

대장암의 항암화학요법

울산대학교 의과대학 서울아산병원 중양내과학교실

홍용상 · 김태원

Chemotherapy for Colorectal Cancer

Yong Sang Hong, M.D. and Tae Won Kim, M.D.

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Recent advances in chemotherapy lead to improved survival outcomes in patients with colorectal cancer. The 5-fluorouracil (5-FU) is still one of the important chemotherapeutic agents since 1950s, but the introduction of newer cytotoxic agents, irinotecan and oxaliplatin, or targeted agents, bevacizumab and cetuximab, have changed treatment strategies for these patients. A deliberate choice should be made for adjuvant chemotherapy, because it has become complicated more than ever before. Oxaliplatin plus 5-FU seemed to be superior in terms of disease-free and overall survival than 5-FU alone after curative surgery for colon cancers. However not all of these patients seemed to receive benefit from this intensive adjuvant treatment, and some limitations are present according to the postoperative stage, tumor biology and clinical characteristics. For metastatic disease, there is no doubt that more complicated strategies are present because we have more abundant chemotherapeutic agents available for metastatic setting compared to adjuvant setting. Recently, targeted agents, such as bevacizumab or cetuximab, also took an important place in the treatment of metastatic colorectal cancer, and many efforts are also made to find the biomarkers for predicting treatment responses to these targeted agents. In this review, we intended to sort up the standard strategies of chemotherapy for patients with colorectal cancer according to the latest pivotal publications. (**Korean J Gastroenterol 2009;54:355-363**)

Key Words: Colorectal cancer; Chemotherapy; Targeted agents

대장암 치료에 사용되는 항암제의 발전

대장암의 항암치료로 사용되는 약제 중의 하나인 5-fluorouracil (5-FU)은 1950년대 이후부터 현재까지도 많이 사용되고 있다. 1980년대 이후 leucovorin (LV)이 도입되어 5-FU의 modulator로써 사용되고 있으며 2000년대 이후에는 새로운 세대의 세포독성 항암제인 irinotecan과 oxaliplatin의 도입

으로 수술 후 보조화학요법(adjuvant chemotherapy)과 고식적 항암화학요법(palliative chemotherapy) 모두에서 치료 성적 향상에 기여하였다. 경구용 5-FU 제제인 capecitabine과 S-1 등이 소개되어 최근 5-FU의 정맥 주사에 따르는 부작용과 불편함을 어느 정도 대체해 주고 있으며, 2000년대 중반 이후에는 bevacizumab 또는 cetuximab과 같은 표적치료제(targeted agent)의 도입으로 전이성 대장암의 생존율 향상에

연락처: 김태원, 138-736, 서울시 송파구 풍납동 아산병원
길 86
울산대학교 의과대학 서울아산병원 중양내과
Tel: (02) 3010-3910, Fax: (02) 3010-6961
E-mail: twkimmd@amc.seoul.kr

* 본 종설은 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A062254).

Correspondence to: Tae Won Kim, M.D.
Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 86, Asanbyeongwon-gil, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3910, Fax: +82-2-3010-6961
E-mail: twkimmd@amc.seoul.kr

크게 기여하였다.

대장암(colorectal cancer)은 해부학적인 위치에 따라 결장암(colon cancer)과 직장암(rectal cancer)으로 구분하며, 이후부터 기술되는 내용은, 전이성 대장암(metastatic disease)의 경우 약제와 용법이 동일하게 적용되지만, 수술 치료를 전제로 한 보조화학요법의 경우 결장암과 직장암이 구분되어 이해되어야 한다.

결장암의 수술 후 보조요법

1. 5-FU/LV (FL)

수술 후 2-3기의 결장암(colon cancer) 환자에서 수술 후 보조요법(adjunct chemotherapy)으로 다양한 용량과 용법의 5-FU/LV (FL)을 사용한 경우 유의하게 생존율이 증가함이 1990년대에 시행된 여러 무작위 3상 연구에서 증명되었으며, 이 중 현재 임상에서 가장 많이 사용되는 것은 Mayo Clinic regimen (5-day bolus FL, 6개월)이다.¹ 2-3기의 결장암 환자를 대상으로 수술 후 경과 관찰만 한 군(151명)과 6개월 간의 FL 요법을 시행한 군(158명)을 비교하였을 때, 5년 무재발 생존율(relapse-free survival) (58% 대 74%; $p=0.001$)과 5년 전체 생존율(overall survival)은 (63% 대 74%; $p=0.02$)로 모두 통계적으로 유의하게 FL 군에서 우월함을 보고하였다. 현재는 2기 고위험군 결장암에서는 보조 FL 요법이 추천될 수 있다.

2. Oxaliplatin/LV5FU2 (FOLFOX)

Oxaliplatin은 3세대 백금계 항암제로, 많은 소화기암에서 사용되는 약제이다. 2000년대 이후 도입되었으며, 결장암의 보조화학요법에 사용되고 있다. LV5FU2는 de Gramont이 처음 도입한 5-FU/LV의 지속정주 용법으로 bolus 5-FU/LV (FL) 요법에 비교하여 효과 면에서는 최소한 동등하며 독성 면에서는 약간 나은 것으로 알려져 있다. MOSAIC 연구는 수술 후 2기와 3기의 결장암에서 수술 후 보조요법으로

LV5FU2와 FOLFOX를 비교하는 대규모 3상 임상연구이고 1998년부터 2001년까지 총 2,246명의 환자가 참여하였으며,^{2,3} FOLFOX를 시행한 군에서 5년 무병 생존율과 6년 전체 생존율이 통계적으로 우월함을 보고하였다(Table 1). 그러나 3기에서는 FOLFOX 군의 생존율 향상이 통계적으로 우월한데 반하여 고위험군 2기에서는 두 군 간의 차이가 관찰되지 않았으며, 3기 결장암이라 하더라도 65세 이상의 고령의 환자에서는 FOLFOX가 우월하지 않았다는 점도 특이할 만한 점이라 하겠다.

3. Capecitabine

Capecitabine은 경구형 fluoropyrimidine 제제로, 5-FU를 사용할 때 따르는 부작용과 불편함(5-FU 지속 정주로 인한 입원이나 중심 정맥관 삽입)이 없고 효과 면에서 5-FU/LV (FL 또는 LV5FU2)과 최소한 동등한 것으로 평가되어 최근 적응증이 늘어나고 있다. 수술 후 3기 결장암 환자를 대상으로 보조화학요법으로서의 Mayo Clinic regimen (FL)과 capecitabine을 비교한 대규모 3상 연구에 따르면, 무질병 생존율과 전체 생존율 면에서 동등함(capecitabine의 non-inferiority)이 증명되었으며(p -value for equivalence <0.001), 3도 이상의 호중구 감소증, 구내염 등의 독성은 capecitabine 군에서 더 적었다($p<0.001$).⁴ Capecitabine은 3기 결장암에서 보조요법으로 FOLFOX을 불가피하게 사용하지 못하는 경우에 추천될 수 있다.

4. 그 외에 보조화학요법

대장암에서 사용되는 또 다른 세포독성 항암제로 irinotecan이 있다. Irinotecan/5-FU/LV를 결장암 수술 후 보조화학요법으로 시도하였던 몇 가지 연구 결과도 최근 발표되었으나(CALGB 89803, PETACC-3, FFCD9802) 현재까지는 FL 요법에 비해 더 나은 성적을 보고하고 있지 못하고 있어서, 보조요법에서 irinotecan은 추천되지 않는다.⁵⁻⁷ Anti-angiogenic agent인 bevacizumab 역시 전이성 대장암에서는 우수한 성적을 보여주고 있으나, 최근의 발표(NSABP-C08)에 의하면 역

Table 1. Survival Outcomes in Patients with Stage II and III Colon Cancer (MOSAIC Trial)

	5 year DFS				6 year OS			
	FOLFOX	LV5FU2	HR	p-value	FOLFOX	LV5FU2	HR	p-value
Overall	73.3%	67.4%	0.80	0.003	78.5%	76.0%	0.84	0.046
Stage III	66.4%	58.9%	0.78	0.005	72.9%	68.7%	0.80	0.023
Stage II*	83.7%	79.9%	0.84	0.258	86.8%	86.7%	1.00	0.986

DFS, disease-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio.

* FOLFOX did not result in survival benefit in patients with high-risk stage II colon cancers (T4 lesion, perforated, obstructive, poorly differentiated grade of tumor, positive venous invasion, harvested less than 10 lymph nodes during surgery).

시 결장암의 수술 후 bevacizumab/FOLFOX 병합요법이 FOLFOX 요법에 비해 무진행 생존 기간의 연장을 보이지 못하였다.⁸

5. 직장암의 보조요법

직장암의 경우 2기 이상(T3 또는 N+)에서는 보조요법으로 항암방사선요법이 추천되며, 이는 결장암의 보조요법(항암요법 단독)과는 다르다. 직장암의 보조 항암(방사선)요법에서의 표준 약제는 5-FU/LV이며, 그 용법과 용량은 기본적으로 결장암에서의 Mayo Clinic regimen에 따른다. 최근에는 수술 후 보조 항암방사선요법(postoperative adjuvant chemoradiation)보다 수술 전 항암방사선요법(preoperative chemoradiation)이 선호되며, 이는 수술 전 항암방사선요법이 국소 재발률과 독성 면에서 수술 후의 그것보다 우월하기 때문이다.⁹⁻¹¹ 수술 전 항암방사선요법을 시행한 경우에는 4개월간의 보조 항암화학요법이 추천된다. Capecitabine의 경우 최근 직장암의 항암방사선요법 또는 보조항암요법으로 어느 정도 사용하기도 하지만, 결장암과는 다르게 FOLFOX가 5-FU/LV보다 보조요법으로써 우월하다는 증거는 아직 없다.

6. 요약 - 보조화학요법

결장암의 수술 후 보조요법은 3기의 경우 무병 생존율과 전체 생존율을 향상시키는 것으로 알려져 있는 FOLFOX가 표준 요법이며, 2기 고위험군의 경우는 FOLFOX, FL, capecitabine이 고려될 수 있다. 현재 결장암 수술 후 보조요법으로 irinotecan과 bevacizumab은 추천되지 않는다. 직장암의 경우는 보조 FOLFOX 요법이 아직 증명된 바가 없다.

전이성 대장암에서의 고식적 항암화학요법

전이성 대장암 환자의 생존율은 최근 약제의 발전에 따라 크게 향상되었으며(Fig. 1), 표준 세포 독성항암제의 경우 15-20개월, 표적치료제를 추가하여 사용한 경우는 20-25개월까지 중간 생존 기간이 보고되고 있다.

전이성 대장암에서의 고식적 항암화학요법의 표준은 5-FU를 기본으로 하는 2제 병합요법으로, 5-FU에 oxaliplatin 또는 irinotecan을 병합하여 사용하는 FOLFOX (oxaliplatin/5-FU/LV) 또는 FOLFIRI (irinotecan/5-FU/LV) 요법이다.^{12,13} 이러한 2제 요법이 독성은 비교적 견딜만 하면서 반응률 면에서는 우월하기 때문에 1제 요법은 특별한 경우가 아니면 추천되지 않는다. 세포독성 항암제 3가지를 모두 병합하여 사용하는 3제 병합요법(oxaliplatin/irinotecan/5-FU) 또한 최근 소개되었으나 이는 2제 요법에 비해 독성은 증가하고 생존율 향상은 미미하여 1제 요법과 마찬가지로 일반적으로 추

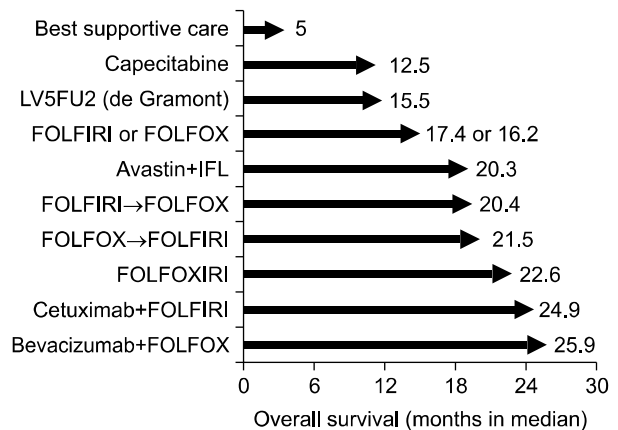


Fig. 1. Improvement of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer according to the recent advances in chemotherapy.

천되지 않는다.^{14,15} 이번 종설에서는 표준으로 평가 받고 있는 2제 요법과 표적치료제(bevacizumab, cetuximab)에 대해 주로 기술하고자 한다.

1. 2제 요법

FOLFOX와 FOLFIRI는 현재 전이성 대장암의 고식적 세포독성 항암요법의 표준이라 할 수 있을 만큼 널리 인정받고 있다. 각각의 부작용의 양상은 다르지만, 반응률이나 생존율 측면에서는 거의 비슷하며 두 가지 약제를 사용하는 순서에 따라라도 환자의 전체 생존율 면에서는 큰 차이가 없는 것으로 보고되어 있다. GERCOR 연구는 2제 요법의 대표적인 요법인 FOLFOX와 FOLFIRI를 각각 순서를 바꿔서 사용할 때의 효과와 부작용을 알아본 무작위 배정 연구이다.¹⁶ A 군은 1st line FOLFIRI 후 질병이 진행하면 2nd line FOLFOX로(FOLFIRI→FOLFOX), B 군은 1st line FOLFOX 후 질병이 진행하면 2nd line FOLFIRI로(FOLFOX→FOLFIRI) 무작위 배정하여 치료를 진행하였고, 각 군에서 2nd line treatment까지 모두 시행 받은 환자는 60-70% 가량이었다.

FOLFIRI 후 FOLFOX, 또는 FOLFOX 후 FOLFIRI로 무작위 배정하여 치료한 순서에 따라서는 전체 생존 기간과 2년 생존율 면에서는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 2). 첫 치료가 FOLFIRI인지 FOLFOX인지에 따라라도 반응률은 대략 50% 가량, 무진행 생존 기간도 약 8개월 정도로 통계적으로 차이를 보이지 않았다. 따라서, 약제의 선택은 치료에 대한 부작용, 표적 치료제의 병합, 환자의 전진 상태, 간 질환이나 말초 신경병증의 여부, 후후 절제 병소 제거 수술 등의 여러 면을 고려하여 결정하는 것이 중요하다.

Table 2. FOLFIRI Followed by FOLFOX or the Reverse Sequence in Metastatic Colorectal Cancer, GERCOR Study

	Arm A (n=109) FOLFIRI → FOLFOX	Arm B (n=111) FOLFOX → FOLFIRI	p-value
RR (1 st line)	56%	54%	0.68
PFS (1 st line)	8.5 mo	8.0 mo	0.26
RR (2 nd line)	15%	4%	0.05
PFS (2 nd line)	4.2 mo	2.5 mo	0.003
PFS (2 nd PD)	14.2 mo	10.9 mo	0.64
OS	21.5 mo	20.6 mo	0.99
2-year survival rate	41%	45%	—

RR, response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

2. 경구용 fluoropyrimidine의 동등성

FOLFOX와 FOLFIRI의 경우 FL의 지속 정주로 인하여 입원이 필요하거나 중심정맥관의 확보가 필요하다는 점 등의 불편함이 따르고 때로는 정맥혈전염, 심부정맥 혈전증 등의 부작용이 드물게 발생할 수 있다. Capecitabine의 경우 FL에 비하여 효과 면에서는 최소한 동등한 것이 알려져 있으며 부작용 면 또는 편의성 면에서는 FL에 비해 우월한 점이 알려져 있어서 FOLFIRI 또는 FOLFOX를 XELIRI (capecitabine + irinotecan 병합) 또는 XELOX (capecitabine + oxaliplatin 병합)로 대체하고자 하는 연구가 많이 시행되었다.

XELOX의 경우는 FOLFOX와 효과와 부작용 면에서 거의 동등하여, 현재 전이성 대장암에서 FOLFOX와 XELOX는 동등한 요법으로 인정받고 있다.^{17,18} 그러나, XELIRI의 경우는 FOLFIRI와 비교하여 효과 면에서도 약간 열등하고 부작용도 조금 더 많은 것으로 알려져 있어서, XELIRI와 FOLFIRI를 비교하는 대규모 3상 연구가 조기 종료된 바 있다.^{19,20} 최근 XELIRI의 변형된 용법과 용량(modified XELIRI)에 대한 임상 연구들이 진행되고 있어서, 추후 결과를 지켜 볼 필요가 있다.

3. 표적치료제(targeted agents)

현재 국내에서 전이성 대장암에 사용이 허가되어 시판 중인 표적치료제는 bevacizumab (Avastin[®], anti-VEGF recombinant humanized monoclonal antibody)과 cetuximab (Erbix[®], anti-EGFR recombinant chimeric monoclonal antibody)이 있다. Fig. 1에서 볼 수 있듯이, 새로운 세포독성 항암제(irinotecan, oxaliplatin)의 병합 만으로도 전이성 대장암 환자의 전체 생존 기간의 중간값이 약 20개월까지 향상되었다. 표적치료제를 병합하는 경우 25개월까지 생존 기간이 연장되었으며, 일부 소규모 2상 연구에 의하면 최장 30개월까지도 보고되고 있다. 현재 NCCN guideline은 전이성 대장암의 첫 치료부터 표적치료제를 병합하는 것을 추천하고 있다. 이러한

표적치료제의 병합은 한국처럼 표적치료제의 보험 급여가 되지 않는 국가에서는 비용-효과 면에서 다시 고려해봐야 할 문제인데, 이번 종설에서는 이러한 약물 경제성 측면은 제외하고, 치료와 적응증 면만을 다루기로 한다.

1) Bevacizumab (Avastin[®])

Bevacizumab은 circulating VEGF (vascular endothelial growth factor)를 표적으로 하는 humanized IgG1 monoclonal antibody이며, 현재 대장암을 비롯한 여러 고형 암종에서 효과를 인정받고 있다. 현재까지 전이성 대장암에서 bevacizumab의 적응증은 1차 치료와 2차 치료에 국한되며, bevacizumab 단독으로는 효과가 없고 세포독성 항암제와 병합하여 사용하여야 한다. Bevacizumab은 전이성 대장암에서 사용되는 모든 세포독성 항암제와 병합이 가능하며, 어떤 약제와 병합하더라도 효과 면에서는 거의 동등한 것으로 평가되고 있다.

Bevacizumab 병합요법이 세포독성 항암제 단독에 비해 생존 기간 향상됨을 보고한 대표적인 대규모 임상연구는 2004년 Hurwitz 등²¹ (irinotecan 기반 요법과 병합-비교)과 2008년 Saltz 등²² (oxaliplatin 기반 요법과 병합-비교)에 의해 발표되었다(Table 3).

Table 3에서 기술하였듯이, 첫 치료로서 bevacizumab을 2제 요법에 병합하여 사용하는 경우 무진행 생존 기간은 공통적으로 연장되는 것을 볼 수 있으며, 전체 생존 기간의 경우 bevacizumab/IFL 병합요법은 IFL에 비하여 통계적으로 유의하게 증가되었으나 bevacizumab/XELOX or FOLFOX 병합요법은 XELOX or FOLFOX에 비해 증가하는 경향만을 보여주었다. Bevacizumab은 2nd line chemotherapy와 병용하여도 효과적임이 증명되었는데 1st line irinotecan 기반 요법에 진행한 전이성 대장암 환자를 대상으로 2nd line treatment로서 FOLFOX와 bevacizumab/FOLFOX를 비교한 3상 임상 연구 결과가 이를 뒷받침 해준다(ECOG E3200 연구).²³ Bevacizumab/FOLFOX를 사용한 군에서 FOLFOX 단독을 사용

Table 3. Pivotal Randomized Phase III Trials of Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancers

	Hurwitz et al. ²¹			Saltz et al. ²²		
	IFL	IFL+Bev	p-value	OxF	OxF+Bev	p-value
RR	34.8%	44.8%	0.004	49%	47%	0.31
PFS (mo)	6.2	10.6	<0.001	8.0	9.4	0.0023
OS (mo)	15.6	20.3	<0.001	19.9	21.3	0.0769

RR, response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; IFL, irinotecan+bolus FL; OxF, FOLFOX or XELOX; Bev, bevacizumab.

Table 4. Bevacizumab-associated Adverse Events (from the BEAT Study)

	Any grade	Grade 3 or 4
Hypertension	30%	5%
Proteinuria	10%	1%
Bleeding	31%	3%
Wound healing complication	4%	1%
Arterial thromboembolism	2%	1%
GI perforation	2%	2%

한 군에 비해 반응률이 유의하게 높았으며(22.7% vs. 8.6%, $p<0.0001$) 무진행 생존 기간 역시 유의하게 길었다(7.3개월 vs. 4.7개월, $p<0.0001$). 그러나 이번 연구에서 사용된 2nd line bevacizumab의 용량이 통상적으로 1st line으로 사용되는 5 mg/kg/2-week의 두 배인 10 mg/kg/2-week가 사용되었다는 점이 한계로 지적되고 있다.

Bevacizumab의 부작용은 다른 세포독성 항암제와는 다르다. Bevacizumab 관련 부작용은 대규모 관찰 연구(BEAT 연구)의 결과에서 잘 규명되어 있으며, 이 BEAT 연구는, 1차 치료약제로 bevacizumab과 세포독성 항암제(FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, fluoropyrimidine) 병합요법을 총 1,965명의 환자에서 시행하여 결과를 관찰한 대규모 임상 연구이다.²⁴ Bevacizumab 관련 부작용은 일반적인 anti-angiogenic agent가 가지는 부작용으로 설명할 수 있으며 Table 4에 정리하였다.

2) Cetuximab (Erbix[®])

Cetuximab은 세포막 표면의 EGFR (epidermal growth factor receptor)을 표적으로 하는 chimeric IgG1 monoclonal antibody이다. Cetuximab이 각광받기 시작된 이유는, FOLFOX나 FOLFIRI 등의 표준 세포독성 항암요법에 모두 실패한 경우, 특히 이전에 irinotecan에 노출되어 실패한 경우에도 cetuximab과 irinotecan을 병합할 때 추가 생존율 향상이 보고되었기 때문이다(BOND trial).²⁵ BOND trial은 irinotecan을 포함한 표준 세포독성 항암요법에 진행된 환자 중, 종양 조직에서 EGFR 면역조직화학염색 결과가 양성인 환자 329명을 대상

으로, cetuximab 단독과 cetuximab/irinotecan 병용 요법을 비교한 3상 임상연구이다. 이전에 irinotecan에 노출되거나 표준 요법에 모두 실패한 경우에도 cetuximab/irinotecan 병용요법을 시행하였을 때 반응률은 22.9%, 무진행 생존 기간은 4.1개월, 전체 생존 기간은 8.6개월로 보고하였다. 특히 BOND trial은 cetuximab이 irinotecan에 대한 내성을 극복할 수 있다는 점과 표준 치료에 모두 실패한 환자들에게서도 추가적인 종양 반응률과 추가 생존 기간 연장을 기대할 수 있다는 점을 보고하였다는 데 의의가 있어 중요한 연구로 평가 받고 있다. 이후 oxaliplatin 기반에 실패한 환자들만을 대상으로 2nd line cetuximab/irinotecan과 irinotecan 단독을 비교한 EPIC 연구,²⁶ 1st line treatment로써 FOLFIRI vs. cetuximab/FOLFIRI를 비교한 CRYSTAL 연구,²⁷ 1st line treatment로써 FOLFOX vs. cetuximab/FOLFOX를 비교한 OPUS 연구²⁸ 등이 최근에 발표되면서, 전이성 대장암에서 cetuximab의 적응증을 넓혀가고 있다. 이러한 연구들의 공통점은 cetuximab이 anti-EGFR monoclonal antibody이기 때문에 환자 선택의 기준을 “종양조직에서 EGFR 면역염색결과가 양성인 경우”로 제한하였다는 것이다. 그러나 최근의 연구 결과에 의하면 EGFR 면역염색 결과가 cetuximab의 효과와 연관성이 없다는 점이 밝혀졌으며,^{29,30} EGFR 신호 전달 체계(signaling pathway)에 관여하는 유전자 중 하나인 *K-ras*의 돌연변이 유무에 따라서 cetuximab의 효과가 다르다는 점이 알려지면서^{31,32} 위의 연구 결과들이 재해석되고 있다.

3) *K-ras* 돌연변이 여부와 cetuximab

K-ras 유전자는 대장암의 발생에 연관된 여러 유전자 중 하나로 1967년 처음 발견되었으며 EGFR 세포 신호 전달 체계를 구성하고 있는 유전자 중 하나이다. *K-ras* 돌연변이(point mutation)는 전체 대장암 환자의 약 40% 가량에서 발견되며, 돌연변이 위치는 codon 12번과 13번에서 가장 많고(81%), codon 61번(19%)에서도 일부 발견된다.³³

K-ras 돌연변이 여부가 cetuximab의 효과에 중요한 이론적인 배경은 Fig. 2에서 기술된 바와 같이, *K-ras*가 정상(wild-type)인 경우 EGFR을 억제하는 것 자체가 하위 전달

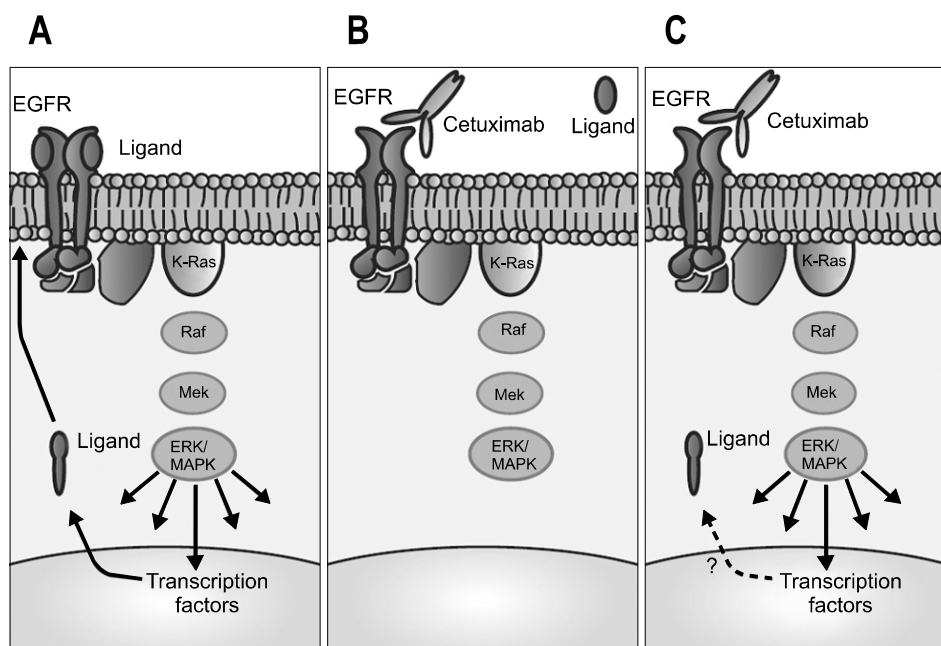


Fig. 2. Cetuximab and *K-ras* modulate signaling through the epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway. (A) Binding of ligand to EGFR triggers signaling through ras/MAPK pathway to multiple targets that may regulate ligand levels. (B) In the presence of cetuximab, ligand binding is prevented, and there is deactivation of EGFR signaling in cells dependent on this pathway. (C) *K-ras* mutations can lead to dysregulation of MAPK pathway and downstream signaling in the absence of ligand-dependent receptor activation.

Table 5. Different Efficacy Outcomes according to the *K-ras* Mutation Status (CRYSTAL and OPUS Trial)

	CRYSTAL			OPUS		
	FOLFIRI	FOLFIRI + Cetuximab	p-value	FOLFOX	FOLFOX + Cetuximab	p-value
Overall patients						
RR	38.7%	46.9%	0.004	36%	46%	0.064
PFS (mo)	8.0	8.9	0.048	7.2	7.2	
OS (mo)	18.6	19.9				
<i>K-ras</i> wild-type						
RR	43.2%	59.3%	0.03	37%	61%	0.011
PFS (mo)	8.7	9.9	0.07	7.2	7.7	0.0163
OS (mo)	21.0	24.9				
<i>K-ras</i> mutant						
RR	40.2%	36.2%		49%	33%	
PFS (mo)	8.1	7.6		8.6	5.5	0.0192
OS (mo)	17.7	17.5				

RR, response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

p-value: Clinically meaningful values were only recorded.

체계 전체를 억제하여 세포 증식 억제의 효과를 보일 수 있지만, *K-ras*에 돌연변이가 있는 경우 *K-ras* 아래 쪽의 EGFR 신호 전달 체계가 영구적으로 활성화되어(permanently activated) 상위 단계인 EGFR을 억제하여도 세포 증식이 지속되는 것을 막을 수 없게 된다는 것이다(Fig. 2).³⁴

이와 같이, cetuximab의 효과에는 EGFR 양성 여부와 무관하게 *K-ras* 돌연변이가 중요한 예측 인자(predictive factor)임이 알려지면서, 이전의 3상 연구들에 대한 결과의 재해석이 시도되었다.

전이성 대장암 환자에서 1차 요법으로써의 cetuximab의 효과에 대한 대표적인 연구인 CRYSTAL과 OPUS의 결과를

K-ras 돌연변이 여부에 따라 재해석한 결과를 Table 5에 정리하였다.

Table 5에서 보듯이, CRYSTAL 연구와 OPUS 연구 모두에서, *K-ras* 돌연변이가 “없는” 경우(wild-type)에만 cetuximab의 효과를 기대할 수 있다. 최근 이러한 결과를 바탕으로 cetuximab의 허가사항이 “*K-ras* 돌연변이가 없는 환자”에 제한 사용하는 것으로 개정되었다. 비소세포폐암의 EGFR 돌연 변이와는 달리, 저자들의 연구에 의하면 대장암에서 *K-ras*의 돌연변이의 빈도는 인종간의 차이가 없으며, 한국 인에서도 *K-ras* 돌연변이 유무에 따라서 cetuximab에 대한 치료 효과가 다르다고 알려져 있다.³⁵

4) *K-ras* 외의 다른 예측 인자

*K-ras*는 cetuximab 치료 효과에 대한 예측 인자(negative predictive factor)로 공인을 받았다. 그러나 *K-ras* 돌연변이가 없는 환자 모두에게서 cetuximab이 효과적인 것은 아니기 때문에, *K-ras* 외에 EGFR 신호 전달 체계 내의 또 다른 유전자들의 발현 상태와 cetuximab의 효과 사이의 연관성을 규명하기 위한 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 최근 BRAF, PTEN, PI3KCA 등에³⁶⁻³⁸ 대한 연구가 발표되고 있으나, 아직까지는 추가적인 연구가 더 필요하다.

Bevacizumab의 경우는 아직 예측인자라 할 만한 것이 없다. 일부 보고에 의하면 조직 또는 혈청 내의 몇몇 인자들과 bevacizumab 효과가 연관이 있다는 보고는 있으나³⁹ 대부분 소규모 연구로 아직 표준으로는 받아들이기는 힘들다.

4. 요약 - 전이성 대장암의 고식적 화학요법

Fluoropyrimidine + oxaliplatin 또는 irinotecan 2제 요법(FOLFOX, XELOX, FOLFIRI)이 세포독성 화학요법의 표준이며, oxaliplatin과 irinotecan의 노출 순서에 따르는 전반적인 효과의 차이는 없다. FOLFOX와 XELOX는 동등하나 XELIRI의 경우 FOLFIRI보다 효능이 떨어지고 부작용이 높을 수 있다는 보고가 있으므로 주의를 요한다. 처음부터 fluoropyrimidine 단독(FL 또는 capecitabine)을 사용하는 것은 환자의 전신 상태가 나쁜 경우에 사용될 수는 있으나, 그 외의 경우는 추천되지는 않는다.

Bevacizumab의 경우, 1st line 또는 2nd line 요법으로써 세포독성 화학요법과 병행하여 사용되는 것이 추천된다. 단, 비용-효과 면에서 다각적인 고려가 필요하며, 3rd line 이상에서는 아직 명백한 증거가 없다.

Cetuximab의 경우 시기와 상관없이 사용할 수 있으나, *K-ras* 돌연변이 여부를 꼭 확인 후 *K-ras* 돌연변이가 없는 경우에만 사용하는 것이 허용된다.

결 론

최근 한국인에서 발병이 급격히 늘고 있는 대장암의 5년 생존율은 59% (1999-2000년)에서 66.7% (2001-2005년)로 향상되었는데, 이는 2000년대에 접어들면서 여러 치료 기술의 발전이 대장암 환자의 생존율 향상에 기여하였다고 판단할 수 있다.

비단 항암화학요법의 발전뿐만 아니라 새로운 수술 기법, 방사선 치료 기법의 발전, 내시경 치료 기법의 발전 또한 대장암 환자의 생존율 향상에 기여하였으며, 이렇듯 대장암의 치료는 다학제적 접근을 통한 통합진료(multidisciplinary team approach)가 매우 중요하다. 특히 대장암 치료를 위한 항암화학요법의 경우, 무조건 새로운 약제만을 사용하는 것

보다 상황에 따라 약제의 강약을 적절히 조절하고 조합하는 것이 중요하다는 점을 기억해야 한다. 최근 항암화학요법의 반응을 예측할 수 있는 몇몇 생체표지자가 발견되었고, 특히 국내에서도 생체표지자 발견을 위한 연구가 활발히 진행중이어서 이에 대한 결과가 기대된다.

참고문헌

1. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250.
2. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116.
3. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
4. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
5. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD-9802). *Ann Oncol* 2009;20:674-680.
6. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-3461.
7. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-3125.
8. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009;27.
9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
10. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625.
11. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with

- preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.
12. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-centre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.
13. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
14. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multi-centre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805.
15. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676.
16. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
17. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-3529.
18. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008;19:1720-1726.
19. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786.
20. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-690.
21. 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.
22. Saltz LB, Clarke S, Diaz-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.
23. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. 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.
24. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842-1847.
25. 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.
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. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
28. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671.
29. Han HS, Chang HJ, Hong YS, Kim SY, Lee KS, Jung KH. Epidermal growth factor receptor expression discrepancies in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab plus irinotecan-based chemotherapy refractory to irinotecan and oxaliplatin. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1144-1151.
30. 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.
31. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515.
32. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-3995.
33. Dieterle CP, Conzelmann M, Linnemann U, Berger MR. Detection of isolated tumor cells by polymerase chain re-

- action-restriction fragment length polymorphism for K-ras mutations in tissue samples of 199 colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:641-650.
34. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237.
35. Sohn BS, Kim TW, Lee JL, et al. The role of KRAS mutations in predicting the efficacy of cetuximab-plus-irinotecan therapy in irinotecan-refractory korean metastatic colorectal cancer patients. *Oncology* 2009;77:224-230.
36. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712.
37. 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.
38. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69:1851-1857.
39. Hong YS, Cho HJ, Kim SY, et al. Carbonic anhydrase 9 is a predictive marker of survival benefit from lower dose of bevacizumab in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2009;9:246.