

REVIEW ARTICLE

대장암에서 표적치료의 역할과 전망

정현희, 장병익

영남대학교 의과대학 내과학교실

A Perspective: Role of Targeted Therapy in Colon Cancer

Hyun Hee Chung and Byung Ik Jang

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Colorectal cancer is the third most common malignant disease in incidence according to a report in 2009 from Korea. The 5-fluorouracil (5-FU) remains to be a major chemotherapeutic agents. But, over the last 10-15 years, the treatment pattern for metastatic colorectal cancer changed significantly. Irinotecan and oxaliplatin are cytotoxic drugs, or bevacizumab and cetuximab are monoclonal antibodies against molecular targets. The introduction of novel agents targeting specific molecular features of cancer cells promises more options and marked improvements in efficacy for the treatment of metastatic colon cancer. Bevacizumab has been shown to extend survival in colorectal cancer when used in combination with irinotecan and 5-FU-based chemotherapy, and the addition of cetuximab to irinotecan and 5-FU-based chemotherapy eliminates irinotecan resistance. Better understanding of the tumor biology and the molecular pathway and mechanisms of tumorigenesis has led to the discovery of novel agents with improved outcomes. (*Korean J Gastroenterol* 2013;61:128-135)

Key Words: Colorectal neoplasms; Targeted molecular therapy

서론

결장직장암은 2011년 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 2009년 우리나라에서 전체 암발생의 13.0%로 3위를 차지하였다.¹ 결장직장암은 약 절반의 환자에서 타 장기로 전이가 일어나는 것으로 추정되고 있다. 현재까지 결장직장암의 치료의 주축은 수술적 절제이고, 전이 및 재발을 줄이기 위해 방사선 치료, 항암화학요법이 보조적으로 사용되고 있다. 이중 항암화학요법은 약 40여년 동안 5-fluorouracil (5-FU)를 근간으로 하는 용법이 사용되어 생존율의 향상에 기여해 왔으며, 1980년대 이후 leucovorin (LV)이 도입되어 5-FU의 modulator로 사용되고 있으며 2000년대 이후에는 새로운 세대의 세포독성 항암제인 irinotecan과 oxaliplatin이 도입되었다.

최근 들어서 암세포의 분자생물학적, 유전자적 특성에 대

한 연구가 진행되어 암세포가 갖는 분자생물학적 특징이 밝혀짐에 따라 2000년대 중반 이후에는 bevacizumab 또는 cetuximab과 같은 표적치료제(targeted agent)의 도입으로 전이성 대장암의 생존율 향상에 크게 기여하고 있다. 미국 국립암연구소에서는 표적 항암치료에 대하여 다음과 같이 기술하고 있다. “표적 암치료는 암이 성장하고 퍼지는 것을 막는 약제를 사용한다. 이들은 종양의 성장과 발암에 관여하는 특정 분자들을 방해한다. 과학자들이 이러한 분자들을 분자 표적(molecular targets)이라 부르기 때문에 이러한 치료를 때때로 ‘분자표적약제’, ‘분자표적치료’, 혹은 유사한 이름으로 부른다. 분자와 세포 수준의 변화에 초점을 맞추므로써, 표적 암 치료는 기존의 치료보다 더 효과적일 수 있으며, 정상 세포에 피해가 적을 수 있다.”

현재 임상에서 결장직장암의 표적치료로 사용되고 있는

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 장병익, 705-717, 대구시 남구 현충로 170, 영남대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Byung Ik Jang, Department of Internal Medicine, Yeungnam University Hospital, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea. Tel: +82-53-620-3831, Fax: +82-53-654-8386, E-mail: JBI@MED.YU.AC.KR

Financial support: None. Conflict of interest: None.

vascular endothelial growth factor (VEGF)에 대한 단클론 항체(monoclonal antibody)인 bevacizumab과 단클론항체인 cetuximab과 panitumumab에 의한 epidermal growth factor receptor (EGFR)을 중심으로 전이성 결장직장암에서 표적치료의 역할에 대한 고찰과 함께 최근 연구되고 있는 새로운 표적 치료제에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. VEGF 억제제

1) Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin[®]; Genentech, South San Francisco, CA)은 유전자 재조합 인형 단클론항체로, VEGF와 결합하여 VEGF 수용체인 Fit-1과 kinase insert domain receptor (KDR)에 결합하지 못하게 함으로써 신생혈관 형성을 억제하여 항암효과를 나타낸다. 암 조직에서 새로운 혈관의 생성은 암의 성장과 전이에 있어서 필수적인 과정으로, 이 과정을 억제한다면 암의 성장을 억제할 수 있을 뿐만 아니라 전이를 억제할 수 있다. 또한 암조직에서 신생혈관의 생성은 암세포에 선택적이며 약제 내성의 발생 가능성이 적다는 측면에서 표적치료제 개발의 적절한 대상이 되고 있다.

VEGF는 신생혈관 생성의 성장인자로서 혈관의 투과성을 증가시키는 물질로 알려져 있고 신생혈관들의 세포사멸을 억제시키는 효과도 있는 것으로 알려져 있으며, 저산소증, 종양 유전자의 활성화 및 사이토카인 등의 자극에 의하여 분비가 증가되는 두 개의 수용체(VEGF receptor [VEGFR] 1과 VEGFR 2)에 결합하여 효과를 나타내고 이 두 수용체의 발현 증가는 불량한 예후와 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.² Bevacizumab은 매 2주마다 정맥 투여하며, 전이성 대장암과 직장암에서 고용량의 irinotecan/5-FU/LV (IFL) 투여시 5 mg/kg을 투여하거나, FOLFOX (oxaliplatin/5-FU/LV)와 병용 사용 시 매 2주마다 10 mg/kg 투여하는 것을 추천한다.

1997년에 시작된 1상 임상연구에서, 항체는 단일약제로서 비교적 비독성이고 표준항암치료에 추가하여도 항암제 치료-연관성 독성이 유의하게 증가하지 않았다.³ 이러한 결과를 바탕으로 시행된 제2상 임상연구에서는 이전에 항암화학요법을 받지 않았던 전이성 대장암 환자 104명을 대상으로 저용량(5 mg/kg, n=35)과 고용량(10 mg/kg, n=33)을 각각 5-FU/LV와 함께 투여하는 군과 5-FU/LV 단독 투여군(n=36)과의 치료결과를 비교 분석한 연구결과를 발표하였다.⁴ 그 결과 5-FU/LV와 bevacizumab의 병용치료를 한 경우에 반응률(저용량 vs. 고용량 vs. 대조군; 40%, 24%, 17%)과 재발까지의 시간(9.0개월, 7.2개월, 5.2개월)이 통계적으로 유의하게 향상되었고, 생존율도 증가하는 경향을 보였으며(21.5개월, 16.1

개월, 13.8개월), 장기간의 추적관찰을 추가하면 생존율의 향상도 유의한 차이를 보일 것으로 기대되었다. 대조군이 적고 비교하기엔 다소 부족함이 있음에도 불구하고 저용량의 bevacizumab을 추가하는 것이 효과가 좋았으며, 이후 대부분의 연구에서 저용량의 bevacizumab이 투여되었다. 또다른 연구에서는 다른 항암화학요법을 시행한 경험이 없는 전이성 대장암 환자 중 연구자의 판단에 의해 irinotecan 치료에 적합하지 않은 환자를 대상으로 5-FU/LV에 bevacizumab 5 mg/kg을 추가한 군에서 진행까지의 기간이 유의하게 연장되고(9.2개월 vs. 5.5개월, p=0.0002), 유의하지는 않았지만 생존률이 향상되는(16.6개월 vs. 12.9개월, p=0.16) 경향이 관찰되어 irinotecan 치료에 적합하지 않은 경우 1차치료제로 bevacizumab/5FU/LV의 사용이 유용하다고 보고하였다.⁵ 또한 전이성 대장암 환자의 1차치료로 5 mg/kg의 bevacizumab을 2주 간격으로 IFL과 병합 투여한 402예(IFL/bevacizumab)와 bevacizumab을 투여하지 않은 대조군 411예(IFL/placebo)를 비교한 결과 IFL/bevacizumab 치료군에서 중앙생존기간이 20.3개월로 대조군의 15.6개월에 비해 유의하게 연장되었고(p<0.001), 전체 반응률도 44.8%로 IFL 단독군 투여군의 34.8%에 비해서 높았다고 보고하였다.⁶ 이상의 결과를 바탕으로 bevacizumab은 2004년 2월 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)으로부터 전이성 대장암 환자에서 1차 치료약물로 5-FU를 바탕으로 한 항암화학요법과 병합한 치료제로 허가를 받게 되었으며 전체 생존율의 증가를 보인 첫 번째 신생혈관 표적제제가 되었고, 이후 활발한 임상연구가 진행되고 있다(Table 1).⁶⁻¹⁰ 2008년 FOLFOX4와 capecitabine/oxaliplatin (CapOx) 1차치료에 bevacizumab가 추가되었다. Bevacizumab의 병용과는 독립적으로 반응률은 유사하였다(38%). 재발까지의 시간의 시간은 9.4개월 vs. 8.0개월로 유의하게 증가하였으나, 생존율은 통계적으로 유의하지 않았으나 증가하는 추세를 보였다(21.3개월 vs. 19.9개월, p=0.077).¹¹

전이성 결장직장암의 2차 치료로서 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)의 E3200 연구에서 fluoropyrimidine과 irinotecan를 기본으로 하는 1차치료에 실패한 환자를 FOLFOX4와 bevacizumab 병용요법, FOLFOX4와 bevacizumab 단독요법으로 나누어 연구하였다. 이 연구에서 반응률은(22.7% vs. 8.6% vs. 3.3%) 병합요법에서 유의하게 상승하였으며, 재발까지의 시간과 생존율은 병합요법이 FOLFOX 단독에 비해 우수하였다(7.3개월 vs. 4.7개월; 12.9개월 vs. 10.2개월, p=0.001). Bevacizumab 단독요법은 중등도의 반응을 보였다.¹² FOLFIRI 또는 CAPIRI와 bevacizumab의 병합요법은 현재 3상 연구 중에 있다. 2008년 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 모임에서

Table 1. Trial of Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer

Trial	Group	Patient (n)	Response rate (%)	PFS (month)	OS (month)
Hurwitz ⁶	IFL	411	34.8	6.2	15.6
	IFL + BV	402	44.8 ^a	10.6 ^a	20.3 ^a
BICC-C study ⁷	mIFL + BV	60		8.3	
	FOLFIRI + BV	57		11.2	
TREE study ⁸	TREE 1 (FOLFOX/bFOL/CapOx)	147	41/20/27	8.7/6.9/5.9	18.2
	TREE 2 (with BV)	213	52/39/46	9.9/8.3/10.3	24.4
N016966 ⁹	XELOX or FOLFOX	701		8.0	
	(XELOX or FOLFOX) + BV	699		9.4 ^a	
E3200 ¹⁰ (2nd line)	FOLFOX4	290	9.2	4.8	10.8
	FOLFOX4 + BV 10 mg	289	21.8 ^a	7.2 ^a	12.9 ^a

PFS, progression free survival (median); OS, overall survival (median); BV, bevacizumab; IFL, irinotecan+bolus 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin; mIFL, modified IFL; FOLFIRI, irinotecan + infusional 5-FU + leucovorin; FOLFOX, oxaliplatin + infusional 5-FU + leucovorin; bFOL, oxaliplatin + bolus 5-FU + leucovorin; CapOx, capecitabine + oxaliplatin; XELOX, capecitabine + oxaliplatin.

^ap < 0.05.

Table 2. Side-effects of Bevacizumab with Chemotherapy

Adverse event (%)	Saltz et al. ¹¹		Hurwitz et al. ⁶	
	FOLFOX/XELOX (n=675)	Bevacizumab + FOLFOX/XELOX (n=600)	Placebo + IFL (n=397)	Bevacizumab + IFL (n=393)
Patients with any event	75	80	74	85 ^a
Hypertension	1	4	2	11 ^a
Proteinuria	0	<1	1	1
Leukopenia	NR	NR	31	37
Diarrhea	NR	NR	25	32
Any thrombotic event	NR	NR	16	19
VTE	5	8	NR	NR
ATE ^b	1	2	NR	NR
Pulmonary embolism	NR	NR	5	4
Bleeding	1	2	3	3
Gastrointestinal perforation	<1	<1	0	2

FOLFOX, oxaliplatin+infusional 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin; IFL, irinotecan + bolus 5-FU + leucovorin; XELOX, capecitabine + oxaliplatin; VTE, venous thromboembolism; ATE, arterial thromboembolism; NR, not rated.

^ap < 0.01. ^bAlso includes ischemic cardiac events.

이 연구의 중간 분석으로 병향요법의 안전성이 발표되었으나, 효용성에 대한 자료는 아직 유효하지 않다.¹³

가장 흔한 부작용은 무기력증, 설사, 고혈압, 두통, 구내염, 백혈구 저하증이다. 심각한 합병증은 위장관 천공, 상처치유 지연, 출혈과 신증후군이다. 상처 치유 지연은 동물 모델에서 나타나, bevacizumab은 수술 전 후 4주간은 투여하지 않아야 한다(Table 2).¹⁴

2. EGFR 억제제

1) Cetuximab

종양의 성장은 세포막 수용체의 활성화에 의해 결정되며 이는 증식, 유착, 이동에 관한 세포 내 신호전달체계를 조절한다. EGFR은 170 kDa의 세포 내 타이로신 카이네이즈 영역

(intracellular tyrosine-kinase domain)을 갖고 있는 세포막 당단백질 수용체로, 정상상피에서 발현되고 타이로신 카이네이즈의 활성도를 갖고 있다. 두경부암, 유방암, 대장암, 폐암, 신장암, 전립선암, 뇌종양, 방광암 및 췌장암 등 대부분의 상피세포암에서 증가되어 발현되는 것으로 알려져 있으며 대장암의 25-77%에서 발현된다. EGFR 발현에 의한 타이로신 카이네이즈의 활성화는 세포주기의 진행, 세포고사의 억제, 신생혈관생성 및 암세포 전이를 통하여 암의 성장과 전이에 있어서 중요한 기능을 수행하며, EGFR 발현이 증가될수록 대장암의 예후가 불량하게 되어 이 신호전달체계를 억제할 경우 치료성적을 향상시킬 것으로 기대되어 왔다. 따라서 EGFR 발현증가에 의한 타이로신 카이네이즈 활성화는 암치료의 적절한 대상이 되며, 전임상 연구결과에서 EGFR 타이로신 카

이네이즈를 억제함으로써 세포주기가 G0-G1 단계에서 정지되고 세포고사가 유도됨이 증명되었다. 현재 EGFR 타이로신 카이네이즈 억제를 위하여 EGFR과 결합하여 정상적인 신호 기능을 억제하는 단클론항체, EGFR 타이로신 카이네이즈 효소 활성도를 선택적으로 억제하는 약제 등이 개발되어 연구가 진행 중에 있다.

Cetuximab (Erbix[®]; Eli Lilly, Indianapolis, IN)은 마우스 단클론항체와 인체 IgG1을 재조합한 키메라 단클론항체(chimeric monoclonal antibody)이며, EGFR의 세포막 부위에 선택적으로 결합한다. Cetuximab은 정상세포와 암세포의 EGFR에 선택적으로 결합하고 epidermal growth factor (EGF)와 다른 리간드의 결합을 경쟁적으로 억제하여, 수용체 인산화와 그로 인한 활성화를 막아 세포질 내로 유입되면서 세포 내 신호전달체계를 억제하게 되며, 결국 세포 성장을 억제하고 자멸을 유도하고 matrix metalloproteinase (MMP)와 EGF의 생산을 감소시킨다. EGFR를 통한 신호 전달은 세포 증식을 유도하는 mitogen activated protein kinase (MAPK) 경로를 활성화시킨다. 그러나, K-ras 변이를 가진 암에서 MAPK 경로는 활성화되고, 이것은 외부 리간드에 독립적으로 활성화된다. Cetuximab은 또한 특정 인간 종양 유형에 대하여 항체 의존적 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)을 매개한다. Cetuximab은 400 mg/m²을 초기에 투여하고 주마다 250 mg/m²을 단독 투여하거나, FOLFOX, FOLFIRI 또는 irinotecan과 병합 투여한다.

Cetuximab이 irinotecan에 내성을 보인 전이성 결장직장암 환자에서 효과를 기대할 수 있다는 연구결과들이 나오면서 전이성 결장직장암의 1차치료에 생존율의 향상을 기대하는 연구들이 진행되었다. EGFR을 발현하는 전이성 결장직장암의 1차치료로 AIO 용법(low dose: irinotecan 80 mg/m², folinic acid 500 mg/m², 1,500 mg/m², 또는 high dose: 2,000 mg/m²의 5-FU를 1주일 간격으로 6주간 투여한 후 1주간 휴식)에 cetuximab을 추가하는 연구가 진행되었다.¹⁵ 총 21명의 환자를 대상으로 하였으며 전체 반응률은 67%, 중앙무병 생존기간은 9.9개월, 중앙생존기간은 33개월로 보고했으며 절제가 불가능했던 간전이 환자의 24%에서 절제가 가능하였다고 보고하였다. 다른 연구에서는 EGFR을 발현하는 43예의 전이성 결장직장암의 1차치료로 FOLFOX4와 cetuximab을 함께 투여하여 4예(10%)의 완전관해를 포함하여 81%의 반응률을 보고하였고, 중앙무병생존기간은 12.3개월, 중앙생존기간은 30.0개월이라는 향상된 결과를 보고하였다.¹⁶ 또한 10예(23%)의 절제 불가능한 간전이가 절제가 가능한 상태로 되어 수술을 시행하였고 이 중 9예에서 완전 절제가 가능하였다고 보고하였다. CALGB 80203 Study는 이전에 항암화학요법을 시행하지 않았던 전이성 결장직장암의 1차치료로 238명의 환

자를 대상으로 FOLFOX 혹은 FOLFIRI군으로 나누고 각각의 군에 cetuximab 혹은 위약을 투여하는 제2상 무작위 임상연구로, 반응률은 cetuximab을 투여한 군에서 유의하게 증가되었으나(52% vs. 38%, p=0.029), 아직 추적관찰 기간이 16개월로 짧아 생존율에 대한 결과는 기다려야 할 것으로 생각된다.¹⁷ 전이성 대장암 환자에서 1차치료로서 FOLFIRI군(n=609)과 FOLFIRI 용법에 cetuximab을 추가하는 군(n=608)을 비교한 무작위 3상 연구인 CRYSTAL study는 기존의 전이성 결장직장암의 1차치료인 FOLFIRI 용법에 cetuximab을 추가하여 치료하는 것이 반응률을 높이고(38.7% vs. 46.9%, p=0.005), 중앙무병생존기간을 연장시키며(8.9개월 vs. 9.5개월, p=0.036), 재발 위험성을 약 15% 감소시킨다고 보고하였다.¹⁸ CRYSTAL 연구의 최신 결과에서 wild type K-ras를 가진 환자에서 변이를 가진 환자에 비해 cetuximab의 효과가 유의하게 좋다고 보고하였다. 중앙생존율은 wild type K-ras 환자에서 23.5개월이었으며, K-ras 변이환자에서 16.2개월이었다.¹⁹ 다른 연구에서도 cetuximab 반응의 예견인자로서 K-ras 변이의 중요성에 대해 보고하고 있다.²⁰⁻²²

이외에도 현재 전이성 대장암 환자에서 1차치료로서 FOLFOX 또는 FOLFIRI 용법에 cetuximab을 추가하는 제3상 임상연구들(CALGB/SWOG 80405 trial, COIN study 등)이 진행 중이다. 이상의 연구결과를 종합하면, 증례수가 많은 대규모의 연구는 아니지만 기존의 전이성 결장직장암의 1차치료에 cetuximab을 추가하는 것이 반응률을 높이고 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 생각되며, 특히 절제가 불가능한 간전이의 절제율을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

5-FU/irinotecan에 내성을 보이고, EGFR이 양성인 전이성 대장암 환자 57명을 대상으로 한 연구에서는 cetuximab을 처음에는 400 mg/m²을 2시간 동안 투여하고 그 후에는 병이 진행할 때까지 1주일 간격으로 250 mg/m²을 1시간 동안 투여하였다.¹⁶ 1-67주 동안(중앙값: 6.4주) 이와 같이 치료한 결과 6명(10.5%)의 환자에서 부분 관해를 보였고, 추가로 20명(35%)의 환자에서 병의 진행을 억제할 수 있었으며, 이 반응정도는 EGFR의 발현 정도와는 상관관계가 없었다. 무병 생존기간은 1.4개월, 중앙생존기간은 6.4개월로 보고되어 irinotecan에 내성을 보인 경우에 cetuximab을 단독투여하는 것이 효과를 기대할 수 있다고 발표하였다. EGFR 양성이면서 irinotecan에 내성을 갖는 전이성 대장암 환자 329명을 대상으로 cetuximab의 무작위 제2상 임상연구(BOND trial)를 시행하였다.¹⁷ 이 임상연구는 cetuximab 단독 투여군과 irinotecan과의 병합 투여군으로 나누어서 진행되었는데, 병합 투여군에서 단독투여군보다 반응률(22.9% vs. 10.8%)이 높고, 진행까지의 기간(4.1개월 vs. 1.5개월)이 유의하게 연장되는 결과를 보여주었다. 또한 유의하지는 않았지만 중앙생존기

간(8.6개월 vs. 6.9개월)도 연장되는 결과를 보고하여, irinotecan에 내성을 보인 경우에도 cetuximab과 irinotecan를 함께 투여하여 상호 항진효과가 있음을 보여주었다. 또한 반응률이 EGFR의 양성 강도나 EGFR 양성 비율과는 관련성이 없었지만, 피부합병증과 반응률 간에는 유의한 상관관계가 있다는 흥미로운 보고를 하였다. 이러한 임상연구 결과를 바탕으로 EGFR 양성인 전이성 대장암 환자 중에서 irinotecan에 내성을 갖거나 순응도가 좋지 않은 환자에 있어서 irinotecan과 병합치료 또는 단독치료로 2004년 2월 미국 FDA로부터 허가를 받게 되었다. 이후 bevacizumab과 cetuximab을 함께 사용하는 BOND-2 trial이 진행되었다.¹⁸ 이 연구는 EGFR에 상관없이 bevacizumab 또는 cetuximab을 이전에 사용하지 않았고 irinotecan에 내성을 보인 결장직장암 환자를 대상으로 cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI, n=41)과 cetuximab/bevacizumab (CB, n=40)의 효과를 비교하는 제2상 임상연구로, CBI군에서 반응률(37.0% vs. 20.0%)이 높아지고 무병생존기간(7.9개월 vs. 5.6개월)이 연장되었으며 부작용에 차이는 없었다는 결과를 보여주어 기전이 다른 여러 표적치료를 병합투여하는 것이 생존율을 높일 가능성이 있다는 결과를 보여주었다. 그러나, 항암화학요법을 받은 적이 없는 환자군을 대상으로 한 이후의 CAIRO2 trial에서는 XELOX + bevacizumab군과 이에 cetuximab을 더한 군의 비교에서는 평균 무진행생존율과 총생존율의 차이가 없다고 보고되었다(Table 3).^{16-18,23-25}

EPIC 연구에서는 fluoropyrimidine과 oxaliplatin 1차 치료에서 실패한 환자에서 cetuximab와 irinotecan 병행요법과 irinotecan 단독요법을 비교하였다. 병합요법에서 단독 치료에 비해 향상된 반응률(16.4% vs. 4.2%, $p=0.0001$)과 중앙 재발까지의 기간(4.0개월 vs. 2.6 개월, $p=0.0001$)을 보였

으나, 중앙 생존율은 유의한 결과를 보이지 못하였다(10.7개월 vs. 10 개월, $p=0.71$).²⁶ 반면에 K-ras 변이를 가진 환자에서 EGFR의 발현정도는 cetuximab의 반응 정도를 예견하지 못하였으므로 이런 환자군에서 유용하게 사용되지 못하였다.²⁷ EGFR에 대한 표적치료의 가장 흔한 합병증은 피부발진으로 약 60-86%의 환자에서 발생하고, 대부분은 경미한 정도로 나타나지만 약 10-20%의 환자에서는 중등도 이상의 피부발진이 발생한다. 구진-농포성 발진과 조갑주위염이 치료 수 일 내에 나타나서 이후 수 주가 지나면서 피부의 위축으로 나타난다. 피부합병증은 특별한 치료방법이 없고 보존적 치료를 하게 되며 일반적으로 건조제, 국소적 항균제, 국소적 항생제, 국소적 retinoids, 국소적 스테로이드 등을 사용하고, 이차적인 감염이 있는 경우 전신적 항생제를 투여하기도 한다. 또한 중등도 이상의 피부합병증이 발생한 경우에는 우선 중등도 이하로 호전될 때까지 1주일씩 치료를 연기하고 다시 cetuximab을 투여하면 되고, 3도 이상의 피부합병증이 재발한 경우에는 cetuximab의 용량을 감량(200 mg/m², 150 mg/m²)하는 것이 권장된다. 하지만 4차례 이상 중등도 이상의 피부합병증이 재발되거나, 경도 이하로 호전되지 않으면 cetuximab의 투여를 중지하는 것이 권장된다.²⁸ 저마그네슘혈증(hypomagnesemia)은 가장 흔한 합병증의 하나로 중등도 이상의 저마그네슘혈증은 약 27%의 환자에서 보고되고 있으며, cetuximab의 치료기간이 길어질수록 증가하는 경향이 있고(3개월 이내 6%, 2-6개월 23%, 6개월 이상 47%), cetuximab을 중지하고 약 4주 후에는 저마그네슘혈증이 호전된다. 중등도 이상의 저마그네슘혈증의 치료는 경구 약제로는 교정이 어렵고, 일주일에 3회의 magnesium sulfate (6-10 g)의 정맥 주사가 필요하다.²⁹ 심각한 주입 반응(hypersensitivity reactions)은 3% 미만에서 발생한다. 최근의 보고에 따르면 ce-

Table 3. Trial of Cetuximab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer

Trial	Inclusion criteria	Group	Patient (n)	Response rate (%)	PFS (month)	OS (month)
Saltz ¹⁶	EGFR (+) MCRC, irinotecan refractory	Cetuximab only	57	10.5	1.4	6.4
BOND trial ¹⁷	EGFR (+) MCRC, irinotecan refractory	Cetuximab	111	10.8	1.5	6.9
		IFL + cetuximab	218	22.9 ^a	4.1 ^a	8.6
BOND-2 trial ¹⁸	Irinotecan refractory MCRC, Naïve to BV and etuximab	Cetuximab + BV	40	20.0	5.6	
		Cetuximab + BV + irinotecan	41	37.0 ^a	7.9 ^a	
Andre ²³	EGFR (+) MCRC, 1st line	FOLFOX4 + cetuximab	43	81	12.3	30.0
CACLGB 80203 ²⁴	1st line	FOLFOX or FOLFIRI	116	38		
		FOLFOX or FOLFIRI + cetuximab	108	52 ^a		
CRYSTAL ²⁵	EGFR (+) MCRC, 1st line	FOLFIRI	609	38.7	8.9	
		FOLFIRI + cetuximab	608	46.9 ^a	9.5	

PFS, progression free survival (median); OS, overall survival (median); EGFR, epidermal growth factor receptor; MCRC, metastatic colorectal cancer; IFL, irinotecan + bolus 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin; BV, bevacizumab; FOLFOX, oxaliplatin + infusional 5-FU + leucovorin; FOLFIRI, irinotecan + infusional 5-FU + leucovorin.

^a $p < 0.05$.

tuximab에 대한 심각한 주입 반응을 보인 환자의 68%에서 cetuximab 중쇄의 Fab 부위에 존재하는 galactose- α -1,3-galactose에 대한 IgE 항체가 투여 전의 혈액 샘플에서 발견되어 심각한 주입 반응의 일부는 이에 의한 것으로 추정하고 있다. 이러한 주입 반응은 완전한 인간형 항체인 panitumumab에서는 관찰되지 않았다.

2) Panitumumab

Panitumumab (Vectibix[®]; Amgen, Thousand Oaks, CA)은 비교적 긴 반감기를 가진 완전한 인체 IgG2 항-표피 성장인자수용체 단클론항체로 EGFR에 선택적으로 결합하며, 기전은 cetuximab과 유사하다. 매 14일마다 단독 또는 FOLFOX와 FOLFIRI 병합요법으로 6 mg/kg 정맥투여한다. Cetuximab과 유사하게 대부분의 부작용은 피부발진, 저마그네슘혈증, 피로, 구역, 설사 등이다.

Panitumumab의 단독 치료와 다른 항암치료와의 병합치료에 대한 제2상과 3상 연구가 진행되었다.³⁰ 2차 또는 3차치료에 실패한 463명을 대상으로 한 임의 3상 연구에서 panitumumab 단독요법과 지지요법을 비교하였다. Panitumumab 단독요법에서 반응률은 10%였으며, 재발까지의 기간 향상(hazard ratio, 0.54; 95% CI, 0.44-0.66; $p=0.0001$)을 보였으나, 중앙 생존율에는 이득이 없었다.³¹ PRIME 연구의 임의 3상 연구로 panitumumab와 FOLFOX의 병합에 대해 보고하였다.

Wild type K-ras 환자에서의 연구로 panitumumab와 FOLFOX의 병합요법과 FOLFOX를 비교하였을 때, 반응률은 55% vs. 48%였으며, 중앙 재발까지의 기간은 9.6개월 vs. 8개월이었으며($p=0.0234$), 중앙 생존율은 23.9개월 vs. 19.7개월($p=0.07$)이었다. 그러나, K-ras 변이 환자에서는 panitumumab을 투여받은 경우 중앙 재발까지의 기간이 저하되었다(7.3개월 vs. 8.8개월, $p=0.0227$).³²

2차치료제로서의 panitumumab에 대한 대규모 3상 연구

가 시행되고 있다. Oxaliplatin과 bevacizumab으로 치료받은 환자에서 FOLFIRI와 panitumumab 병합요법과 FOLFIRI 단독요법을 비교하였다. Wild type K-ras 환자에서 반응률은 FOLFIRI와 panitumumab 병합요법에서 FOLFIRI 단독요법에 비해 향상되었으며(35% vs. 10%), 중앙 재발까지의 기간도 향상되었으나(5.9개월 vs. 3.9개월($p=0.004$), 중앙 생존율은 유의하게 증가하지 않았다(14.5개월 vs. 12.5개월, $p=0.7$). K-ras 변이 환자에서는 유의한 차이가 없었다.³³

3) Matuzumab (EMD 72000)

Matuzumab은 대장암 표피 성장인자 수용체에 대한 인체화된 IgG1이다. 인체화된 IgG1은 위암, 췌장암, 폐암 등 다양한 고형암에서 EGFR에 반응하여 억제 효과를 보여준다. 실험실에서는 면역세포의 Fc receptor에 반응하여 ADCC을 통해 작용하는 것으로 보고되었다. 임상 1상 연구에서 15명의 대장암 환자 중 2명은 부분반응, 1명에서는 미세한 반응을 보였다.³⁴

3. 향후 전망

현재 다양한 수용체 길항제 등이 개발되고 있다. Insulin-like growth factor (IGF) pathway는 3개의 리간드(insulin, IGF-I, IGF-II), 6개의 수용체(IGF-IR, IGF-IIR 등), 다수의 ligand-receptor regulating binding proteins (IGFBP1-7)들로 구성되는데, 이들 중 IGF-I과 IGF-II는 IGF-IR의 주요한 리간드이며, 발암, 암의 진행, 전이에 관여한다. 결장직장암을 포함한 많은 종양에서 IGF-I, IGF-II, IGF-IR이 과발현된다. IGF-IR을 차단하기 위한 다양한 전략들이 연구되고 있는데, 이들은 리간드 결합을 차단하는 단클론항체(CP-751,871, IMC-A12 또는 AMG479), tyrosine kinase inhibitors (NVP-ADW742, BMS-536924), non-ATP 길항제(INSM18) 등이 있다. 이들을 이용한 연구들(NCT00813605, NCT00560560, NCT00925015 등)이 진행 중이다(Table 4). 최근 K-ras 변이같은 저항성을

Table 4. Clinical Trials of New Target Therapy

Inhibition of Src tyrosine kinase	AZD0530 (phase II), SKI-606 (bosutinib), SU6656, AP23464, BMS-354825 (dasatinib) - phase I/II
mTOR inhibitor	Temsirolimus (NCT00593060), everolimus (NCT00522665)
PI3K/Akt signalling pathway	BEZ235, BGT226, XL147, BKM120, GDC-0941, XL765
Induction of apoptosis	
Smac	GDC-0152
Death receptor 5 (DR5)	AMG 655 (NCT00813605)
Aurora kinase (AK) inhibitors	ZM447439, VX-680, AZD1152, MLN8054, MLN 8237
Proteasome inhibitors	Bortezomib
Targeting epithelial cell adhesion molecule (EpCAM)	Edrecolomab (phase III), MT201, EMD 273066, tucotuzumab celmoleukin
Antisense and small interfering RNA (siRNA)	Antisense strategies against Bcl2, survivin, XIAP
Radioimmunotherapy using cancer-specific antibody	huA33 (NCT00291486)

Src, sarcoma; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI3K, Phosphatidylinositol 3-kinases; Smac, second mitochondrial activator of caspases; XIAP, X-linked inhibitor of apoptosis protein.

가진 환자를 대상으로 한 임상 2상 연구가 이루어지고 있다. 그 중 하나는 lenalidomide와 cetuximab의 병합용법이며 다른 하나는 면역조절제인 agent Imprime PGG (Biothera, Eagan, MN, USA)과 cetuximab의 병합용법이다.^{35,36} RNA 바이러스인 Reovirus는 K-ras 변이 암세포에서 선택적인 복제를 억제하는데 이 바이러스의 생제제인 “Reolysin”은 잠재적인 약제로 연구 중에 있다.³⁷

결 론

현재까지 완전한 수술 절제만이 대장암에서 유일한 근치 전략으로 남아있다. 그러나 절제를 받은 환자의 2/3에서 국소 혹은 원격 재발을 보였고, 이들 중 85%가 수술 후 2.5년 내에 진단되었다. 항암화학요법의 발전 뿐만 아니라 새로운 수술기법, 방사선 치료기법의 발전, 내시경 치료기법의 발전 또한 대장암 환자의 생존율 향상에 기여하였다. 표적치료는 암세포의 분자 생물학적 특성을 정확히 인지하여 보다 선택적인 항암효과를 발휘할 수 있는 중요한 치료 방법으로 기존의 항암제 치료, 혹은 방사선 치료와 병용한 경우 더욱 뚜렷한 효과가 기대되고 기존의 치료에 더 이상 반응하지 않는 불응성 암 환자에서 반응이 나타나는 것으로 보아 예후가 불량한 환자군의 효과적인 치료법으로 사용될 가능성이 확인되었다. 그러나 치료를 극대화하기 위해서는 향후 이상적인 항암화학약제의 조합 및 투여 순서의 규명, 개개인의 환자에 적합한 맞춤치료, 새로운 약제의 개발에 집중될 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Korea Central Cancer Resistry. Annual report of the Korea Central Cancer Registry 2009. Goyang: National Cancer Center; 2011.
2. Kim KJ, Li B, Houck K, Winer J, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 1992;7:53-64.
3. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:843-850.
4. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65.
5. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
7. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, et al. Updated results of BICC-C study comparing first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in mCRC: update efficacy data. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl):4027.
8. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BH. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2006;24(18 Suppl):148s(abstr 3510).
9. Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the N016966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:261-264.
10. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *J Clin Oncol* 2005;23(16 Suppl):1s(abstr 2).
11. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
12. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544.
13. Ziras N, Polyzos A, Kakolyris S, et al. CAPIRI (capecitabine, irinotecan) + bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5 fluorouracil, irinotecan) + bevacizumab for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim analysis for safety of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl): abstr 15008.
14. Avastin product information [Internet]. South San Francisco (CA): Genentech Inc.; 2013 [cited 2013 Mar 7]. Available from: www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastinprescribing.pdf.
15. Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:450-456.
16. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-1208.
17. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
18. Saltz LB, Lenz H, Hochster H, et al. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl):248s.
19. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI

- in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: updated data from the CRYSTAL trial. Abstract 281. In: American Society of Clinical Oncology, ed. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium. Alexandria (VA): American Society of Clinical Oncology, 2010.
20. Loupakis F, Pollina L, Stasi I, et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2622-2629.
21. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
22. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930.
23. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5225-5232.
24. Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. *J Clin Oncol* 2006;24(18 Suppl):148s(abstr 3509).
25. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl): abstr 4000.
26. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319.
27. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23:1803-1810.
28. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657-670.
29. Fakih MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:152-156.
30. Gravalos C, Cassinello J, García-Alfonso P, Jimeno A. Integration of panitumumab into the treatment of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;74:16-26.
31. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664.
32. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-4705.
33. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713.
34. Tabernero J, Rojo F, Jimenez E, et al. A phase I PK and serial tumor and skin pharmacodynamic (PD) study of weekly (q1w), every 2-week (q2w) or every 3-week (q3w) 1-hour (h) infusion EMD72000, a humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, in patients (pt) with advanced tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:192(A192).
35. A study to assess the efficacy and safety of lenalidomide in combination with cetuximab in pre-treated patients with KRAS mutant colorectal cancer [Internet]. National Institutes of Health; 2010 Aug 10 [cited 2010 Oct 15]. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032291?term=colon+Kras+mutant&rank=3.
36. Efficacy and safety study of imprime PGG with cetuximab in subjects with stage IV KRAS-mutated colorectal cancer [Internet]. National Institutes of Health; 2010 March 30 [cited 2010 Oct 15]. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00912327?term=colon+Kras+mutant&rank=9.
37. Gollamudi R, Ghalib MH, Desai KK, et al. Intravenous administration of Reolysin, a live replication competent RNA virus is safe in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2010;28:641-649.