



# 대장직장암의 항암화학요법

## Chemotherapy for Colorectal Cancer

홍용상 · 김태원\* | 울산의대 서울아산병원 종양내과 | Yong Sang Hong, MD · Tae Won Kim, MD

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

\*Corresponding author: Tae Won Kim

E-mail: twkimmd@amc.seoul.kr

Received June 16, 2010 Accepted June 27, 2010

### Abstract

**S**urvival outcomes have been steadily improving for last 50 years in patients with colorectal cancer. The 5-fluorouracil (5-FU) is still one of the major chemotherapeutic agents. New cytotoxic agents, irinotecan and oxaliplatin, or targeted agents, bevacizumab and cetuximab, have been studied in the treatment of colon cancer. Adjuvant chemotherapy is indicated in patients with colon cancer at high-risk stage II and III, and after complete resection. Oxaliplatin-based regimens, FOLFOX, are considered as the standard adjuvant chemotherapy. If there are contraindications for oxaliplatin, the best alternatives are capecitabine or 5FU/LV. In rectal cancer, adjuvant chemoradiotherapy is indicated in patients who had curative resection with stage II and III cancer. Adjuvant chemotherapy is necessary after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. The introduction of novel agents targeted to specific molecular features of cancer cells promises more options and marked improvements in efficacy for treatment of metastatic colon cancer. Bevacizumab has been shown to extend survival in colorectal cancer when used in combination with irinotecan and 5-fluorouracil-based chemotherapy, and the addition of cetuximab to irinotecan and 5-fluorouracil-based chemotherapy eliminates irinotecan resistance. Interestingly, there has been no clear association between the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and response to the EGFR inhibitors. Instead, KRAS mutation has been accepted as a negative predictive factor for the treatment of cetuximab. In contrast, no valid biomarkers for bevacizumab were found so far. More studies are necessary to identify biomarkers of targeted agents. Recent advancement of chemotherapeutic agents extended survival in colorectal cancer.

**Keywords:** Colorectal cancer; Chemotherapy; Targeted agents

**핵심 용어:** 대장직장암; 항암화학요법; 표적항암제

### 대장암 치료에 사용되는 항암제의 발전

**대**장암의 항암치료로 사용되는 약제 중의 하나인 5-fluorouracil (5-FU)은 1950년대 이후부터 현재까지

도 많이 사용되고 있다. 1980년대 이후 leucovorin (LV)이 도입되어 5-FU의 modulator로써 사용되고 있으며 2000년대 이후에는 새로운 세대의 세포독성 항암제인 irinotecan과 oxaliplatin이 도입되었다. 경구용 5-FU 제제인 capeci-

**Table 1.** Survival outcomes in patients with stage II and III colon cancer (MOSAIC trial)[13]

	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 <sup>†</sup>	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

<sup>†</sup> 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).

tabine<sup>®</sup>] 소개되어 최근 5-FU의 정맥 주사에 따르는 부작용과 불편함을 어느 정도 대체해 주고 있으며, 2000년 대 중반 이후에는 bevacizumab 또는 cetuximab과 같은 표적치료제(targeted agent)의 도입으로 전이성 대장암의 생존율 향상에 크게 기여하였다.

대장암(colorectal cancer)은 해부학적인 위치에 따라 결장암(colon cancer)과 직장암(rectal cancer)으로 구분할 수 있다. 전이성 대장암(metastatic disease)의 경우는 약제와 용법이 동일하게 적용되지만, 수술 후 보조화학요법의 경우에는 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(adjuvant 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.

#### 2. Oxaliplatin/LV5FU2 (FOLFOX)

Oxaliplatin은 3세대 백금계 항암제로, 많은 소화기암에서 사용되는 약제이다. 2000년 대 이후 도입되었으며, 결장암의 전이암의 치료와 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 군간의 차이가 관찰되지 않았다.

#### 3. Capecitabine (Xeloda<sup>®</sup>)

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 적용증이 늘어나고 있다. 수술 후 3기 결장암 환자를 대상으로 보조화학요법으로써의 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 FOLFOX를 사용하지 못하는 경우에 추천될 수 있다.

#### 4. 그 외에 보조 화학요법

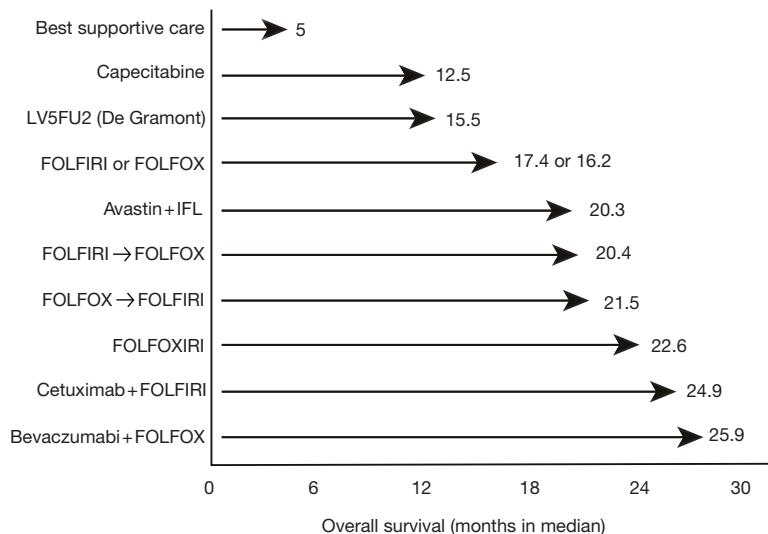
대장암에서 사용되는 또 다른 세포독성 항암제로 irino-

**Table 2.** Pivotal randomized phase III trials of bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancers

Hurwitz et al. [19]			Saltz et al. [20]			
	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 5-FU, OxF: FOLFOX or XELOX, Bev: bevacizumab



**Figure 1.** Recent improvement of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer.

tecane) 있다. Irinotecan/5-FU/LV을 결장암 수술 후 보조화학요법으로 시도하였던 몇 가지 연구 결과도 최근 발표되었으나 현재까지는 FL 요법에 비해 더 나은 성적을 보고하고 있지 못하고 있어서, 보조요법에서 irinotecan은 추천되지 않는다[5~7]. 전이성 대장암에서는 사용되는 혈관생성억제제(anti-angiogenic agent)인 bevacizumab은 최근의 발표(NSABP-C08)에 의하면 역시 결장암의 수술 후 bevacizumab/FOLFOX 병합요법이 FOLFOX 요법에 비해 무진행 생존 기간의 연장을 보이지 못하였다[8].

## 5. 결장암의 보조요법

직장암의 경우 2기 이상(T3 또는 N+)에서는 보조요법으

로 항암방사선요법이 추천된다. 결장암과 달리 직장암은 수술 후 국소재발이 많기 때문에, 국소재발을 줄이기 위해서 항암방사선 요법이 추천된다. 직장암의 보조 항암(방사선)요법에서의 표준 약제는 5-FU/LV이며, 그 용법과 용량은 기본적으로 결장암에서의 Mayo Clinic 요법에 따른다. 최근에는 수술 후 보조 항암방사선요법(postoperative adjuvant chemoradiation) 보다 수술 전 항암방사선요법(preoperative chemoradiation)이 선호되는데, 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 사용될 수 있다. 결장암과는 달리 FOLFOX가 5-FU/LV 보다 보조요법으로써 우월하다는 증거는 아직 없다.

## 6. 요약: 보조화학요법

결장암의 수술 후 보조요법으로 항암제가 6개월간 추천된다. 3기에서는 FOLFOX가 표준 요법이며, 2기 고위험군의 경우는 FOLFOX, FL, capecitabine이 고려될 수 있다. 현재 결장암 수술 후 보조요법으로 irinotecan 또는 bevacizumab은 추천되지 않는다. 직장암의 경우는 보조요법으로는 항암방사선 치료가 수술 후에 추천된다. 수술전 항암방사선 치료를 한 직장암에서는 술 후 항암화학요법이 사용된다.

## 전이성 대장암에서의 고식적 항암화학요법

전이성 대장암 환자의 생존율은 최근 약제의 발전에 따라

크게 향상되었으며(Figure 1), 표준 세포 독성항암제의 경우 15~20개월, 표적치료제를 추가하여 사용한 경우는 20~25개월까지 중앙생존기간이 보고되고 있다. 전이성 대장암에서의 고식적 항암화학요법의 근간은 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 견딜만하면서 반응율 면에서는 우월하기 때문에 1제 요법은 특별한 경우가 아니면 추천되지 않는다.

### 1. 2제 요법

FOLFOX와 FOLFIRI는 현재 전이성 대장암의 고식적 세포독성 항암요법의 기준이라 할 수 있을 만큼 널리 인정받고 있다. 각각의 부작용의 양상은 다르지만, 반응률이나 생존율 측면에서는 거의 비슷하며 두 가지 약제를 사용하는 순서에 따라서도 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[14]. A 군은 1<sup>st</sup> line FOLFIRI 후 질병이 진행하면 2<sup>nd</sup> line FOLFOX로 (FOLFIRI → FOLFOX), B 군은 1<sup>st</sup> line FOLFOX 후 질병이 진행하면 2<sup>nd</sup> line FOLFIRI로 (FOLFOX → FOLFIRI)로 무작위 배정하여 치료를 진행하였고, 각 군에서 2<sup>nd</sup> 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 따라서도 반응율은 대략 40% 가량, 무진행 생존 기간도 약 8개월 정도로 통계적으로 차이를 보이지 않았다. 부작용은 FOLFOX를 사용한 군에서는 신경독성이 많았고, FOLFIRI를 사용한 군에서는 설사 및 호중구 감소 등의 급성 독성이 주로 관찰된다. 따라서 약제의 선택은 치료에 대한 부작용, 표적 치료제

의 병합, 환자의 전신 상태, 간 질환이나 말초 신경병증의 여부, 추후 절제 병소 제거 수술 등의 여러 면을 고려하여 결정하는 것이 중요하다.

### 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 있다. 따라서 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[15, 16]. 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[17, 18]. 최근 XELIRI의 변형된 용법과 용량(modified XELIRI)에 대한 임상 연구들이 진행되고 있어서, 추후 결과를 지켜볼 필요가 있다.

### 3. 표적치료제(Targeted Agents)

현재 국내에서 전이성 대장암에 사용이 허가된 표적치료제는 bevacizumab (Avastin®, anti-VEGF recombinant humanized monoclonal antibody)과 cetuximab (Erbitux®, anti-EGFR recombinant chimeric monoclonal antibody)이 있다. Figure 1에서 볼 수 있듯이, 새로운 세포독성 항암제(irinotecan, oxaliplatin)의 병합으로 전이성 대장암 환자의 전체 생존 기간의 중간값이 약 20개월까지 향상되었다. 표적치료제를 순차적으로 사용하는 경우 25개월까지 생존 기간이 연장되었다. 현재 NCCN guideline은 전이성 대장암의 첫 치료부터 표적치료제를 병합하는 것을 추

**Table 3.** Bevacizumab-associated adverse events (from the BEAT study)[22]

	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%

천하고 있다. 이러한 표적치료제의 병합은 우리나라처럼 표적 치료제의 보험 급여가 되지 않는 국가에서는 비용-효과 면에서 다시 고려해봐야 할 문제이다. 본 특집에서는 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 등[19](irinotecan 기반 요법과 병합-비교)과 2008년 Saltz 등[20](oxaliplatin 기반 요법과 병합-비교)에 의해 발표되었다(Table 2).

Table 3에서 기술하였듯이, 1차 요법으로써 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 경향 만을 보여주었다. Bevacizumab은 이차 요법 항

암화학요법과 병용하여도 효과적임이 증명되었다. 1차 irinotecan에 진행한 전이성 대장암 환자를 대상으로 2차 치료로써 FOLFOX와 bevacizumab/FOLFOX를 비교한 3상 임상 연구 결과가 이를 뒷받침 해준다(ECOG E3200 연구)(21). Bevacizumab/FOLFOX를 사용한 군에서 FOLFOX

단독을 사용한 군에 비해 반응률이 통계적으로 유의하게 높았으며(22.7% vs. 8.6%,  $p<0.0001$ ) 무진행 생존 기간 역시 통계적으로 유의하게 길었다(7.3 개월 vs. 4.7 개월,  $p<0.0001$ ). 그러나 본 연구에서 사용된 2차 요법 bevacizumab의 용량이 통상적으로 1차 요법으로 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[22]. Bevacizumab 관련 부작용은 일반적인 anti-angiogenic agent가 가지는 부작용으로 설명할 수 있으며 Table 3에 정리하였다.

#### (2) Cetuximab (Erbitux®)

Cetuximab은 세포막 표면의 EGFR (epidermal growth factor receptor)을 표적으로 하는 chimeric IgG1 monoclonal antibody이다. Cetuximab은 FOLFOX나 FOLFIRI 등의 표준 세포독성 항암요법에 모두 실패한 경우, 특히 이전에 irinotecan에 노출되어 실패한 경우에도 cetuximab과 irinotecan을 병합할 때 생존율 향상이 보고되었기 때문이다(BOND trial)[23]. BOND trial은 irinotecan을 포함한 표준 세포독성 항암요법에 진행된 환자 중, 종양 조직에서 EGFR 면역조직화학염색 결과가 양성인 환자 329명을 대상으로, cetuximab 단독과 cetuximab/irinotecan 병용 요법을 비교한 3상 임상연구이다. 이전에 irinotecan에 노출되

**Table 4.** Different efficacy outcomes according to the KRAS mutation status (CRYSTAL and OPUS trial)

	CRYSTAL [25]			OPUS [26]		
	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				
KRAS 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				
KRAS 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				

\* p value: clinically meaningful values were recorded only.

\* RR: response rate, PFS: progression-free survival, OS: overall survival

거나 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 보고하였다는데 의의가 있어 중요한 연구로 평가 받고 있다. 이후 oxaliplatin 기반에 실패한 환자들만을 대상으로 2차 요법으로 cetuximab/irinotecan과 irinotecan 단독을 비교한 EPIC 연구[24], 1차 요법으로써 FOLFIRI vs. cetuximab/FOLFIRI를 비교한 CRYSTAL 연구[25], 1차 요법으로써 FOLFOX vs. cetuximab/FOLFOX를 비교한 OPUS 연구[26] 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 밝혀졌다[27, 28]. EGFR 신호 전달 체계(signaling pathway)에 관여하는 유전자 중 하나인 *K-ras*의 돌연변이 유무에 따라서 cetu-

ximab의 효과가 다르다는 점이 알려지면서 위의 연구 결과들이 재해석되고 있다[29, 30].

### (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[31].

*K-ras* 돌연변이 여부가 cetuximab의 효과에 중요한 이론적인 배경은 *K-ras*가 정상(wild-type)인 경우 EGFR을 억제하는 것 자체가 하위 전달 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 차단하여도 세포 증식이 지속되는 것을 막을 수 없게 된다는 것이다[32]. 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 4에 정리하였다. Table 4에서 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”에게만 사용하는 것으로 개정되었다. 비소세포폐암의 EGFR 돌연변이와는 달리, 저자의 연구에 의하면 대장암에서 *K-ras*의 돌연변이의 빈도는 인종간의 차이가 없으며, 한

국인에서도 *K-ras* 돌연변이 유무에 따라서 cetuximab에 대한 치료 효과가 다르다고 알려져 있다[33].

#### (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 별현 상태와 cetuximab의 효과 사이의 연관성을 규명하기 위한 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 최근 BRAF, PTEN, PI3KCA 등에[34~36] 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 있으나[37] 대부분 소규모 연구로 아직 표준으로는 받아들이기는 힘들다.

### 4. 요약-전이성 대장암의 고식적 화학요법

Fluoropyrimidine/oxaliplatin 또는 irinotecan 2제 요법(FOLFOX, XELOX, FOLFIRI)이 가장 많이 사용되는 세포독성 화학요법이다. Oxaliplatin과 irinotecan의 치료 순서에 따르는 전반적인 효과의 차이는 없다. FOLFOX와 XELOX는 동등하나 XELIRI의 경우 FOLFIRI 보다 효능이 떨어지고 부작용이 높을 수 있다는 보고가 있어서 주의를 요한다. 처음부터 fluoropyrimidine 단독(FL 또는 capecitabine)을 사용하는 것은 환자의 전신 상태가 나쁜 경우에 사용될 수 있으나, 그 외의 경우는 추천되지는 않는다.

Bevacizumab의 경우, 1차 또는 2차요법으로써 세포독성 화학요법과 병행하여 사용되는 것이 추천된다. 단, 비용-효과 면에서 다각적인 고려가 필요하며, 3차 요법 이상에서는 아직 명백한 증거가 없다. Cetuximab의 경우 시기와 상관없이 사용할 수 있으나, *K-ras* 돌연변이 여부를 꼭 확인 후 *K-ras* 돌연변이가 없는 경우에만 사용해야 한다.

### 결 론

대장암의 5년 생존율은 59% (1999~2000년)에서 66.7%

(2001~2005년)로 향상되었다. 특히, 전이성 대장암에서는 과거 30년 동안 생존기간이 두배로 늘어났다. 항암화학요법의 발전뿐만 아니라 새로운 수술 기법, 방사선 치료 기법의 발전, 내시경 치료 기법의 발전 또한 대장암 환자의 생존율 향상에 기여하였다. 최근에 새로운 세포독성 항암제의 사용과 표적항암제의 도입되었는데, 이들을 적절하게 사용하는 것이 대장암 환자의 치료에 매우 중요하다. 최근에는 다학제적 접근을 통한 통합진료(multidisciplinary team approach) 또한 치료 성적 향상에 중요한 역할을 한다.

### Acknowledgements

본 종설은 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A062254).

### REFERENCES

1. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS. 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. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. 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. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. 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, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulias V, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704.
5. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, Viret F, Becouarn Y, Bouché O, Gamelin E, Dureux M, Conroy T, Seitz JF, Bedenne L, Kramar A. A phase III randomised trial of LV5FU2+irinotecan versus LV5FU2 alone



in adjuvant high-risk colon cancer (FNC-LCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674-680.

6. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, Fields AL, Mayer RJ. 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, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Topham C, Tabernero J, André T, Sobrero AF, Mini E, Greil R, Di Costanzo F, Collette L, Cisar L, Zhang X, Khayat D, Bokemeyer C, Roth AD, Cunningham D. 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, Sharif S, Atkins JN, Seay TE, Fehrenbacher L, O'Reilly S, Allegra CJ. 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: LBA4-.
9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschemelitsch J, Hager E, Hess CF, Kastens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
10. Gérard JP, Conroy T, Bonnemain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. 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, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
12. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
13. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
14. Tournigand C, AndérT, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
15. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. 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.
16. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, Gollins S, Siu LL, Laguerre S, Cunningham D. 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.
17. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. 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.
18. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Barrueco, 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.
19. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbunavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
20. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén, Cassidy J. 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.
21. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; 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.
22. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulias V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D; First BEAT investigators. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in meta-

static colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847.

23. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.

24. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kröning H, Luppi G, Kisker O, Zubel A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irino-tecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311-2319.

25. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemo-therapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.

26. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P, Koralewski, Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.

27. 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: 1144-51; discussion 1152-1153.

28. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra DS, Fridman D, Kelsen DP, Saltz LB. 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.

29. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E, Tejpar S. M. Peeters, Y. Humblet, E. Van Cutsem, and S. Tejpar, 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.

30. Liévre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Côté JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992-3995.

31. Dieterle CP, Conzelmann M, Linnemann U, Berger MR. Detection of isolated tumor cells by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism for K-ras mutations in tissue samples of 199 colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 641-650.

32. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, Wong TW, Huang X, Takimoto CH, Godwin AK, Tan BR, Krishnamurthi SS, Burris HA 3rd, Poplin EA, Hidalgo M, Baselga J, Clark EA, Mauro DJ. 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.

33. Sohn BS, Kim TW, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kang YK, Park HS, Na YS, Jang SJ, Kim JC, Lee JS. 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.

34. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5705-5712.

35. Loupakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, Masi G, Graziano F, Cremolini C, Rulli E, Canestrari E, Funel N, Schiavon G, Petrini I, Magnani M, Tonini G, Campani D, Floriani I, Cascinu S, Falcone A. 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.

36. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, Di Nicolantonio F, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009; 69: 1851-1857.

37. Hong YS, Cho HJ, Kim SY, Jung KH, Park JW, Choi HS, Oh JH, Kim BC, Sohn DK, Kim DY, Chang HJ. 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.



### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 대장직장암의 항암 화학 요법의 현재 상황 및 표준 치료 지침, 그리고 중요한 임상 연구의 현황을 개괄적이고 통합적으로 기술하였다. 특히 보조적 치료, 고식적 항암 치료, 그리고 기존의 항암제 및 표적 치료제에 대한 현재의 진료 지침과 적응증, 향후 치료 방향에 대한 기존의 연구결과를 정리, 축약하여 기술함으로써 독자들이 대장직장암의 항암치료에 대해 쉽게 이해할 수 있는 점이 본 논문의 장점이라고 생각한다. 또한 대장직장암의 진단 및 치료에 관계된 다양한 과의 의료진들에게 (외과, 내과, 소화기 내과, 종양내과, 방사선과, 병리과 등) 기본적이면서도 명확하게 정리된 치료 지침을 제공함으로써, 향후 지향해야 할 다학제적 진단/치료적 접근에 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]

### 자율학습 2010년 6월호 (전문외상처치술 어떻게 할것인가?) 정답

1. ④	6. ③
2. ①	7. ②
3. ①	8. ①
4. ②	9. ③
5. ③	10. ②