

진행성 신세포암 환자에서 mTOR
억제제의 효능과 부작용

연세대학교 대학원

의 학 과

윤 상 현

진행성 신세포암 환자에서 mTOR
억제제의 효능과 부작용

지도교수 라선영

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2010 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

윤 상 현

윤상현의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2010 년 6 월 일

감사의 글

먼저 부족하지만 늘 격려해주시고, 이끌어 주셨던 지도교수 라선영 선생님께 감사 드립니다. 본 연구를 시작하고, 진행하는데 있어서 선생님의 지도가 절대적이었다고 생각합니다.

그리고 심사위원이신 정희철 선생님과 송재진 선생님께도 감사 드립니다. 선생님들의 예리하고 명확한 지도와 의견이 아니었으면 논문이 완성되기 어려웠을 것입니다.

끝으로 언제나 무한한 지지와 사랑을 보내주며, 저를 믿어주는 아내와 양가 부모님들, 동생에게 사랑과 감사를 보냅니다.

저자 씀

<차례>

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	6
1. 연구 대상 선정	6
2. 약제 투여 용량 및 치료 주기의 조절	7
가. Everolimus	7
나. Temsirolimus	7
3. 치료 효과 및 부작용의 판정	7
4. 통계분석	8
III. 결과	9
1. 임상적 특성	9
2. 치료 순응도	11
3. 치료 효과	12
가. Everolimus군의 치료 효과	12
나. Temsirolimus군의 치료 효과	15
다. 전체 환자의 치료 효과	16
4. 치료 반응 및 생존율의 예측인자	18
5. 치료 부작용	18
IV. 고찰	22

V. 결론	26
참고문헌	27
Abstract.....	31

<그림 차례>

그림 1. Everolimus군의 치료 효과	13
그림 2. Everolimus군의 RECIST에 의한 표적 병변의 최대 크기 변화.....	14
그림 3. Temsirolimus군의 치료 효과.....	15
그림 4. Temsirolimus군의 RECIST에 의한 표적 병변의 최대 크기 변화.....	16
그림 5. 전체 환자 군의 치료 효과.....	17
그림 6. 전체 환자 군의 RECIST에 의한 표적 병변의 최대 크기 변화.....	17

<표 차례>

표 1. 환자의 특성.....	10
표 2. 객관적 종양 반응.....	14
표 3. 비혈액학적 독성.....	19
표 4. 혈액학적 독성	20

<국문요약>

진행성 신세포암 환자에서 mTOR 억제제의 효능과 부작용

배경: 최근 종양의 발생 기전에 대한 많은 연구 결과들이 발표되었고, 이에 근거하여 신세포암의 치료는 수 년간 많은 발전을 보였다. 이러한 약제들 중 VEGF pathway에 관여하는 약제들이 있으며, 이들은 대규모 3상 연구들에서 기존 치료를 대체하여 현재 진행성 신세포암의 1차 치료제로 사용되고 있다. VEGF pathway 외에도 mammalian target of rapamycin (mTOR)을 표적으로 하는 temsirolimus, everolimus 등에 대한 연구가 진행 중이다. 본 연구에서는 전이성 또는 재발성 신세포암 환자를 대상으로 temsirolimus 및 everolimus를 사용하여 각각의 효능과 독성을 분석하고, 기존의 연구들과 비교하여 그 유사점과 차이점을 탐색하였다.

방법: 2007년 1월부터 2009년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원하여 진행된 병기 또는 재발한 신세포암으로 진단받고, everolimus 또는 temsirolimus를 사용한 환자 33명을 후향적으로 분석하였다.

결과: 총 33명의 환자들에게 mTOR inhibitor를 사용하였다. Everolimus 17명, temsirolimus 16명이었다. Everolimus군의 경우 중앙 무진행 생존 기간이 8.1개월 (95% CI : 5.3~10.9), 1년 생존율은 63.7%이었다. 완전반응(CR)이나 부분반응(PR)은

없었으나 절반 이상(58.8%)의 환자가 6개월 이상 불변상태(SD)를 보였다. Temsirolimus군의 경우 중앙 무진행 생존 기간 6.1개월 (95% CI : 0~12.2), 중앙 전체 생존 기간 16.5개월 (95% CI : 6.2~26.8)이었다. 완전반응은 없었으나 부분반응 2명(12.5%), 불변 10명(62.5%)으로 4분의 3의 환자가 불변상태 이상의 반응을 보였다. 치료 반응 및 생존율의 예측인자 분석을 위해 단변량 분석을 실시한 결과 corrected calcium level 및 lymphocyte count가 의미 있는 결과를 보였으며, 다변량 분석 결과 platelet count, lymphocyte count가 의미 있는 결과를 보였다. 비혈액학적 독성으로는 피로, 구내염, 간질성 폐질환이 많이 나타났으며, 혈액학적 독성으로는 빈혈, 고중성지방혈증, 림프구감소증, 고콜레스테롤혈증, 혈소판감소증 등이 많이 나타났다.

결론: 본 연구 결과 mTOR억제제의 효능 면에서 기존의 연구결과들과 비교하여 수용할 만한 결과를 보여주었다. 또한 mTOR억제제의 독성 면에서도 크게 어렵지 않게 치료할 수 있음을 알 수 있었다. mTOR억제제의 효과 및 독성에 대한 보다 체계적인 연구를 위해 앞으로 더 많은 수의 환자를 대상으로 임상 연구가 필요할 것으로 보이며, 약물 기전상의 특성들을 분석하여 부작용을 예측하고, 치료반응을 예측할 수 있는 인자들을 발견하는 것이 중요할 것이다.

핵심되는 말: 신세포암, Temsirolimus, Everolimus

진행성 신세포암 환자에서 mTOR 억제제의 효능과 부작용

<지도교수 라선영>

연세대학교 대학원 의학과

윤 상 현

I. 서론

신세포암은 신장에 국한되어 있을 경우 대부분 수술적인 방법으로 효과적으로 치료된다. 하지만 신세포암의 약 33%에서는 이미 전이가 된 상태로 발견 된다.¹ 역사적으로 신세포암의 주요한 치료는 재조합 인터페론 알파 (recombinant interferon- α) 그리고 인터류킨-2 (interleukin-2) 단독 혹은 복합요법이였다. 하지만 사이토카인 치료는 상당한 독성을 나타내었으며, 암이 광범위하게 존재할 경우나 나쁜 예후인자들을 가지고 있는 경우에는 이득을 얻기 힘들었다.² 또한 신세포암은 기존의 항암제에 대한 반응율이 낮아 항암제 치료에 대한 효과가 미미한 실정이었다.³

최근 종양의 발생 기전에 대한 많은 연구 결과들이 발표되었고, 이에 근거하여 신세포암의 치료는 수 년간 많은 발전을 이루었다.³ 이러한 약제들 중 신생혈관의 생성을 억제하는 약물로서 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제 억제제 (vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, VEGFR-TKI)인 sunitinib,

sorafenib 그리고 혈관내피 성장인자 단일 클론 항체 (anti-VEGF monoclonal antibody)인 bevacizumab 이 사용되고 있다. 이들은 대규모 3상 연구들에서 기존 치료 혹은 위약과 비교하여 유의한 무진행 생존기간의 연장을 나타내었고, 현재 단독 요법 혹은 사이토카인 병합요법으로 진행성 신세포암의 1차 치료제로 사용되고 있다.^{4,6}

또한 VEGF pathway 외에 mammalian target of rapamycin (mTOR)을 표적으로 하는 temsirolimus, everolimus 등에 대한 연구가 진행 중이다. mTOR 는 세포 내에 존재하는 키나제로서 영양분, 에너지, 외부의 성장인자에 대한 세포의 반응을 조절하는 역할을 한다.^{7, 8} mTOR 를 억제할 경우 세포 성장 단계의 G1-S phase 를 지연시키며, 세포성장, 혈관생성을 억제하게 된다.⁹

대표적인 mTOR 억제제 중의 하나로 temsirolimus 가 있다. Temsirolimus 의 1상 임상시험에서 광범위한 용량의 시험이 행하여 졌으며, 1상 임상시험의 결과를 토대로 체표면적을 이용한 용량과 flat dose 가 비슷하였으며, 2상 임상시험에서 25mg 주 1회 투여 용법이 표준 용법으로 채택되었다.¹⁰⁻¹² 전체 생존 기간에 대한 후향적 연구결과 temsirolimus 는 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic group 중 intermediate, poor risk group 에서 중앙 전체 생존기간을 약 1.6-1.7배 가량 증가시켰다.¹³ 진행된 신세포암을 대상으로 interferon, temsirolimus, 그리고 두 약제의 결합을 비교한 3상 임상시험 결과, temsirolimus 단독 25mg 주 1회 투여 용법은 중앙 전체 생존 기간 10.9개월 (95% CI : 8.6-12.7)로서 interferon 단독 투여 군의 중앙 전체 생존 기간 7.3개월 (95% CI : 6.1-8.8)에 비하여 의미 있는 생존 기간의 향상을 보였다. 중앙 무진행 생존 기간 면에서도 interferon 단독 투여 군 3.1개월 (95% CI : 2.2-3.8)에 비하여 temsirolimus 단독 투여 군 5.5개월 (95% CI : 3.9-7.0; $p < .001$)로 의미 있는 증가를 보였다.¹⁴ 탐색적 분석 연구 결과 temsirolimus 의 효과는 신세포암의 조직학적 차이 (clear cell vs. others)와도 무관한 것으로 나타났다.¹⁵ 2상, 3상 임상시험 결과 temsirolimus 의 흔한 부작용에는 무기력증, 구내염, 고혈당증, 고지질혈증, 감염, 빈혈, 말초부종, 오심, 식욕부진, 호흡곤란, 발진 등이 있었다.^{12, 14} 이중 고혈당증 및 고지질혈증의 경우 mTOR 가

당과 지질의 대사과정에 연관되어 나타나는 것으로 알려져 있다.^{16, 17}

Everolimus 는 temsirolimus 와 같이 mTOR 억제제 중에 하나로서 temsirolimus 와는 달리 면역억제기능이 있어 장기 이식 후 면역억제제로 사용되어 왔다. Everolimus 는 최근 연구결과 clear cell type 의 전이성 신세포암에서 2차 약제로서의 효과가 증명 되었다.⁹ 1상 임상시험들을 토대로 everolimus 는 경구로 하루 10mg, 매일 투여 용법이 표준 용법으로 채택되었다.¹⁸⁻²⁰ 이전에 VEGFR-tyrosine kinase inhibitor (sunitinib or sorafenib) 치료에 실패한 전이성 신세포암 환자를 대상으로 everolimus 와 위약을 비교한 3상 임상시험 결과 everolimus 군의 무진행 생존 기간 4개월 (95% CI : 3.7-5.5)로서 위약 1.9개월 (95% CI : 1.8-1.9)에 비하여 유의한 차이를 보였다. (hazard ratio, 0.3; 95% CI : 0.22-0.40; $p < .0001$)²¹ 이 결과는 MSKCC prognostic risk group, 연령, 성별, 이전 VEGFR-tyrosine kinase inhibitor 의 종류에 무관하였다. 치료 관련 3, 4도의 독성으로는 림프구 감소증 (15%), 고혈당증 (12%), 저인산증 (4%), 고콜레스테롤혈증, 구내염, 감염, 폐렴 (pneumonitis) (3%)로 나타났다.

두 가지 약제는 모두 rapamycin 의 유도체로서 구조적으로 C43 위치가 각각 ester, ether group 으로 치환되어 있어 용해도 및 생물학적 이용률 면에서 차이가 있다.²² 또한 temsirolimus 의 경우 정맥 내 주사로, everolimus 의 경우 경구로 투여하기 때문에 투여 일정에 따른 독성 및 편의성, 환자의 순응도 면에서 차이가 있을 수 있다. 또한 지금까지 진행된 대부분의 연구들은 서양인들을 대상으로 하였으며, 동양인에 대한 효능과 부작용에 대한 연구는 아직 진행 중이다. 본 연구에서는 전이성 또는 재발성 신세포암 환자를 대상으로 temsirolimus 및 everolimus 를 사용하여 각각의 효능과 독성을 분석하고, 기존의 연구들과 비교하여 그 유사점과 차이점을 탐색하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상 선정

2007년 1월부터 2009년 8월까지 진행된 병기 또는 재발한 신세포암으로 진단받고, 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원하여 everolimus 또는 temsirolimus를 사용한 환자 33명을 후향적으로 분석하였다. 환자들은 다음의 조건을 만족하였다: (1) 나이 20세 이상; (2) 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 신세포암; (3) 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제 억제제 또는 고식적 약물 요법에 실패한 경우; (4) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria에 의한 측정 가능한 또는 불가능한 병변; (5) Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$ 또는 ECOG performance status 0-1; (6) 예상 생존 기간이 3개월 이상; (7) 정상적인 골수, 신장, 간 기능 (ANS $\geq 1.5 \times 10^9/L$, hemoglobin $\geq 8.0g/dL$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, serum creatinine level ≤ 1.5 times the ULN, bilirubin level ≤ 1.5 times the ULN, AST and ALT levels $\leq 3 \times 1.5$ times the ULN, fasting serum cholesterol level $\leq 350mg/dL$, triglyceride level $\leq 400mg/dL$, HbA1c level $< 10\%$); (8) 예상 생존 기간이 3개월 이상.

그리고 다음의 조건에 해당하는 환자들은 제외하였다: (1) 이전에 mTOR 억제제를 사용한 적이 있는 경우; (2) 최근 5년 이내에 신세포암 외에 다른 원발성 암을 진단받은 적이 있는 경우; (3) HIV 감염을 포함한 면역저하자, 활동성 B형 또는 C형 간염 환자; (4) 활동성 급만성 감염자; (5) 최근 6개월 동안 불안정 협심증 또는 급성 심근경색 진단, 치명적인 부정맥으로 치료받고 있는 자, 폐동맥 고혈압 또는 폐렴; (6) 임신; (7) mTOR 억제제에 과잉반응이 있는 자.

2. 약제 투여 용량 및 치료 주기의 조절

가. Everolimus

매일 같은 시간에 공복 또는 가벼운 무지방 식이 후 everolimus를 하루 한 번 10mg 경구로 물 한 잔과 함께 투약하였다. 28일을 한 cycle로 간주하였다. Everolimus와 관련된 것으로 추정되는 이상반응으로 인해 환자가 하루 10mg 경구 용법에 견딜 수 없는 경우 단계적으로 용량을 감량하였다. 1단계는 하루 5mg, 2단계는 격일 5mg 이었다. 약물이 중단된 경우 독성이 1단계 이하로 회복되면 약물을 재시작 하였다. 한 번 감량된 경우 다시 증량하지 않았다.

나. Temsirolimus

Temsirolimus의 용량은 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 매주 1회 30분 이상, 60분 이내에 걸쳐 정맥 투여하였다. Temsirolimus와 관련된 것으로 추정되는 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, ver. 3.0)에 의하여 3-4단계의 이상반응이 나타날 경우 2단계 이하로 회복될 때까지 일시 중지하였다. 재시작 할 경우에는 20mg, 15mg, 10mg의 순서로 감량하여 시작하였으며, 한번 감량하면 증가시키지 않았다.

3. 치료 효과 및 부작용의 판정

치료 반응 판정을 위해 치료 전, 매 8-12주 마다 병변 부위의 전산화 단층촬영검사(CT) 또는 자기공명영상촬영(MRI)을 시행하였다. 환자의 병변 위치에 따라 필요 시 골 스캔(WBBS)을 추가로 시행하였다.

객관적 반응률 (Objective response rate, ORR)은 전체 환자 중 mTOR 억제제 치료 후 Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST)에 의하여 완전반응 (complete response, CR) 또는 부분반응 (partial response, PR)를 보인 환자의 비율로 정의한다. 질병통제율 (Disease control rate, DCR)은 전체 환자 중 RECIST 에 의하여 CR, PR 또는 SD 를 보인 환자의 비율로 정의한다.

무진행 생존 기간(Progression free survival, PFS)은 mTOR 억제제 치료 시작일로부터 RECIST 에 의한 질병의 진행 (progression of disease, PD)으로 판명된 날짜 또는 어떠한 원인에서건 환자가 사망하는 날까지의 기간으로 정의한다.

전체 생존 기간(Overall survival, OS)은 mTOR 억제제 치료 시작일로부터 최종 생존일로 평가되는 사망 일까지의 기간으로 정의한다.

종양 반응 평가는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, ver. 1.0) 기준에 따라 완전반응 (complete response, CR), 부분반응(Partial response, PR), 불변 (Stable disease, SD), 진행 (Progression of disease, PD)의 4단계로 구분하였으며, 독성은 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, ver. 3.0) 를 사용하여 중등도를 1도에서 5도까지 평가하였다.

4. 통계분석

통계분석은 SPSS ver. 17.0을 이용하여 분석하였다. PFS 및 OS 을 구성하기 위해 SPSS 에서 Kaplan-Meier method 를 이용하였다. 그룹간의 생존율의 비교 및 단변량 분석에는 Log-rank 검정법을 적용하였다. 다변량 분석에는 Cox-regression 을 사용하였다. p 값은 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

III. 결과

1. 임상적 특성

2007년 1월부터 2009년 8월까지 총 33명의 환자들에게 mTOR inhibitor를 사용하였다. 이중 17명은 everolimus, 16명은 temsirolimus를 투약하였다. Everolimus군에서 분석시점 (2010년 6월)에 투약을 지속하는 환자는 2명이었으며, 투약을 중단한 15명의 환자들 중 10명은 progression of disease (PD)로 인한 것이었고, 4명은 약물 관련 독성, 1명은 자의중단이였다. Temsirolimus군에서는 분석시점 (2010년 6월)에 16명의 모든 환자가 투약을 중단하였으며, 11명은 PD, 3명은 약물 관련 독성, 2명은 자의중단이였다. Everolimus군과 temsirolimus군에서 중앙 연령(median age)은 각각 60세, 55세였으며, 남성의 비율은 각각 82.4%, 75%였다. everolimus군에서 모든 환자가 Karnofsky 수행능력 70점 이상이였으며, temsirolimus군에서 모든 환자가 ECOG 수행능력 1점 이하였다. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) 위험요소에 의한 예후 예측도에 따르면 everolimus군에서 9명(53.9%)이 intermediate risk group, 6명(35.3%)이 favorable risk group, 2명(11.7%)이 poor risk group 이었으며, temsirolimus군에서 13명(81.2%)이 intermediate risk group, 3명(18.8%)이 favorable risk group 이었고 poor risk group은 없었다. mTOR 억제제 투여 이전의 치료 내역을 보면, everolimus군의 모든 환자가 과거력상 VEGFR-TKI (sunitinib 또는 sorafenib) 치료를 받았으며, 7명(41.2%)의 환자가 전신 면역치료, 4명(23.5%)의 환자가 전신 항암치료를 받았다. Temsirolimus군에서는 14명(87.5%)의 환자가 VEGFR-TKI 치료를 받았고, 7명(43.8%)에서 면역치료, 8명(50%)에서 전신 항암치료를 받았다. 두 군 모두에서 모든 환자가 신장암에 대하여 수술을 받은 과거력이 있었으며, 방사선 치료를 받은 환자는 everolimus,

temsirolimus군에서 각각 5명(29.4%), 6명(37.5%) 이었다. Everolimus군 및 temsirolimus군, 그리고 전체 환자 (Total)의 특성을 표1에 나타내었다.

표 1 환자의 특성

Character	Everolimus (N=17)	Temsirolimus (N=16)	Total (N=33)
Age(years)	60(29-73)	54.8(39-69)	57(29-73)
Sex			
Male	14(82.4%)	12(75%)	26(78.8%)
Female	3(17.6%)	4(25%)	7(21.2%)
Karnofsky performance status			
100	7(41.2%)	3(18.8%)	10(30.3%)
90	3(17.6%)	4(25%)	7(21.2%)
80	2(11.8%)	4(25%)	6(18.2%)
70	5(29.4%)	5(31.3%)	10(30.3%)
ECOG performance status			
1	10(58.8%)*	9(56.3%)	17(51.5%)
0	7(41.2%)*	7(43.7%)	16(48.5%)
MSKCC risk factors			
Good	6(35.3%)	3(18.8%)	9(27.3%)
Intermediate	9(53.9%)	13(81.2%)	22(66.7%)
Poor	2(11.7%)	0(0%)	2(6.1%)
Cell type			
Clear	16(94.1%)	11(68.8%)	27(81.8%)
Other	1(5.9%)	5(31.3%)	6(18.2%)
papillary	1(5.9%)	3(18.8%)	4(12.1%)
chromophobe	0	2(12.5%)	2(6.1%)
Common sites of metastases			
Lung	16(55.2%)	13(36.1%)	29(87.9%)
Bone	4(13.8%)	7(19.4%)	11(33.3%)
Adrenal gland	4(13.8%)	0(0%)	4(12.1%)
Liver	1(3.4%)	4(11.1%)	5(15.2%)

lymph node	0(0%)	9(25%)	9(27.3%)
Number of disease sites			
1	0(0%)	3(18.8%)	3(9.1%)
2	9(52.9%)	7(43.8%)	16(48.5%)
3	5(29.4%)	5(31.3%)	8(24.2%)
≥4	3(17.7%)	1(6.3%)	6(18.2%)
Previous systemic therapy			
Tyrosine kinase inhibitors	17(100%)	14(87.5%)	31(93.9%)
Sunitinib only	3(17.6%)	11(78.6%)	14(42.4%)
Sorafenib only	3(17.6%)	1(7.1%)	4(12.1%)
Both sunitinib and sorafenib	11(64.7%)	2(14.3%)	13(39.4%)
Interferon	7(41.2%)	7(43.8%)	14(42.4%)
Systemic chemotherapy	4(23.5%)	8(50%)	12(36.4%)
Previous surgery (nephrectomy)	17(100%)	16(100%)	33(100%)
Previous radiotherapy	5(29.4%)	6(37.5%)	11(33.3%)
No. of systemic line before enrollment			
1	2(11.8%)	2(12.5%)	4(12.1%)
2	8(47.1%)	7(43.8%)	15(45.5%)
3	4(23.5%)	4(25%)	8(24.2%)
4	3(17.6%)	3(18.8%)	6(18.2%)

* Karnofsky PS를 ECOG로 변환 (90~100은 0, 70~80은 1)

2. 치료 순응도

Everolimus군 환자 17명을 대상으로 총 129주기의 everolimus가 투약되었고, 투약 주기의 중앙값은 9주기 (range = 1-17)였다. Everolimus의 실제 용량 강도의 중앙값은 60mg/week (range = 23.8-70.0)이었고, 상대 용량 강도의 중앙값은 0.9 (range = 0.3-1.0)이었다. 17명의 환자 중 9명 (52.9%)의 환자의 43 주기에서 용량 감량을 시행하였으며, 1단계 용량 감량 7명(41.2%), 2단계 용량 감량 2명(11.8%)이었다. 1단계 용량 감량의 원인에는 2도 및 3도의 혈소판 감소증, 3도의 빈혈, 3도 및 4도의 고혈당이 있었으며, 2단계 용량

감량의 원인에는 2도의 전신 무력감, 3도의 구내염이 있었다. 약물 투여는 11명 (64.7%)의 환자에서 연기되었으며, 그 원인에는 2도 및 3도의 혈소판 감소증, 3도의 빈혈, 3도 및 4도의 고혈당증, 4도의 폐렴, 2도의 안면 부종, 3도의 구내염, 3도의 고칼륨혈증, 3도의 전신 무력감이 있었다.

Temsirolimus군 환자 16명을 대상으로 총 71주기 (534주)의 temsirolimus가 투여되었고, 투여 주기의 중앙값은 3주기 (range = 1-15)였다. Temsirolimus의 실제 용량 강도의 중앙값은 21.9mg/week (range = 10.0-25.0)이었고, 상대 용량 강도의 중앙값은 0.9 (range = 0.4-1.0)이었다. 16명의 환자 중 5명 (31.3%)의 환자에서 용량 감량을 시행하였으며, 모두 1단계 감량이었다. 용량 감량의 원인에는 3도의 범 혈구 감소증, 1도 및 2도의 간질성 폐질환이 있었다. 16명 중 12명(75%)의 환자에서 투약이 연기되었으며, 그 원인에는 4도의 폐렴, 3도의 빈혈, 범 혈구 감소증, 단백뇨, 2도 및 3도의 감염증, 구내염, 전신무력감, 고콜레스테롤혈증, 2도의 부종, 발열, 복통, 1도 및 2도의 간질성 폐질환이 있었다.

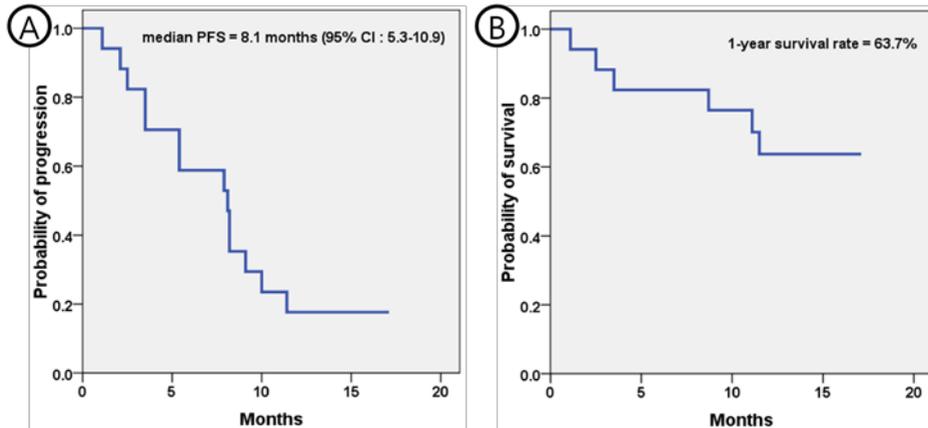
3. 치료 효과

가. Everolimus군의 치료 효과

Everolimus군 17명의 환자 중 분석시점에 14명(82.4%)의 환자가 진행 (PD) 상태였으며, 6명(35.3%)의 환자가 사망한 상태였다. 환자의 중앙 추적 기간은 15.3개월 (범위 : 1.1-17.1개월)이었다. 중앙 무진행 생존 기간은 8.1개월 (95% CI : 5.3~10.9) 이었으며, 중앙 전체 생존 기간에는 아직 도달하지 않았다. 1년 생존율은 63.7% 이었다. (그림 1) 중앙 반응 평가상 완전반응 (CR) 및 부분반응 (PR)을 보인 환자는

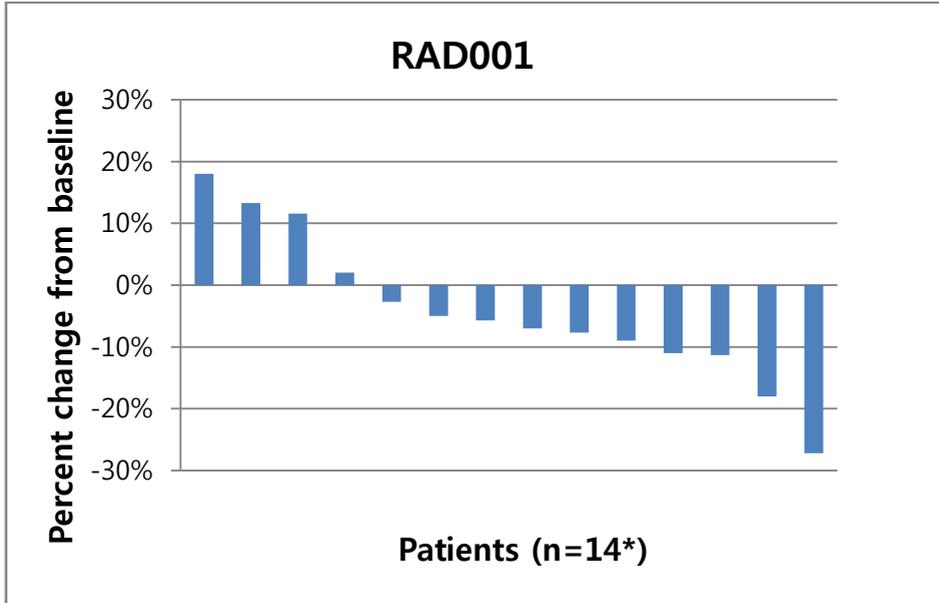
없었으며, 13명(76.5%)에서 불변 (SD)이었고, 이 중 10명(58.8%)의 환자가 6개월 이상 안정상태를 이루었다. (표2) 종양크기 측정 전에 사망한 2명 및 약물 투약 후 전산화 단층 촬영을 시행하지 못한 1명을 제외하고, 종양크기 측정이 가능했던 나머지 14명 환자들의 종양크기변화를 그림2에 나타내었다.

그림 1 Everolimus군의 치료 효과



(A) Kaplan-Meier 분석을 이용한 중앙 무진행 생존 기간은 8.1개월 (95% CI : 5.3~10.9) 이었다. (B) Kaplan-Meier 분석을 이용한 중앙 전체 생존 기간에는 아직 도달하지 않았다. 1년 생존율은 63.7%이었다.

그림 2. Everolimus군의 RECIST에 의한 표적 병변의 최대 크기 변화



* Everolimus군 전체 17명의 환자 중 RECIST에 의한 종양크기의 평가가 불가능한 3명의 환자를 제외함.

표 2 객관적 종양 반응 (Objective tumor response)

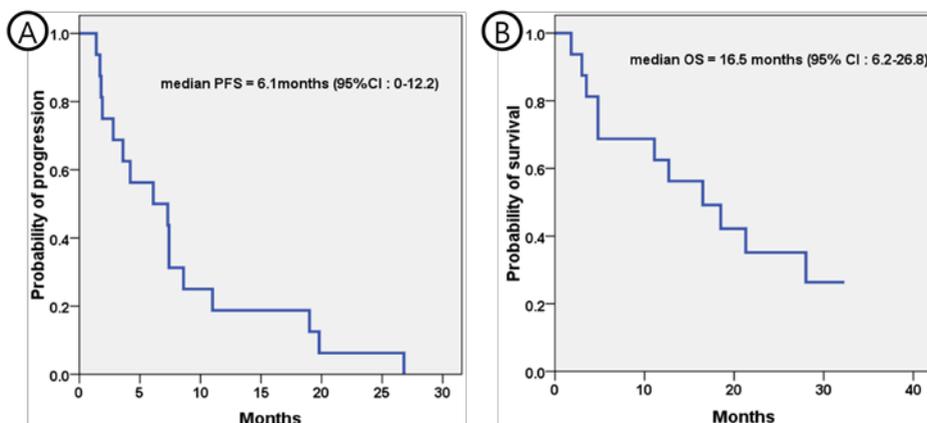
Response	Everolimus (N=17)	Temsirolimus (N=16)	Total (N=33)
CR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PR	0 (0%)	2 (12.5%)	2 (6.1%)
SD	14 (82.4%)	10 (62.5%)	24 (72.7%)
SD ≥6mo	10 (58.8%)	7 (43.8%)	17 (51.5%)
SD ≥3, <6mo	4 (23.5%)	2 (12.5%)	7 (21.3%)
SD <3mo	0 (0%)	1 (6.3%)	1 (3%)
PD	0 (0%)	3 (18.8%)	3 (9.1%)
NA*	3 (17.6%)	1 (6.3%)	4 (12.1%)

*NA=not assessable

나. Temezirolimus군의 치료 효과

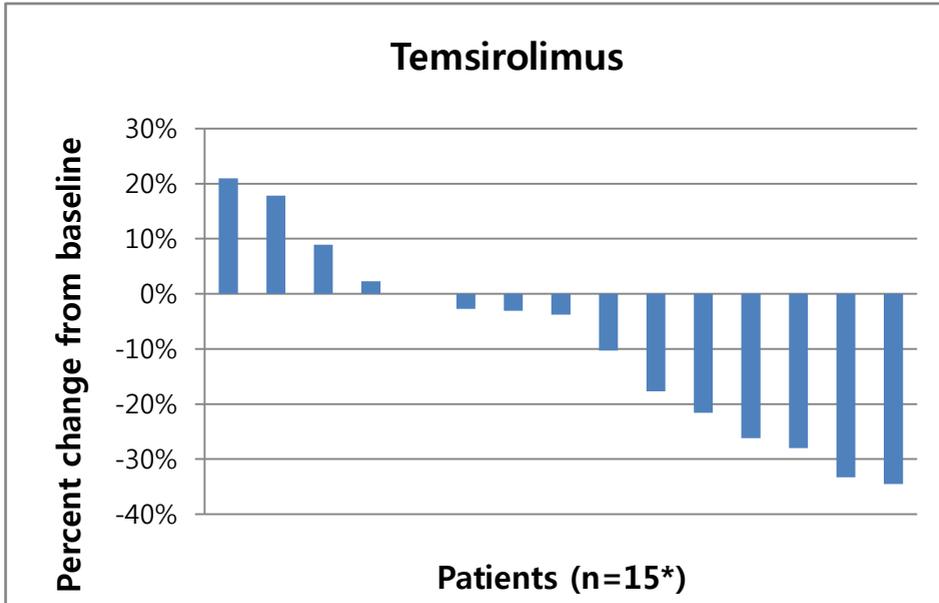
Temezirolimus군 16명의 환자에서 분석시점에 모든 환자가 진행(PD) 상태였으며, 11명(68.8%)의 환자가 사망한 상태였다. 환자의 중앙 추적 기간은 14.9개월 (범위 : 1.8-32.3개월)이었다. 중앙 무진행 생존 기간은 7.3개월 (95% CI : 4.3-10.3) 이었으며, 중앙 전체 생존 기간은 16.5개월 (95% CI : 6.2-26.8) 이었다. (그림 3) 완전반응은 없었으며, 2명(12.5%)에서 부분반응, 10명(62.5%)에서 불변이었고, 이 중 7명(43.8%)의 환자가 6개월 이상 불변상태를 유지하였다. (표2) 중앙크기측정 전에 사망한 1명을 제외하고, 중앙크기측정이 가능했던 나머지 15명 환자의 중앙크기변화를 그림 4에 나타내었다.

그림 3. Temezirolimus군의 치료 효과



(A) Kaplan-Meier 분석을 이용한 중앙 무진행 생존 기간은 6.1개월 (95% CI : 0~12.2) 이었다. (B) Kaplan-Meier 분석을 이용한 중앙 전체 생존 기간은 16.5개월 (95% CI : 6.2~26.8) 이었다.

그림 4. Temsirolimus군의 RECIST에 의한 표적 병변의 최대 크기 변화

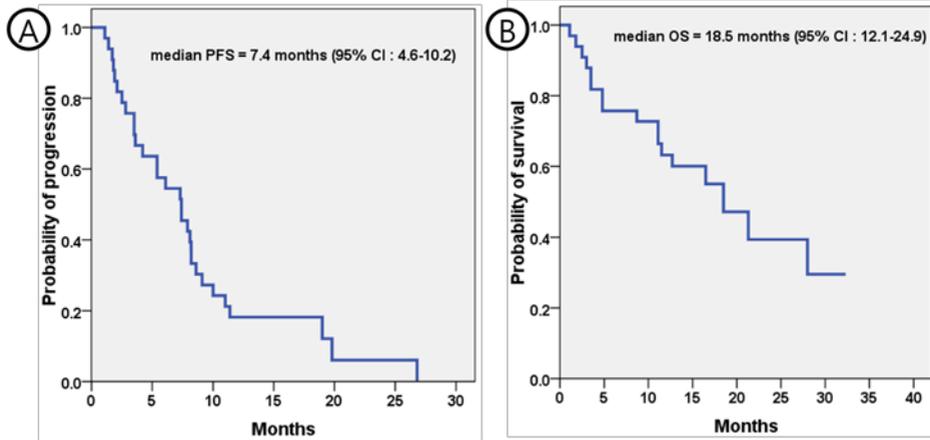


* Temsirolimus군 전체 16명의 환자 중 RECIST에 의한 종양크기의 평가가 불가능한 1명의 환자를 제외함.

다. 전체 환자의 치료 효과

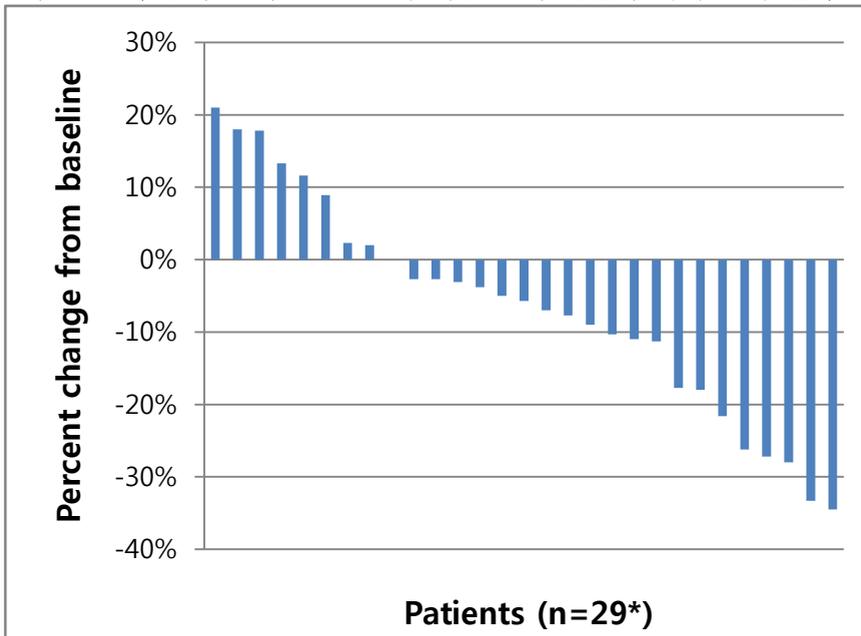
전체 환자 33명 중에서 분석 시점에 30명(90.9%)의 환자가 진행(PD) 상태였으며, 17명(51.5%)의 환자가 사망한 상태였다. 환자의 중앙 추적 기간은 15.3개월 (범위 : 1.1-32.3개월)이었다. 중앙 무진행 생존 기간은 7.4개월 (95% CI : 4.6-10.2) 이었으며, 중앙 전체 생존 기간은 18.5개월 (95% CI : 12.1-24.9) 이었다. (그림 5) 완전반응은 없었으며, 2명(6.1%)에서 부분반응, 24명(72.7%)에서 불변이었고, 이 중 17명(51.5%)의 환자가 6개월 이상 불변 상태를 유지하였다. (표2) 종양크기 측정이 가능했던 29명의 종양크기변화를 그림 6에 나타내었다.

그림 5 전체 환자 군의 치료 효과



(A) Kaplan-Meier 분석을 이용한 중앙 무진행 생존 기간은 7.4개월 (95% CI : 4.6-10.2) 이었다. (B) Kaplan-Meier 분석을 이용한 중앙 전체 생존 기간은 18.5개월 (95% CI : 12.1-24.9) 이었다.

그림 6 전체 환자 군의 RECIST에 의한 표적 병변의 최대 크기 변화



* 전체 33명의 환자 중 RECIST에 의한 종양크기의 평가가 불가능한 4명의 환자를 제외함.

4. 치료 반응 및 생존율의 예측인자

나이, 성별, NSKCC risk group, 간질성 폐질환, 조직학적 분류, ECOG 운동능력, 이전 Interferon 치료 여부, 혈중 hemoglobin, WBC, platelet, absolute neutrophil count (ANC), lymphocyte count, creatinine, lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), corrected calcium, albumin 수치가 생존 기간에 미치는 영향에 대하여 log-rank test를 이용하여 단변량 분석을 실시한 결과 여러 변수들 중에 corrected calcium level 및 lymphocyte count가 각각 p-value = 0.022, 0.046으로 의미 있는 결과를 보였다.

단변량 분석 결과를 바탕으로 p-value <0.2 인 변수들인 MSKCC risk group, 간질성 폐질환, cell type, leucopenia, thrombocytopenia, lymphopenia, LDH, ALP, corrected calcium, albumin level로 Cox-regression 을 이용한 다변량 분석을 실시하였다. 혈중 혈소판 수치, lymphocyte count 만이 p-value 유의한 결과를 나타내었다.

5. 치료 부작용

Everolimus군에서 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, ver. 3.0)을 기준으로 모든 grade에서 가장 많이 나타난 비혈액학적 독성은 구내염(58.8%), 피로(52.9%), 간질성 폐질환 (35.3%), 호흡곤란(29.4%), 식욕부진(23.5%), 발진(17.6%), 부종(17.6%), 변비(17.6%), 설사(11.8%), 오심(11.8%), 소양증(11.8%) 등이 있었다. Grade 3 이상의 독성으로는 피로(11.8%), 구내염(5.9%)이 있었다. (표3) 혈액학적 검사소견상 빈혈(94.1%), 혈소판감소증(70.6%), 림프구감소증(70.6%), 백혈구감소증(41.2%), 호중구감소증(35.3%)이 많이 발생하였으며, metabolic하게는 고중성지방혈증(94.1%), 고콜레스테롤혈증(70.6%), 고혈당증(47.1%)이 높은 빈도로 발생하였다.

grade 3 이상의 독성으로는 빈혈(35.3%), 고혈당증(35.3%), 저인산염혈증(17.6%), 혈소판감소증(11.8%), 림프구감소증(11.8), 호중구감소증(5.9%)이 나타났다. (표4)

Everolimus군에서 11명(64.7%)의 환자에서 빈혈, 혈소판감소증, 폐렴, 고혈당 등으로 인하여 치료가 지연되었으며, 8명(47.1%)에서 5mg/day로 용량을 감량하였다. 독성으로 인한 치료 중단은 총 3명(17.6%)에서 발생하였으며, 각각 grade4의 고혈당 1명, ALT 증가 1명(HBV reactivation), 폐렴 1명이 있었다.

표 3 비혈액학적 독성

	Everolimus (N=17)				Temsirolimus (N=16)				Total (N=33)			
	all	%	G3,4	%	all	%	G3,4	%	all	%	G3,4	%
fatigue	9	52.9	2	11.8%	13	81.3	1	6.3	22	66.7	3	9.1
stomatitis	10	58.8	1	5.9%	12	75	2	12.5	22	66.7	3	9.1
anorexia	4	23.5	0	0	12	75	0	0	16	48.5	0	0
ILD	6	35.3	0	0	10	62.5	0	0	16	48.5	0	0
rash	3	17.6	0	0	9	56.3	0	0	12	36.4	0	0
edema	3	17.6	0	0	8	50	0	0	11	33.3	0	0
dyspnea	5	29.4	0	0	3	18.8	0	0	8	24.2	0	0
diarrhea	2	11.8	0	0	5	31.3	0	0	7	21.2	0	0
discolor	0	0	0	0	7	43.8	0	0	7	21.2	0	0
nausea	2	11.8	0	0	5	31.3	0	0	7	21.2	0	0
Infection	1	5.9	0	0	6	37.5	2	12.5	7	21.2	2	6.1
constipation	3	17.6	0	0	3	18.8	0	0	6	18.2	0	0
pruritus	2	11.8	0	0	3	18.8	0	0	5	15.2	0	0
cough	0	0	0	0	4	25	0	0	4	12.1	0	0
vomiting	0	0	0	0	3	18.8	0	0	3	9.1	0	0
hypothyroidism	1	5.9	0	0	1	6.3	0	0	2	6.1	0	0
epistaxis	1	5.9	0	0	1	6.3	0	0	2	6.1	0	0
insomnia	1	5.9	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0

표 4 혈액학적 독성

	Everolimus (N=17)				Temsiroliimus (N=16)				Total (N=33)			
	all	%	G3,4	%	all	%	G3,4	%	all	%	G3,4	%
anemia	16	94.1	6	35.3	16	100	4	25	32	97	10	30.3
hypertriglyceridemia	16	94.1	0	0	16	100	0	0	32	97	0	0
Lymphopenia	12	70.6	2	11.8	15	93.8	7	43.8	27	81.8	9	27.3
hypercholesterolemia	12	70.6	0	0	13	81.3	3	18.8	25	75.8	3	9.1
thrombocytopenia	12	70.6	2	11.8	13	81.3	1	6.3	25	75.8	3	9.1
Creatinine elevation	14	82.4	0	0	10	62.5	0	0	24	72.7	0	0
AST elevation	10	58.8	1	5.9	10	62.5	3	18.8	20	60.6	4	12.1
hypophosphatemia	9	52.9	3	17.6	10	62.5	1	6.3	19	57.6	4	12.1
leucopenia	7	41.2	0	0	11	68.8	0	0	18	54.5	0	0
proteinuria	9	52.9	0	0	6	37.5	0	0	15	45.5	0	0
neutropenia	6	35.3	1	5.9	8	50.0	0	0	14	42.4	1	3
hyponatremia	6	35.3	2	11.8	8	50.0	3	18.8	14	42.4	5	15.2
ALT elevation	4	23.5	1	5.9	8	50.0	3	18.8	12	36.4	4	12.1
hyperglycemia	8	47.1	6	35.3	2	12.5	0	0	10	30.3	6	18.2
hyperkalemia	4	23.5	1	5.9	3	18.8	1	6.3	7	21.2	2	6.1
hypokalemia	2	11.8	0	0	4	25	3	18.8	6	18.2	3	9.1
jaundice	1	5.9	0	0	2	12.5	2	12.5	3	9.1	2	6.1
hyponatremia	0	0	0	0	2	12.5	0	0	2	6.1	0	0

Temsiroliimus군에서 NCI-CTCAE를 기준으로 한 모든 grade에서 가장 많이 나타난 비혈액학적 독성은 피로(81.3%), 구내염(75%), 식욕부진(75%), 간질성 폐질환(62.5%), 발진(56.3%), 부종(50%), 손톱/피부변화(43.8%), 감염(37.5%), 설사(31.3%), 오심(31.3%), 기침(25%) 등의 순이었다. Grade 3 이상의 독성으로는 구내염(12.5%), 감염(12.5%), 피로(6.3%)가 있었다. 혈액학적 독성으로는 빈혈(100%), 림프구감소증(93.8%), 혈소판감소증(81.3%), 백혈구감소증(68.8%),

호중구감소증(50%)이 높은 빈도로 발생하였고, metabolic하게는 고중성지방혈증(100%), 고콜레스테롤혈증(81.3%), 고혈당증(12.5%)이 발생하였다. 또한 혈중 크레아티닌 증가가 62.5%에서 나타났으며, 이와 관련하여 저인산염혈증이 62.5%에서 나타났다. 단백뇨는 37.5%에서 나타났다.

Temsirolimus군에서 10명(62.5%)의 환자에서 간질성 폐질환, 피로, 감염, 부종, 빈혈, 구내염 등으로 인해 치료가 지연되었으며, 5명(31.3%)에서 20mg/m²으로 용량을 감량하였다. 독성으로 인한 치료 중단은 grade2의 간질성 폐질환 2명, grade 4의 폐렴 1명으로 총 3명(18.8%)이 있었다.

IV. 고찰

최근까지 약 15년간 전이성 신세포암의 치료에는 면역 치료 또는 신약에 대한 임상 연구가 전부였다. 고용량 인터류킨-2 치료가 저용량 인터류킨-2 치료보다 더 높은 반응율을 보였다. 하지만 중앙 진행 기간 (time-to-progression)이 2개월이었으며, 중앙 전체 생존 기간이 10개월도 채 되지 않았다.²³⁻²⁵ 최근 수년간 중앙발생 기전에 대한 연구들의 눈부신 발전으로 인해 현재 전이성 신세포암 환자에 대한 1차 약제로 다양한 항암약제들이 사용되고 있다. 그 예로 신생혈관의 생성을 억제하는 약물로서 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제 (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase)인 sunitinib^{4, 26}, sorafenib²⁷ 그리고 혈관내피 성장인자 단일 클론 항체 (anti-VEGF monoclonal antibody)인 bevacizumab과 인터페론의 조합^{6, 28}, mTOR 억제제인 temsirolimus¹⁴, everolimus²¹ 등이 있다. 이들 중 sunitinib, sorafenib, temsirolimus, bevacizumab과 인터페론 조합, pazopanib은 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에서 1차 치료 약제로 권장되고 있다. 하지만 위의 약제들에 대한 임상연구들은 대부분 서양인을 대상으로 하여왔으며, 동양인에 대한 연구가 미미한 실정이다. 따라서 mTOR억제제를 동양인에서 사용할 경우 인종 차이로 인해 서양과 동등한 약물 효과가 나타나지 않을 수 있으며, 예상치 못한 독성이 나타날 수도 있다. 따라서 동양인에서의 약물 효과, 부작용 등에 대한 연구가 필요하다.

본 연구에서는 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제 억제제 또는 고식적 약물 요법에 실패한 진행성 신세포암 환자들을 대상으로 두 가지 대표적인 mTOR 억제제인 temsirolimus와 everolimus를 각각 사용하여 약물의 효과 및 독성을 살펴보았다.

우선 효과 면에서 살펴보면, everolimus의 무진행 생존기간은 8.1개월,

질병통제율(disease-control-rate) 76.5%로 나타났다. Temsirolimus의 경우 무진행 생존기간은 7.3개월, 질병통제율 75%, 중앙 전체 생존 기간 16.5개월로 나타났다. 기존의 다국적 임상연구들의 연구 결과를 보면, 기존에 VEGF-targeted therapy를 받은 환자를 대상으로 한 everolimus의 연구에서 무진행 생존기간은 4개월이었으며, 질병통제율은 64%였다.²¹ Temsirolimus의 다국적 임상연구 결과에선 중앙 진행 기간(TTP) 5.8개월, 중앙 전체 생존 기간 15개월이었다.¹² 비록 본 후향적 연구 결과와 기존의 전향적 2상 또는 3상 임상연구 결과를 직접 비교하기 힘들지만, 이번 연구 결과에 따르면, 동양인 중에 기존의 고식적 항암치료 또는 혈관내피 성장인자 수용체 억제제에 실패한 진행성 신세포암 환자들에게 everolimus 및 temsirolimus로 인해 효과를 거둘 수 있다는 사실을 알 수 있었다. 흥미로운 점은 이번 연구에서 대부분의 환자들(everolimus 65.6%, temsirolimus 81.2%)이 MSKCC risk group으로 intermediate 또는 poor risk group이었으며, everolimus군에서 5.9%, temsirolimus군에서는 31.3%에서 non-clear cell type을 포함하고 있었다. 또한 90% 이상의 환자들이 과거 sunitinib 또는 sorafenib과 같은 VEGF-targeted therapy를 받았으며, 40% 이상의 환자가 인터페론 치료, 30% 이상의 환자가 전신 항암 화학요법을 받은 경험이 있었다. 결론적으로 좋지 않은 예후인자를 갖고 있으면서, 이전에 전신 항암 화학요법, 인터페론 또는 VEGF-targeted therapy를 받은 적이 있는 환자에서도 everolimus 및 temsirolimus의 효과를 증명하였다는 데에 본 연구의 의의가 있겠다.

다음으로 치료 관련 독성 면에 대해 살펴보겠다. 기존의 임상 연구 결과 mTOR억제제의 독특한 부작용으로 당, 지질 대사와 관련하여 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 고혈당증이 나타난다고 알려져 있다. Motzer 등의 임상연구에 의하면 everolimus에서 고콜레스테롤혈증 76%, 고중성지방혈증 71%, 고혈당증 50%가 보고되었으며²¹, Atkins 등의 연구 및 Hudes 등의 연구에 의하면

temsirolimus에서 고콜레스테롤혈증 24%, 고중성지방혈증 28%, 고혈당증 19-26%로 보고 되었다.^{12, 14} 이번 연구에서 everolimus군에서는 각각 71%, 94%, 47%로 기존 연구와 비슷한 결과를 보였으며, temsirolimus 군에서는 각각 81%, 100%, 13%로 기존 연구보다 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증의 빈도가 더 높게 나타났다. 본 연구에서는 대부분의 환자에서 혈당강하제 및 항지질약제 등으로 조절이 되었지만, 용량 감량 및 투약지연을 일으키는 경우가 있었으며, everolimus 군에서 한 환자의 경우 4도의 고혈당증으로 약물을 영구 중단하는 결과를 초래한 바 있다. 따라서 치료 전 환자의 대사장애에 대한 검사가 필요하며, mTOR억제제 사용 중에도 주기적인 검사를 시행하여 대사이상에 대한 적극적인 치료가 중요하겠다. 이와 같은 당, 지질대사와 관련된 부작용이 나타나는 이유는 mTOR 억제제의 기전상에 PI3K/Akt와 mTORC1,2로 인한 인슐린 signaling 억제로 인해 지질 및 당 대사의 장애가 나타나기 때문이라고 알려져 있다.^{29, 30} 따라서 이러한 독성과 mTOR억제제 기전상의 연관성을 바탕으로 mTOR억제제 사용에 따른 치료효과를 예측하는 데에 독성 발생 여부를 활용할 수 있을지에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

다음으로 mTOR억제제의 독성 중 간질성 폐질환에 대하여 살펴보겠다. mTOR억제제 사용으로 인한 간질성 폐질환은 everolimus사용시에 Motzer 등의 연구에서 8%, White 등의 연구에서 13.5%에서 보고 되었다.^{21, 31} Temsirolimus의 경우 비소세포성 폐암의 연구에 의하면 약 25%, Atkins 등에 의하면 2.8%의 빈도가 보고되었다.^{12, 32} 본 연구에서는 모든 환자들의 흉부 컴퓨터 전상화 단층 촬영 결과를 영상의학 전문의로부터 review 하였다. 그 결과 everolimus의 경우 35.3%, temsirolimus의 경우 62.5%에서 간질성 폐질환이 발견되었다. 모두 1-2도의 독성을 나타내었으며, 치료의 지연, 감량, 스테로이드 사용 등으로 조절되었다. Everolimus군에서는

없었으나, temsirolimus군에서는 2명(11%)의 환자가 간질성 폐질환으로 인해 투약을 영구 중단하였다. 간질성 폐질환 여부와 생존기간과의 관계를 rog-rank test를 이용하여 구해보았으며, $p = 0.074$ 로 유의하진 않았지만 간질성 폐질환이 있는 경우 중앙 전체 생존 기간이 21.3개월로 나머지 군의 12.7개월보다 긴 경향을 보여주었다. 분석을 temsirolimus 군만을 대상으로 하였을 때, 중앙 무진행 생존 기간 ($p=0.038$) 및 중앙 전체 생존 기간 ($p=0.001$) 모두 간질성 폐질환이 있었던 환자에서 의미 있게 증가하였다. 이와 같은 결과를 바탕으로 본 연구에서는 동양인에서 mTOR억제제 사용 후 발생한 간질성 폐질환이 치료 반응 예측을 위한 surrogate marker로서의 역할을 할 수 있다는 가능성을 보여주었다. mTOR억제제로 인한 간질성 폐질환의 발생기전에 대해서는 T-cell mediated, delayed-type hypersensitivity, cell-mediated autoimmune response 등이 제기되고 있지만 아직 명확한 결론에 이르지 못하는 상태이다.³³⁻³⁵ 향후 간질성 폐질환 발생기전과 관련하여 mTOR억제제의 작용 기전, 치료 반응 예측의 surrogate marker로서의 역할에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

마지막으로 everolimus군에서 한 명의 환자에서 hepatitis B virus의 reactivation으로 치료를 중단하였다. 아직까지 mTOR억제제와 viral hepatitis의 관계에 관한 임상 연구는 없는 실정이다. 하지만 Guo 등의 연구에 의하면, *in vitro*에서 mTOR의 활성화가 HBV gene transcription을 억제하며, 반대로 mTOR억제제인 rapamycin으로 PI3K/Akt pathway를 억제하였을 때 HBV gene transcription이 활성화되었다고 한다.³⁶ 따라서 mTOR억제제인 everolimus 또는 temsirolimus 사용 후 B형 간염 보균자의 경우 reactivation이 가능할 것으로 생각된다. 이러한 결과를 바탕으로 특히 B형 간염의 발생이 높은 우리나라의 경우 향후 임상연구나 실제 진료에서 mTOR억제제 사용 전 환자의 B형 간염 보균 여부에 대한 확인 및 주기적인 검사가 필요할 것이다.

V. 결론

본 연구에서는 고식적 약물 치료 또는 혈관내피인자 억제제 치료에 실패한 진행성 신세포암을 갖고 있는 환자에서 mTOR억제제 (everolimus, temsirolimus)를 사용하여 그 효과 및 독성을 분석하였다. 연구 결과 동양인에서도 효과 면에서 기존의 연구 결과와 비교하여 수용할 만한 결과를 보여주었다. 또한 mTOR억제제의 독성 면에서도 크게 어렵지 않게 치료할 수 있음을 알 수 있었다. mTOR억제제의 효과 및 독성에 대한 보다 체계적인 연구를 위해 앞으로 더 많은 수의 환자를 대상으로 임상 연구가 필요할 것으로 보이며, 약물 기전상의 특성들을 분석하여 부작용을 예측하고, 치료반응을 예측할 수 있는 인자들을 발견하는 것이 중요할 것이다.

참고문헌

1. Kapoor A, Figlin RA. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:3618-30.
2. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:832-41.
3. Hutson TE, Figlin RA. Novel therapeutics for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:2361-7.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
5. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
6. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
7. Corradetti MN, Guan KL. Upstream of the mammalian target of rapamycin: do all roads pass through mTOR? *Oncogene* 2006;25:6347-60.
8. Mamane Y, Petroulakis E, LeBacquer O, Sonenberg N. mTOR, translation initiation and cancer. *Oncogene* 2006;25:6416-22.
9. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* 2009;115:2438-46.
10. Raymond E, Alexandre J, Faivre S, et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336-47.

11. Hidalgo M, Buckner JC, Erlichman C, et al. A phase I and pharmacokinetic study of temsirolimus (CCI-779) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:5755-63.
12. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:909-18.
13. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:289-96.
14. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
15. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-9.
16. Taha C, Liu Z, Jin J, Al-Hasani H, Sonenberg N, Klip A. Opposite translational control of GLUT1 and GLUT4 glucose transporter mRNAs in response to insulin. Role of mammalian target of rapamycin, protein kinase b, and phosphatidylinositol 3-kinase in GLUT1 mRNA translation. *J Biol Chem* 1999;274:33085-91.
17. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: A crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2236-44.
18. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA, 3rd, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*

2008;26:1588-95.

19. Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik JM, et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2008;26:1596-602.

20. Tabernero J, Rojo F, Calvo E, et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: A phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:1603-10.

21. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.

22. Hudes GR. Targeting mTOR in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:2313-20.

23. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am* 1997;3:157-62.

24. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 1998;338:1272-8.

25. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127-32.

26. Negrier S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Overall Survival with Sunitinib Versus Interferon (Ifn)-Alfa as First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma (Mrcc). *Annals of Oncology* 2008;19:190-.

27. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced

- clear-cell renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356:125-34.
28. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422-8.
 29. Crouthamel MC, Kahana JA, Korenchuk S, et al. Mechanism and management of AKT inhibitor-induced hyperglycemia. *Clin Cancer Res* 2009;15:217-25.
 30. Aggarwal D, Fernandez ML, Soliman GA. Rapamycin, an mTOR inhibitor, disrupts triglyceride metabolism in guinea pigs. *Metabolism* 2006;55:794-802.
 31. White DA, Camus P, Endo M, et al. Non-infectious Pneumonitis After Everolimus Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010.
 32. White DA, Schwartz LH, Dimitrijevic S, Scala LD, Hayes W, Gross SH. Characterization of pneumonitis in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with everolimus (RAD001). *J Thorac Oncol* 2009;4:1357-63.
 33. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004;77:1215-20.
 34. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72:787-90.
 35. Howard L, Gopalan D, Griffiths M, Mahadeva R. Sirolimus-induced pulmonary hypersensitivity associated with a CD4 T-cell infiltrate. *Chest* 2006;129:1718-21.
 36. Guo H, Zhou T, Jiang D, et al. Regulation of hepatitis B virus replication by the phosphatidylinositol 3-kinase-akt signal transduction pathway. *J Virol* 2007;81:10072-80.

Abstract

Efficacy and toxicity profiles of mTOR inhibitors for patients
with advanced renal cell carcinoma

Sang Hyun Yoon

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Sun Young Rha)

Background: Recently, there had been plenty of reports that described the mechanism of cancer development. Based on those studies, treatment of advanced renal cell carcinoma has been progressed for several years. There are new drugs that involved in VEGF pathways and they became 1st line treatment in advanced renal cell carcinoma, based on large randomized phase III trials. Besides VEGF pathway, there are some clinical trials that concerns about mammalian target of rapamycin (mTOR).

In this report, we studied efficacy and toxicity of temsirolimus and everolimus for advanced or metastatic renal cell carcinoma patients.

Methods: We retrospectively analyzed 33 patients who were diagnosed with advanced or metastatic renal cell carcinoma in Yonsei Cancer Center from January 2007 to August 2009.

Results: There were 17 patients who received everolimus, and 16 patients

who received temsirolimus. In everolimus arm, median PFS was 8.1 months (95% CI : 5.3~10.9) and 1-year survival rate was 63.7%. There were no CR or PR, but above half of patients maintained SD for more than 6 months. In temsirolimus arm, median PFS was 6.1 months (95% CI : 0~12.2) and median OS was 16.5 months (95% CI : 6.2~26.8). There were no CR, but there were 2 patients (12.5%) with PR and 10 patients(62.5%) with SD. In univariate analysis, corrected calcium level and lymphocyte count had relationship with survival, and in multivariate analysis, platelet count and lymphocyte count had relationship with survival. Fatigue, stomatitis, pneumonitis were the most common non-hematologic toxicities and anemia, hypertriglyceridemia, lymphopenia, hypercholesterolemia, thrombocytopenia were the most common hematologic toxicities.

Conclusion: In this study, there was acceptable efficacy of mTOR inhibitor compared to previous reports. There were several mTOR inhibitor related toxicities, and which were manageable. It seeded that more patients would be needed for the accurate and detailed analysis, and it is important to analyze the mechanism of action and that we can predict the response and manage toxicities properly.

Key Words: Renal cell carcinoma, Everolimus, Temsirolimus