Avastin in Colorectal Cancer

연세대학교 의과대학 내과학교실

김 태 일

I. 서 론

대장 직장암은 그 병태생리 및 발생기전에 대한 연구의 발전과 더불어 항암치료에서도 다른 암질환의 항암치료에 비하여 비교적 단계적으로 잘 정립되어 있고 꾸준히 발전해 왔다. 특히 종양 혈관생성에 의한 종양 증식에서 주요 역할을 하는 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 억제 개념과 최근 각광받고 있는 표적치료에 이용되는 단클론항체 개발의 두 개념이 결합되어 만들어낸 bevacizumab (Avastin®)의 개발은 항암치료의 새로운 지평을 열었다.

II. 종양혈관생성 및 억제의 중요성

암의 빠른 증식에 필요한 산소, 영양소 등 여러 인자들의 공급을 위해 종양혈관의 생성과 유지는 암 증식의 주요 단계의 하나로서 잘 알려져 있다. 혈관 형성을 위한 내피세포(endothelial cell)의 증식과 이동을 조절하는 주된 신호전달계는 VEGF와 그 수용체의 결합에 의해 이루어 진다. VEGF family는 VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD 그리고 placenta growth factor (PIGF)로 이루어지며, VEGFA가 가장 잘 알려져 있고, 흔히 여러 종양에서 과발현되어 있다. VEGF family는 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3로 표시되는 3개의 유사한 receptor tyrosine kinase에 결합하여 활성화되며, 그 아래로 이어지는 신호전달계를 활성화시켜 혈관 및 림프관의 형성과 증식에 관여하게 된다. VEGFR2의 발현은 주로 혈관에만 국한되어 있으므로 VEGF에 의한 혈관형성의 주된 매개인자가 되고, VEGFR1은 혈관 뿐만 아니라, 여러 종류의 다른 세포에서도 발현되며, 내피세포에서의 역할에 대해서 아직 알려지지 않은 부분이 많다. VEGFR3는 VEGFC와 VEGFD에 결합하며, 주로 림프관 내피세포에서 발현되어 림프관 형성에 관여한다. VEGFR의 co-receptor로서 알려진 neuropilin은 VEGF와 VEGFR tyrosine kinase receptor의 결합을 증가시키는 것으로 알려져 있다. VEGF는 내피세포의 증식과 생존, 이동과 침습을 증강시키며, 혈관의 투과성을 높이고, 골수에서 유래한 혈관 조상세포(precursor cell)의 chemotaxis를 증가시켜, 종양의 혈관형성을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 혈관 형성에 관련된 기능과 독립적으로 종양 세포 자체의 생존, 이동, 침습 등을 증가시키는 자가 증식의 효과가 있으며, 면역억제, 그리고 종양 전이를 위한 골수 유래의 pre-metastatic niche 형성에도 관여한다.

VEGF는 정상 점막이나 선종에서 거의 발현이 없으나, 대장직장암의 약 50%에서 발현되며, VEGF 발현이 높을수록 림프선 전이와 원격 전이의 정도와 유의한 상관관계를 보이고, VEGF가 높은 군의 생존률이 VEGF

발현이 없거나, 낮은 군에 비해 유의하게 낮다. 수술 전 혈청 VEGF의 양도 대장암의 진행 정도와 상관관계가 있고, 전이에 대한 예측 인자로서도 역할을 한다.

III. Bevacizumab의 개발과 임상 효과

위에서 언급한 여러가지 이유에서 VEGF는 항암치료의 주요 표적이 되어 왔고, 현재까지 여러 종류의 VEGF 표적 치료제가 개발되어 임상 시험 결과가 발표되었고, 많은 연구들이 현재 진행 중이다. 그 중에서 VEGF 표적 치료제로서 개발되어 처음 임상에 이용된 치료제로서 항 VEGF 단클론 항체인 bevacizumab이 잘 알려져 있고, 약 20일의 반감기를 갖고 있으며, 현재 전이성 대장직장암, 비소세포성 폐암, 그리고 전이성 유방암에서 기존 항암제와의 병용 요법으로서 인정되고 있다. 전이성 대장암에서의 주요 연구 결과를 보면 전이성 대장암의 1차 치료로서 IFL(irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin)과 bevacizumab의 병합 요법과 IFL 요법을 무작위 배정한 3상 임상시험에서 response rate (RR) (44.8% vs 34.8%, p=0.004), progression-free survival (PFS) (10.6 vs 6.2개월, p<0.001), overall survival (OS) (20.3 vs 15.6 개월, p<0.001)에서 bevacizumab + IFL군이 유의하게 좋은 효과를 보였다. 이로서 bevacizumab은 항 VEGF 표적 항암 치료제로서 처음으로 미국 FDA의 허가를 받게 된다. 그 후 FOLFOX (oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin)와 bevacizumab의 병합요법에서도 유의한 효과들을 보고하고 있으며, 1차 치료 뿐만 아니라, 다른 항암제에 효과가 없는 2차 이상의 항암치료에서도 효과를 보이고 있다. 이와 같은 bevacizumab의 효과와 함께 발생할 수 있는 부작용으로는 고혈압, 단백뇨, 출혈, 혈전색전증, 그리고 드물게 소화관 천공 등이 보고 되고 있다.

이러한 VEGF 표적 치료의 항암효과의 기전으로는 초기 효과로서 이미 형성되어 있는 종양 혈관을 억제하여 감소시키며, 남아 있는 혈관을 정상화함으로서 효과적인 약제의 전달이 가능하게 하여 항암효과를 증강시킨다. 그 후 혈관의 재형성과 증식을 억제함으로서 이상의 항암효과를 유지하게 되는 것으로 알려져 있지만, 아직 밝혀지지 않은 기전이 많으며, 혈관형성과 관계없이 종양 자체에 대한 억제 효과도 있다.

현재 대장직장암에서 bevacizumab은 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 항암약물요법과 병용요법으로 전이성 대장직장암을 대상으로 적용되고 있으며, 1차 또는 그 이상의 항암치료를 위한 약제로 이용할 수 있다.

많은 연구에도 불구하고 VEGF 표적 치료에 의한 항암효과의 기전이 아직 충분히 밝혀져 있지 않으며, 치료에 반응하지 않는 군에 대한 설명도 부족한 상태이다. VEGF 표적 치료의 항암기전에 대한 충분한 이해와 그에 따른 저항성 발생의 기전 및 치료 반응의 예측인자 등에 대한 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. J Clin Oncol 2002;20:4368-4380.
2. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumor activity. Nature Rev Cancer 2008; 8:579-591.
3. Gimbrone MA Jr, Leapman SB, Cotran RS, Folkman J. Tumor angiogenesis: iris neovascularization at a distance

from experimental intraocular tumors. J. Natl Cancer Inst. 1973;50:219-228.

4. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol 2005;23:1011-1027.
5. 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.
6. Jain RK, Duda FG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. Nat Clin Practice Onc 2006;3:24-40.
7. Kaplan RN. et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature 2005;438:820-827.
8. Klagsbrun M, Takashima S, Mamluk R. The role of neuropilin in vascular and tumor biology. Adv Exp Med Biol 2002;515:33-48.
9. Kowanetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: Therapeutic perspective. Clin. Cancer Res. 2006;12:5018-5022.
10. Rafii S, Lyden D, Benezra R, Hattori K, Heissig B. Vascular and haematopoietic stem cells: Novel targets for anti-angiogenesis therapy? Nature Rev. Cancer 2002;2:826-835.
11. Ranieri G, Patruno R, Ruggieri E, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic. Current Med Chem 2006;13:1845-1857.
12. Saltz LB, Clarke S, D?az-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26(12):2013-2019.
13. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and - independent regulation of angiogenesis. BMB Reports 2008;41:278-286.
14. Soker S, Miao HQ, Nomi M, Takashima S, Klagsbrun M. VEGF165 mediates formation of complexes containing VEGFR-2 and neuropilin-1 that enhance VEGF165-receptor binding. J Cell Biochem 2002;85:357-368.

memo