Korean J Gastroenterol Vol. 84 No. 3, 123-127
https://doi.org/10.4166/kjg.2024.087
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

대장암 항암치료의 현주소: 업데이트된 치료 전략

김재현, 박선자
고신대학교 의과대학 내과학교실

Current Status of Chemotherapy in Colorectal Cancer: Updated Treatment Strategies

Jae Hyun Kim and Seun Ja Park
Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Colorectal cancer remains a significant health burden in South Korea, being the third most diagnosed cancer in the country. Despite advances in treatment, patients with metastatic colorectal cancer still face limited survival rates, with resection often deemed impossible for the majority. This review discusses the current state of chemotherapy in colorectal cancer treatment, focusing on both adjuvant chemotherapy post-surgery and palliative chemotherapy for metastatic cases. The article highlights recent updates in treatment guidelines, including the use of immunotherapy and the role of circulating tumor DNA (ctDNA) in personalized medicine. The integration of these novel approaches aims to enhance treatment efficacy, improve patient survival, and reduce recurrence rates, paving the way for more tailored and effective therapeutic strategies in colorectal cancer management. (Korean J Gastroenterol 2024;84:123-127)

Key Words: Colorectal neoplasm; Chemotherapy

서 론

대장암은 한국에서 세 번째로 많이 진단되는 암으로, 2020년 기준 국내 연령 표준화 발병률은 인구 10만 명당 25.6명으로 보고되었다.[1] 대장암 환자의 약 50%는 수술로 완치가 가능하며, 수술 후 항암치료는 재발률 및 재발과 관련된 사망률을 약 33% 감소시키는 것으로 알려져 있다.[2] 그러나 새로운 대장암 치료제의 개발에도 불구하고, 절제가 불가능한 전이성 대장암의 경우 아직까지 평균 생존 기간이 30개월을 넘지 못하고 있다.[3] 전이성 대장암 환자에서 항암치료의 주요 목표는 절제 가능성을 높여 생존율을 증가시키는 것이나, 전이성 대장암 환자의 약 60–70%는 항암치료에도 불구하고 절제가 불가능하다.[4] 최근에는 면역치료제가 도입되면서 대장암 환자의 생존율 향상에 대한 기대가 커지고 있으며, 순환 종양 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 검출을 통한 환자 개별화 접근법 또한 주목을 받고 있다. 본 고에서는 대장암 환자의 수술 후 항암치료와 전이성 대장암 환자의 고식적 항암치료 현황을 리뷰하고 업데이트된 내용에 대해 정리해 보고자 한다.

본 론

1. 수술 후 항암치료

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에서는 proficient mismatch repair (pMMR) 또는 microsatellite stability (MSS)인 3기 대장암이나 2기 대장암 환자

Received August 20, 2024. **Revised** September 7 2024. **Accepted** September 10, 2024.

교신저자: 박선자, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실
Correspondence to: Seun Ja Park, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-6103, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: parksj6406@daum.net. **ORCID:** http://orcid.org/0000-0003-3217-5115

Financial support: None. Conflict of interest: None.

중 고위험군에게 수술 후 항암치료를 권고하고 있다.[5] 2기 대장암 중 수술 후 항암치료의 대상이 되는 고위험군은 T4 종양, 저분화/미분화도, 림프관/정맥혈관 침범, 신경 주위 침범, 수술 시 장폐색, 국소 천공, 12개 미만의 림프절 절제가 되거나 절단면에 암세포가 잔류한 경우이다. Deficiency MMR (dMMR) 또는 high microsatellite instability (MSI-H)인 경우에는 2기 대장암 환자에게는 수술 후 항암치료를 권고하지 않으며, 3기 대장암 환자에게도 수술 후 항암치료를 고려할 수 있다고만 언급되어 있다.

NCCN 가이드라인에서 권장하는 수술 후 항암치료는 FOLFOX (oxaliplatin+leucovorin+5-fluorouracil, 2주 간격)와 CAPEOX (oxaliplatin+capecitabine, 3주 간격)이다. 또한 다른 옵션으로는 Capecitabine 단독 요법 또는 5-fluorouracil 단독 요법이 추천되고 있다. 수술 후 항암치료는 수술 후 6–8주 이내로 시행하도록 권고되며, 이는 치료의 지연이 불량한 예후와 연관되기 때문이다.[6-8] MOSAIC 연구에 따르면, 고위험군 2기 대장암에서 수술 후 항암치료는 5년 무병 생존율을 7.7% 향상시켰다.[9] 또한, 3기 대장암에서 fluorouracil과 levamisole 병용 요법은 사망률을 33% 감소시켰으며,[2] 기존의 fluorouracil/leuovorin의 병용요법에 oxaliplatin을 추가하는 경우 3년 무병 생존율이 6.9% 향상되는 것으로 나타났다.[10] 수술 후 항암치료에 포함되는 대표 약제인 oxaliplatin의 주요 부작용은 말초신경병증(peripheral neuropathy)이며, 약물의 누적 투여량이 많을수록 말초신경병증의 발병 위험이 높아져 환자의 삶의 질에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.[11] 이러한 말초신경병증의 유병률을 낮추기 위해 NCCN 가이드라인에서는 3기 대장암 환자를 저위험군(T1-3, N1)과 고위험군(T4, N1-2; T any, N2)으로 나누어, 저위험군에서는 CAPEOX 3개월 또는 FOLFOX 3-6개월 요법을, 고위험군에서는 CAPEOX 3–6개월 또는 FOLFOX 6개월 요법을 권장하고 있다. Oxaliplatin을 포함한 제제를 6개월 사용한 그룹에 비해 3개월 사용한 그룹에서 Grade 2 이상의 말초신경병증의 발생이 유의하게 감소되었다(44.9–47.7% vs. 14.2–16.6%, p<0.001).[12]

국내 건강보험심사평가원에서는 수술 후 병기가 Stage II (T3-4, N0, M0)인 환자 중 재발 위험이 높은 경우 및 Stage III (T1-4, N1-2, M0) 환자에게 수술 후 보조요법으로 FOLFOX, CAPEOX, Capecitabine 또는 5-FU/leucovorin를 인정하고 있다. Table 1에 국내에서 사용 가능한 대장암 환자의 수술 후 항암치료 방법을 정리하였다.

2. 고식적 항암치료

진단 당시에 절제가 불가능한 진행성 및 전이성 대장암 환자에서, 고식적 항암 치료는 사망 위험을 35% (95% 신뢰 구간, 24–44%) 감소시키며, 중앙 생존 기간을 3.7개월 향상시키는 것으로 보고되었다.[13] 이러한 고식적 항암치료를 시행하기 위해서는 KRAS, NRAS, BRAF, HER2 및 MSI 등의 바이오마커 검사가 필수적으로 고려된다.[14,15] 이러한 검사 결과를 바탕으로 대상 환자에게 적합한 항암 치료제가 정해지기 때문이다. 1차 요법과 2차 이상 요법으로 나누어 업데이트된 치료 지침을 정리해보았다.

1) 1차 요법

고식적 항암치료의 1차 요법은 pMMR/MSS 또는 dMMR/MSI-H에 따라 치료 방법이 달라진다. NCCN 가이드라인에서는 pMMR/MSS인 경우, KRAS/NRAS/BRAF 모두 wild type이고 좌측 대장 종양인 경우에는 cetuximab 또

Table 1. 대장암 환자의 수술 후 항암 치료

Stage II CRC (high risk features)*	FOLFOX or CAPEOX or Capecitabine or 5-FU/Leucovorin
Stage III CRC	
Low risk group (T1-3, N1)	CAPEOX (3 mo) or FOLFOX (3–6 mo)
High risk group (T4, N1-2; T any, N2)	CAPEOX (3–6 mo) or FOLFOX (6 mo)

FOLFOX: Oxaliplatin 85 mg/m^2 IV (Day 1)+Leucovorin 400 mg/m^2 IV (=Levoleucovorin 200 mg/m^2 IV) (Day 1)+5-FU 400 mg/m^2 IV bolus (Day 1), then 1,200 mg/m^2/day×2 days IV (continuous infusion) – 2주 간격
CAPEOX: Oxaliplatin 130 mg/m^2 IV (Day 1)+Capecitabine 1,000 mg/m^2 PO (하루 2회, 14일 간) – 3주 간격
Capecitabine: 850–1,250 mg/m^2 PO (하루 2회, Day 1–14) – 3주 간격
5-FU/Leucovorin: Leucovorin 400 mg/m^2 IV (=Levoleucovorin 200 mg/m^2 IV) (Day 1)+5-FU 400 mg/m^2 IV bolus (Day 1), then 1,200 mg/m^2/day×2 days IV (continuous infusion) – 2주 간격
*High risk features
(1) T4 병기(stage IIB, IIC)인 경우
(2) 암세포의 분화도가 grade 3 또는 4 인 경우(poor histologic grade)
(3) 종양 주위 림프관이나 혈관 내에 암 세포가 존재하는 경우(peritumoral lymphovascular involvement)
(4) 수술 시 장 폐색이 있었던 경우(bowel obstruction at presentation)
(5) T3 병기 중 국소천공이 있는 경우 또는 절단면에 암세포가 미세하게 잔류하는 경우(T3 lesions with localized perforation or close, indeterminate, or positive margin)
(6) 신경절 주변으로 암세포가 침범한 경우(perineural invasion)

는 panitumumab을 표적치료제로 권고하고 있으며, 국내에서는 cetuximab만 사용 가능하다. 그 외의 경우에는 bevacizumab을 표적치료제로 권고하고 있다. 표적 치료제와 같이 사용하는 항암제로는 FOLFOX, CAPEOX 또는 FOLFIRI (irinotecan+leucovorin+5-fluorouracil)가 있고, 다음과 같은 약제가 1차 요법으로 선택될 수 있다(Table 2).

반면에 dMMR/MSI-H인 경우에는 1차 요법으로 checkpoint inhibitor 면역치료를 권고하고 있다. dMMR/MSI-H대장암은 pMMR/MSS 대장암에 비해 종양 침투 림프구(tumor infiltrating lymphocytes)가 증가되고, 종양의 체세포 돌연변이와 침습적 PD-L1 세포 및 CD8+ T 세포가 증가되어 면역치료제가 효과를 발휘할 수 있다.[16] 여러 연구에서 pembrolizumab, nivolumab 및 nivolumab+ipilimumab이 dMMR/MSI-H 대장암 치료에 효과적이라는 결과가 보고되었다.[17-20] 하지만 안타깝게도 전이성 dMMR/MSI-H 대장암은 전체 대장암의 5% 정도에 불과해서 면역치료를 할 수 있는 기회가 극히 드물다.[21] 최근에 NCCN 가이드라인에서는 dMMR/MSI-H 뿐만 아니라 POLE/POLD1 돌연변이가 있는 경우에도 1차 요법으로 checkpoint inhibitor 면역치료를 권고하고 있는데, 전체 대장암의 약 7%에서 발생한다고 보고된 POLE/POLD1 돌연변이는 높은 종양 돌연변이 부담(high tumor mutation burden, >100 mut/Mb)과 관련이 있기 때문이다.[22] 1,644명을 대상으로 한 ICI (immune checkpoint inhibitor) 치료 코호트 연구에서는 POLE/POLD1 돌연변이가 있는 경우 유의하게 생존율이 증가된 결과를 보여주었고,[22] MD Anderson과 옥스포드 암 연구소의 데이터에서도 POLE/POD1 돌연변이가 있는 경우 면역 치료 반응율이 증가되는 것으로 나타났다.[23,24]

현재 전이성 대장암 치료에 사용 가능한 면역 치료제는 다음과 같다.

- pembrolizumab (2 mg/kg IV) – every three weeks
- nivolumab (3 mg/kg) – every two weeks
- nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) – every three weeks (until 4th) → nivolumab (3 mg/kg) – every two weeks

2) 2차 이상 요법

항암 치료에도 불구하고 재발된 경우, 이전에 사용했던 약제에 따라 권고되는 치료제가 달라진다.[5] 이전에 oxaliplatin 제제를 사용한 경우에는 FOLFIRI 또는 irinotecan, FOLFIRI+bevacizumab 또는 ziv-aflibercept 또는 ramucirumab, FOLFIRI

Table 2. pMMR/MSS 대장암 환자의 고식적 항암치료 - 1차 요법

If KRAS/NRAS/BRAF wild type & left-sided tumors	If not
FOLFOX+cetuximab	FOLFOX+bevacizumab
CAPEOX+cetuximab	CAPEOX+bevacizumab
FOLFIRI+cetuximab	FOLFIRI+bevacizumab

Table 3. 대장암의 고식적 항암치료 - 국내 건강보험심사평가원 기준

투여단계	항암요법	투여대상
1차	FOLFIRI+bevacizumab 또는 FOLFOX+bevacizumab	전이성 결장/직장암
	FOLFIRI+cetuximab 또는 FOLFOX+cetuximab	EGFR 양성, RAS 정상형(wild type)인 전이성 결장/직장암
1차 이상	Capecitabine FOLFOX FOLFIRI Irinotecan+capecitabine CAPEOX Fluorouracil±leucovorin Fluorouracil+cisplatin±leucovorin Fluorouracil+carboplatin±leucovorin	수술 불가능한 진행성, 재발성, 전이성 결장/직장암
2차	FOLFIRI+bevacizumab FOLFOX+bevacizumab FOLFIRI+aflibercept	전이성 결장/직장암 전이성 결장/직장암 oxaliplatin을 포함하는 화학요법에 저항성이거나 이후 진행된 전이성 결장/직장암
	mCAPIRI (low-dose irinotecan+low-dose capecitabine)+bevacizumab	전이성 결장/직장암
2차 이상	Irinotecan+cetuximab (100/100)	EGFR 양성, RAS 정상형(wild type)인 전이성 결장/직장암
	Encorafenib+cetuximab	이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이 전이성 결장/직장암(단, 이전에 cetuximab을 투여하지 않은 사람을 대상으로 함)

또는 irinotecan±cetuximab (KRAS/NRAS/BRAF wild type인 경우)이 치료제로 선택될 수 있다. 이전에 irinotecan 제제를 사용한 경우에는 FOLFOX 또는 CAPEOX, FOLFOX 또는 CAPEOX+bevacizumab, FOLFOX 또는 CAPEOX+cetuximab (KRAS/NRAS/BRAF wild type인 경우)이 권장된다. 이전에 oxaliplatin과 irinotecan 제제를 모두 사용한 환자에게는 Cetuximab±irinotecan (KRAS/NRAS/BRAF wild type인 경우), Fruquintinib, Regorafenib, Trifluridine+tipiracil±bevacizumab 등의 치료제가 고려될 수 있다.

또한, 특정 변이와 관련된 바이오마커 기반 치료법이 권장되고 있는데, BRAF V600E 변이 양성인 경우에는 Encorafenib+cetuximab, HER2 증폭과 RAS 및 BRAF wild type인 경우에는 Trastuzumab+pertuzumab 또는 lapatinib 또는 tucatinib이 권장된다. HER2 증폭(IHC 3+)이 있는 경우에는 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki가 고려될 수 있다. KRAS G12C 변이 양성인 환자에게는 Sotorasib 또는 adagrasib+cetuximab, NTRK 유전자 융합 양성인 환자에게는 Entrectinib 또는 Larotrectinib 또는 Repotrectinib, 그리고 RET 유전자 융합 양성인 환자에게는 Selpercatinib이 고려될 수 있다.

3) 국내 건강보험심사평가원 기준

Table 3에 국내 건강보험심사평가원 기준을 정리하였다.

3. 재발 모니터링

대장암 환자를 치료하는 의료진과 환자 입장에서 가장 우려가 되는 부분은 재발 여부일 것이다. ctDNA는 암세포에서 유래되어 혈액 내로 방출되는 DNA 조각이다. ctDNA 분석은 이러한 미세한 암세포의 유전 물질을 탐지해 암의 존재 여부, 재발 가능성, 그리고 치료 반응을 평가하는 데 사용된다. 특히 최소 잔존 질환(minimal residual disease)의 증거를 찾아내는 데 유용하며, 이는 수술이나 초기 치료 후 남아 있을 수 있는 미세한 암세포들이 재발의 원인이 될 수 있음을 시사한다. 최근에 보고된 DYNAMIC trial에서는 2기 대장암 환자 455명을 ctDNA 기반 추적관찰 그룹(302명)과 표준 지침 기반 추적관찰 그룹(153명)으로 무작위 배정하여 평균 37개월간 추적 관찰하였고, ctDNA 기반 추적관찰 그룹에서 수술 후 항암치료를 받은 비율이 표준 지침 기반 추적관찰 그룹보다 낮았으며 (15% vs. 28%; 상대 위험도, 1.82; 95% 신뢰구간, 1.25–2.65), 두 그룹간 2년 무재발 생존율에서 유의한 차이가 없었다(93.5% vs. 92.4%; 절대 차이 1.1 퍼센트 포인트; 95% 신뢰구간, -4.1–6.2). 또한, 3년 무재발 생존율이 수술 후 항암치료를 받은 ctDNA 양성 환자에서 86.4%, 수술 후 항암치료를 받지 않은 ctDNA 음성 환자에서 92.5%로 나타나, 2기 대장암 치료에서 ctDNA 기반 접근법을 통해 수술 후 항암치료 여부를 결정할 수 있는 가능성을 보여주었다.[25]

이러한 연구 결과는 ctDNA 분석이 대장암 환자에서 재발 여부를 평가하고 맞춤형 치료 계획을 세우는 중요한 도구로 활용될 수 있음을 시사한다.

결 론

대장암 치료는 기존의 표준 치료법을 넘어, 맞춤형 치료와 정밀 의학으로 방향으로 발전하고 있다. ctDNA 검출 기술을 통해 재발 여부를 조기에 감지하거나 치료 반응을 모니터링함으로써, 환자별로 치료 과정을 평가하고 계획할 수 있어 환자 개별화 치료에 기여할 것으로 기대된다. 또한 아직 추가 연구가 필요하지만, 면역 세포의 침투가 적고 면역 반응이 약한 "Cold tumor"를 면역 치료에 반응이 좋은 "Hot tumor"로 전환하여 면역 치료의 효과를 극대화하는 전략이 주목받고 있다. 이와 같은 최신 기술을 활용한 치료 전략들은 대장암 환자의 예후를 개선할 수 있는 가능성을 제공하고 있다. 앞으로의 연구는 이러한 접근법을 더욱 정교화하고, 임상에서의 실질적인 적용을 통해 더 많은 환자들에게 혜택을 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 대장암 치료의 미래는 더욱 개별화되고, 종양의 유전적 특성과 면역 반응을 고려한 치료로 나아가고 있으며, 이는 궁극적으로 환자의 생존율을 높이고 삶의 질을 향상시키는 데 기여할 것이다.

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Hong S, Kong HJ, Im JS, Seo HG. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2021. Cancer Res Treat 2021;53:316-322.
2. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990;322:352-358.
3. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2014;371:1609-1618.
4. Saif MW. Secondary hepatic resection as a therapeutic goal in advanced colorectal cancer. World J Gastroenterol 2009;15:3855-3864.
5. NCCN Clinical Practive Guidelines in Oncology: Colon Cancer version 5. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2024 [cited 2024 Sep 1]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428.
6. Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage II and III colon cancer. Dis Colon Rectum 2016;59:87-93.
7. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. Eur J Cancer 2015;51:2553-2561.
8. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM.

Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:2335-2342.

9. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. J Clin Oncol 2015; 33:4176-4187.
10. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-2351.
11. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. J Clin Oncol 2002;20:1767-1774.
12. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. N Engl J Med 2018;378: 1177-1188.
13. Best L, Simmonds P, Baughan C, et al. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Colorectal Meta-analysis Collaboration. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2000:CD001545.
14. Hou W, Yi C, Zhu H. Predictive biomarkers of colon cancer immunotherapy: Present and future. Front Immunol 2022;13: 1032314.
15. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. Lancet Oncol 2016; 17:e542-e551.
16. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520.
17. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol 2022;40:161-170.
18. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol 2020;38:11-19.
19. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2020;383:2207-2218.
20. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. Ann Oncol 2022; 33:1052-1060.
21. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:361-375.
22. Wang F, Zhao Q, Wang YN, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types. JAMA Oncol 2019;5:1504-1506.
23. Garmezy B, Gheeya J, Lin HY, et al. Clinical and molecular characterization of POLE mutations as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced cancers. JCO Precis Oncol 2022;6:e2100267.
24. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:207-216.
25. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. N Engl J Med 2022;386:2261-2272.