

## 대장 직장암의 분자 표적 치료

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과

윤 성 현

### Molecular Targeted Therapy in Colorectal Cancer

Seong Hyeon Yun, M.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

In the last few years, the knowledge of molecular oncology has led to the development of many new biological agents whose targets are extracellular or intracellular molecules involved in the main signaling pathways that play major roles in cancer development and progression. Now new agents against epidermal growth factor receptor (EGFR), farnesyl transferase (FT), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase (MMP), cyclooxygenase (COX)-2 are developed. These agents represent a new approach to the colorectal cancer, as for many other types of tumors. Preliminary data show that the targeted therapy may enhance activity of chemotherapeutic agents. Despite the encouraging preclinical results, the majority of these compounds have not yet produced convincing clinical results. However, these new agents raise a new challenge in the treatment of colorectal cancers in the new millennium. *J Korean Soc Coloproctol* 2004;20:180-188

**Key Words:** Colorectal cancer, Targeted therapy, Signal transduction pathway  
대장직장암, 표적치료, 신호전달경로

### 서 론

대장직장암은 미국에서는 남녀 공히 세 번째로 많은 악성종양이며<sup>1</sup> 서구의 암 사망 원인의 두 번째를 차지한다.<sup>2</sup> 우리나라에서는 남성은 네 번째로, 여성은 세 번째로 많이 발생하는 악성종양이다.<sup>3</sup> 대장직장암은 모든 악성종양의 약 10~15%를 차지하며, 약 절반의 환자에서 타

장기로 전이가 일어나는 것으로 추정되고 있다.<sup>2</sup>

현재 대장직장암의 전통적인 일차적 치료는 세포의 성장을 억제하는 약제인 5-fluorouracil (5-FU) 연속정주를 근본으로 하는 치료를 근본으로 하고 있는데 이 방법은 약 40년 이상 유지되고 있다.<sup>4</sup> 때때로 leucovorin (LV)이 5-FU와 함께 조합되어 치료반응률을 높이기도 하나 의미 있는 생존율의 증가에는 도움이 되지 않는다. 불행하게도 이런 치료로는 전이암의 경우 환자의 예후가 좋지 않아서 5-FU 단독으로는 약 10~15%의 반응률, 중앙생존기간은 6~9개월에 불과하다.<sup>5</sup>

전통적인 항암제치료의 불량한 임상적 반응은 대장직장암을 퇴치하기 위한 새로운 약제의 개발에 박차를 가하게 되었다. 최근 수십 년간의 분자종양학적인 연구의 결과로 종양의 발생을 유발하는 주요한 경로들이 발견되었다. 항암제 치료의 주요 작용기전은 세포사멸을 유도하는 것인데 다른 고형암들과 마찬가지로 소화기암의 치료는 내재되어 있거나 후에 획득하는 약제 내성 때문에 여전히 문제가 남아 있는 실정이다. 세포활동을 지배하는 이러한 여러 가지 경로가 밝혀지면서 종양의 발생 및 성장, 세포의 증식, 전이, 그 외의 종양세포의 성장, 혈관형성에 관여하는 특정 물질을 표적으로 하는 새로운 치료가 대두되었다. 악성종양에 대한 표적치료는 이러한 전사인자(transcription factor), 성장인자 수용체, 세포사멸 관련 단백질, DNA repair factor 등에 작용하는 물질을 사용하여 치료 효과를 극대화하면서 독성을 최소화하고자 하는 방향으로 연구되고 있다.

이러한 세포신호전달경로에 관여하는 물질을 표적으로 하는 치료와 혈관형성을 억제하는 치료는 기존의 항암제 치료로 효과를 보지 못하는 많은 경우에 치료 효과를 높일 것으로 기대되고 있다. 암세포 내의 중요한 분자 표적을 이해하면 새로운 약을 개발할 수 있을 뿐만 아니라 임상적용도 할 수 있다. 따라서 질병 위주의 치료에서 표적 지향의 치료로 전환될 수 있다.

표적 치료는 두 가지 중요한 필요조건을 가진다.

책임저자: 윤성현, 서울특별시 강남구 일원동 50번지  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과  
(우편번호: 135-710)  
Tel: 02-3410-6546, 3477 Fax: 02-3410-0040, 6540  
E-mail: shyun@smc.samsung.co.kr

(1) 표적은 양이 많아야 하고, 특이성이 있어야 하며, 안정적이면서 혈류로부터 오는 배위자(ligand molecules)와 잘 대응될 수 있어야 한다.

(2) 배위자는 잘 용해되어야 하며 표적에 대해 높은 친화도를 가져야 한다.

분자 표적은 성장인자와 같이 세포외부에 존재하거나 세포막 수용체, 세포질 신호인자, 핵내 인자 등과 같이 세포 미세환경에 존재할 수 있다.

새로운 생물학적인 물질은 어떤 표적에 작용하는가에 따라서 Table 1과 같이 분류될 수 있는데 이들 중 많은 물질들은 광범위하거나 신속한 종양의 감축(shrinkage)을 유발하기 위해 만들어진 것이 아니라 종양이 더 자라지 않게 하는 목적으로 개발된 것이다. 몇몇 화합물은 제1, 2상 임상실험 중이며, 일부는 제3상 임상실험 중이거나 임상치료에 도입되었다.

현재 개발 중인 약제들은 그 작용 기전에 따라 다음의 다섯 가지로 나누어 볼 수 있다.

- 1) 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor: EGFR) 경로 표적
- 2) RAS 신호경로(farnesyl transferase inhibitor: FTI)

3) 혈관내피성장인자(VEGF)와 기타 혈관형성경로(항혈관형성 약제)

4) 기질 금속단백분해효소(Matrix metalloproteinase) 억제제

5) Cyclooxygenase-2 (COX-2) 억제제

본문에서는 이러한 분자표적 치료의 현주소 및 임상연구의 문제점들에 대해 최근의 연구결과들을 중심으로 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1) 표피성장인자 수용체(EGFR) 경로 표적치료

EGFR 경로는 세포의 증식과 전이에 매우 중요한 역할을 한다. EGFR family는 4개의 구조적으로 유사한 수용체 티로신 키나아제인 ErbB-1 (EGFR, HER-1), ErbB-2 (HER-2), ErbB-3 (HER-3), ErbB-4 (HER-4)로 구성되며 이들은 각각 세포외, 세포막, 세포내 도메인을 가진다. 세포외 도메인에 배위자가 결합하면 연속단계가 일어나 세포의 증식과 분화가 일어난다.<sup>6</sup> EGF, TGF- $\alpha$  등과 같은 배위자가 EGFR에 결합하면 수용체에 관련된 티로신 키나아제의

Table 1. New biological agents classification related to their generic and specific target

Generic target	Specific target	Agent
Signal transduction	EGFR	Anti-EGFR antibodies, EGFR tyrosine kinase inhibitors
	RAS/RAF	Farnesyl transferase inhibitors Antisense oligonucleotides
	VEGF	Anti-VEGF antibodies VEGFR tyrosine kinase inhibitors
Neoangiogenesis	MMP adhesion molecules	Small molecule inhibitors Synthetic glycoamines analogues
Invasiveness and metastatic spread	P53	MDM2 antagonists
Oncosuppression	COX-2	COX-2 inhibitors
Apoptosis		

Table 2. EGFR pathway inhibitors

Extracellular target		Intracellular target
Monoclonal antibodies		Tyrosine kinase small inhibitors
Anti EGFR	Cetuximab (Erbix)	Gefinitib (ZD1839: Iressa)
Anti HER-2	Trastuzumab (Herceptin)	Erlotinib (OSI-774: Tarceva)
Anti EGF-like molecules	Edrecolomab (Panorex)	Imatinib (STI571: Gleevec)

자동인산화 과정에 의해서 세포내 신호전달과정을 거쳐 DNA합성, 세포의 성장 및 증식, 전이, 혈관형성, 세포사멸의 억제 등에 영향을 준다.<sup>7</sup> Kawamoto 등<sup>8</sup>이 1984년 EGFR을 억제하는 것이 새로운 항암치료의 표적이 될 수 있다는 가설을 제시하였다. 이후 EGFR을 차단하는 서로 다른 두 가지 계열의 다른 약제가 개발되었는데 그 하나는 배위자가 세포 외 도메인에 결합하지 못하게 하는 단클론항체이고 또 다른 하나는 세포 내 도메인인 티로신 키나아제의 자가인산화를 억제하는 화합물이며 연쇄신호전달 경로를 두 가지 다른 방법으로 차단할 수 있게 되었다. EGFR은 소화기 암에서 과발현되는데 대장직장암의 25~77%, 위암의 33%, 췌장암의 30~50%에서 발현되는 것으로 알려져 있으며 이들의 과발현은 일반적으로 종양의 침범, 전이, 말기암, 불량한 예후와 관련이 있다고 보고되고 있다.<sup>9</sup> 현재까지 개발되어 임상 시도되는 몇 가지 EGFR억제물질은 Table 2와 같다.

**(1) EGFR의 작용**

① 세포의 성장효과; EGFR은 많은 정상세포와 암세포의 성장을 조절하는 중요한 역할을 한다.<sup>10</sup> EGFR 배위자가 과다하게 형성되면 특정세포에서는 악성세포로 변형을 일으키기도 한다.<sup>11</sup> 어떤 종류의 EGFR이 발현된 암세포주에서 EGF는 세포사멸을 억제하는 것으로 보고되고 있다.<sup>12-14</sup> 반대로 EGFR을 억제하면 세포주기의 진행을 억제하는 것으로 알려지고 있다.<sup>7,14</sup> G1 phase에서 세포주기가 억제되면 항암제나 방사선치료에 의해 손상된 DNA를 보수하지 못해서 암세포의 생존을 감소시킬 수 있다.<sup>7,14,15</sup>

② 세포의 운동성 및 전이; EGFR 경로는 암세포의 운동성과 전이에 영향을 준다. EGF와 TGF- $\alpha$ 는 몇몇 종양모델에서 암세포의 운동성과 침습성을 증가시키는 것으로 보고되고 있다. EGFR에 대한 항체와 티로신 키나아제 억제제들이 EGF에 의한 종양세포의 부착, 침습성, 전이를 억제한다는 실험보고가 있다.<sup>16,17</sup> EGF는 기질단백분

해효소(MMP)의 발현을 조절하여 암세포의 침습과 성장에 관여한다.<sup>18,19</sup>

③ 혈관 형성; 몇몇 연구에 따르면 EGF와 같은 성장인자가 종양의 혈관형성 과정에 중요한 역할을 한다고 여겨진다.<sup>7,10,14,15,20,21</sup> 이에 대한 실험적 근거는 진행성 유방암에서 TGF- $\beta$ 와 EGFR은 미세혈관밀도와 밀접한 관련이 있다고 한다.<sup>22</sup> 미세혈관이 많은 경우, EGFR 배위자의 일종인 amphiregulin의 높은 발현이 I-III기의 비소세포 폐암에서 불량한 생존과 관계 있다는 보고가 있다.<sup>23</sup> 이러한 결과로 미루어 EGFR을 억제하면 EGFR을 발현하는 암세포의 성장, 세포의 생존, 혈관형성, 전이 등에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각할 수 있다.

**(2) EGFR에 대한 표적 치료제**

① EGFR에 대한 항체; EGFR을 표적으로 하는 단클론항체는 cetuximab, EMD 72000, ABX-EGF 등이 있는데 이들은 EGFR의 세포외 도메인에 결합하여 EGF나 TGF- $\beta$ 와 같은 배위자의 결합을 막아 수용체에 관련된 티로신 키나아제의 매개로 하는 신호전달과 EGFR의 인산화를 억제한다.<sup>9,24,25</sup> 수용체와 항체의 복합체는 세포내로 이동되어 파괴되어 결국 세포표면에 EGFR의 하향조절(downregulation)을 유발한다.<sup>10</sup> EGFR에 대한 항체가 MMP를 하향조절하고 성장인자 형성과 혈관형성을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>22,26,27</sup>

Cetuximab (IMC-225, Erbitux)는 키메라 단클론항체로 EGFR에 결합하여 EGF가 수용체 활성화하는 것을 방해하여 연속적인 신호전달을 봉쇄하며 결국 종양의 성장, 침범, 전이, 세포 보수, 혈관형성을 억제하는 것으로 보고되고 있다.<sup>28</sup> 최근에는 cetuximab가 체외는 물론 체내에서도 기존의 항암약물, 방사선과 항종양 효능에 서로 상승작용을 한다고 한다.

일차치료로 EGFR양성인 전이성 대장직장암 13명을 환자를 대상으로 cetuximab와 irinitcan 매주 정주, 5-FU 24 시간 정주하는 제2상 임상실험에서 초기결과를 보고하였

**Table 3.** Agents targeting RAS signaling pathway

Agents	Mechanism of action
Antisense oligonucleotides	ISIS 2503 Inhibition of RAS protein expression
Farnesyl transferase inhibitors	R115777 (tipifarnib, Zarnestra) SCH66336(lonfarnib) BMS 214662 Inhibition of RAS processing
Small molecules	ISIS 5132 CI 1040 Inhibition of RAS downstream effectors RAF MEK

는데 4명의 환자에서 부분적인 반응, 1명의 환자는 안정화된 상태(stable disease)를 나타냈다.<sup>29</sup> 또 EGFR 양성인 전이성 대장직장암 23명을 대상으로 folinic acid, 5-FU 연속정주, 2주마다 irinotecan 정주하는 이른바 FOLFIRI regimen과 cetuximab를 조합한 일차치료의 제2상 임상시험에서 안정성과 효능을 평가하였다.<sup>30</sup> 고용량군에서 grade 3의 설사, grade 3의 알러지반응, grade 4의 호중성백혈구감소증을 보였으나 저용량군에서는 아무런 부작용도 나타나지 않았다. 피부독성은 cetuximab에서 특징적으로 나타나는 부작용으로서 거의 모든 환자에서 나타나지만 대개 grade 1 또는 2 정도였다. 18명의 환자에 대한 효능을 분석할 수 있었는데 12명이 부분적인 반응을 경험하였으며 이 중 8명에서는 확인되었다. 연구자들은 EGFR 양성인 전이성 대장암에서 cetuximab와 FOLFIRI를 함께 사용하여도 안전하며 임상반응을 나타낼 수 있다는 결론을 내었다.

2차적인 치료로서는 5-FU와 irinotecan에 반응하지 않는 121명의 대장직장암 환자를 대상으로 기존의 용량과 일정 cetuximab를 추가하여 효과를 평가한 제2상 임상시험에서 17%에서 부분적인 반응을, 31%는 안정화된 병변 또는 경미한 반응을 나타내었다고 보고하였다.<sup>31</sup> 또 irinotecan에 듣지 않는 환자에서 cetuximab 단독투여로 105명의 환자 중 11%에서 부분적인 반응을 보였다는 보고도 있다.<sup>32</sup>

ABX-EGF는 완전한 인체 IgG2 단클론항체로서 자연적인 배위자와 같은 정도의 친화도로 EGFR과 결합한다.<sup>33</sup> 이 항체는 수용체에 대해 배위자와 결합하여 EGF 및 TGF- $\alpha$ 에 의한 티로신 키나아제(TK)의 활성을 봉쇄하고 EGFR 인산화를 억제하며 세포표면의 수용체를 하향조정하며 암세포의 증식을 억제한다.<sup>33-36</sup> Meropol 등<sup>37</sup>이 5-FU, irinotecan, oxaliplatin에 듣지 않는 44명의 EGFR 과발현 전이암 환자를 대상으로 ABX-EGF를 투여한 제2상 임상시험 결과 10%의 부분반응률, 55%의 안정화병변, 35%의 진행성 병변을 나타냈으며 grade 3 이하의 피부발진 이외에 특이한 부작용은 없다고 하였다.

② 티로신 키나아제 억제제(Tyrosine kinase inhibitors); 티로신 키나아제(TK)는 많은 세포 과정의 관문 역할을 하는데 대장직장암을 포함한 많은 암에서 성장인자 수용체와 관련된 TK 활성화도가 높을 경우 암세포의 성장이 촉진될 수 있다. EGFR이 동종이합체화(homodimerization) 또는 다른 수용체와 이종이합체화(heterodimerization)되면 활성화된다. 이합체화는 배위자 결합의 친화도를 높이며 내재된 TK를 활성화하며 티로신 자가인산화를 유발한다.<sup>33</sup> EGFR이 인산화되면 세포내 신호전달과정

이 시작되어 결국 암세포의 증식, 세포의 생존, 혈관 형성, 전이가 촉진된다. TK는 암세포의 세포활성을 조절하므로 대장직장암의 표적치료의 주요대상이 된다. 이 범주에 속하는 표적치료 물질로는 Gefinitib (ZD1839: Iressa), Erlotinib (OSI-774) 등이 있다.

Gefinitib (ZD1839: Iressa)는 작은 합성 anilinoquinazoline으로 선택적으로 EGFR TK를 억제하는 반면 다른 TK에는 최소한의 활성도를 나타낸다.<sup>38</sup> 또 MAPK를 억제하며<sup>39</sup> 연이는 핵전사 인자(nuclear transcription factor)인 c-fos를 억제한다.<sup>40</sup> 기본적으로 이 약제는 성장을 억제하지만 높은 용량에서는 세포사멸을 유도하기도 한다. Gefinitib를 이용한 임상시험 결과 단독 또는 5-FU, leucovorin과 사용시 효과가 있다는 보고들이 있고, 가장 많은 부작용은 설사와 여드름 모양의 피부발진이라고 한다.<sup>41-46</sup>

Erlotinib (OSI-774)는 quinazoline 계열의 화합물로 TK를 억제한다. 제1상 임상시험결과 간전이가 동반된 대장직장암 환자에서 종양이 30%가 감소되어 11개월간 지속되었다는 보고가 있으며 용량과 관계있는 설사, 피부 발진 등의 부작용이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>47</sup>

## 2) Farnesyl transferase (FT) inhibitors

많은 종류의 암의 진행은 K-RAS와 같은 종양유전자(oncogene)가 활성화되거나 APC, p53과 같은 종양억제 유전자의 비활성화와 같은 유전자 변화의 결과이다. Ras 단백질은 수용체 티로신 키나아제로부터 단백질 효소에 이르는 신호전달 경로의 중요한 중간물이다. Ras 단백질은 인체종양의 약 30%에서 돌연변이를 일으켜 활성화되는 것으로 알려져 있으며<sup>48</sup> 정상적으로는 Pro-RAS로 합성되며 전사후 변형(post-transcriptional modification)을 거친다. 이 과정에 가장 중요한 것이 세포막의 안쪽 표면에 존재하는 farnesyl transferase (FT)이다. 이 효소는 단백질에 farnesyl 또는 geranylgeranyl 그룹을 추가하는 기능을 담당한다. 이 효소의 기능을 억제하면 세포의 증식활동을 억제할 수 있다. 그러나 FT 억제제는 Ras, Rac, Rho, 대부분의 세포의 G-단백질 등 필수단백질의 전사 후 변형을 억제하여 정상세포의 기능을 억제할 수 있다는 문제도 안고 있기도 하다.<sup>49</sup>

Ras 유전자는 대장직장암의 경우 약 50%에서 돌연변이가 보고되고 있는데<sup>50</sup> 이것을 대상으로 표적치료를 할 수 있다. Tipifarnib (R115777: Zarnestra)는 FT를 억제하여 Ras가 원래의 위치인 세포막 안쪽에 위치하지 못하도록 하는 역할을 한다. 광범위한 FT차단효과 때문에 Ras와 다른 분자들에 대해 항암효과를 가진다.<sup>49</sup> Tipifarnib를 다른 세포독성물질과 조합한 제1상 임상시험결과 약물의 독성

**Table 4.** Antiangiogenic pathway inhibitors

Target	Inhibitors	Principal mechanism of action
Activation of endothelial cells	Anti-VEGF Antibodies Tyrosine Kinase inhibitors Antiangiogenic cytokines	Sequestering of VEGF Block of VEGF-R and bFGF-R signaling Inhibition of VEGF and bFGF production
Cell growth and survival	Angiostatic molecules	Block of endothelial growth and induction of apoptosis

은 받아들여질만 했고 생존율은 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 어느 정도의 항암 효과를 보였다는 보고가 있다.<sup>51</sup> SCH66336은 경구로 투여하는 FT 억제제로 인체 종양을 이식한 동물실험 결과 광범위한 항암작용을 나타낸다.<sup>52,53</sup> 그외에도 Ras pathway의 중간물인 Raf-1을 억제하는 BAY 43-9006,<sup>50,54</sup> cyclin-dependent kinase의 억제제인 flavopirinol<sup>55</sup> 등이 있으며 현재 임상시험 중이다.

**3) 항혈관형성 억제제들(Antiangiogenic agents)**

암의 증식과 전이에 관계된 분자생물학적 경로에 대한 연구에 따라 새로운 치료 전략의 선택이 좀더 용이하게 되었다. 혈관형성과정에 관여하는 몇몇 기전과 물질은 표적치료의 대상이 될 수 있다(Table 4). 혈관신생(neovascularization)은 종양의 성장, 침습, 전이를 자극하며<sup>56</sup> 이 과정은 혈관형성 자극인자(VEGF, bFGF, PDGF, HGF, TGF-, GM-CSF)와 억제인자(angiostatin, endostatin)에 의해 조절되며 이들의 균형상태에 따라 혈관형성의 정도가 결정된다. 이러한 물질들은 암세포로부터 주위조직으로 분비되어 혈관내피세포에 존재하는 특이수용체에 결합한다. 배위자와 수용체의 상호작용은 혈관내피세포의 표면을 활성화하는 일련의 연속과정을 활성화시킨다.<sup>57</sup> EGFR은 VEGF와 같은 혈관형성 촉진인자를 하향조절하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>58</sup> 항혈관형성 치료는 미세혈관 증식부위를 원래의 정상 휴지상태로 되돌려 놓고 다시 증식하지 않도록 하는 데 목적이 있다. 혈관 증식이 억제되면 종양의 크기는 줄어든다. 항혈관형성 억제제들은 항암제와 같은 특이적인 증상이 없고 독성이 적어서 많은 관심을 끌고 있다. 300여 종의 물질들이 확인되었으며 이들 중 많은 수가 체내 혹은 체외실험으로 혈관형성 억제효과가 입증되었으며 단독 또는 항암제와의 병용투여로 임상시험 중이다. 임상 전 연구결과 항암제와 병용할 경우 잠재적인 효과를 높이는 것으로 확인되었다.<sup>59</sup> VEGF나 anti-VEGF처럼 혈관내피세포의 표면에 존재하는 성장인자도 있고 수용체의 티로신 키나아제의 활성을 억제하여 작용을 나타내는 물질도 있다.<sup>60</sup>

**Table 5.** Angiogenic inhibitors and gastrointestinal tumors

Extracellular target	Intracellular target	Other mechanisms of action
Monoclonal antibodies Anti-VEGF bevacizumab (Avastin)	VEGFR tyrosine Kinase Inhibitors	Thalidomide
Anti-VEGFR IMC-1C11	SU6668 ZD6474	

Thalidomide와 같이 예전에 개발되어 최근에 항혈관형성 효과가 확인된 물질은 제3상 임상시험 중이며 대부분의 물질들은 제1, 2상 시험중이다. 이들을 요약하면 Table 5와 같다.

**4) 기질 금속단백분해효소 억제제**

기질 금속단백분해효소(Matrix metalloproteinase:MMP)는 zinc에 의존하는 펩티드 내부 분해 효소(endopeptidase)의 일종으로 아교질분해효소(collagenase), 젤라틴 분해효소 (gelatinase)등 최소한 18개 종류로 구성되어 있으며 세포외기질의 분해와 기저막의 관통에 관여하는 효소로서 침범, 전이, 혈관형성 등과 같은 많은 종양의 진행 과정에 관여한다. MMP 억제제는 생리화학적 것과 외인성 화합물로 나누어 볼 수 있다.<sup>61</sup> 몇몇 합성물질은 임상 전 동물 실험에서 검증되었으며 이 중 몇 가지는 단독 또는 다른 항암제와의 병행요법으로 임상시험 중이다.

Marimastat (BB2516)는 경구투여하는 화합물로 제2, 3상 임상시험 중이며 중요한 독성으로는 염증성 다발성 관절염이다.<sup>62</sup> Rosemurgy 등<sup>63</sup>이 진행성 췌장암 64예를 대상으로 한 전향적 연구에서 용량에 비례하여 관절 증상이 나타났다고 보고하였다. King 등<sup>64</sup>은 수술이 불가능한 간전이를 동반한 대장직장암 환자에게 marimastat 10 mg bid 투여하여 관절증상이 나타난 환자에서만 생존기간이 증가되었다는 보고를 하면서 관절증상이 조직에서의 효

과를 나타내는 하나의 지표가 될 수 있다고 주장하였다.

5) COX-2 inhibitors

COX-2는 아라키돈산(arachidonic acid)를 프로스타글란딘으로 전환하는 효소의 일종으로 최근에 종양의 성장에 관계된 효소의 하나로 각광을 받고 있으며 다양한 암에서 과발현되는 것으로 보고되고 있다. 역학적인 연구에 따르면 COX-2 억제제는 대장직장암의 예방에 효과가 있을 뿐만 아니라 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib는 가족성대장용종증 환자의 용종의 개수를 유의하게 줄인다고 알려져 있다.<sup>65</sup> COX-2는 대장의 정상세포에서는 낮은 농도로 발현되나 APC 유전자의 돌연변이가 있는 경우 매우 증가한다. COX-2가 과발현되면 VEGF, bFGF, PDGF 등 성장인자 또는 MMP의 발현을 증가시키거나, 세포사멸을 억제하는 일련의 기전에 의해서 돌연변이를 유발하거나 종양형성, 침범 등에 관여한다. 대장직장암의 경우 병기와 COX-2의 발현이 관련되어 있다고 보고된다.<sup>66</sup> Blanke 등<sup>67</sup>이 과거에 치료받지 않은 전이성 대장직장암을 환자 23명에 FOLFIRI regimen과 celecoxib 400 mg bid를 병합한 제2상 임상시험 결과 28%의 부분적 반응, 56%의 안정화된 병변을 보고하였다.

결 론

신호전달 경로를 억제하는 물질은 세포의 성장을 억제(cytostatic)하는 약제로서 작용하거나 항암, 방사선 치료와 같은 전통적인 치료의 조절자(modulator) 역할을 할 수 있을 것이다. 분자표적치료를 고려함에 있어서 가장 효과적으로 이용하는 방법은 전통적인 치료와 병합하여 서로 보완적인 기전을 추구하거나 또는 1차적인 치료로 항암제를 써서 완전관해, 부분관해, 안정화된 병변 등을 유도한 후 유지요법으로 사용하는 것이다. 분자생물학적인 연구에 힘입어 암의 발생과정과 성장과정에 여러 가지 신호전달 체계가 관여함을 알 수 있으며 이들 물질 등을 예후 예측인자로서 이용할 수 있을 뿐 아니라 이들에 대한 표적치료를 기존의 전통적인 치료와 병행하면 보다 나은 치료성적을 기대해 볼 수 있다. 나아가서는 개개의 특성에 맞는 맞춤치료의 가능성을 열 수 있을 것으로 기대해 볼 수 있으므로 앞으로 이에 대한 많은 연구가 계속 되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer

statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7-33.  
 2. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-47.  
 3. 보건복지부. 한국중양암등록사업 연례 보고서 2002 (출판연도:2003)  
 4. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. J Clin Oncol 1992;10:896-903.  
 5. de Gramont A, Bosset J, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:808-15.  
 6. Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, Yarden Y. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. Adv Cancer Res 2000;77:25-79.  
 7. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 1995; 19:183-232.  
 8. Kawamoto T, Mendelsohn J, Le A, Sato GH, Lazar CS, Gill GN. Relation of epidermal growth factor receptor concentration to growth of human epidermoid carcinoma A431 cells. J Biol Chem 1984;259:7761-6.  
 9. Saeki T, Salomon DS, Johnson GR, Gullick WJ, Mandai K, Yamagami K, et al. Association of epidermal growth factor-related peptides and type I receptors with prognosis of human colorectal carcinomas. Jpn J Clin Oncol 1995; 25:240-9.  
 10. Harari PM, Huang SM. Modulation of molecular targets to enhance radiation. Clin Cancer Res 2000;6:323-5.  
 11. Rodeck U, Jost M, Kari C, Shih DT, Lavker RM, Ewert DL, et al. EGF-R dependent regulation of keratinocyte survival. J Cell Science 1997;110:113-21.  
 12. Gibson S, Tu S, Oyer R, Anderson SM, Johnson GL. Epidermal growth factor protects epithelial cells against Fas-induced apoptosis: requirement for Akt activation. J Biol Chem 1999;274:17612-8.  
 13. Wu X, Fan Z, Masui H, Rosen N, Mendelsohn J. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. J Clin Invest 1995;95:1897-905.  
 14. Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, Arnold L, Boman B, Cunningham A. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Cancer Res 1997;57:4838-48.  
 15. Price JT, Wilson HM, Haites NE. Epidermal growth factor

- (EGF) increases the in vitro invasion, motility and adhesion interactions of the primary renal carcinoma cell line, A704. *Eur J Cancer* 1996;32A:1977-82.
16. Shao ZM, Wu J, Shen ZZ, Barsky SH. Genistein inhibits both constitutive and EGF-stimulated invasion in ER-negative human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 1998;18:1435-40.
  17. Kondapaka SB, Fridman R, Reddy KB. Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1997;70:722-6.
  18. Engebraaten O, Bjerkvig R, Pedersen PH, Laerum OD. Effects of EGF, bFGF, NGF and PDGF (bb) on cell proliferative, migratory and invasive capacities of human brain-tumour biopsies in vitro. *Int J Cancer* 1993;53:209-14.
  19. Matsumoto T, Perrotte P, Bar-Eli M, Inoue K, Kuniyasu H, Eve BY, et al. Blockade of EGF-R signaling with anti-EGF-R monoclonal antibody (MAB) C225 inhibits matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and invasion of human transitional cell carcinoma (TCC) in vitro and in vivo. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1998;39:83. Abstract 565.
  20. Ennis BW, Lippman ME, Dickson RB. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy. *Cancer Invest* 1991;9:553-62.
  21. Xie H, Turner T, Wang MH, Singh RK, Siegal GP, Wells A. In vitro invasiveness of DU-145 human prostate carcinoma cells is modulated by EGF receptor-mediated signals. *Clin Exp Metastasis* 1995;13:407-19.
  22. de Jong JS, van Diest PJ, Van Der Valk P, Baak JP. Expression of growth factors, growth-inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. II: correlations with proliferation and angiogenesis. *J Pathol* 1998;184:53-7.
  23. Fontanini G, de Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M, Silvestri V, et al. Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival. *Clin Cancer Res* 1998;4:241-9.
  24. Gill GN, Kawamoto T, Cochet C, Le A, Sato JD, Masui H, et al. Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor-stimulated tyrosine protein kinase activity. *J Biol Chem* 1984;259:7755-60.
  25. Modjtahedi H, Affleck K, Stubberfield C, Dean C. EGFR blockade by tyrosine kinase inhibitor or monoclonal antibody inhibits growth, directs terminal differentiation and induces apoptosis in the human squamous cell carcinoma HN5. *Int J Oncol* 1998;13:335-42.
  26. Vilorio Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 1997;151:1523-30.
  27. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, Kuniyasu H, Eve BY, Hicklin DJ, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma grown orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999;5:257-64.
  28. Nicoletta D, Maione P, Gridelli C. Targeted therapies: focus on a new strategy for gastrointestinal tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:261-71.
  29. Schoffski P, Lutz M, Folprecht G, Spott C, Kanz L, Bokemeyer C, et al. Cetuximab (C225) plus irinotecan (CPT-11) plus infusional 5FU-folinic acid (FA) is safe and active in metastatic colorectal cancer (MCRC) that expresses epidermal growth factor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:159a. Abstract 633.
  30. van Laethem J-L, Raoul J-L, Mitry E, Goldman S, Van Gansbeke D, Ickx B, et al. Cetuximab (C225) in combination with bi-weekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary efficacy and safety results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:264. Abstract 1058.
  31. Saltz L, Rubin J, Hochster N, Gonen M, Stockman J, Di Lauro C, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:3a. Abstract 7.
  32. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer H, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ, et al. Single agent IMC-C225 (Erbix) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:127a. Abstract 504.
  33. Baselga J, Albanell J. Epithelial growth factor receptor interacting agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:1041-63.
  34. Mendelsohn J. Blockade of receptors for growth factors: an anticancer therapy. *Clin Cancer Res* 2000;6:747-53.
  35. Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:3-9.
  36. Waksal HW. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1999;18:427-36.
  37. Meropol NJ, Berlin J, Hecht JR, Weiner LM, Wright JJ, Hudes GR, et al. Multicenter study of ABX-EGF monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:256. Abstract 1026.
  38. De Bono JS, Rowinsky EK. Therapeutics targeting signal

- transduction for patients with colorectal cancer. *Brit Med Bull* 2002;64:227-54.
39. Albanell J, Codony-Serfat J, Rojo F, Del Campo JM, Sauleda S, Anido J, et al. Activated extracellular signal-regulated kinases: association with epidermal growth factor receptor/transforming growth factor alpha expression in head and neck squamous carcinoma and inhibition by anti-epidermal growth factor receptor treatments. *Cancer Res* 2001;61:6500-10.
  40. Woodburn J, Kendrew J, Fennel M, Ashton SE, Curry BJ, Barker AJ, et al. ZD1839 ("Iressa") a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI): inhibition of c-fos mRNA, an intermediate marker of EGFR activation, correlates with tumor growth inhibition. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2000;41:402. Abstract 2552.
  41. Schiller JH. New directions for ZD1839 in the treatment of solid tumors. *Semin Oncol* 2003;30(suppl 1):49-55.
  42. LoRusso PM. Phase I studies of ZD1839 in patients with common solid tumors. *Semin Oncol* 2003;30(suppl 1):21-9.
  43. Baselga J, LoRusso P, Herbst R, Maddox AM, Rothenberg ML, Small EJ, et al. A pharmacokinetic/pharmacodynamic trial of ZD1839 (IRESSA), a novel oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) inhibitor, in patients with 5 selected tumor types (a phase I/II trial of continuous once-daily treatment [Abstract]. *Clin Cancer Res* 1999;5(suppl):3735S.
  44. Hammond LA, Figueroa J, Schwartzberg L, Ochoa L, Hidalgo M, Olivoet N, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, (EGFR-TKI) ZD1839 ('Iressa'), in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 6):18a.
  45. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullo A, Murray PI, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2240-50.
  46. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, Small EJ, Rubin EH, Baselga J, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3815-25.
  47. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:3267-79.
  48. Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff D. Ras protein farnesyltransferase: a strategic target for anticancer therapeutic development. *J Clin Oncol* 1999;17:3631-52.
  49. Adjei AA. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1062-74.
  50. Gill S, Thomas RR, Goldberg RM. New targeted therapies in gastrointestinal cancers. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:393-403.
  51. Cunningham D, de Gramont A, Schiethauer W, Swift RI, Hill ME, Tait DM, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor R115777 (Zarnestra) in advanced refractory colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:126a. Abstract 502.
  52. Shi B, Yaremko B, Hajian G, Terracina G, Bishop WR, Liu M, et al. The farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 synergizes with taxanes in vitro and enhances their antitumor activity in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:387-93.
  53. Pierson AS, Holden SN, Basche M, Long ME, Zirrolli JA, Duncan MW, et al. A phase I pharmacokinetic (PK) and biological study of the farnesyl transferase inhibitor (FTI) sarasar (lonafarnib, SCH66336), cisplatin (C), and gemcitabine (G) in patients (pts) with advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:92a. Abstract 365.
  54. Strumberg D, Bauer RJ, Moeller JG, Stellberg W, Seeber S, Scheulen ME, et al. Final results of a phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the raf kinase inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:31a. Abstract 121.
  55. Tan AR, Zhai S, Berman AW, Sausville EA, Arbuck SG, Murgo AJ, et al. Phase I trial of docetaxel followed by infusional flavopiridol over 72 hours in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:36b. Abstract 1955.
  56. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. Angiogenesis: pathological, prognostic and growth factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *Lancet Oncol* 2001;2:278-89.
  57. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6.
  58. Ciardiello F, Damiano, Bianco VR, Caputo R, Troiani T, Melisi D, et al. Antitumor activity of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1770-6.
  59. Folkman J. Antiangiogenic gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9064-6.
  60. Albin A, Noonan D, Santi L. Angiogenesis at the interface between basic and clinical research. *Int J Biol Markers* 1999;14:202-6.
  61. Belotti D, Paganoni P, Giavazzi R. MMP inhibitors: experimental and clinical studies. *Int J Biol Markers* 1999;14:232-8.
  62. Woitowicz-Praga SM, Dickson RB, Hawkins MJ. Matrix metalloproteinase inhibitors. *Invest New Drugs* 1997;15:61-75.
  63. Rosemurgy A, Harris J, Langleben A, Casper E, Goode S,

- Rasmussen H. Marimastat in patients with advanced pancreatic cancer: a dose-finding study. *Ann J Clin Oncol* 1999;22:247-52.
64. King J, Clingan P, Morris DL. Placebo control double-blind randomised clinical trial of the matrix metalloproteinase inhibitor marimastat in patients with inoperable colorectal cancer liver metastases: significant survival advantage in patients with musculo skeletal symptoms. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:537.
65. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:411-7.
66. Robles C, Ying D, Xu R. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and human colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:2164.
67. Blanke CD, Benson III AB, Dragovich T. A phase II trial of celecoxib, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:505.
-