부작용을 보였다. 지난 10년 동안 암세포의 특징인 성장, 분화, 침습, 전이에 관련된 인자들이 밝혀지면서 이를 표적으로 하는 표적치료제가 개발되었고 이를 이용한 대규모 임상시험들이 적극적으로 실행되고 그 결과들이 발표되면서 임상에서 다양하게 사용되게 되었으며 이에 따라 암 치료의 패러다임이 변화해 오고 있다. 또한 치료의 효과를 미리 예측하고자 하는 세포유전학적 연구와 기술들이 도입, 병행되면서 암 치료의 효과를 최대화하여 환자 개개인에 맞는 맞춤형 치료가 가능해져 암을 효율적으로 치료할 수 있을 것으로 기대한다.

핵심용어: 종양; 약물 치료; 경구

REFERENCES

1. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J,

- Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
2. O'Shaughnessy J. Capecitabine and docetaxel in advanced breast cancer: analyses of a phase III comparative trial. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(10 Suppl 12):17-22.
3. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmieguel WH, Seitz JF, Thompson P, Veitez JM, Weitzel C, Harper P; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.
4. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
5. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, Vynnychenko I, Garin A, Lang I, Falcon S. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-1553.
6. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9:215-221.
7. Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011;14:72-80.
8. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
9. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, Cortes J, O'Brien S, Nicaise C, Bleickardt E, Blackwood-Chirchir MA, Iyer V, Chen TT, Huang F, Decillis AP, Sawyers CL. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-



- positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531-2541.
10. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boque C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Sztatowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-2270.
 11. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-2259.
 12. Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, Oh DY, Kim JH, Kim DW, Chung DH, Im SA, Kim YT, Lee JS, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:2493-2501.
 13. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.
 14. Vogel C, Chan A, Gril B, Kim SB, Kurebayashi J, Liu L, Lu YS, Moon H. Management of ErbB2-positive breast cancer: insights from preclinical and clinical studies with lapatinib. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:999-1013.
 15. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
 16. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546.
 17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.
 18. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2009;69:223-240.
 19. Atkins MB, Yasothan U, Kirkpatrick P. Everolimus. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:535-536.
 20. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456.
 21. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Janne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 현재 임상에서 세포독성 경구용 항암제 및 경구 표적치료제의 사용이 급격히 증가됨에 따라 중요성이 대두되고 있는 경구 항암제의 개발 현황과 각 약제의 효능 및 부작용을 고찰함으로써 최적의 환자진료 방향을 제시 하고 있다. 암환자의 치료는 약제의 효능, 안정성, 환자의 삶의 질 및 소요비용이 중요한 과제로 부각되고 있다. 경구용 항암제는 주사 항암제에 비하여 불필요한 입원, 혈관 확보의 어려움, 비용의 감소, 혈액 내 약물 농도 유지 가능 및 경과 관찰 중 일시적인 투여 중지로 심각한 독성을 예방할 수 있는 장점이 보고되고 있다. 향후 신호전달체계에 대한 다양한 경로의 차단을 목적으로 한 항암제의 단독 혹은 병용요법에 대한 지속적인 임상연구와 더불어 약제의 부작용을 최소화 할 수 있는 약물유전체학 연구를 통한 맞춤형 치료 역할이 크게 기대된다.

[정리:편집위원회]