

대장암 임상진료지침

성균관대학교 의과대학 내과학교실

박 영 석

잠재적으로 절제 가능한 간전이기가 있는 대장암에서 항암화학요법

1) 핵심질문

- P: 잠재적 절제 가능 간전이기가 있는 대장암 환자
- I: 표적치료제를 포함한 2제 혹은 3제 병합 항암화학요법
- C: 세포독성 2제 병합 항암화학요법
- O: 완전절제를

2) 논문 검색 및 선택, 근거표 작성 등을 통하여 아래와 같은 권고안을 작성하였다.

3) 권고안

간 절제술은 절제 가능한 대장암의 간 전이의 치료 원칙이다. 그러나 원발암은 근치적 절제 수술(R0)가 되어야 하며, 절제 불가능한 간의 병소(extrahepatic metastasis)가 없어야 한다. 전이성 간암은 단순 종양축소용 절제(debulking resection (R0 미만인 절제)는 권장되지 않는다. 간의 병소는 원발암과 동시에 절제할 수도 있고, 먼저 원발암을 절제한 후 단계적으로 간 절제 수술을 할 수도 있다. 절제 가능성이 있는 간 전이가 있는 전이성 대장암은 간전이의 수술에 대한 풍부한 경험이 있는 외과의를 포함한 다학제적 의료진에 의하여 절제 가능성 여부에 대한 판단을 하여야 한다. 절제 가능성의 기준은 해부학적 근거 및 병소의 범위에 근거하여 완전절제가 가능하여야 하며, 적절한 간기능 유지가 가능하여야 한다.

간전이 병소가 주요한 구조를 침범하고 있어서 종양의 축소가 이루어지지 않으면 절제가 불가능한 경우에는 항암화학요법을 이용한 종양크기 축소를 통하여 절제 가능 상태로 전환시키는 것을 고려할 수 있다. 간 전이 병소가 절제 불가능한 것으로 보이지만 잠재적으로 절제 가능한 상태로 전환

될 가능성이 있는 환자의 경우, 전이 병소의 초기 치료에 적절한 수술전 항암화학요법을 시도한다. 선행적 수술전 항암화학요법의 치료 기간 중에 정기적으로 다학제적 재평가를 하고 적절한 수술 시기를 결정한다.

대장암의 간 전이에서 수술전 항암화학요법의 목적은 절제 불가능한 간 전이 병변을 절제가능하게 전환하는 것이다 (conversion chemotherapy). 종양 크기의 견지에서, 수술전 항암화학요법은 종양의 크기를 감소시켜 수술범위를 줄이게 되고, 근치적 절제를 향상시키며, 절제연 양성의 비율을 줄이고 절제 불가능을 절제 가능한 상태로 전환시킬수 있다. 효과적인 전이성 항암화학요법은 모두 절제 불가능한 병변을 절제 가능하게 전환시키는데 사용될 수 있다. 이 경우의 목적은 최대한의 크기 감소를 통하여 절제가 가능하게 하는데 있다. 절제 불가능한 간전이를 대상으로 FOLFOX4, FOLFIRI, FOLFIRINOX, FOLFOXIRI 요법의 2상 임상시험들이 시행된 바 있으며 반응률은 48-72%로 보고 되었으며 절제율(R0 + R1)은 33-82%, 완전 절제율(R0)은 25-33%로 보고 되었다. 절제 불가능한 간전이환자 만을 대상으로 시행된 3상 임상시험은 따로 없으며 참여한 환자들 중에서 간을 비롯한 전이부위에 대하여 수술 받은 환자들의 비율을 보고하고 있다. FOLFIRI와 FOLFOX6의 투여 순서를 비교한 GERCOR 임상시험에서는 FOLFIRI군과 FOLFOX6군의 완전절제율 (R0 resection)은 각각 7%와 13%였다($p = 0.26$). FOLFIRI와 FOLFOXIRI를 비교한 GONO 임상시험에서는 FOLFOXIRI군에서 완전절제율이 15%로 FOLFIRI군의 6%에 비하여 높았다 ($p = 0.033$). 이리노테칸 포함 요법과 옥살리플라틴 포함 요법은 모두 간독성을 유발할 수 있는데, 이리노테칸의 경우에는 지방간염을 유발할 수 있으며 옥살리플라틴의 경우에는 굴맥관폐쇄증후군(sinusoidal obstruction syndrome)을 유발할 수 있다. 이러한 간손상이 발생한 경우에는 간절제술 후 합

병증이나 사망률이 올라갈 수 있다. 항암제의 간독성을 고려할 때 절제 가능 상태로 전환된 경우 빠른 시일내에 수술을 고려할 필요가 있다.

Cetuximab을 FOLFIRI (CRYSTAL) 또는 FOLFOX4 (OPUS)에 추가하는 경우에 K-ras wild-type의 경우에는 반응률의 향상을 기대할 수 있다는 임상시험 결과가 보고되었다. CRYSTAL 연구의 경우에는 K-ras WT에서 cetuximab을 추가하는 경우에 반응률은 39.7%에서 57.3%로 상승하였으며($p < 0.001$) 전이병소의 완전절제율(R0 resection)도 2.0%에서 5.1%로 상승하였다($p = 0.027$). K-ras mutation이 있는 경우에는 FOLFIRI에 추가하였을 때 이득이 없었기 때문에 추천되지 않는다. Cetuximab을 oxaliplatin을 포함한 요법에 추가하는 것은 NORDIC VII 연구와 MRC COIN 연구에서 추가적인 효과를 입증하지 못하였기 때문에 추천되지 않는다. 한편, 절제 불가능한 간전이 환자들만을 대상으로 시행한 임상시험(CELIM 연구)에서 cetuximab을 FOLFOX6나 FOLFIRI에 추가한 경우에 반응률은 각각 68%와 57%였으며($p = 0.23$) 완전절제율은 각각 38%와 30%였다. Bevacizumab의 경우에 FOLFOX4나 CapeOx요법에 추가한 경우(NO16966 연구)에 반응률이나 절제수술율의 차이를 보이지 않았다. Irinotecan을 포함한 요법(IFL 또는 FOLFIRI)에 bevacizumab을 추가하는 경우에는 반응률의 향상은 있었으나 절제율에 대한 결과는 보고되지 않았다.

- 잠재적으로 절제가능한 간전이 있는 대장암에서는 선행 화학요법을 고려한다. (권고등급 2, 근거수준 C)
- 잠재적으로 절제가능한 간전이 있는 대장암에서 선행 화학요법의 약제는 반응률 측면에서 효과적인 세포독성 항암제 또는 표적치료제의 병용치료를 고려한다. (권고등급 2, 근거수준 C)

결장암 수술 후 병기 II, III의 보조 항암화학요법

1) 핵심질문

- P: 근치적 수술 후 병기 II, III기 결장암
- I: 근치적 수술후 보조 항암화학요법을 받은 환자
- C: 근치적 수술치료를 받은 환자
- O: 재발율, 전체 생존율

2) 논문 검색 및 선택, 근거표 작성 등을 통하여 아래와 같은 권고안을 작성하였다.

3) 권고안

저위험 2기결장암인 경우에는 여러 가지 치료의 선택이 가능한데 임상시험의 참여, 치료 없이 경과관찰 그리고 capecitabine 단독치료 또는 5FU/LV의 치료가 있다. MOSAIC 연구의 결과뿐만 아니라 Oxaliplatin 포함한 항암화학치료의 장기 부작용을 고려해볼 때 위험인자 없는 2기결장암환자에게서 FOLFOX요법의 보조화학요법은 적절치 않은 것으로 여겨진다.

고위험 2기결장암환자(T3-4, N0, M0) 환자, 즉 T4 종양(병기 IIB/IC), 고도조직분화도(3도, 또는 4도), 림프혈관침범, 신경주위침범, 결장폐색, 장천공, 절제연 침범 또는 근접, 부적당한 절제림프절 개수(12개이내)인 경우에는 5FU/LV/Oxaliplatin (mFOLFOX6 또는 FLOX), 또는 capecitabine단독치료를 이용한 보조화학요법을 고려해야 한다.

3기결장암환자(T1-4, N1-2, M0) 환자에서 수술 후 6개월 간의 보조적 항암화학치료를 권하고 있다. 치료의 선택은 5FU/LV/Oxaliplatin (mFOLFOX6)가 표준치료이며(category I), 5-FU/oxaliplatin (FLOX, category1), capecitabine/oxaliplatin (CapeOX), 또는 capecitabine단독요법이나 oxaliplatin의 사용에 부적절한 경우에는 5-FU/LV를 사용할 수 있다.

환자의 나이는 보조화학요법 결정에서 또 하나의 중요한 사항이다. 대부분의 임상시험에서의 평균연령은 63세이며 70세 이상 환자는 10% 미만에서 참여 되고 있다. 하지만 실제 결장암환자의 평균연령은 72세로 많은 임상시험과 많이 차이가 난다. 그러므로 70세 이상의 환자에 대해서 보조화학요법을 하게 되는 경우에는 다음을 고려해야 한다. 1) 70세의 남자의 여명은 7-8세이며 여자의 여명은 12-14세이다. 2) 70세 이하의 환자와 비슷한 항암화학치료의 독성을 가진다. 3) 항암화학치료의 효과도 고령에서도 기대할 수 있다. 4) 최근의 연구에 의하면 oxaliplatin 등 신약을 이용한 보조화학요법은 신중하게 판단하여야 한다.

Irinotecan을 포함한 다른 여러 항암화학요법이 초기 결장암환자에게서 연구되어왔다. CALGB 89803연구에서는 3기 결장암을 대상으로 Irinotecan과 bolus 5-FU/LV (IFL 요법)과 5-FU/LV단독요법을 비교하였다. 결론적으로 5-FU/LV군과 비교 시 IFL 군에서는 전체생존율($p = 0.74$)과 무병생존율($p = 0.84$)에서 성적의 향상을 보여주지 못하였다. 그러나 IFL 군에서 호중구감소, 호중구감소발열과 사망 등이 더 많이 발생하였다. FOLFIRI (5-FU 정주, leucovorin, irinotecan)요법도

보조항암화학요법치료에서 우월함을 보여주지 못하였다. 이 연구 결과를 토대로 irinotecan을 포함한 항암화학요법은 2기 또는 3기결장암의 보조화학요법으로 추천되지 않는다.

NSABP C-08 연구는 2기 또는 3기결장암 환자를 대상으로 6개월간의 mFOLFOX6 보조화학요법과 6개월간의 mFOLFOX6에 추가 6개월의 bevacizumab치료를 비교한 연구에서 bevacizumab을 포함한 mFOLFOX 6군에서 3년 무병생존율의 향상을 보여주지 못하였다(위험도 = 0.89; 95% 신뢰구간, 0.76-1.04; $p = 0.15$). 또한, 2기 또는 3기결장암 환자를 대상으로 한 3상 AVANT 연구에서 동일한 보조화학요법에 bevacizumab을 포함한 보조화학요법의 우월함을 보여주지 못하였다. 그러므로 2기와 3기결장암 환자에서 보조화학요법에 있어서 bevacizumab의 사용은 추천되지 않는다.

1990년도 전에는 보조화학요법은 1년간 투여함이 원칙이었으나, 보조화학요법의 기간을 6개월과 12개월로 비교하는 3개의 임상연구가 발표되었고, 3개 모두에서 6개월간의 보조화학요법이 12개월의 보조화학요법과 생존율에서 차이가 없음을 보고하였다. 또한, Cochrane review에 따르면, 3개월에서 6개월 간의 보조화학요법이 9개월에서 12개월의 보조화학요법에 비해 전체 생존율 및 무병생존율 면에서 차이가 없음을 보고하였다. 따라서, 현재 보조화학요법은 표준 기간은 6개월로 추천한다.

<p>• 근치적 수술 후 고위험군 II기 결장암의 보조 항암화학요법으로 6개월 간 Oxalipatin을 포함한 복합 항암화학요법을 권고한다. (권고등급 1, 근거수준 B)</p>
<p>• 근치적 수술 후 최종 병기 III기 결장암의 보조 항암화학요법으로 6개월 간Oxaliplatin을 포함한 복합 항암화학요법을 권고한다. (권고등급 1, 근거수준 A)</p>

전이성 대장암의 표적치료제 및 병용 항암화학요법

1) 핵심질문

P: 전이성 대장암 환자

I: 표적치료제 혹은 표적치료제와 세포독성 항암화학요법의 병용요법

C: 경과관찰 혹은 세포독성 항암화학요법

O: 국소재발율, 전체생존율, 병리적 완전관해를, 독성

2) 논문 검색 및 선택, 근거표 작성 등을 통하여 아래와 같은 권고안을 작성하였다.

3) 권고안

대장암의 표적치료로 효과가 입증된 약제는 3가지 이다. 모두 단클론 항체로 Bevacizumab, Cetuximab과 Panitumumab 이다. 전이성 대장암에서 FOLFIRI나 FOLFOX와 함께 병용 항암화학요법(Combination chemotherapy)으로 생존율을 향상시킬 수 있다. Bevacizumab은 혈관내피세포성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)를 표적으로 단클론 항체로 수술이 불가능한 전이성 대장암의 1차 치료제로뿐만 아니라, 2차 치료제 및 수술전 항암화학요법 등 다양한 방법으로 사용이 가능하다. 부작용은 고혈압, 단백뇨, 위장관 출혈, 상처 치유 지연, 혈전색전증 등과 드물게 치명적인 장천공이 보고되었다. 특히 65세 이상의 노인에서 동맥혈전증의 과거력이 있는 환자는 Bevacizumab을 병합요법제제로 사용할 경우, 동맥혈전증의 위험성이 의미 있게 증가하였다. Bevacizumab과 병합할 수 있는 항암화학요법은 5-FU/LV, FOLFOX, Capecitabine/Oxaliplatin, FOLFIRI, FOLFOXIRI 등이 있다. 위의 병합요법 중에서 Bevacizumab과 병합 사용할 경우 가장 결과가 좋은 요법에 대한 임상연구는 현재 없는 상태이며, 각 병합요법의 독성과 환자상태, 치료 목적에 따라서 화학요법 약제를 선택할 수 있을 것이다. FOLFOXIRI의 경우 독성이 심하지만, 반응율이 상대적으로 높다는 장점이 있고, 5-FU/ LV의 반응율이 상대적으로 낮지만, 독성이 적어서 치료의 목적과 환자의 전신 수행능력, 동반질환 등을 근거로 하여 약제 선택에 도움을 받을 수 있다고 본다. Bevacizumab을 포함한 병합 항암화학요법에서 암이 진행할 경우 세포독성 화학요법 약제를 바꿀 때 Bevacizumab을 유지할 것인지에 대한 문제는 Bevacizumab을 유지하지 않을 경우 혈관내피세포성장인자(VEGF)의 반동 현상(Rebound phenomenon)이 발생할 가능성이 있어 계속 사용을 추천한다. BRiTE연구에서 Bevacizumab을 그대로 유지하는 것이 더 좋다는 결과를 보였다. 그리고, 유지요법으로써 Bevacizumab의 효용성에 관한 연구는 아직 진행 중이다. Bevacizumab의 반응을 예상하기 위한 예측지표개발에 관한 연구도 많이 진행 중이지만, 아직까지 Bevacizumab의 반응을 예측할 수 있는 분자 표지자는 아직 없다.

Cetuximab과 Panitumumab은 상피세포성장인자수용체(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)에 대한 단클론항체이다. 이 생물학적 제제(biologic agent)의 효과는 KRAS 야생형(wild-type)에 국한된다. 전이성 대장암 환자의 약 40%가 KRAS-

돌연변이 유전형을 보이고, 5-10%는 BRAF-돌연변이 유전형이다. KRAS-돌연변이와 BRAF-돌연변이가 동시에 존재하는 경우는 거의 없는 것으로 보이며, 두 가지 돌연변이 모두 Cetuximab과 Panitumumab의 반응을 예측할 수 있는 예측지표(predictive marker)이다. KRAS 야생형의 전이성 대장암 환자에서 BRAF 유전형에 대한 검사도 고려할 수 있지만, 아직까지는 항-EGFR 제제의 사용을 고려할 때 필요한 필수검사 항목은 아니다. Cetuximab과 Panitumumab은 화학요법에 저항성이 있는 전이성 대장암에서 단독 요법으로 지지요법에 비해 생존기간을 증가시켰고, Irinotecan과 Cetuximab의 병합요법으로 Irinotecan의 내성을 극복할 수 있음을 보였다. 일차요법으로 Cetuximab이나 Panitumumab을 선택할 경우 병합할 수 있는 약제는 FOLFIRI와 FOLFOX가 있다. CRYSTAL 연구에서 Cetuximab과 FOLFIRI의 병합요법 군이 FOLFIRI단독요법 군에 비해 KRAS 야생형에 국한해서 반응율과 무진행 생존기간의 미미한 향상을 보고하였으나, 이후 후향적으로 하위 집단의 분석으로 KRAS 야생형 대장암 환자에서 간 단독 전이를 가진 경우 간병변의 완전 절제율의 차이를 보였고, 무진행생존기간과 장기생존율의 차이를 보고 하였다. FOLFOX와 Cetuximab의 병용 항암화학요법은 일부에서 반응율과 무진행생존기간의 증가를 보고하였지만, COIN 임상연구에서 일치된 결과를 보이고 있지 않다. 따라서 Cetuximab과 병용 항암 화학요법으로 FOLFIRI가 선호된다. Panitumumab은 PRIME 연구에서 FOLFOX와 병합요법으로 FOLFOX 단독요법에 비해 우수한 결과를 보였으며, 2차 치료로 FOLFIRI와 병합할 때도 FOLFIRI 단독요법에 비해 무진행 생존기간의 연장을 보고하였다. 항-EGFR 제제의 투여에서는 대다수에서 여드름양 발진이 발생하였다. 그 외 저마그네슘혈증이 있을 수 있으며, 드물지만 치명적인 부정맥과 심근경색의 발생을 보고하였다.

- 절제 불가능한 전이성 대장암의 표적치료제 Bevacizumab은 세포독성 항암화학요법과 함께 병용치료를 권고한다. (권고등급 1, 근거수준 B)
- 표적치료제 Anti-EGFR 단클론항체(Cetuximab, Panitumumab)는 KRAS 야생형의 전이성 대장암에 국한하며, Anti-EGFR 단클론 항체의 단독요법 혹은 세포독성 항암화학요법과 함께 병용치료를 권고한다. (권고등급 1, 근거수준 B)

직장암의 항암화학방사선치료시 항암화학요법

1) 핵심질문

P: 국소 진행성 직장암으로 항암화학방사선치료 예정인 환자

I: 단일 화학약제에 의한 항암화학방사선치료

C: 복합 화학약제에 의한 항암화학방사선치료

O: 국소재발율, 전체생존율, 병리적 완전관해율, 독성

2) 논문 검색 및 선택, 근거표 작성 등을 통하여 아래와 같은 권고안을 작성하였다.

3) 권고안

직장암은 수술 전 검사에서 내시경초음파나 자기공명촬영에서 cT3-4 혹은 cN1-2 이거나, 수술 후 병리학적 병기에서 pT3 혹은 pN1-2일 경우 항암화학방사선치료를 시행한다. 수술 전 혹은 수술 후 방사선 치료에 항암제를 추가하는 것은 방사선 치료의 효과를 증가시키고, 전신치료를 통해 미세잔존암을 없애는 것을 목표로 한다. 또한 수술 전 항암화학방사선치료는 병리적 완전관해(pCR)율을 높이고, 항문괄약근을 보존하는 것을 추가적인 목적으로 한다. 방사선 치료에 추가하는 항암제는 가장 많이 연구되어 온 것은 5-FU/LV이다. FFCD 9203와 EORTC 22921 연구에서는 5-FU/LV를 추가한 항암화학방사선치료가 수술전 방사선치료 단독에 비해 국소재발율을 감소시키고, 항문괄약근의 보존율을 증가시키는 것으로 알려졌지만, 전체생존율의 향상을 가져오지는 않았다. 하지만, 병리적 완전관해율을 높이고, 전체생존율을 높이기 위해서 대장암의 보조화학요법으로 효과가 입증되어 있는 capecitabine과 oxaliplatin의 사용을 통해 치료 효과를 높이고자 하는 시도가 계속 되고 있다. ACCORD 12, STAR-01와 NSABP R-04 연구에서는 oxaliplatin의 추가로 병리적 완전관해율은 증가하지 않고 급성 독성만 증가함을 보고하였고, 가장 최근 연구인 CAO/ARO/AIO-04 연구에서는 oxaliplatin을 5-FU에 추가할 경우 급성 독성의 증가 없이 병리적 완전관해율(pCR)이 통계적으로 유의하게 증가한다고 보고하였다. 또한 NSABP R-04 연구에서 5-FU/LV에 비해 capecitabine이 효과가 열등하지 않음을 보고하였다. 하지만, 아직 이런 연구는 모두 추적관찰기간이 짧아서 완전관해율에 미치는 영향과 장기생존율에 미치는 영향을 판단하는 이

르고, 앞으로 추가적인 임상연구와 메타분석 등을 통해 확인되어야 할 부분이다.

결론적으로 임상적 병기 II-III 의 직장암 환자에서는 수술 전 항암화학방사선치료가 필요하며, 수술이 바로 시행된 경우에는 병리적 병기 pT3-4 혹은 pN1-2의 경우에 항암화학방사선치료가 필요하다. 항암제의 선택은 5-FU나 capecitabine

을 항암제로 모두 선택할 수 있으며, oxaliplatin의 추가는 아직까지 좀 더 연구가 필요한 상태이며, 그 외 표적치료를 방사선 치료에 추가하는 것은 권하지 않는다.

• 직장암에서 수술전 혹은 수술후 항암화학방사선치료에서 항암제의 선택은 5-FU 혹은 capecitabine의 사용을 권고한다. (권고등급 I, 근거수준 B)