



HR⁺/HER2⁻ 전이성 유방암 패러다임 쉬프트, CDK4/6억제제 입랜스

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

머리말

화이자 입랜스(IBRANCE[®], 성분명: 팔보시클립, palbociclib)는 최초의 사이클린 의존성 키나아제(cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6 억제제로서, 2016년 8월 국내에서 ‘호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2 (HER2)-음성 진행성 또는 전이성 유방암 치료’에 승인되었으며 1일 1회 125 mg, 28일을 전체 주기로 하여 21일 연속으로 경구 투여하고 7일간 휴약한다.

입랜스[®] 캡슐(팔보시클립)

입랜스는 암세포 분열과 성장을 조절하는 세포주기(cell cycle)에서 CDK4/6을 선택적으로 억제하여 암세포의 증식을 막는 새로운 기전의 경구용 전이성 유방암 치료제로서, 내분비 요법 저항성 유방암 환자들에서 효과를 입증하였다.

전이성 유방암은 암세포가 인체의 다른 장기로 전이되어 완치가 어려운 4기 유방암을 말한다. 전이성 유방암의 5년 생존율은 22%에 불과하다. 따라서 암의 진행을 최대한 지연시키고 환자가 삶의 질을 유지할 수 있도록 돕는 것이 치료 목표이다.

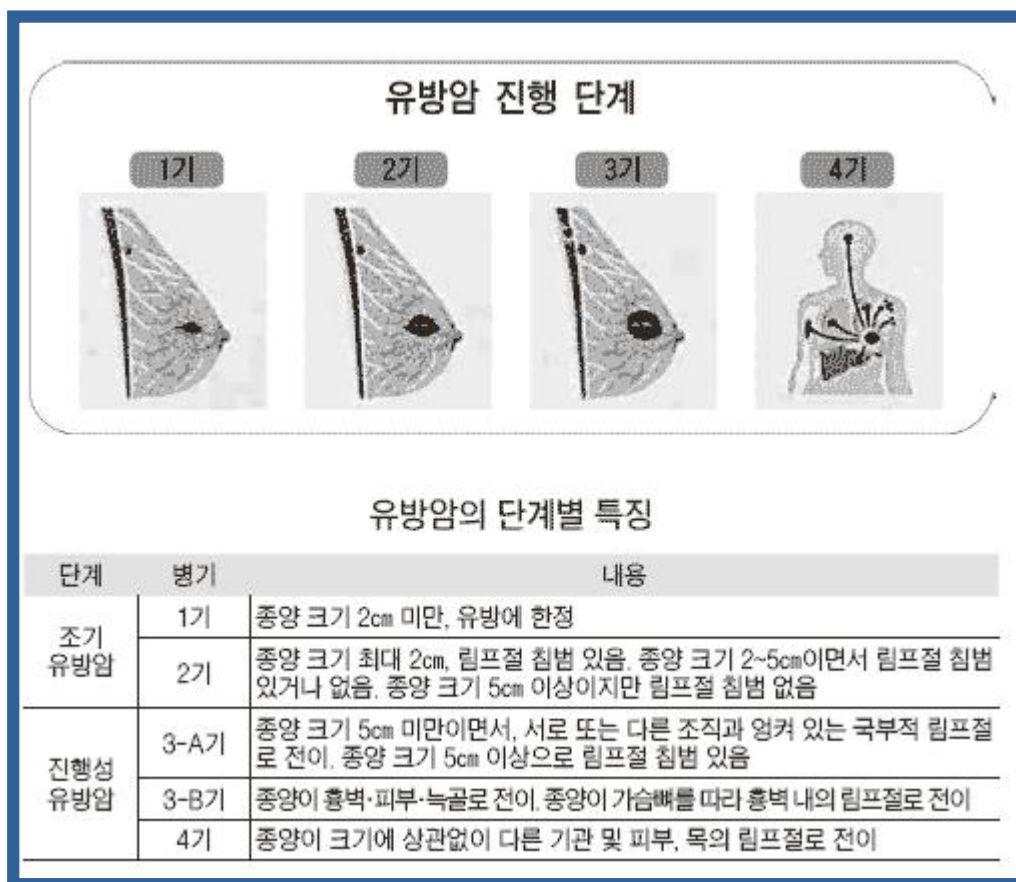
그동안 전체 유방암의 66%를 차지하는 HR⁺/HER2⁻ 환자군은 아로마타제(aromatase) 억제제나 항암화학요법 외 1차 치료제에 의존하였다. 또한 전이성 유방암은 다른 4기 암에 비해 상대적으로 생존기간은 길지만 오랜 항암화학요법에 따른 누적 독성과 부작용 때문에 환자의 고통이 큰 상황이었다.

입랜스는 폐경 후 여성의 1차 내분비 요법으로서 레트로졸(letrozole)과 병용 또는 내분비 요법 후 유방암이 진행된 경우 풀베스트란트(fulvestrant)와 병용할 수 있게 되므로 전이성 유방암의 치료율을 증대시키고 환자의 삶에 질에 기여할 것으로 기대된다.

유방암(breast cancer)은 어떤 암인가?

유방암은 발생 부위에 따라 유관과 소엽 등의 실질조직에서 생기는 암과 그 외 간질조직에서 생기는 암으로 나눌 수 있으며, 유관과 소엽에서 발생하는 암은 암세포의 침윤 정도에 따라 침윤성 유방암과 비침윤성 유방암(상피내암)으로 나눌 수 있다. 침윤성 유방암은 유관이나 소엽의 기저막을 침범한 암으로서 비침윤성 유방암보다 진행된 상태이므로 더 나쁜 예후를 보이고, 비침윤성 유방암은 자신의 구역 내에 한정되어 있는 아주 초기의 암이라 할 수 있다.

전이성 유방암(metastatic breast cancer)은 국소적 유방암으로 치료받은 환자 중 거의 절반 정도에서 진행되는데, 대부분의 환자들은 결국 이로 인하여 사망하게 된다. 또한 전이는 초기 1/3 가량이 연조직, 뼈 그리고 내부 장기들(폐와 간)에서 나타나며, 재발은 초기 치료 이후 언제든지 나타날 수 있다. 따라서 치료 목표는 질병의 치료이지만, 그 이상으로 진행된 경우에는 치료가 불가하므로 완치보다는 증상 완화, 생존 연장 그리고 삶의 질을 향상시키는 것을 목표로 한다.



유방암 진행 단계 및 단계별 특징(출처: <http://news.join.com/article/2921119>)

전이성 유방암(metastatic breast cancer)의 약물요법에는 어떤 종류가 있는가?

전이성 유방암의 전신치료는 크게 항호르몬 요법(내분비 요법), 항암화학 요법, 생물학적 치료인 표적치료제 및 기타 치료제로 분류할 수 있다. 이들 요법은 호르몬 수용체(hormone receptor, HR) 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)의 유무, 암 재발기간, 전이 진행 속도, 전이 부위 등을 고려하여 결정한다.

항호르몬 요법은 암세포의 성장을 촉진할 수 있는 호르몬이 HR과 결합하는 것을 방해하거나 호르몬 자체의 생성을 억제하는 방법이다. 특히 항호르몬 요법은 estrogen receptor (ER) 또는 progesterone receptor (PR)가 존재하고(양성이고) 연조직, 뼈, 또는 폐로 전이가 되었을 경우 선택하며, 치료반응은 항암화학요법과 비슷한 반면, 독성이 적은 장점이 있다. 예전에는 항호르몬제와 항암제를 동시에 사용하기도 했는데, 두 약제에 의한 부작용이 커지는 반면 항암 효과의 증대는 크지 않아 최근에는 따로 투여하도록 권장하고 있다.

항암화학 요법은 수술 전 종양의 크기를 줄여서 가능한 한 유방을 보존하기 위한 경우, 수술 후 재발을 막기 위한 경우, 재발이 된 후 병의 진행을 최대한 늦추고 증상을 완화하기 위한 경우로 나눌 수 있다. 전이성 유

방암에는 주로 HR 음성이거나, HR 양성이나 항호르몬 요법에 내성이 발현될 경우 사용한다.

표적치료제는 암세포에서 특이하게 나타나는 수용체나 단백질, 유전자를 선택적으로 차단함으로써 정상 세포에는 피해를 최소한 줄이려는 방법이다. 즉, 유방암 세포 증식과 관련된 HER2 (HER2/neu, HER2, c-erb-B2)의 세포전달 경로만을 선택적으로 차단하는 기전이다. 이들 약제에는 세포막 표면의 HER2와 강하게 결합하여 HER2 유전자 신호를 차단하는 재조합 인간화 단클론 항체(monoclonal antibody)와 HER2의 세포 내 티로신 키나제(tyrosine kinase)를 불활성화시키는 소분자 약제가 있다. 또한 mTOR 억제제 및 CDK 억제제도 소개되었다. 표적치료제는 항호르몬제(exemestane 또는 letrozole)와 병용하며, 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암 환자에서도 좋은 효과를 보이고 있다.

유방암 치료에 있어 HR와 HER2 과발현 여부는 치료에 대한 반응 예측에 가장 중요한 인자이다. 따라서 HR 양성(ER 양성인든지, ER 양성이면서 PR 양성)인 경우 항호르몬 요법, HR 음성 또는 HER2 음성인 경우 항암화학 요법, HER2 양성인 경우 항HER2 차단제를 사용하는 것이 원칙이다.

항호르몬 요법(anti-hormonal therapy)이란 무엇인가?

항호르몬 요법은 내분비 요법(endocrine therapy, ET)이라고도 하며, 1896년 폐경 전 유방암 환자에서 난소 적출술 후 유방암의 진행이 억제되는 것이 보고되면서 estrogen이 유방암 발생에 중요한 역할을 하고 이를 억제 또는 차단하면 유방암 치료에 효과적일 것이라 예상하게 되었다. 항호르몬제에 대한 반응을 예측하는 데 가장 중요한 인자는 암세포에서의 호르몬 수용체(HR)의 존재 유무와 발현 정도이다.

폐경 전 여성의 경우 난소가 estrogen 생성에 있어 가장 주요 부위인 반면, 폐경 후 여성에서는 대부분 난소 외의 말초조직에서 aromatase 효소에 의해 estrogen이 생성된다. 그러므로 폐경 전 여성과 폐경 후 여성에서 항호르몬제의 사용이 다르다. 즉, 폐경 전 여성의 경우 ER 또는 난소 기능을 억제/차단하는 것이 바람직하고, 폐경 후 여성의 경우에는 ER 또는 aromatase를 억제/차단하는 것이 치료의 근간이라 할 수 있다.

아울러 PR은 ER과 함께 내분비 요법에 대한 반응을 예측할 수 있는 중요한 예측인자이면서 예후인자가 된다. ER 양성 유방암의 50%는 PR 양성을 보이고, ER과 PR이 모두 양성인 유방암은 약 75%의 반응률을 보이는 반면, ER 양성/PR 음성인 유방암은 1/3 이하의 반응률을 보인다고 한다.

NCCN (national comprehensive cancer network) 가이드라인에 따르면, HR (ER, PR) 양성 환자는 암이 진행되거나 환자가 견디기 어려운 이상반응이 발생할 때까지 ET (endocrine therapy)를 권고하고 있다. 다양한 종류의 ET를 3번에 걸쳐 투여해도 반응이 없거나 증상이 있는 내장 전이가 발생한 환자는 다음 단계의 화학요법을 고려하거나 새로운 ET를 진행해야 한다.

ET는 폐경 전 환자의 경우 tamoxifen과 함께 GnRH analogue (agonist)를 선택하거나 수술 또는 방사선적 난소적출을 시행하는 방법으로 치료하고, 폐경 후 환자는 비스테로이드성 또는 스테로이드성 aromatase inhibitor (AI)나 fulvestrant, 또는 SERM (selective estrogen receptor modulator; tamoxifen 등) 등으로 치료하는 것이 권장된다.

■ Estrogen의 유방암에 대한 영향

난소에서 분비되는 estrogen은 여성의 정상 유방조직의 성장과 분화에 필수적인 호르몬이지만, 초경이 아주 빠르거나 폐경이 늦게 오는 경우와 같이 일생 동안 estrogen에 노출되는 기간이 길수록 유방암의 발생 위험도가 높고, 반대로 폐경 전에 난소절제술을 시행한 경우와 같이 estrogen에 노출되는 기간이 짧으며 유방암의 위험도가 낮아진다. 또한 폐경 후 여성이 비만한 경우 혈중 estrogen의 수치가 높아져 유방암의 위험도가 높아진다.

Estrogen은 유방암 세포에서 발현된 특이한 HR (ER, PR)과 결합하는데, 이들 수용체는 모든 유방암 환자에서 나타나는 것이 아니라, 전체 환자 중 폐경 전 여성의 50~60%, 그리고 폐경 후 여성의 60~75%에서 발현된다. 따라서 유방암 환자에서 이들 수용체의 존재 여부를 측정하는 것은 항호르몬제 치료 여부를 결정하는데 반드시 필요하고, 항호르몬제에 대한 반응을 예측하는 데에도 의미가 매우 크다.

■ 약물요법

▲ 폐경 전 항호르몬 요법

폐경 전 유방암 여성에서 tamoxifen은 표준요법으로 가장 많이 사용해 왔다. 또한 LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) 효능제는 ER 양성 전이성 유방암 환자에서 난소 적출술과 비교하여 객관적 반응률(objective response rate, ORR), 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS)과 전체 생존기간(overall survival, OS)의 차이는 없으며, 수술에 비해 안면홍조와 중양 플레어(flare)가 흔하지만 LHRH 효능제 사용을 중단했을 때 난소 기능이 가역적으로 회복되고, 부작용 빈도가 낮은 장점이 있다.

▲ 폐경 후 항호르몬 요법

폐경 후 유방암 여성에서는 난소의 기능이 저하됨에 따라 난소 피하지방이나 근육에서 분비되는 estrogen을 차단할 목적으로 aromatase 억제제(aromatase inhibitor, AI)가 개발되어 있으며, AI를 보조요법으로 처음부터 5년 동안 사용하거나 tamoxifen을 2~3년 사용한 후 AI로 변경하여 사용할 경우 tamoxifen보다 효과가 더 좋다고 보고되고 있다. 또한 tamoxifen을 5년 사용한 후에 AI를 5년 사용하는 연구에서도 재발률을 감소시킨다고 알려져 있다.

■치료약제

항호르몬제는 크게 세 가지로 나누어 지는데, ▲항estrogen제로서 선택적 estrogen 수용체 조절제(SERM)와 스테로이드계 항estrogen제가 있고, ▲estrogen 박탈제(deprivation)로서 aromatase inhibitor (AI) 또는 LHRH agonist가 있으며, ▲성호르몬제로서 progestin이나 고용량 estrogen 등이 있다.

▲항estrogen제

Estrogen은 유방암의 발생에 중요한 역할을 하는데, 항estrogen제는 ER을 차단하여 estrogen이 ER과 결합하는 것을 방해함으로써 암세포의 성장을 억제하는 약제이다.

●선택적 estrogen 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)

SERM은 선택적으로 유방조직과 뇌에서 ER 길항제로 작용하지만 지질 대사, 혈관계통, 혈액응고 기전, 자궁, 뼈에 대해서는 ER 효능제로 작용한다. SERM은 유방에서 ER과 경쟁적으로 결합하여 길항제로 작용하는데, tamoxifen, raloxifene, toremifene 등의 약제가 있고, 이들 중 tamoxifen은 지난 수십 년간 호르몬 치료의 근간을 이루어 왔다.

Tamoxifen은 폐경 전, 폐경 후 ER 양성 유방암에서 표준 보조 요법으로 사용되고 있으며 ER과 결합하게 되면 세포 주기 중 G1기(제 1 휴지기)의 순환을 막게 되어 종양의 성장을 억제하고, 세포자멸사(apoptosis)를 유도한다.

●스테로이드성 항estrogen제: Fulvestrant

Fulvestrant는 순수한 항estrogen제로 estrogen과 경쟁적으로 ER에 결합하여 ER의 이합체 형성과 DNA와의 결합을 방해하고, ER을 하향조절(down-regulation)하면서 효과를 나타내는, estrogen 유사작용이 없는 스테로이드성 ER 순수 길항제이다.

보조요법이나 일차치료제로 tamoxifen을 사용한 후에 진행된 폐경 후 유방암 환자를 대상으로 2차 치료제로서 anastrozole과 fulvestrant를 비교한 연구에서 두 약제 간에 임상적 효과의 차이는 없었다.

▲Estrogen 박탈 요법

●아로마타제 억제제(aromatase inhibitor, AI)

Aromatase는 생식샘, 유방 종양 조직, 지방, 근육, 뇌에 존재하는 물질로 androgen을 estrogen으로 전환시키는 기능을 하며, 이 과정은 폐경 후 여성에 있어 estrogen의 주요 공급원이 된다. 따라서 AI는 폐경 후 여성에서 부신 피질의 스테로이드 형성에는 영향을 주지 않으면서 aromatase의 기능을 억제하여 혈중 estradiol의 공급을 줄일 수 있다.

AI는 1세대 aminoglutethimide, 2세대 formestane, fadrozole, 3세대 비스테로이드계(anastrozole, letrozole)와 스테로이드계(exemestane)가 있지만 현재는 3세대 AI만이 사용되고 있다.

Anastrozole과 letrozole은 가역적 반응을 하지만, exemestane은 비가역적인 반응을 한다. 폐경 후 유방암 환자에서는 난소의 기능이 저하된 상태이기 때문에 aromatase를 억제함으로써 estrogen의 생성을 억제할 수 있지만, 폐경 전 유방암 환자에서는 난소의 기능이 활발하여 AI로는 효과적으로 estrogen의 생성을 억제하기 어렵다.

1990년대까지 폐경 후 ER 양성 전이성 유방암 환자에서 tamoxifen이 표준적 치료로 사용되었으나, AI는 여러 가지 무작위 임상연구 및 메타분석을 통해 생존율에 있어 우월한 성적을 보여줌으로써 현재 진행성 유방암의 표준적 치료가 되었다. 또한, 서로 다른 AI 간의 교차 내성이 발생하지 않기 때문에 실제 임상에서는 한 가지 AI 치료에 실패한 경우 다른 AI를 사용하고 있다.

AI의 부작용으로 관절통 및 골다공증 등이 발생할 수 있으므로 폐경기 후 여성에서 보조요법으로 AI를 사용할 경우 골밀도 검사가 필요하다.

●황체형성 호르몬 분비 호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) 효능제

Estrogen의 주 생산을 담당하고 있는 난소의 기능을 억제함으로써 혈중 estrogen의 농도를 낮출 수 있다. LHRH 효능제인 goserelin은 난소가 estrogen을 생성하도록 자극하는 뇌하수체 신호를 방해함으로써 일시적인 난소 기능 억제 효과를 일으킨다.

유방암의 항암화학요법은 무엇인가?

▲항암화학요법의 분류

첫째, 보조 항암화학요법으로 사용되는 경우로서, 수술을 통해 눈에 보이는 유방암을 모두 제거했지만 눈에 보이지 않는 미세 잔존세포로 인한 재발률을 감소시키기 위해 수술 후 시행하는 경우이다.

둘째, 선행 항암화학요법으로 사용되는 경우로서, 진단 당시 암이 다른 장기에 전이되어 있지는 않지만 원발 부위 유방암 크기가 너무 커서 바로 수술이 불가능하거나 유방 전체를 절제해야만 하는 상황에서 수술 전에 항암화학요법으로 크기를 줄여 수술을 용이하게 하는 경우이다.

셋째, 고식적 항암화학요법으로 사용되는 경우로서, 이미 폐, 뼈, 간 등 전신에 전이가 되었을 때 암으로 인한 증상을 완화시키고 생존기간을 연장시키며 삶의 질을 향상시키기 위한 경우이다.

항암화학요법에 사용되는 주사제 또는 경구제는 보통 3~4주 간격으로 투여되는데 체내에 흡수되어 전신적으로 순환하면서 전신에 있는 암 세포의 성장을 억제하고 사멸한다. 치료기간은 치료 목적에 따라 다른데, 보조항암화학요법인 경우에는 3~6개월, 전이성 유방암인 경우에는 정해진 치료기간은 없지만 치료 약제에 대한 반응, 환자의 약제에 대한 순응도 등에 따라 결정된다.

유방암의 표적치료제는 무엇인가?

유방암의 대표적인 표적치료제는 1998년 미 FDA에서 재발성 유방암 치료제로 승인한 trastuzumab (제품명: 허셉틴, Herceptin[®])으로 국내에서도 사용되고 있다. Trastuzumab은 유전자 단백질인 HER2 수용체 양성인 경우에만 효과가 있는데, 재발성과 전이성 유방암뿐 아니라 초기 유방암에서도 1년간 투여했을 때 재발률이 50%, 사망률은 30% 낮아지는 것으로 보고되었다. 특히 유방암에서 HER2 수용체는 전체 유방암 환자의 약 20~25%에서 발생한다.

NCCN 가이드라인에 따르면, 전이성 유방암에서 가장 많이 사용하는 HER2 억제제는 trastuzumab이다. 최근에는 pertuzumab이 HER2와 HER3에 모두 결합하면서 중합 작용을 억제하는 기전을 갖고 있어 주목받고 있으며, cytotoxic agent를 결합한 T-DM1 등의 약물도 개발되었다. HER2 양성 전이성 유방암 환자에서 trastuzumab은 PFS 및 OS를 개선시키는 효과가 있으므로 1차 치료요법으로 가장 먼저 고려되고 있다.

▲HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 억제제

정상세포나 암세포가 성장하고 분열하는 과정에는 여러 가지 성장인자(growth factor) 등이 관여하고 있다. HER2 유전자는 인체 세포에 정상적으로 존재하는 것으로, 세포 분열을 조절하는 작용을 한다. 유방암이 생길 때 일부 환자에서는 이 유전자가 과발현(HER2 overexpression)되면서 암세포 분열이 더 빨라지게 된다.

약 25~30%의 전이성 유방암 환자에서 HER2 유전자가 과발현되며, 이 유전자가 과발현되면 재발이 빠르고 생존기간이 짧아 나쁜 예후인자로 알려져 있다. 이러한 경우 tamoxifen이나 특정한 항암화학요법에 반응이 낮기 때문에 예후가 좋지 않다. 그러므로 암 조직에서 HER2/neu의 유무를 검사해야 한다.

HER2 (HER2/neu, HER2, C-erbB2)와 유방암과의 연관성이 알려지면서, 세포막 표면의 HER2와 강하게 결합하여 HER2 유전자 신호를 차단하는 재조합 인간화 단클론항체(recombinant humanized monoclonal antibody)인 trastuzumab과 HER2의 세포 내 티로신 키나제(tyrosine kinase)를 불활성화시키는 소분자 약제인 lapatinib이 있다. 이러한 약제들은 기존의 항암화학요법제와는 달리 구토, 탈모, 혈구감소증 등이 거의 없다는 장점을 가지고 있다.

●Trastuzumab (제품명: 허셉틴, Herceptin[®])

Trastuzumab은 HER2/neu가 과발현된 유방암에서 HER2/neu 단백질을 표적으로 HER2 기능을 억제하여 암세포의 분열을 늦추거나 막아준다. 즉, HER2 신호를 차단하는 기전으로 전이성 유방암에서 단일 또는 다른 세포독성 항암제와 병용하여 사용되고 있다. 임상연구에서, 항암제에 내성을 보인 HER2 과발현 전이성 유방암 환자를 대상으로 표준 항암화학요법만을 시행한 군과 trastuzumab을 추가한 군을 비교한 결과 병용요법 군에서 높은 반응률, PFS와 OS가 유의하게 증가됨이 입증되어 현재 전이성 유방암의 표준 초기치료제로 인정되고 있다.

그러나 HER2 양성 모든 환자에서 trastuzumab 치료가 효과적이지 않은 이유는 내성 발생 때문인데, PTEN의 상실, IGF-1R의 과발현, trastuzumab과의 결합 부위인 HER2의 세포막 외 부분이 잘린 p95HER2 등이 기전으로 제시되고 있다. 이 약제는 ‘HER2 양성 전이성 유방암 환자 치료’와 ‘HER2 양성 초기 유방암 환자 치료’에 승인받았다.

Trastuzumab에 세포독성 물질을 화학적으로 결합한 약제로 캐싸일라(Kadcyla, 성분명 T-DM1)가 있다. 이 약제는 trastuzumab 치료에서 저항성을 보인 재발성 또는 전이성 유방암에 효과가 입증되어 있다.

●Pertuzumab (제품명: 퍼제타, Perjeta[®])

Pertuzumab은 trastuzumab과 같이 HER2 수용체 양성인 재발성 또는 전이성 유방암에서 허셉틴 및 다른 항암제와 병용 투여한다.

이 약제는 전이성 유방암에서 ‘항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 환자로서, 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여’, 그리고 유방암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)에서 ‘국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2 cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 또는 카보플라틴을 포함하는 치료 요법의 일환으로 이 약과 허셉틴 및 도세탁셀을 병용투여’에 승인되었다.

●Lapatinib (제품명: 타이커브, Tykerb[®])

Lapatinib은 HER1과 HER2의 세포 내 티로신 키나제(tyrosine kinase) ATP 결합부위에 경쟁적으로 결합하여 신호전달을 가역적으로 차단하는 소분자 경구용 약제로서, trastuzumab 치료 후 진행된 유방암에서 lapatinib을 단독 투여 시 반응률은 5%였다.

이 약제는 ‘HER2가 과발현되어 있고, 이전에 안트라사이클린계 약물, 탁산계 약물, 트라스투주맙을 포함하는 치료를 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 카페시타빈과 병용투여’와 ‘호르몬 수용체가 음성이고 HER2가 과발현되어 있는 전이성 유방암 환자로, 이전에 트라스투주맙과 화학요법의 병용투여를

받고 진행된 환자의 치료에 트라스투주맙과 병용투여’, ‘호르몬 수용체 양성이고 HER2가 과발현되어 있는 전이성 유방암인 폐경 후 여성 환자로, 현재 화학요법이 계획되지 않은 환자의 치료에 아로마타제 저해제와 병용투여’에 승인되었다.

▲신생혈관형성 억제제(angiogenesis inhibitor)

●Bevacizumab (제품명: 아바스틴, Avastin®)

Bevacizumab은 암세포에 산소 및 영양분을 공급하는 신생혈관의 생성을 억제함으로써 암세포의 성장을 억제하는 기전이다.

이 약제는 전이성 유방암에서 ‘전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 파클리탁셀과 병용투여’와 ‘탁산 또는 안트라사이클린을 포함하는 화학요법이 적절하지 않은 전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 카페시타빈과 병용투여. 수술 후 보조요법으로 최근 12개월 내에 탁산과 안트라사이클린을 투여 받은 환자는 이 약과 카페시타빈을 병용투여하지 않도록 한다.’에 승인되었다.

CDK (cyclin-dependent kinase)는 무엇인가?

암은 기본적으로 정상적인 세포주기 조절을 벗어난 세포들이 지속적인 세포분열을 하는 세포들의 집단이라고 말할 수 있다. 이 암세포들은 고형 매체에 부착되지 않고 증식할 수 있는 부착 비의존성 성장(anchorage-independent growth)과 같은 세포 형질전환의 특징을 나타내며 외부의 여러 신호전달 물질들에 의해 유도되는 세포 분화(cell differentiation) 또는 세포 사멸(cell death)에 있어서도 반응도가 훨씬 감소되어 있거나 변형되어 있다.

인체 세포들이 분열하는 데 걸리는 시간은 각 세포마다 다른데, 일반적으로 약 10시간에서 48시간 정도 걸리며 어떤 세포들은 몇 년에 한 번 분열을 하거나 또는 분화 후에는 더 이상 분열을 하지 않는 세포들도 있다. 세포주기(cell cycle)는 G1 → S → G2 → M phase의 4단계를 거치는데, G1 phase에서 외부의 신호전달(예: mitogenic growth factor)에 의해 세포주기의 진행이 결정되며, DNA 합성이 일어나는 시기를 S phase, 그리고 세포분열이 일어나는 시기를 M phase라 한다.

세포주기가 진행될 때 사이클린 의존성 키나아제(cyclin dependent kinase, CDK)가 중심적인 역할을 한다. CDK는 cyclin과 결합하여야만 제 기능을 발휘하는 효소로서 지금까지 7종이 있으며, cyclin 11종, CDK inhibitor 7종이 밝혀졌다.

세포주기에서 CDK 및 cyclin이 작용하는 주기는 주로 G1에서 S로 갈 때, 그리고 G2에서 M으로 갈 때이므로 cyclin은 크게 G1 cyclin과 G2/M cyclin으로 나눈다. 세포주기 중 G1은 외부에서 증식 및 억제신호를 받아들이는 유일한 시기이며, 이때 G1 cyclin/CDK 활성화가 필요하다. G1 cyclin은 cyclinD와 cyclinE를 말

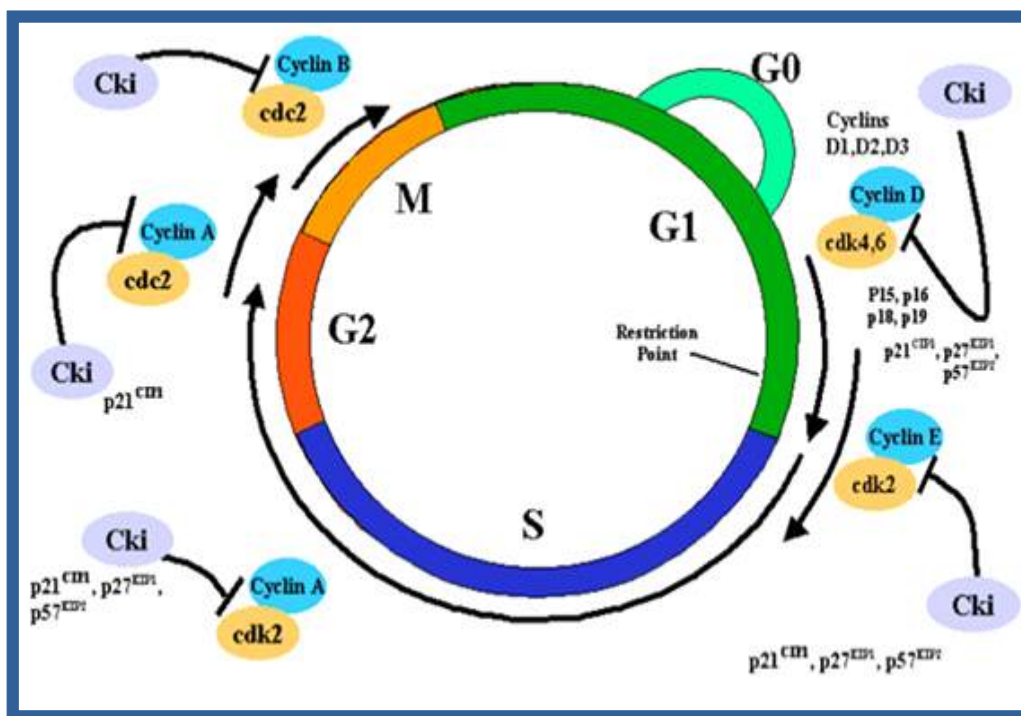
하며 cyclinD는 CDK4 및 CDK6와 결합한다. 그리고 cyclinE는 CDK2와 결합하게 된다. CyclinD/CDK4, 6의 경우에는 G1 초기에, cyclinE/CDK2는 G1 말기에 활성화된다. 그리고 S로 가는 말기에는 cyclinA/CDK2가 활성화된다.

G1 cyclin/CDK 복합체가 활성을 가지려면 CDK 활성화 키나아제(CDK activating kinase, CAK)에 의해 CDK가 인산화되어야 한다. G2/M cyclin은 cyclinA와 cyclinB인데, 이것들은 각각 CDK1과 복합체를 형성하게 된다.

또한 세포주기에서는 정상세포의 암 억제 유전자인 pRb의 역할이 고려되어야 한다. pRb를 cyclinA/CDK2와 cyclinE/CDK2가 표적으로 삼아서 인산화하면 G1에서 S로의 진행이 촉진된다. 그러므로 G1에서 S로의 진행은 G1 cyclin/CDK 복합체가 pRb로 하여금 E2F를 억제하지 못하게 하여 일어나는 것으로 볼 수 있다.

세포는 G1 → S → G2 → M → G0의 질서를 엄밀히 지키기 위해 체크포인트(checkpoint)라고 하는 감시기구가 있다. 즉, G1이 완료되어야 S가 일어나는데 이때 G1과 S를 연계하는 독립된 제어 기구를 체크포인트라 한다. 체크포인트는 세포주기가 순조롭게 진행될 때는 필요 없지만 세포주기 진행에 문제가 생기면 감시활동을 시작한다. 세포주기 진행에 문제가 생겨서 세포주기 정지명령을 못 보내고 충분히 준비되지 않은 상태로 다음 기(phase)로 진행하게 되면 대부분의 세포는 죽고 일부 세포는 암세포가 된다. 이때 체크포인트 인자가 명령을 받아 세포주기를 정지시키고 손상이 복구될 때까지 시간을 벌게 하는 것이다. 세포주기 진행에 있어서 G1 cyclin/CDK의 활성화가 필수적이라면 세포증식 억제에 있어서는 CDK 억제가 필요하다. 즉, 세포증식 여부는 G1 cyclin/CDK와 CDK 억제자, 둘 사이의 균형이 중요하다.

CDK 억제자는 p21, p27, p57 군(family)과 INK4 군으로 분류하고 p21, p27, p57 군에는 p21, p27, p57이, INK4 군에는 p16 (INK4a), p15 (INK4b), p18 (INK4c), p19 (MK4d) 등이 있다. p21, p27, p57 군의 CDK 억제자는 G1 cyclin/CDK 및 cyclinA/CDK2를 저해하며, M phase cyclin/CDK에 대한 저해효과는 약하다. 즉, CDK 단량체보다는 cyclin/CDK 복합체에 친화성이 강해 복합체는 활성만 저해할 뿐 파괴하지 않는다. 이것은 또한 CAK에 의한 인산화 이전의 cyclin/CDK 복합체에도 결합하여 CAK에 의한 활성을 저해하기도 한다. 이 억제자들은 cyclin/CDK와 저비율로 결합했을 때에는 저해 효과가 없고 고비율로 결합해야 cyclin/CDK 활성이 저해되어 세포주기가 G1에서 정지하게 된다.



Cell Cycle Regulation (출처: www.bioscience.org)

입랜스는 언제 어떻게 승인되었는가?

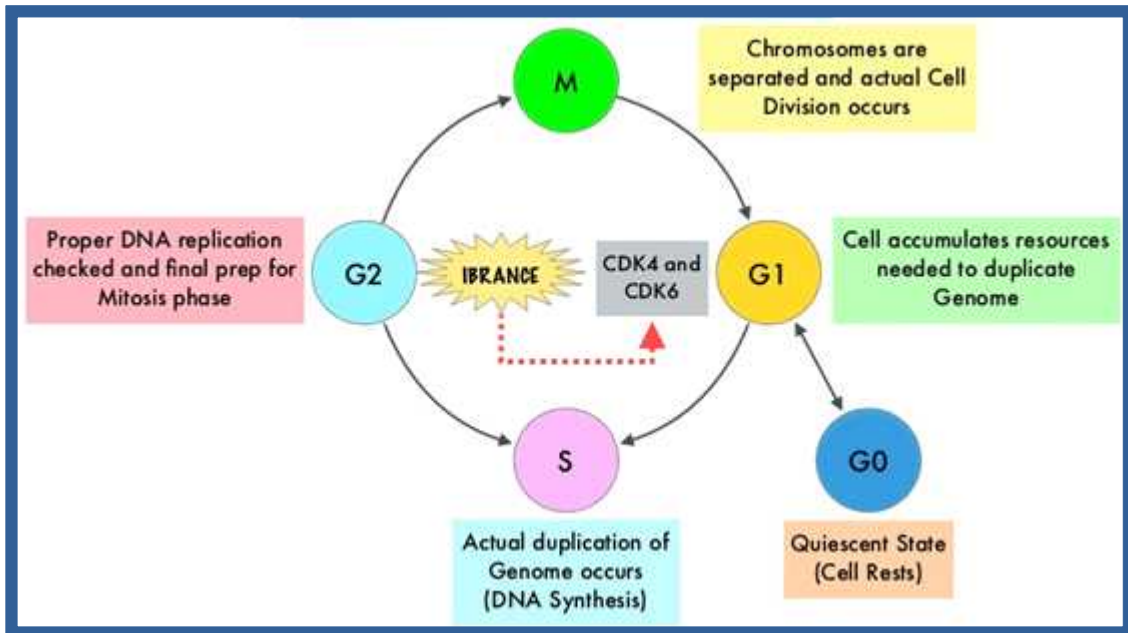
화이자 입랜스 캡슐(IBRANCE[®], 성분명: 팔보시클립, palbociclib)은 최초의 사이클린 의존성 키나아제 (cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6 억제제로서, 2015년 2월 미 FDA, 2016년 8월 국내에서 ‘호르몬 수용체(hormone receptor, HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)-음성 진행성 또는 전이성 유방암 치료’에서 ‘폐경 후 여성의 일차 내분비 요법으로 레트로졸(letrozole)과 병용하거나 내분비 요법 후에도 암이 진행된 여성에서 풀베스트란트(fulvestrant)와 병용’에 승인되었다.

입랜스는 2013년 미 FDA로부터 획기적 치료제 지정, 우선 심사 및 신속승인으로 제품으로 허가 받았으며, 입랜스와 letrozole 병용요법은 미국종합암네트워크(national comprehensive cancer network, NCCN) 유방암 치료 가이드라인에서 치료받지 않은 전이성 유방암 환자에 대한 1차 치료제로 권고하고 있다.

입랜스는 어떤 약리기전을 가지고 있는가?

입랜스는 암세포의 성장에 주요 역할을 수행하는 효소를 차단하는 경구 항암제이다. 즉 암세포 분열과 성장을 조절하는 세포주기(cell cycle) G1 phase에서 CDK 4/6을 선택적으로 억제함으로써 암세포의 증식을 막는

기전을 갖는다. CDK는 세포의 분열 주기에 작용하는 단백질로서 이를 억제함으로써 암세포의 증식을 막는데 효과를 나타내고 있다.



CDK4 and CDK6 Inhibitor of Ibrance (출처: www.oncoprescribe.com)

입랜스의 임상연구는 어떻게 진행되었는가?

▲PALOMA-1 임상연구

폐경 후 HR 양성/HER2 음성 진행성 유방암 환자 165명을 대상으로 입랜스/letrozole 병용 투여군(입랜스 1일 125 mg 경구로 21일간 투여하고 7일 휴약 / letrozole 1일 2.5 mg 28일간 투여) 또는 letrozole 단독 투여군(1일 2.5 mg 28일간 투여)으로 나누어 진행되었다.

연구 결과, 입랜스 병용군의 무진행 생존기간(PFS)이 20.2개월(중앙값)로 letrozole 단독군(10.2개월) 대비 2배 가량 연장되었다. 종양 축소 등 치료에 따른 질병반응을 측정하는 객관적반응률(ORR) 또한 입랜스 병용군에서 55%로 letrozole 단독군(39%)보다 높게 나타났다.

▲PALOMA-2 임상연구

폐경 후 HR 양성/HER2 음성 진행성 유방암 환자 규모를 666명으로 확대하여 진행하였으며, 연구 결과 입랜스 병용군의 PFS 중앙값이 24.8개월, letrozole 단독군이 14.5개월로 나타났다.

▲PALOMA-3 임상연구

폐경 전후 단계를 통틀어 내분비 요법 후 질환이 진행된 HR 양성/HER2 음성 전이성 유방암 환자 521명을 대상으로 입랜스/fulvestrant 병용군과 위약/fulvestrant 병용군을 비교하였다.

임상 결과, 입랜스 병용군의 PFS 중앙값은 9.5개월이었으며 위약 병용군은 4.6개월로 HR 양성/HER2 음성 전이성 유방암 환자의 PFS를 유의미하게 개선시켰다($p<0.0001$). 폐경 전 환자에서 입랜스 병용군의 PFS 중앙값은 9.5개월, 위약 병용군은 5.6개월이었으며, 폐경 후 환자에서는 입랜스 병용군과 위약 병용군의 PFS 중앙값이 각각 9.9개월과 3.9개월로 나타났다. 이 연구에는 한국인 환자들도 참여하였다.

결론

전이성 유방암은 암세포가 인체의 다른 장기로 전이되어 완치가 어려운 4기 유방암을 말하며, 5년 생존율은 조기 진단 유방암의 경우 90% 이상인데 비해 22%에 불과하다. 전이성 유방암의 약물치료는 항호르몬 요법, 항암화학 요법, 표적치료제 등으로 크게 분류할 수 있다. 이들 약제는 호르몬 수용체(HR) 또는 사람 상피 세포 성장인자 수용체 2 (HER2) 유무, 암 재발기간, 전이 진행된 속도, 전이 부위 등을 고려하여 결정한다.

전체 유방암의 66%를 차지하는 HR 양성/HER2 음성 환자군은 aromatase 억제제(AI)나 항암화학 요법 외에 1차 치료제에 의존하였으며, 그중 전이성 유방암은 다른 4기 암에 비해 상대적으로 생존기간은 길지만 오랜 항암화학 요법에 따른 누적 독성과 부작용 때문에 환자의 고통이 큰 상황이었다.

화이자 신약 입랜스(성분명: palbociclib)는 최초의 CDK 4/6 억제제로서 HR 양성 및 HER2 음성 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 사용하며, 폐경 후 여성의 일차 내분비 요법으로 letrozole과 병용하거나 내분비 요법 후에도 암이 진행된 여성에서 fulvestrant와 병용할 수 있다.

이 약제는 암세포의 성장에 주요 역할을 수행하는 효소(CDK)를 억제하는 경구 항암제이다. 즉, CDK는 세포의 분열 주기에 작용하는 단백질인데 이를 억제함으로써 암세포의 증식을 막는 데 효과를 나타낸다.

이 약제는 조기 유방암이 아니라 폐나 뼈 등 다른 신체부위에 암이 전이된 4기 유방암 환자에 시용할 수 있으며, 임상연구에서 폐경 후 여성의 1차 내분비 요법으로써 letrozole과 병용 또는 내분비 요법 후 유방암이 진행된 경우 fulvestrant와 병용하여 항호르몬제 단독 사용에 비해 항암화학 요법을 시작하는 시기를 2배 이상 지연시키는 효과를 나타냈다.

따라서, 이 약제는 전이성 유방암의 치료율을 증대시키고 암의 진행을 최대한 지연시킴으로써 환자의 삶의 질

을 유지할 수 있도록 돕는 데 기여할 것이며, 서구에 비해 유방암 발병 연령이 상대적으로 젊은 국내 환자들이 가정과 사회생활 유지에 필요한 신체, 정서적 기능을 유지하는 데 큰 도움이 될 것으로 기대해본다.

참고자료

식약처 허가사항

Korean Journal of HBP Surgery Vol. 1. No. 2. 1997

대한내과학회지: 제77권 제1호 통권 제587호, 2009

KISTI 글로벌동향브리핑, 2015-02-24

J Korean Med Assoc 2009; 52(10): 963 - 974

Ewha Med J 2014;37(2):83-91

각종 인터넷 자료