

# 직장암의 항암화학요법

연세대학교 의과대학 내과학교실

안 중 배

## Chemotherapy in Rectal Cancer

Joong Bae Ahn, M.D.

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

Until mid-1990s, fluorouracil was the only chemotherapeutic agent available for the treatment of colorectal cancer. The treatment of advanced colorectal cancer has evolved considerably over the last decade. Considerable improvements in survival as well as quality of life have been achieved with the application of oxaliplatin and irinotecan with fluoropyrimidine as a first and subsequent line therapy for colorectal cancer. Development of oral fluoropyrimidines as an alternative to intravenous administration provides an additional option for combination cytotoxic therapy, which is currently being assessed in phase III trials in advanced settings. The appearance of biologic agents in mid-2000s, namely cetuximab and bevacizumab, and their integration with conventional cytotoxic therapy for the treatment of colorectal cancer has additionally expanded the options for the treatment. Their dramatic success has led to further clinical studies of targeted therapy in colorectal cancer, making it one of the most promising areas of cancer research. Although considerable improvement was achieved by incorporating oxaliplatin in adjuvant chemotherapy for the treatment of colon cancer, there has been no phase III trial incorporating new agents in adjuvant setting for rectal cancer. However, many phase II trials on the efficacy of new agents in the setting of concurrent chemoradiation are in progress. Based on their results, randomized phase III clinical trials evaluating new agents in preoperative or postoperative setting will be carried out. (Korean J Gastroenterol 2006;47:277-284)

**Key Words:** Rectal cancer; Colon cancer; Chemotherapy

### 서 론

대장암은 전 세계 암 관련 사망원인 중 두 번째를 차지하며,<sup>1</sup> 우리나라에서도 최근 식생활의 서구화에 따라 대장암의 발생 빈도가 급격히 증가하여, 2002년 국내 전체 암 발생의 11.2%를 대장암이 차지하고 있다. 또한 국내 암으로 인한 사망 빈도에서도 폐, 위, 간에 이어 네 번째를 차지하고

있다.<sup>2</sup>

대장암은 해부학적으로 크게 결장암과 직장암으로 구분되며, 직장암은 병변이 골반의 측벽에 위치하여 충분한 절제연을 확보하기가 힘들며, 비록 원위·근위 절제연을 충분히 확보할 수 있을지라도 측면의 경계가 미약하여 국소재발 가능성이 높다.<sup>3</sup> 따라서 직장암은 수술 후 보조요법에서 결장암과 달리 방사선치료가 중요한 역할을 한다. 반면 직장

연락처: 안중배, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02) 2228-8134, Fax: (02) 393-3652  
E-mail: vvsww513@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Joong Bae Ahn, M.D.  
Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine  
Yonsei University College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-8134, Fax: +82-2-393-3652  
E-mail: vvsww513@yumc.yonsei.ac.kr

암이 다른 장기로 원격 전이가 되었을 경우에는 경과와 치료가 다른 결장암과 다르지 않다. 약 30%의 환자에서는 진단 당시부터 전이된 상태이며, 추가로 25-30%의 환자에서 후에 원격 전이가 발생한다.<sup>4</sup>

지난 몇 년간 진행 대장암의 전신 치료에 많은 진전이 이루어졌다. 1996년 미국에서 irinotecan이 도입된 이후 oxaliplatin, capecitabine 등의 oral fluoropyrimidine 등의 약제가 도입되었으며 2004년 이후에는 cetuximab, bevacizumab 등의 새로운 개념의 표적 약제들이 도입되었다.

## 본 론

### 1. 진행 직장암의 항암화학요법

#### 1) 5-fluorouracil (5-FU)

항대사제인 5-FU는 40년 이상 사용해 왔으며 대장암에서 아직도 가장 보편적으로 사용하는 약제이다. 5-FU는 급속 정주 방법으로 단독요법으로 사용했을 때 반응률이 약 11%이나, folinic acid (FA)로 생화학적인 조절을 하면 23%로 유의하게 향상하나 생존기간은 연장시키지 못하였다.<sup>5</sup> 최근 3,000명 이상의 환자를 장기 추적한 메타 분석에서 5-FU/FA 병용요법이 5-FU 단독요법에 비하여 생존기간이 10.5개월에서 11.7개월로 연장되었다.<sup>6</sup>

대장암에서 5-FU 투여 방법을 급속 정주와 지속 정주하는 방법으로 비교한 6개의 연구를 메타 분석하였을 때, 지속 정주하는 경우 반응률이 22%로 급속 정주 시의 14%에 비하여 향상되고, 생존기간도 12.1개월로 급속 정주 시의 11.3개월에 비하여 약간 연장되며, 부작용이 급속 정주에 비해 줄어든다.<sup>7</sup> 하지만 지속 정주를 위해서는 중심정맥관 삽관이 필요하며 이에 따른 부작용과 불편함이 발생하고 궁극적으로 투여 방법에 따른 생존기간에 많은 차이가 없어 각 나라의 기호에 의해 5-FU/FA 투여 방법은 다르게 선택되었다. 유럽 국가에서는 지속 정주 방법의 5-FU/FA 투여 방법, 미국에서는 급속 정주 방법이 선호되었다. 투여 방법에 따른 5-FU의 부작용은 상이한데, 급속 정주의 경우에는 호중구 감소증 등의 골수 억제, 지속 정주의 경우 설사와 점막염이 용량 제한 독성이다.

#### 2) Irinotecan

반합성 camptothecin인 irinotecan은 진행 대장암에서 지지요법과 지속 정주 5-FU 요법과 비교하여 생존기간과 삶의 질을 유의하게 향상시킴이 보고되어 초기에는 2차 치료제로 사용되었다.<sup>8,9</sup> 이후 1차 치료제로서 irinotecan의 효능을 검증하기 위한 연구가 미국과 유럽에서 진행되었다. 급속 정주 5-FU/FA와 비교한 미국의 연구에서 IFL 요법(irino-

tecan+급속 정주 5-FU/FA)이 반응률(21% vs. 39%), 무진행 생존기간(4.3개월 vs. 7.0개월)과 생존기간(12.6개월 vs. 14.8개월) 등에서 대조군에 비하여 향상되어 미국에서는 IFL 요법이 표준요법으로 인정되었다.<sup>10</sup> 유럽의 연구에서는 5-FU/FA 지속 정주군과 irinotecan을 추가한 군을 비교한 연구에서 irinotecan 추가군이 반응률(22% vs. 35%), 무진행 생존기간(4.4개월 vs. 6.7개월)과 생존기간(14.1개월 vs. 17.4개월) 등의 효능에서 대조군에 비하여 향상되었다.<sup>11</sup> 그러나 이후 IFL 요법의 잠재적인 독성에 관해 우려하는 보고가 있었는데, IFL과 FOLFOX4 (oxaliplatin+급속 및 지속 정주 5-FU/FA), IROX (irinotecan+oxaliplatin) 요법을 비교한 N9741 연구에서 치료 시작 60일 내 사망률이 FOLFOX4, IROX 요법군에서는 1.8%였으나 IFL 요법군에서는 4.8%로 유의하게 높았다.<sup>12</sup> 이러한 치료 초기의 증가된 사망률은 소화기계 부작용(설사, 구토, 복통과 이에 수반된 탈수, 전해질 불균형)과 혈관계 부작용(심근 경색, 폐혈전증, 뇌졸중)이 주요 원인이었다. 이와 같은 부작용에 대해 미국 식약청에서 최종 검토한 결과 사망률이 다른 치료법에 비해 유의하게 높은 것은 아니며, 전이성 대장암의 치료제로서 IFL 요법은 사용할 수 있다고 결론지었다. 하지만 IFL 요법을 받고 있는 환자에서 치료 중 상기 증상이 의심되면 즉시 약을 중단하고 내과 처치를 시행할 것을 권고하였다. 이러한 사망을 초래하는 심각한 독성은 uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase-1A1 (UGT1A1) 유전 다변성과 관련이 있다.<sup>13</sup>

#### 3) Oxaliplatin

적절한 양을 투여하고 부작용을 줄이기 위한 5-FU 지속 정주와 oxaliplatin의 다양한 병용요법이 de Gramont에 의하여 개발되었다. 5-FU에 저항성을 보이는 환자에서 FOLFOX4 요법은 FOLFIRI (irinotecan+급속 및 지속 정주 5-FU/FA) 및 IROX 요법과 비교하여 그 효능이 떨어지지 않았다.<sup>14</sup> 2차 치료제로서 FOLFOX4 요법은 지속 정주 5-FU 요법 또는 oxaliplatin 단독 요법과 비교하여 반응률, 무진행 생존기간과 증상 평가 측면에서 우월함이 확인되어 대장암의 2차 치료제로 인정되었다.<sup>15,16</sup> 1차 치료제로서 5-FU 단독 요법과 비교한 유럽의 3상 임상시험에서 반응률을 50% 정도로 보고한 이후,<sup>17,18</sup> 이전에 치료 받지 않은 795명의 환자를 대상으로 FOLFOX4 요법과 IFL 요법, IROX 요법을 비교한 N9741 연구가 미국에서 시행되었다.<sup>12</sup> FOLFOX4군은 IFL군과 IROX군에 비하여 반응률(45% vs. 31% vs. 35%), 무진행 생존기간(8.7개월 vs. 6.9개월 vs. 6.5개월), 생존기간(19.5개월 vs. 15.0개월 vs. 17.4개월)이 유의하게 향상되었다. 생존 결과를 분석할 때 FOLFOX4군 환자의 60%가 2차 치료를 시행받은 데 반하여 IFL군 환자는 단지 25%에서만 2차 치료를 받았다는 점, IFL 요법에서는 급속 정주 5-FU 방법이

며 FOLFOX4 요법에서는 지속 정주 5-FU 방법을 사용했다는 점을 고려하여야 하나, FOLFOX4 요법이 진행 대장암에서 1차 치료로서 효과적이라는 점은 명백하다. 또한 이 연구를 통하여 대장암에서 2차 치료의 역할에 대한 중요성이 강조되었다.

#### 4) 경구용 fluoropyrimidine

경구용 fluoropyrimidine은 약동학적으로 지속 정주 5-FU 요법과 동일하기 때문에 장점을 가지지만, 과거에 개발된 약제는 불안정한 약물의 생물학 이용률과 소화기계 부작용이 한계점이었다. 하지만 최근에 개발된 경구용 fluoropyrimidine 약제는 이러한 단점을 극복하여 임상에서 사용할 수 있게 되었다. 경구용 항암제는 투약이 용이하여 환자들에게서 많이 선호되고 있다. 하지만 순응도가 떨어질 수 있어 환자에 대한 교육이 필요하다. 현재 대장암에서는 uracil-florafur (UFT), capecitabine, TS-1의 경구용 약제를 효과적으로 사용하고 있다.

일본에서 개발된 UFT는 5-FU 전구체인 tegafur와 uracil (5-FU를 불활성화시키는 dihydropyrimidine dehydrogenase 억제제)의 복합체이다. 전이 대장암에서 시행한 3상 임상시험을 통하여 UFT/경구 FA 투여군이 5-FU/FA 투여군에 비하여 반응률과 생존기간이 동일하였다.<sup>19,20</sup>

Capecitabine은 5-FU 전구체로서 3번의 효소 작용을 거쳐 5-FU로 변환된다. 특히 마지막 효소인 thymidine phosphorylase는 정상 조직에 비하여 종양 조직에 많이 분포되어 종양 특이성을 나타내게 된다. 진행 대장암에서 capecitabine 투여군과 5-FU/FA 투여군을 비교한 2개의 대규모 3상 임상 연구에서 capecitabine 투여군이 생존기간은 차이가 없지만 반응률이 높았다.<sup>21,22</sup> 부작용은 5-FU/FA군에 비해 capecitabine군이 적었으나 수족증후군이 capecitabine군에서 더 많이 관찰되었다. 경구용 capecitabine은 기존의 5-FU/FA 주사 요법을 대체할 수 있는 안전하고 효과적인 치료법이다.

TS-1은 5-FU 전구체인 tegafur에 CDHP를 배합하여 효능을 향상시키고, Oxo를 배합하여 소화기관 장해를 감소시킨 복용 항암제이다. TS-1은 여러 암을 표적으로 한 2상 임상 시험을 통해 위암, 대장암, 구강암에서 효능과 효과가 보고되어 현재 일본에서는 위암, 대장암에서 인정을 받고 있는 약제이다.<sup>23</sup> 유럽에서 대장암을 대상으로 한 2상 임상 시험에서는 TS-1 80 mg/BSA/day 용량으로 시작하였으나 예상보다 많은 설사 등의 부작용으로 후반기에는 용량을 70 mg/BSA/day로 감량하였다. 24%의 반응률을 보였으며, 3도 이상의 부작용으로는 설사가 가장 흔해서, 80 mg/BSA/day에서는 38%, 70 mg/BSA/day에서는 35%에서 관찰되었다.<sup>24</sup>

#### 5) 전이 대장암의 복합 항암화학요법 및 치료 순서

대장암의 1차 치료제 선택의 폭이 점차 넓어지고, 효과적인 구제 치료가 개발됨에 따라, 전이 대장암으로 진단되더라도 생존기간은 18-21개월로 연장되었다(Table 1). 이러한 생존기간 연장은 효과적인 1차 복합화학요법의 선택에 기인한 것이다. 하지만 1차 치료 또는 2차 치료 선택에 관해서 여러 가지 의문점이 생길 수 있다. 가장 적절한 1차 치료약제 조합은 무엇인가? 2차 치료의 의미는 무엇인가? 대장암에 효과적인 약제들의 가장 적절한 투여 순서는 무엇인가? 순차적인 치료가 중요한가? 앞서 미국에서 시행한 N9741 연구 이외에 유럽에서 시행한 대규모 연구에서 지속 정주 5-FU/FA에 oxaliplatin (FOLFOX6) 또는 irinotecan (FOLFIRI) 투여를 비교하였으며 이차 치료는 서로 상대 약제로 교차치료를 하였다.<sup>25</sup> 226명의 환자를 대상으로 하였으며 두 군 간에 생존기간(20.4개월 vs. 21.5개월), 반응률(54% vs. 56%)과 일차 치료의 무진행 생존기간(8.0개월 vs. 8.5개월)에 차이가 없었다. 부작용 면에서 두 요법 모두 안전한 치료로, FOLFOX6군과 FOLFIRI군에서 각각 3도 이상의 호중구 감소증이 44%와 24%, 설사가 11%와 14%였고, 신경독성은 34%와 0%로 나타났다. 특히 이 연구에서 주목할 만한 점은 생존기간이 두 군에서 모두 20개월 이상으로 현재까지 보고된 3상 임상 시험 중 가장 좋은 결과를 보였다는 점이다. 또한 FOLFOX6 1차 치료군 중 82%, FOLFIRI 1차 치료군 중 74%의 환자가 각각 2차 치료제를 투여받아 효과적인 구제 치료의 중요성이 강조되었다. 7개의 3상 임상시험을 분석한 연구에서 대장암에 효과적인 fluoropyrimidine, oxaliplatin과 irinotecan 3제 약제를 순서에 관계없이 질병 경과 중 모두 사용할 수 있었던 환자가 많을수록 생존율이 증가하며, 일차 치료 시 복합 요법이 더 효과적이었다.<sup>26</sup> 일부 환자는 2차 치료의 대상이 되지 못하기 때문에 1차 치료제 선택 시 3가지 약제를 모두 병용하는 조합이 기존 순차 치료에 견줄 만한 생존 결과를 가져올 수 있을 지에 대한 임상시험이 현재 진행중에 있다. 65-75% 반응률을 보이거나 독성은 증가된 예비 결과가 보고되었다.<sup>27</sup> 하지만 최근 1차 치료에 생물학 약제가 포함됨으로써 세포 독성 3제 약제 조합에 대한 관심은 많이 퇴색하였다.

Oxaliplatin 장기 사용에 따라 누적되는 말초신경독성은 지속적인 oxaliplatin 사용을 제한하게 된다. 누적되는 신경독성을 줄이고자 oxaliplatin을 간헐적으로 투여하는 방법이 제시되었다. FOLFOX7 (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup>)을 6차례 시행한 뒤 12차례의 LV5FU2 (급속 및 지속 정주 FU/FA)로 치료하다가 다시 FOLFOX7을 도입하는 방법을 FOLFOX4와 비교하는 연구가 시행되었다.<sup>28</sup> FOLFOX7 중단 후 재치료한 경우가 FOLFOX4에 비해 반응률(59.5% vs. 58.8%), 무진행 생존기간(9.0개월 vs. 9.2개월), 생존기간(21.4개월 vs. 20.7개

**Table 1.** Improvements of Survival with the Integration of Irinotecan and Oxaliplatin for the Treatment of Colorectal Cancer

Chemotherapy regimen	Trial/Year	No. of patients	Response rate (%)	Progression free survival (months)	Overall survival (months)
5-FU/FA	Saltz <sup>10</sup> /2000	683	21	4.3	12.6
			p<0.001	p=0.004	p=0.04
IFL			39	7.0	14.8
5-FU/FA	Douillard <sup>11</sup> /2000	387	22	4.4	14.1
			p<0.005	p<0.001	p=0.031
FOLFIRI			35	6.7	17.4
5-FU/FA	de Gramont <sup>17</sup> /2000	420	22	6.2	14.7
			p=0.0001	p=0.0003	p=0.12
FOLFOX			51	9.0	16.2
IFL	N7941 <sup>12</sup> /2004	795	31	6.9, p=0.0014	15.0, p=0.0001
IROX			35	6.5, p=0.001	17.4, p=0.09
FOLFOX			45	8.7	19.5
FOLFIRI then FOLFOX	Tournigand <sup>25</sup> /2004	226	56 then 15	8.5	21.5
				p=0.26	p=0.99
FOLFOX then FOLFIRI			54 then 4	8.0	20.6

5-FU, fluorouracil; FA, folinic acid; IFL, irinotecan/bolus 5-FU/leucovorin therapy; FOLFOX, oxaliplatin/infusional 5-FU/leucovorin therapy; FOLFIRI, irinotecan/infusional 5-FU/leucovorin therapy; IROX, irinotecan and oxaliplatin therapy.

월)에서 차이가 없었고, 질병 안정 기간도(11.3개월 vs. 9.9개월) 차이가 없었다. 그러나 3도 이상의 심한 신경독성은 18.7%에서 13.3%로 감소되고, 3도 이상의 호중구 감소증이 33.2%에서 21.9%로 감소되었다. 이러한 결과로 미루어 oxaliplatin의 간헐적인 투여법이 지속적인 투여법을 대체할 수 있다고 인정할 수 있다.

## 2. 생물학 표적치료

대장암에서 세포독성 항암제로 인한 수명 연장 효과는 어느 정도 한계점에 도달하여, 치료 성적을 향상시키기 위한 새로운 전략이 필요하게 되었다. 최근 분자 및 세포 생물학의 발전으로 합리적인 약물 개발이 가능해졌고 암 치료에 도입할 수 있게 되었다. 성장인자와 그 수용체는 세포의 성장, 분화, 이동과 혈관신생, 세포고사를 조절하는 역할을 담당하므로 정상적인 세포 동력에 매우 중요하다. 특히 대장암 치료에서 가장 급속한 진전이 있는 분야는 epidermal growth factor receptor (EGFR)과 vascular endothelial growth factor (VEGF)를 표적으로 하는 치료이다. 이들 분자 구조를 표적으로 하는 치료방법은 대장암 치료에 새로운 방향을 제시하고 있다.

### 1) EGFR과 cetuximab

EGFR은 tyrosine kinase 활성을 가지는 170-kD의 세포막 당단백질로 대장암을 비롯한 다양한 악성 종양에서 발현된다. 대장암에서 EGFR의 발현은 빠른 진행, 전이, 항암제에 대한 내성 등 불량한 예후와 관련이 있다.<sup>29</sup> Cetuximab은 EGFR과 결합하는 chimeric IgG<sub>1</sub> 단클론 항체로 epidermal growth factor와 transforming growth factor- $\alpha$ 와 경쟁적인 길항작용을 통하여 체내 및 체외에서 대장암 세포의 성장을 억제할 수 있다.<sup>30</sup> 또한 cetuximab은 irinotecan과 병용하여 상승작용과 내성을 극복할 수 있음이 보고되었다.<sup>31</sup> 이러한 결과를 토대로 이전에 irinotecan 치료를 받았던 EGFR 양성( $\geq 1+$ IHC) 대장암 환자에서 cetuximab과 irinotecan 병용요법의 효능을 평가하기 위한 임상시험이 시행되었다. 총 329명의 환자를 대상으로 cetuximab 단독요법과 irinotecan과의 병용요법을 비교한 2상 임상시험(Bond trial)에서 반응률(23% vs. 11%)과 무진행 생존기간(4.1개월 vs. 1.5개월)이 병용요법군에서 유의하게 높게 나타났다.<sup>32</sup> 그러나 양 군 간에 생존기간의 유의한 차이는 관찰되지 않았는데 이는 표본수가 작았던 것과 교차 허용을 했기 때문이다. 또한 반응률은 EGFR의 발현 빈도나 정도와는 연관성이 없었고, 피부 독성 빈도

**Table 2.** Ongoing Phase III Studies of Cetuximab and Bevacizumab in Advanced Colorectal Cancer

Study	Regimen
First line	
Crystal trial	FOLFIRI+Cetuximab vs. FOLFIRI
CALGB 80203	FOLFOX±Cetuximab vs. FOLFIRI±Cetuximab
N016966C	FOLFOX±Bevacizumab vs. XELOX±Bevacizumab
TREE-2	FOLFOX+Bevacizumab vs. XELOX+Bevacizumab vs. bFOL+Bevacizumab
Second line	
EPIC trial	Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan
EXPLORE trial	FOLFOX+Cetuximab vs. FOLFOX

FOLFIRI, irinotecan/infusional 5-FU/leucovorin therapy; FOLFOX, oxaliplatin/infusional 5-FU/leucovorin therapy; XELOX, capecitabine/oxaliplatin therapy; bFOL, oxaliplatin/bolus 5-FU/leucovorin therapy.

와 정도는 높은 상관관계를 보였다. 2004년 2월 cetuximab은 미국 FDA에서 그 효능과 효과를 인정하여 현재 미국 및 유럽 등의 국가에서는 사용이 가능한 약제이나, 아직 국내에는 도입이 되지 않은 상태이다. 진행 대장암에서 1차 치료로서 cetuximab의 사용은 아직 근거가 부족한 상태이나, 보고된 2상 결과를 종합하여 보면 반응률이 43-81%로 긍정적이며,<sup>33,34</sup> 1차 치료에서 cetuximab의 추가 효능을 검증하고자 현재 여러 가지 3상 임상시험이 진행 중이다(Table 2).

## 2) VEGF와 bevacizumab

혈관신생은 종양의 성장, 침투와 전이에 필수 과정으로, 항암치료의 좋은 표적이 된다. VEGF는 45-kD의 당단백질로서 병적인 혈관 생성에서 가장 중심 역할을 한다. 내피세포 투과성은 종양의 성장, 진행, 전이에 중요한 역할을 한다. VEGF는 내피세포 간 천공을 확장하여 투과성을 증가함으로써 혈장 단백질이 세포 외 조직으로 스며들어 섬유소양의 미세환경을 조성한다. 이러한 미세환경은 미세혈관과 종양 성장에 중요한 역할을 한다.<sup>35</sup> VEGF는 대장암의 약 50%에서 발현하며, 혈관 내피세포에 위치한 수용체와 결합하여 신호를 전달한다. VEGF의 과발현은 대장암의 재발 및 불량한 예후와 관련이 있다.<sup>36</sup>

Bevacizumab은 인간과 쥐의 IgG 항체가 93% 대 7%의 비율로 결합한 149-kD 재조합 단클론 항체로서 선택적으로 VEGF와 결합하여 억제시킴으로써 VEGFR1과 VEGFR2 수용체를 통한 활성화를 차단한다.<sup>37</sup> 이전에 항암치료를 받지 않은 전이 대장암 환자를 대상으로 5-FU/LV와의 병용요법으로 시행된 비교 2상 임상시험에서 5-FU/LV군에 비해 5

mg/kg 또는 10 mg/kg의 bevacizumab을 병용한 군에서 반응률, 무진행 생존기간과 생존기간이 유의하게 높았다.<sup>38</sup> 한편 저용량(5 mg/kg)의 bevacizumab 사용군이 고용량(10 mg/kg) 사용군에 비해 효능, 효과와 부작용 면에서 열등하지 않아 저용량의 bevacizumab으로 3상 임상시험이 진행되었다. 1차 약제조합으로 bevacizumab의 효능을 판단하기 위한 병용 bolus IFL 항암화학요법과 IFL+bevacizumab 병용요법을 비교한 대규모 3상 연구에서 bevacizumab을 병용한 군이 더 높은 반응률(44.8% vs. 34.8%), 무진행 생존기간(10.6개월 vs. 6.2개월), 생존기간(15.6개월 vs. 20.3개월)을 보여 기존의 항암제에 bevacizumab을 추가하는 경우 대장암 환자의 생존기간을 연장시킬 수 있음을 처음으로 확인하였다.<sup>39</sup> 특히 bevacizumab/IFL 요법 이후에 oxaliplatin을 2차 치료제로 사용한 환자들의 생존기간은 25.1개월로, 이는 현재까지 3상 임상시험에서 보고한 생존기간 중 가장 연장된 기간으로 생물학 표적약제의 도입이 기존 세포독성 약제만의 병용보다 보다 효과적일 수 있음을 강력히 제시하였다. 이전에 irinotecan과 5-FU에 모두 실패한 환자군을 대상으로 2차 약제조합으로 bevacizumab의 효용성을 평가하기 위해 시행된 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)의 3상 연구에서도 bevacizumab/FOLFOX군이 FOLFOX군에 비해 생존기간(10.8개월 vs. 12.9개월)이 유의하게 연장되었다.<sup>40</sup> 이상의 대규모 3상 연구들에서 bevacizumab의 효과는 이미 확인되었으나 일부 부작용은 주의를 요한다. 출혈과 고혈압의 빈도가 bevacizumab 사용군에서 높았으며, 장 천공은 1% 이하의 빈도로 관찰되었으나 bevacizumab 병용군에서만 관찰되었다.<sup>40</sup> 생물학 표적약제들의 병용요법에 대한 연구로서 bevacizumab을 이전에 사용하지 않고 irinotecan에 저항성을 보이는 환자를 대상으로 각 군에 bevacizumab을 추가한 2상 임상시험에서 cetuximab/bevacizumab/irinotecan 병용요법군에서 반응률 37%, 무진행생존기간 7.9개월로 이전 연구 성적보다 상당히 향상된 결과가 보고되어 표적약제들의 병용요법에 대한 심도있는 연구가 필요하다.<sup>41</sup>

## 3. 직장암의 수술 후 보조 항암화학요법

최근 결장암에서 oxaliplatin 등의 신약을 이용한 수술 후 보조 항암화학요법은 재발률을 감소시킨다. 기존의 5-FU/FA요법에 비해 재발률을 20% 이상 감소시켜 무병생존율을 향상시킨다는 결과가 보고되어 미국과 유럽에서는 이들 약제를 결장암 3기에서 사용하고 있다.<sup>42,43</sup> 하지만 직장암의 경우 5-FU 이외의 약제를 사용한 보조 항암화학요법에 관한 결과는 아직까지 보고되지 않은 상태이다. 수술 전 또는 후 항암화학방사선 병용요법에서 현재 oxaliplatin, irinotecan, oral fluoropyrimidine을 이용하는 1상, 2상 임상시험을 활발히 진행하고 있으며, 이들 결과를 토대로 이들 약제를 이용

한 대규모 3상 임상시험을 진행할 것이다.

## 결 론

진행 대장암에서 irinotecan과 oxaliplatin의 사용은 생존기간의 연장 및 삶의 질 향상 측면에서 효능이 입증되었다. 생존기간이 연장됨에 따라 적절한 투여 방법, 병용 치료, 순차적인 치료에 대한 문제가 대두되었다. 투여 약제 조합과 방법, 환자 선호도, 기저 질환 여부, 투약 내약성과 약제 접근성 등을 고려하여 결정해야 한다. 생물학 약제의 도입으로 생존기간은 더욱 연장되어 일부 환자군에서는 효과적인 4가지 약제를 순서에 관계없이 투여할 경우 생존기간이 2년 이상으로 연장되었다. 생물학 약제의 병용요법에 대한 효과는 임상시험이 진행 중으로 추후 그 결과가 주목된다.

직장암에서 수술 후 항암화학요법 시 5-FU 이외의 약제를 추가한 임상시험이 부족하다. 현재 동시 항암화학방사선 치료 시에 oxaliplatin, irinotecan, oral fluoropyrimidine의 효능을 평가하고자 하는 2상 임상시험이 진행 중으로, 그 결과를 토대로 3상 임상시험이 진행될 것이다.

## 참고문헌

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Pakrin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
2. 한국중앙암등록사업 2002 보고서.
3. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354-1362.
4. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver: the prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma diagnosed by laparotomy. *Cancer* 1969;23:198-202.
5. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
6. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:3766-3775.
7. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-308.
8. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418.
9. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-1412.
10. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.
11. 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 multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.
12. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
13. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, Guerin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5151-5159.
14. Rougier P, Lepille D, Bennouna J, et al. Antitumour activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure: a randomised, multicentre phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:1558-1567.
15. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-2069.
16. Rothenberg ML, Oza AM, Burger B, et al. Final results of a phase III trial of 5-FU/leucovorin v oxaliplatin v the combination in patients with metastatic colorectal cancer following irinotecan, 5-FU, and leucovorin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;21(abstr):1011A.
17. 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.
18. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-147.
19. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus

- parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3617-3627.
20. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605-3616.
  21. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. 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.
  22. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-2292.
  23. Shirasaka T, Tsukuda M, Inuyama Y, Taguchi T. New oral anticancer drug, TS-1 (S-1)--from bench to clinic. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:855-864.
  24. Van den Brande J, Schoffski P, Schellens JH, et al. EORTC Early Clinical Studies Group early phase II trial of S-1 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;88:648-653.
  25. 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.
  26. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-1214.
  27. Quenet F, Nordlinger B, Rivoire M, et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer (LMCRC) after chemotherapy (CT) with CPT-11/L-OHP/LV5FU (Folfinrox): a prospective phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(abstr):3613A.
  28. de Gramont A, Cervantes A, Andre T, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(abstr):3525A.
  29. Khorana AA, Ryan CK, Eberly S, et al. EGFR expression and survival in stage II, III and IV colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;21(abstr):1272A.
  30. Mendelsohn J, Baseilga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2787-2799.
  31. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, Ellis LM, Waksal HW, Hicklin DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002;8:994-1003.
  32. 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.
  33. Rougier P, Raoul JL, Van Laethem E, et al. Cetuximab-FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(abstr):3513A.
  34. Tabernero JM, Van Cutsem E, Sastre J, et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(abstr):3512A.
  35. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci* 1995;108:2369-2379.
  36. Lee JC, Chow NH, Wang ST, Huang SM. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:748-753.
  37. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-4599.
  38. Kabbinavar F, Hurwitz HI, 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.
  39. 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.
  40. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23(abstr):2A.
  41. 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23(abstr):3508A.

42. 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.
43. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-07. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23(abstr):3500A.
-