고신대학교 의과대학 학술지 제24권 제1호
Kosin Medical Journal
Vol. 24. No. 1, pp. 110~118, 2009

전이성 신세포암과 표적치료

김택상 · 류현열

고신대학교 의과대학 비뇨기과학 교실

Update of Targeted Molecular Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma.

Taek Sang Kim · Hyun Yul Rhew

Department of Urology, Kosin University, College of Medicine

Abstract

Metastatic renal cell carcinoma has been treated only by immunotherapy because of its resistancy to multidrug and radiotherapy. However, the efficacy of immunotherapy was disappointed and toxicity was significant. In the past 3 year, paradigm sifting phase III studies about target agents such as antiangiogenetics and mammalian target of rapamycin inhibitors for metastatic renal cell carcinoma were reported and showed improved response and survival. This review presents the current situation and advances of targeted molecular therapy. The role of some major target agents such as bevacizumab, sunitinib, sorafenib, temsirolimus and everolimus were also reviewed.

Key words : renal cell carcinoma, metastasis, target

서 론

전이성 신세포암 (metastatic renal cell carcinoma, mRCC)은 항암치료 및 방사선 치료에 **저**항하는 대표적인 악성 종양이어서 주로 interteron (IFN), interleukin (IL) 등을 근간으로 하는 면역치료를 시행해 왔었다. 하지만 이들 면역치료의 반응률은 10-20% 정도며 반응기간은 3-16개월 정도로 실망스런 결과를 보여 와서 새로운 치료법의 연구개발이 절실하였다.[1] Von Hippel-Lindau (VHL) 유전자의 이상과 mTOR (mammalian target of rapamycin) 신호경로의 이상이 투명신세포암의 발생에 중요한 역할을 한다는 사실이 알려지면서 이들 경로의 이상으로 축적되는 혈관신생인자들의 역할을 **저**해하기위한 표적치료 (targeted molecular therapy; TMT)가 최근 개발되어 연구되고 있다. 이 두 가지 경로와 그와 연관된 성장인자들을 억제하는 TMT 3상 임상연구까지 보고가 된 sorafenib, sunitinib, bevacizumab, temsirolimus, everolimus 등에 간단히 알아보고 최근 이슈가 되고 있는 전이성 비투명신세포암, 일차치료제 및 이차치료제로서의 TMT, TMT 시대의 신적출술의 역할, 신보조 및 보조 TMT, TMT의 독성 등에 대해 알아보고자 한다.

교신**저**자 : 류 현 열
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 비뇨기과학 교실
TEL : 051-990-6259, FAX : 051-990-3994
E-mail : rhewhy@kosinmed.or.kr

표적치료제의 기전과 효과 및 독성

1. VHL 단백질 복합체 경로와 sorafenib, sunitinib, bevacizumab

정상적인 상태에서는 VHL 유전자가 생산한 단백질 복합체 (pVHL complex)가 hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α)와 결합하여 단백질분해신호인자 (ubiquitin)로 작용하여 프로테아좀 (proteasome)에 의해 HIF-1α는 분해된다. 하지만 **저**산소증상태이거나 VHL 유전자가 기능을 잃었을 때는 HIF-1α가 수산화 (hydroxylation)되지 못하고 pVHL 복합체와 결합하지 못하여 HIF-1α는 분해되지 않고 축적되며 축적된 HIF-1α는 vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) 등을 증가시키며 이들은 VEGF-receptors

Table 1. Targets and action of selected target agents

Agent	Action	Target
Bevacizumab (Avastin®)	monoclonal antibody	VEGF-A
Sorafenib (BAY 43-9006, Nexabar®)	TKI*	VEGFR (1,2,3),PDGFR (α,β),FLT-3,c-KIT,CRAF,BRAF
Sunitinib (SU011248, Sutent®, Sutene®)	TKI*	VEGFR (1,2,3),PDGFR (α,β),FLT-3,c-KIT
Temsirolimus (CCI-779, Torisel®)	mTOR inhibitor	mTOR
Everolimus (RAD001)	mTOR inhibitor	mTOR

* : TKI : tyrosine kinase inhibitor

Table 2. Selected phase II/III studies of TMT in metastatic RCC

Author/reference	Trial design	Treatment	Line of treatment	Evaluable patients (n)	OR (%)	PFS (mo)
Yang[8]	Phase II	Bevacizumab HD/LD	2nd (postcytokine, postchemotherapy)	39/37	10/0	4.8*/3.0
		vs Placebo		40	0	2.5
Escudier[9]	Pahse III	Bevacizumab/IFN-α	1st	327	31*	10.2*
		vs placebo/IFN-α		322	13	5.4
Rini[10]	Pahse III	Bevacizumab/IFN-α	1st	355	25.5*	8.5*
		vs placebo/IFN-α		355	13.1	5.2
Escudier[11]	Phase II	Sorafenib	1st	97	5	5.7
		vs IFN-α		92	9	5.6
Escudier[12]	Pahse III	Sorafenib	2nd (postcytokine)	451	2	5.5*
		vs placebo		452	0	2.8
Motzer[13]	Phase II	Sunitinib	2nd (postcytokine)	106	34	8.3
Motzer[14]	Pahse III	Sunitinib	1st	451	31*	11*
		vs IFN-α		452	6	5
Hudes[15]	Pahse III	Temsirolimus	1st (poor prognosis)	209	8.6*	3.7*
		vs IFN-α		207	4.8	1.9
		vs IFN-α/temsirolimus		210	8.1*	3.7*
Motzer[16]	Pahse III	Everolimus	2nd (postTKI)	272	1	4.0*
		vs placebo		138	0	1.9

OR : objective response, PFS : (median) progression free survival, HD : high dose, LD : low dose,
IFN : interferon, TKI : tyrosine kinase inhibitor, * : p<0.001

(VEGFR)과 PDGF receptors (PDGFR)와 결합하여 세포내 신호전달경로로 신생혈관증식 및 종양세포증식을 유도한다.[2-4] sorafenib과 sunitinib은 세포내에서 VEGFR (특히 VEGFR-2)과 PDGFR 등을 **저**해하며 bevacizumab은 종양세포들이 분비하는 VEGF를 직접 억제하는 VEGF의 단일클론항체 (monoclonal antiboby)이다 (Table 1).

2. mTOR 경로와 temsirolimus, everolimus (Fig. 1)

mTOR는 messenger RNA 전사, 단백질 분해, 단백질 신호전달 등을 조절하는 PI3K-Akt 경로의 비수용체성 타이로신 키나제 (tyrosine kinase)이다.[5] mTOR는 TSC1, TSC2 등에 의해 억제되고 있지만 성장인자, 호르몬, mitogene 등에 의해 PI3K-Akt 경로가 활성화 되면 TSC1, TSC2가 억제되어서 mTOR 복합체가 활성화되고 활성화 된 mTOR 복합체는 eIF4E, S6K을 다시 활성화 시켜 유전자 전사, 세포증식, 혈관성장인자 축적 등을 유도하여 종양성장을 유도한다.[6-7] 특히 PTEN의 소실이 있는 경우 예후가 좋지 않은 경우가 많다. 또한 **저**산소증상태에서 mTOR의 활성화는 HIF-1α의 증가를 유도하여 역시 혈관성장인자들을 증가시킨다.[5] Temsirolimus는 sirolimus의 유도체이며 everolimus는 rapamycin의 유도체로 이들 두 약제는 FKBP12와 결합하여 mTOR를 억제시킨다. (Fig. 1, Table 1).

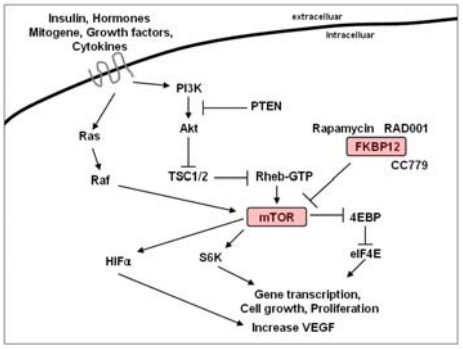

Fig. 1 mTOR pathway
mTOR : mammalian target of rapamycin, PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase,
TSC : tuberous sclerosis complex, FKBP12 : FK506 binding protein 12kD
PTEN : phosphatase and tensin homologue depleted on chromosome ten
eIF4E : eukaryotic translation initiation factor 4E, S6K : ribosome S6 kinase

3. Efficacy of selected phase II/III studies of targeted molecular therapy in metastatic RCC

Table 2의 2/3상연구들을 종합해보면 일차 치료 TMT로는 sunitinib이 3상 연구되어 효과가 입증되어 있으나 이는 IFN-α 단독치료와의 비교연구였으며 아직 고용량 interleukin-2 투여와의 비교연구는 없다. Bevacizumab도 IFN-α과의 병합투여로 효과가 증명 되어 있어 sunitinib, bevacizumab plus IFN-α 투약 등이 고용량 interleukin-2 등과 함께 일차 치료제로 잠재성이 있다하겠다. 그리고 temsirolimus는 예후가 불량한 환자군에서 일차 치료제로서의 효과가 3상연구를 통해 입증되어 있다. 또한 뒤에서 언급될 전이성 비투명신세포암 (non-clear cell metastatic renal cell carcinoma; NCC-mRCC)에 대해서는 Hudes 등[15]의 temsirolimus 3상연구에서 Dutcher 등[17]이 NCC-mRCC 환자들만의 자료를 다시 조사 해본 결과 오히려 투명신세포암보다 temsirolimus 투여시 생존률 (overall survival; OS)이 더 좋은 경향을 보였다. 예후가 불량한 mRCC 및 NCC-mRCC에서는 temsirolimus가 잠재적인 일차치료제가 될 수 있겠다. Sorafenib은 일차치료제로서의 3상연구는 아직 진행 중이며 이차치료제로서는 사이토카인치료 후 투약요법으로 Escudier 등[12]의 3상연구에서 sorafenib이 위약군에 비해 2배의 PFS를 보이는 것으로 연구한 바 있으며 타이로신 키나아제 억제제 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) 투약 다음의 이차치료로는 Motzer 등[16]이 everolimus의 3상 연구에서 효과를 입증한바 있다. 하지만 투여한 순서에 따라 다양한 결과의 여러 보고가 있어, 이는 후반부에서 살펴보기로 한다.

4. Toxicity

악성종양환자를 치료함에 있어서 치료제의 효과 - 생존률 (overall survival; OS), 무진행 생존률 (progression free survival; PFS), 반응률 (objective response; OR) 등도 중요하지만, 아무리 효과가 좋은 약제라도 약물독성관련 부작용에 의해 용량을 감량하거나 치료를 중단하게 된다면 치료효과를 최대화시킬 수 없게 된다. Table 2의 주요 연구 중 TMT 단독 투여군이 있는 Yang[8]의 bevacizumab 2상 연구, Escudier[12]의 sorafenib 3상 연구 , Mozter[14]의 sunitinib 3상 연구, Hudes[15]의 temsirolimus 3상 연구, 그리고 Motzer[16]의 everolimus 3상 연구 등에 보고된 독성들을 (NCICTC version 3.0, Yang 등[8]의 연구는 version 2.0) 살펴본다.

1) Bevacizumab[8]

타 약제와 비교해 상대적으로 독성관련 부작용이 가장 경하였다. Bevacizumab을 단독투여한 군이 있는 3상 연구가 아직 없어서 (Rini 등[10]의 3상 연구는 bevacizumab과 IFN-α 병합투여) Yang 등[8]의 Bevacizumab 고용량군, 저용량군, 위약군을 비교한 2상연구에서 치료효과가 있었던 고용량투여군 (10mg/kg)을 조사하였다. NCICTC version 2.0에 의한 4등급 부작용은 없었으며 가장 흔한 부작용으로 단백뇨 (64%), 고혈압 (36%), 무력감 (33%), 비출혈 (20%) 등이 있었다. 3등급의 부작용으로 고혈압 (20%), 단백뇨 (8%) 등이 있었다. 혈액검사 소견의 흔한 부작용으로는 ALT 상승 (10%)이 있었으나 3등급 이상은 없었다. 타 약제에 비해 단백뇨가 비교적 흔히 발생하였는데 13명의 2/3 등급 고혈압이 있었던 13명의 환자 중 7명 (54%)에서 2/3 등급의 단백뇨가 있었지만 이들 중 신기능 감소가 있었던 환자는 없었다.

2) Sorafenib[12]

Escudier 등[12]이 sorafenib (400mg BID)을 투약하여 시행한 3상 연구에 의하면 가장 흔한 부작용은 설사 (43%), 발진 (40%), 피로 (37%), 수족증후군 (30%), 탈모 (27%), 구역 (23%)의 순이었고, 가장 흔한 3/4 등급 부작용은 수족증후군 (6%), 피로 (5%), 호흡곤란 (4%), 고혈압 (4%)의 순으로 있었다. 혈액검사 관련 3/4 등급 부작용은 임파구감소증이 13%, 빈혈이 3%에서 있었다. 혈액검사 이상소견과 피로감, 고혈압 등은 다음에 언급될 sunitinib 보다 빈도가 덜하였으며 상대적으로 발진, 수족증후군 등이 흔한 편이었다. 하지만 심한 손과 발의 표피박리증상은 드물었다.

3) Sunitinib[14]

Motzer 등[14]이 sunitinib (50mg QD, 4wks on/ 2wks off) 투약하여 시행한 3상 연구에 의하면 가장 흔한 부작용은 설사 (53%), 피로 (51%), 구역 (44%), 구내염 (25%), 구토 (24%), 고혈압 (24%) 등의 순이었다. 주요 3등급 독성은 고혈압 (8%), 피로 (7%), 설사 (5%) 등 이었고 4등급 독성으로는 발진이 1%에서 있었다. 혈액검사 관련 3등급 독성으로는 리파제 상승 (13%), 임파구감소증 (12%), 호중구감소증 (11%), 혈소판감소증 (6%), 백혈구감소증 (5%) 등의 순으로 있었으며 4등급 독성으로는 빈혈 (1%), 호중구감소증 (1%) 등이 있었다. 타 약제들과 비교하여 구분되는 독성으로는 갑상선기능저하증이 71%에서

있었다. Rini 등[19]이 mRCC 환자 66명을 대상으로 sunitinib 투여하면서 관찰한 바로는 갑상선 기능 검사상 이상소견이 85%의 환자들에서 있었으며 TSH 상승이 70%, T3감소가 68%, free T4감소는 23%, free thyroxine 감소는 30% 의 환자에서 관찰되었으며 17명 (26%)의 환자들은 갑상선호르몬을 투여받아야 했으며 이들 중 9명 (53%)의 환자들에서 증상호전이 있었다. Sunitinib이 타 약제들보다 피로의 빈도가 51%정도로 가장 빈번한 것으로 조사되었는데 이는 갑상선호르몬 이상소견과도 연관있을 것으로 생각된다. 또한 타 약제에 비해 심장관련 독성도 흔한 것으로 조사되었는데 고혈압이 24%에서 있었으며 특히 3등급 이상의 고혈압이 8%로 항고혈압제제 투여가 필요하였으며 좌심실심박출량감소가 10%에서 있었다. 심장질환관련 증상이 없더라도 투약시작전 기본 심장검사 후 투약을 시작해야 하며 투약 중에는 정기적인 심장기능 추적검사가 추천되고 있다.

4) Temsirolimus[15]

Hudes 등[15]이 poor prognosis의 mRCC 환자들을 대상으로 temsirolimus (25mg IV weekly) 단독 투여, IFN-α 단독 투여, temsirolimus (15mg IV weekly)와 IFN-α 병합투여한 3군의 비교연구 한 결과 temsirolimus (25mg IV weekly) 단독 투여군의 흔한 부작용은 무력증 (51%), 발진 (46%), 빈혈 (45%), 구역 (37%), 식욕부진 (32%) 의 순이었고 흔한 3/4 등급 부작용으로는 무력증 (11%), 호흡곤란 (9%), 통증 (5%), 감염 (5%) 등의 순이었다. 흔한 혈액 검사 소견으로는 빈혈 (20%), 고혈당 (11%), 고지혈증 (3%), 호중구감소증 (3%), 크레아티닌 상승 (3%) 등이 있었다. 타 약제에서 비해 독성관련 부작용이 상대적으로 경하였으며 자주 볼 수 없었던 합병증으로 고혈당, 고지혈증, 췌장염 (리파제 상승) 등이 있었다. 고혈당은 mTOR 경로의 인슐린 신호전달경로를 temsirolimus가 억제하여 발생했을 것으로 보고 있다.

5) Everolimus[16]

Motzer 등[16]의 everolimus를 (10mg daily PO) 투약한 군과 위약군을 비교한 3상연구에 따르면 대부분의 부작용은 1/2 등급이었으며 흔한 부작용은 구내염 (40%), 발진 (25%), 피로 (20%), 무력증 (18%), 설사 (17%), 식욕부진 (16%) 등의 순이었다. 3/4 등급 부작용은 구내염 (3%), 감염 (3%), 비감염성 폐렴 (3%) 등으로 발생률이 매우 낮았다. 혈액검사상으로는 고콜레스테롤혈증 (76%), 고혈당 (50%), 임파구감소증 (42%), **저**인혈증 (32%) 등이 위약군에 비해 의미있게 흔한 부작용이었으며 3등급으로는 임파구감소증 (14%), 고혈당 (12%), **저**인혈증 (4%) 등이, 4등급으로는 임파구감소증이 1%에서 있었다. 같은 mTOR 억제제인 temsirolimus와 비슷한 경향을 보였으며 대부분 경한 부작용들이었다.

5. Non clear cell histology

투명신세포암 (clear cell RCC; ccRCC)은 신세포암의 대부분을 차지하여 ccRCC에 대한 TMT의 2상, 3상 임상연구결과는 이미 널리 알려져 있으며 관련된 다른 연구도 활발하나 투명세포암을 제외한 papillary RCC (pRCC), chromophobe RCC (chRCC), sarcomatoid 분화을 보이는 RCC (sRCC) 등에 대해서는 상대적으로 연구결과가 적은 편이다. 최근의 TMT는 RCC에서의 VHL gene의 불활성화가 기본개념으로 이는 RCC 중, ccRCC의 발생기전 및 그 치료에 부합한 개념이며 NCC-mRCC에 대한 TMT의 작용기전은 아직 알려져 있지 않다. 그러나 일부 연구에서 pRCC에서도 VEGF 및 VEGFR-2의 과발현이 규명되어 VEGF-표적치료는 이론적으로 좋은 치료선택이 될 수 있다.[19-20] Choueiri 등[21]은 41명의 pRCC와 12명의 chRCC를 대상으로 sorafenib 또는 sunitinib을 투여하였을 때 전체 반응률은 10%, PFS은 10.6개월, OS은 19.6개월이었으며 chRCC는 sorafenib 투여환자 2명, sunitinib 투여환자 1명에서 부분관해를 보였으며 pRCC는 sunitinib 투여환자 2명에서 부분관해를 보였다. 41명의 pRCC환자들에서 sunitinib 투여군에서 PFS이 11.9개월로 5.1개월의 sorafenib투여군보다 통계학적으로 유의하게 이득이 있었다 ($P<0.001$). Dutcher 등[17]은 Hudes 등[15]의 temsirolimus와 interferon-alpha의 효과를 비교한 3상 연구에서의 124명의 MSKCC poor risk non-clear cell RCC (nccRCC)의 자료를 다시 분석하여 (76%가 pRCC) temsirolimus와 interferon-alpha의 효과를 비교하였는데, nccRCC에서 temsirolimus 투여군이 interferon-alpha보다 2배 이상의 PFS 및 OS을 보였으며 (PFS : 7.0 vs 1.8 months, HR : 0.38, OS : 11.6 vs 4.3 months, HR : 0.49). temsirolimus는 nccRCC에서 ccRCC보다 더 좋은 OS를 나타내는 경향을 보였다 (11.6 vs 10.6 months). 그 외의 최근의 연구로는 Golshayan 등[22]이 43명의 전이성 Sarcomatoid RCC를 대상으로 TMT를 시행하였는데 (sunitinib:49%, sorafenib:28%, bevacizumab:19%, sunitinib plus bevacizumab:5%) PR이 8명(19%), SD가 21명(49%), PD가 14명(33%)였으며

PFS 및 OS는 각각 5.3개월 및 11.8개월이었다. 특이 주목할 것은 부분관해를 보인 8명이 모두 sarcomatoid 형태가 20% 미만인 환자들이었으며 이들 모두 sarcomatoid 형태 이외엔 ccRCC가 주된 조직형이었다. 또한 SD를 보인 21명 중 16명에서 역시 sarcomatoid 형태 이외엔 ccRCC가 주된 조직형이었다. 이상을 종합해 보면 nccRCC에서 일반적으로 sunitinib이 sorafenib보다 우월한 효과를 보였으나 poor risk 군에서는 temsirolimus가 interferon보다 우월하며 ccRCC에서의 치료 효과와도 대등한 효과를 보였고, sarcomatoid 형태를 동반한 RCC는 투명세포암이 주된 조직형이며 sarcomatoid 형태의 비율이 낮을 수록 TMT에 좋은 반응을 보인 것으로 보고 되고 있다.

6. Sequential and combination treatment

일차치료로 TMT 이후 질병진행 할 때 다음으로 어떤 치료를 해야 하는가에 대한 연구는 기존의 TMT의 3상 연구가 발표된 이후 최근에 많이 연구되고 있다. 아직 적절한 병용치료 또는 치료순서에 대한 진료지침이 없어 ASCO 2008에서는 mRCC의 TMT 영역에서는 병용치료 및 치료순서의 영역에서 활발한 발표가 있었다. 출판된 중요논문을 중심으로 살펴보면 Rini 등[23]이 bevacizumab에 불응성인 전이성 RCC환자 61명을 대상으로 하여 이차치료로 sunitinib을 투여한 2상 연구결과를 발표하였는데, PR은 23% (14명)였으며 SD는 59% (36명), PD는 8% (5명)였으며 PFS는 30.4주, 반응기간은 44.1주, OS는 47.1주로 이는 아직 치료받은 적이 없는 mRCC를 대상으로 한 Motzer 등[14]의 일차치료제로서의 연구결과에는 다소 못 미치는 결과였지만, 이차치료제로서의 TMT로는 주목할 만한 결과를 발표하였다. 하지만 VEGF 결합제인 bevacizumab에 노출되어 **저**항성을 획득한 종양세포에 어떤 기전으로 sunitinib이 **저**항성을 극복하는지, 또 VEGFR, PDGFR 등에 대한 억제작용에 의존하는 것인지는 아직 밝혀져 있지 않은 상황이다. 현재 미국 FDA 승인하에 mRCC에 널리 사용되고 있는 sorafenib과 sunitinib은 모두 다양한 표적을 가진 TKI 이지만 이들은 각각의 표적들에 대해 각각 다른 친화도를 가지고 있으며 약력학도 다르다. 최근 Dudek 등[24]이 sorafenib, sunitinib, 두가지 약제를 알차/이차 치료제로 각각 교차하여 치료결과를 발표하였다. Sorafenib 투여 후 sunitinib - A군 29명과 sunitinib 투여 후 sorafenib - B군 20명을 대상으로 하여 비교연구한 결과 질병진행까지의 시간 (time to progression; TTP)은 일차치료제에서는 A, B 군 각각 20.7주 vs 24.7주로 큰 차이가 없었으나 이차치료제 후의 TTP는 A, B 군 각각 78.1주 vs 36.9주로 다변량 분석결과 A군, 즉 sorafenib 투여 후 sunitinib 군이 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다 (p=0.016). 또한 OS도 A군에서 102주로 B군의 45주보다 더 좋은 경향을 보였다 (p=0.61). **저**자들은 sorafenib 투여 후 sunitinib 군에서 그 반대보다 더 좋은 결과를 보인 이유로 sunitinib의 혈관억제와 연관된 키나아제에 대한 IC_{50}이 sorafenib 보다 더 낮아 sorafenib에 의해 발생한 혈관형성인자들의 **저**항성을 극복할 수 있었을 것으로 추측하고 있다 (Sorafenib은 강력한 Raf 억제제로 종양세포증식을 직접적으로 억제하기도 하며 또한 VEGFR-2 (IC_{50}:90nmol/L), VEGFR-3 (IC_{50}:20nmol/L), PDGF-beta (IC_{50}:57nmol/L) 등의 성장인자들을 억제하며 sunitinib은 c-KIT, FLT-3, PDGF-alpha (IC_{50}:69nmol/L), PDGF-beta (IC_{50}:39nmol/L), VEGFR-2 (IC_{50}:4nmol/L) 등의 억제제이다). 병용치료는 그 독성에 대한 우려로 아직 널리 행해지진 못하고 있으며 아직 3상 임상연구는 보고되지 않았으며 주로 1상 연구까지 진행되고 있다. ASCO 2008의 발표초록을 위주로 살펴보면 1상 연구로 bevacizumab plus sorafenib[25], bevacizumab plus sunitinib[26], sorafenib plus everolimus[27], temsirolimus plus sunitinib[28] 등이 보고된 바 있으며 2상 임상연구로는 bevacizumab plus everolimus 에 대한 연구결과가 보고된 바 있다. 대부분의 연구에서 **저**용량으로 병합요법을 시행하였을때는 비교적 순응도가 좋은 것으로 보고되고 있으나 각각의 약제의 일반적 권장용량까지 용량을 올렸을 경우엔 독성이 커서 순응도가 나쁜 것으로 보고하였다.

7. Dose and efficacy of TMT

Yang 등[8]은 bevacizumab의 2상 연구에서 고용량의 bevacizumab (10mg/kg) 투여군과 **저**용량의 bevacizumab (3mg/kg) 투여군을 비교하였을 때 고혈압과 무증상의 단백뇨가 고용량군에서 통계적으로 의미있게 증가하였으나 4등급의 독성은 없었다. OS는 의미 있는 차이가 없었으나 PFS이 고용량군에서 4.8개월이었고 **저**용량군은 3.0개월이었으며 OR은 고용량군은 10%, **저**용량군은 0%으로 (위약군의 PFS : 2.5개월, vs고용량군 : $p<0.001$, vs **저**용량군 : p=0.041, OR : 0%) 고용량군에서 효과가 의미있게 증가하는 경향을 보였다. 또한 ASCO 2007에서 Amato 등[29]이 보고한 초기 2상 연구에 따르면 44명의 평가가 가능했던 전이성 RCC 환자들 중 1200mg/d까지 증

량이 7명, 1600mg/d까지 증량이 13명에서 가능했으며 놀랍게도 CR이 8명, PR이 14명이었으며 14명에서 3개월 이상 SD를 유지했다고 한다. 하지만 현재까지 혈관성장인자억제제 투여 후 mRCC에서 CR이 보고된 예는 아직 없으며 반응률이 타 연구에 비해 매우 높았다. Amato 등[30]은 ASCO 2008에서 다시 22명의 mRCC환자들을 대상으로 sorafenib을 최대 1600mg/d까지 증량했을 때 CR이 1명, PR이 5명, 7명이 3개월 이상의 SD를 보였으며 50%의 환자들에서 PFS가 3개월 이상 되었다고 하였다. Escudier 등[11]은 전이성 RCC에서 sorafenib 400mg BID 투여 후 질병 진행한 31명의 환자들에게 600mg BID로 증량하여 투약하였으며 41.9% (13명)의 환자들에서 종양용적 감소가 있었고 sorafenib을 증량하였을 때 대부분이 1/2 등급 부작용이었으며 3등급 이상은 없었다고 보고하였다. 이들의 보고에 의하면 용량증량은 질병진행시 다음 단계의 타약제 투약과 함께 또 다른 치료선택이 될 수 있겠으나 용량증량투여와 2차 치료제로의 전환 간의 무작위 임상연구가필요하다.

8. Surgery for renal cell carcinoma in the era of TMT

1) Cytoreductive nephrectomy followed TMT

SWOG8949, EORTC30479 등[31-32]의 연구결과가 나오기 전까지는 mRCC에서 종양용적감소 신적출술 (cytoreductive nephrectomy; CN)은 통증경감, 혈뇨, 부종양증후군 증상이 있을 때 고식적 목적으로 하는 것으로 여겨 져 왔다. 하지만 이들의 연구를 종합 한 결과[33], CN 후 IFN-α2b를 투여한 환자군이 IFN-α2b 단독으로 투여한 군에 비해 통계학 적으로 의미있는 OS의 증가를 보여 (13.6개월 vs 7.8개월, p=0.002) 적절한 환자 선택이 되면 CN 후에 사이토카인 전신투여가 표준치료로 정립되게 되었다. 여기서 적절한 환자 선택이란 대부분의 종양용적을 줄일 수 있는 경우, 급격한 전이의 진행이 없는 경우, 적절한 심폐기능이 보존되어 있는 겻우, 수행상태가 좋은 경우, 투명신세포암이 주요 조직형일 것 등이다.[34-35] 하지만 CN 후의 사이토카인 전신투여 치료와는 달리 TMT에서는 신장의 원발종양에서의 종양용적 감소도 상당한 비율로 이끌어 낼수 있기 때문에 TMT 이전의 CN 자체의 의미가 없을 수도 있다. 현재 무작위 3상연구가 프랑스에서 디자인되어 진행되고 있는 중이다.[34]

2) TMT followed cytoreductive nephrectomy

수술 전 TMT를 시행 할 경우 신장의 원발종양의 종양 병기하강 (down staging), CN 시 외과적 적출의 용이성, CN으로 치료적 이점을 볼 수 있는 환자인지 아닌지 예측 가능 등의 장점이 있을 수 있다.[35] 하지만 bevacizumab을 사용한 몇몇 전임상 연구에서 창상치유과정의 문제, 수술전후 출혈, 혈전형성 등의 문제로 수술의 안전성에 문제가 제기되어 왔다. 하지만 Margulis 등[36]의 bevacizumab, sunitinib, sorafenib 등을 술전에 투여한 후 CN을 시행 한 3상 임상연구에서 CN을 먼**저** 시행한 군과 마취시간, 술중 실혈량, 술중 수혈량, 입원기간 등이 통계학적 차이가 없었으며 재수술, 재입원, 혈전증, 심혈관, 폐기능, 소화기, 감염, 피부절개부위 등 관련 합병증도 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이들의 연구에서 TMT 기간의 중간값은 각 TMT 약제별로 6.0개월-7.7개월 (2.4개월-15.4개월)이었으며 TMT부터 CN 까지의 기간 역시 각 TMT 약제별로 11일-40일 (1일-120일) 까지 다양하였다. CN 후 술후 TMT까지의 기간은 중간값은 30일(14일-100일)이었다. Thibault 등[37]은 9명의 술전, 술후 TMT 시행 환자들을 대상으로 조사한 결과 2명에서 피부괴사 등의 합병증이 있었으며 이러한 문제를 최소화 하기 위해 수술 전, 후 10일간은 TMT를 시행하지 않는 것이 좋다고 보고한 바 있다. 또한 술전 적절한 TMT 기간, TMT부터 수술까지의 기간 및 술후 TMT까지의 기간 등 역시 연구가 부족하다.

9. Neoadjuvant and adjuvant TMT

1) Neo-adjuvant TMT before renal surgery

신보조요법은 국소진행성 종양에서 생존향상을 위해 술전에 시행하는 치료이다. RCC에서는 cytokine의 반응률이 **저**조하여 신보조요법의 활성화에 한계가 있었으나 TMT의 등장이후 수술의 측면에서 새로운 패러다임을 제시하고 있다. Shuch 등[38]은 절제가 불가능한 RCC, 광범위한 종양혈전 또는 광범위한 임파선종대 등으로 수술에 어려움이 있었던 RCC 환자를 대상으로 sorafenib 또는 sunitinib을 이용해 신보조 TMT 시행 후 원발 신종양의 병기하강, 종양혈전의 축소, 광범위의 후복막임파선종대 축소 등의 반응을 얻을 수 있었으며 이들 환자에서 수술을 주요합병증 없이 시행할 수 있었으며 잔여종양이 있는 경우는 TMT를 추가로 시행하였음을 보고하였다. Amin 등[39]은 전이성 RCC를 포함하였지만 역시 9명의 환자에서 TMT 후 주요합병증 없이 종양을 적출할 수 있었음을 보고 하였다. 하지만 이 역시 술전 TMT기간, 수술까지의 기간 등에 대한 논의가 필요한 상태이다.

2) Adjuvant TMT after initial nephrectomy

현재까지 비전이성, 진행성 RCC에서 신적출술 후의 보조요법의 이점이 증명된 연구는 없다. 하지만 TMT가 기존의 사이토카인 치료에 비해 우월한 효과를 보임에 따라 진행성 RCC에서의 술 후 보조적 TMT가 OS의 연장에 도움이 될 것이라는 기대 하에 현재 몇몇 3상 임상연구가 진행되고 있다. 먼저 ECOG의 E2805 - ASSURE (adjuvant sorafenib or sunitinib in unfavorable renal cell carcinoma) trial[40]이 있는데, 고위험군 비전이성 RCC환자를 신적출술 시행 후 무작위로 sorafenib, sunitinib, 위약 투여군으로 1년간 투약하여 무질병생존기간 (disease free survival) 도출을 주요 연구목적으로 하여 진행 중이다. 또 다른 연구로 Medical Research Council의 SORCE (a phase III randomised controlled study comparing sorafenib with placebo in patients with resected primary renal cell carcinoma at high or intermediate risk of relapse) trial[41]이 있는데 1800명 이상의 재발 고위험 RCC를 대상으로 신적출술 후 3년간 위약투여, 3년간 sorafenib 투여, 1년간 sorafenib 투여후 2년간 위약투여 등의 3군을 비교하는 연구이다. 그 외 STAR (sunitinib trial in adjuvant renal cancer) trial 등[42]이 있다.

결 론

지난 수년간 전이성 신세포암의 치료에 표적치료가 도입되어 기존의 면역치료보다 효과가 우월함이 다양한 임상연구에 의해 입증되어 왔다. 주요 기전으로는 VHL 단백질 복합체 경로와 mTOR 경로가 있으며, 주요 표적치료제의 독성이 기존의 항암제, 면역치료와는 다소 다른 양상이어서 처방의사는 이에 대한 지식과 대처법에 대해 충분한 이해가 필요하다. 또한 병합요법, 신보조 및 보조치료제로서의 효과에 대해서도 기존의 연구가 있으나 부족한 실정이며 더욱 다양한 연구가 필요하다.

REFERENCES

1) Horoszewicz JS, Murphy GP : An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. J Urol 142(5):1173-1180, 1989
2) Gnarra JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM, Lubensky I, Duan DR, Florence C, Pozzatti R, Walther MM, Bander NH, Grossman HB, Brauch H, Pomer S, Brooks JD, Isaacs WB, Lerman MI, Zbar B, Linehan WM : Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal cell carcinoma. Nat Genet 7:85-90, 1994
3) Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ : The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature 399:271-275, 1999
4) Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG Jr. : HIF1a targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for oxygen sensing. Science 292:464-468, 2001
5) Hudson CC, Liu M, Chiang GG, Otterness DM, Loomis DC, Kaper F, Giaccia AJ, Abraham RT : Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. Mol Cell Biol 22:7004-7014, 2002
6) Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, Yu H, Leppert JT, Moore L, O'Toole T, Gibbons J, Belldegrun AS, Figlin RA : Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. Cancer 109:2257-2267, 2007
7) Hay N, Sonenberg N : Upstream and downstream of mTOR. Genes Dev 18:1926-1945, 2004
8) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA : A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 349:427-434, 2003
9) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators : Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 370:2103-2111, 2007
10) Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ : Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 26:5422-5428, 2008
11) Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM : Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 27:1280-1289, 2009
12) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group : Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:125-134, 2007
13) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ,

Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD : Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 295:2516-2524, 2006

14) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA : Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:115-124, 2007

15) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial : Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:2271-2281, 2007

16) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group : Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 372:449-456, 2008

17) Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N, Benedetto P, Ruff P, Hsu A, Berkenblit A, Thiele A, Strahs A, Feingold J : Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma receiving temsirolimus or interferon-alpha. ASCO 2007; abstr 5033

18) Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, Reddy S, Dreicer R, Bukowski RM : Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst 99:81-83, 2007

19) Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B : Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. BJU Int 93:297-302, 2004

20) Leppert JT, Lam JS, Yu H, Seligson DB, Dong J, Horvath S, Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. Targeting the vascular endothelial growth factor pathway in renal cell carcinoma: A tissue array based analysis. ASCO 2005; abstr 4536.

21) Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Zhou M, Rini BI, Bukowski RM, Escudier B : Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. J Clin Oncol 26:127-131, 2008

22) Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, Garcia JA, Aydin H, Zhou M, Bukowski RM, Rini BI : Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. J Clin Oncol 27:235-241, 2009

23) Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, Bukowski RM, Sosman JA, Stadler WM, Hutson TE, Margolin K, Harmon CS, DePrimo SE, Kim ST, Chen I, George DJ : Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 26:3743-3748, 2008

24) Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, Lindgren BR, Szczylik C : Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. Cancer 115:61-7, 2009

25) Sosman JA, Flaherty KT, Atkins MB, McDermott DF, Rothenberg ML, Vermeulen WL, Harlacker K, Hsu A, Wright JJ, Puzanov I : Updated results of phase I trial of sorafenib and bevacizumab in patients with metastatic renal cell cancer. ASCO 2008; abstr 5011

26) Feldman DR, Ginsberg MS, Baum M, Flombaum C, Hassoun H, Velasco P, Fishcer P, Ishill NM, Ronnen EA, Motzer RJ : Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. ASCO 2008; abstr 5100

27) Rosenberg JE, Weinberg VK, Claros C, Ryan C, Lin AM, Fong L, Brocks D, Small EJ. Phase I study of sorafenib and RAD001 for metastatic clear cell renal cell carcinoma. ASCO 2008; abstr 5109

28) Fischer P, Patel P, Carducci MA, McDermott DF, Hudes GR, Lubiniecki GM, Gelder MS, Senico P, Curiel RE, Motzer RJ. : Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib malate in patients with advanced renal cell carcinoma. ASCO 2008; abstr 16020

29) Amato RJ, Harris P, Dalton M, Khan M, Alter R, Zhai Q, Brady JR, Jac J, Hauke R, Srinivas S. : A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer. ASCO 2007; abstr 5026

30) Amato RJ, Jac P, Harris P, Dalton M, Saxena S, Monzon F, Zhai J, Brady J, Willis JP : A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer. ASCO 2008; abstr 5122.

31) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group : Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 358:966-970, 2001

32) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED : Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. N Engl J Med 345:1655-1659, 2001

33) Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED : Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 171:1071-1076, 2004

34) Rini BI, Campbell SC : The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. J Urol 177:1978-1984, 2007

35) Margulis V, Matin SF, Wood CG : Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 18:474-480, 2008

36) Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Swanson DA, Jonasch E, Wood CG. : Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol 180:94-98,2008

37) Thibault F, Billemont B, Richard F, Rixe O : Perioperative use and surgical complications of sunitinib in metastatic renal

cell carcinoma. AUA 2008; abstr 481.
38) Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, Kabbinavar FF, Avakian R, Pantuck AJ, Patard JJ, Belldegrun AS : Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. BJU int 102:692-696, 2008
39) Amin C, Wallen E, Pruthi RS, Calvo BF, Godley PA, Rathmell WK : Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. Urol 72:864-868, 2008
40) Clinical Trials.gov. Sunitinib or sorafenib in treating patients with kidney cancer that was removed by surgery. Available at http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00326898.
41) Clinical Trials Unit. RE05/SORCE: a phase III randomized controlled study comparing sorafenib with placebo in patients with resected primary renal cell carcinoma at high or intermediated risk of relapse. Available at http//www.ctu.mrc.ac.uk/studies/RE05.asp.
42) ClinicalTrials.gov. A clinical trial comparing efficacy and safety of sunitinib and placebo in high risk renal cell cancer. Available at http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00375674.