



## 직결장암 환자에서 Bevacizumab에 의한 단백뇨 발현과 치료효과와의 상관관계 분석

사예지\* · 김경덕 · 안혜림

가톨릭대학교 서울성모병원 약제부

(2020년 11월 5일 접수 · 2020년 12월 7일 수정 · 2020년 12월 7일 승인)

### Correlation of Bevacizumab-induced Proteinuria with Therapeutic Effects in Patients with Colorectal Cancer

Yea-Ji Sa\*, Kyung-Duck Kim, and Hye-Lim Ahn

Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul 06591, Republic of Korea

(Received November 5, 2020 · Revised December 7, 2020 · Accepted December 7, 2020)

#### ABSTRACT

**Background:** Bevacizumab-induced proteinuria is known to occur when vascular endothelial cell receptors are blocked, which leads to decreased protein filtration. Although several studies have analyzed the correlation between therapeutic effect of bevacizumab and proteinuria, no conclusion has been established. **Methods:** In this retrospective study, colorectal cancer patients who received bevacizumab and urinary protein check from January 2015 to December 2016, were included. The incidence of proteinuria and the grade according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0 were evaluated after bevacizumab administration. The primary objective was to correlate proteinuria with overall response rate (ORR) and time to progression (TTP). Primary lesion, metastasized organs, surgery or radiation therapy, chemotherapy were investigated for analysis of risk factors for proteinuria development. **Results:** A total of 149 patients included in the analysis. Proteinuria occurred 19.5% (n=29) in the study patients; 20 in grade 1, 7 in grade 2, and 2 in grade 3. ORR was 55.2% in the proteinuria group and 51.7% in the non-proteinuria group. There was no difference between two groups (p=0.89). The TTP through the survival curve was similar in both groups (10 months, p=0.97). The risk of proteinuria was high in patients who had liver metastasis (p=0.02) and no surgery (p=0.01). **Conclusions:** These result indicates that bevacizumab-induced proteinuria expression was not correlated with the therapeutic effect on patients with colorectal cancer. Further analysis is required to find out the correlation between proteinuria and therapeutic effects. The risk of proteinuria was increased from patients who had liver metastasis, and no surgery.

**KEYWORDS:** Bevacizumab, proteinuria, therapeutic effect, colorectal cancer

2019년 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 대장암은 남녀를 합쳐 28,111건 발생하여 우리나라 암 발생자 수 2위를 차지하였고, 1999-2013년까지의 주요 암 연령 표준화 발생률에서 남자와 여자 모두 증가하는 양상이다.<sup>1)</sup> 직결장암의 근본적인 치료법은 근치적 절제 수술이며, 전이 및 재발을 줄이기 위해 방사선 치료, 항암화학요법이 보조적으로 사용되고 있다.<sup>2-4)</sup> 절제 수술이 불가능한 전이성 직결장암의 고식적 항암화학요법으로는 5-Fluorouracil (5-FU)과 oxaliplatin 또는 irinotecan의 병용요법이 1차 치료로 사용되고, 여기에 다양한 표적치료제가 개발되어 치료에 적용되면서 생존율을 향상시키고 있다.<sup>5-7)</sup>

Bevacizumab은 혈관내피세포 성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 단일클론항체로 혈관 형성의 과정에 중요한 성장인자로 작용하는 VEGF에 결합하여 신생혈관의 형성을 저해한다.<sup>8)</sup> Bevacizumab은 이러한 혈관신생 억제 효과로 국내에서는 직결장암, 유방암, 비소세포폐암, 신세포암 등의 치료에 사용되고 있다. 전이성 직결장암의 1차 요법으로 사용된 bevacizumab의 치료 효과를 알아보기 위한 선행 임상 연구 결과 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan (FOLFIRI) 요법과 병용하여 반응률(response rate, RR)과 무진행 생존율(progression-free survival, PFS), 전체 생존율(overall survival,

\*Correspondence to: Yea-Ji Sa, Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-Daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Republic of Korea  
Tel: +82-2-2258-2527, Fax: +82-2-2258-2526  
E-mail: yeajisa@cmcnu.or.kr

OS)을 현저하게 향상시키는 것으로 나타났으나,<sup>9)</sup> 일부 환자의 경우 고혈압(19~42%), 단백뇨(5~20%), 위장관 출혈(19~24%) 등과 같은 부작용을 경험하기도 한다.<sup>10)</sup>

Bevacizumab에 의한 단백뇨의 발생기전은 bevacizumab이 VEGF 경로를 차단하여 사구체 모세혈관의 재생 능력이 감소되고, 그 결과 족세포(podocyte)와 내피세포의 증식이 저해되어 단백질 여과가 감소되기 때문인 것으로 알려져 있다.<sup>11)</sup> 또한, bevacizumab에 의해 발생한 고혈압에 의해서도 사구체 내 압력이 증가하여 단백뇨가 발생할 수 있다. Bevacizumab 투여로 인한 단백뇨의 유병률은 5~20%이고 이 중 grade 3~5의 단백뇨는 3~10%의 환자에서 나타나며,<sup>10)</sup> 특히 고혈압 병력이 있는 환자에서 단백뇨 발생 위험이 증가될 수 있다고 알려져 있다. 단백뇨가 발생하여 요단백 수치가 24시간 당 2 g 이상(3+)일 경우에는 2 g 미만으로 감소할 때까지 bevacizumab 투여를 중단할 것을 권고하고 있다.<sup>12)</sup>

한편, 최근 bevacizumab 치료에 따른 고혈압, 단백뇨 발현과 bevacizumab 치료 효과의 상관관계를 분석한 연구들이 수차례 보고되었다. 전이성 직결장암 환자를 대상으로 한 Heo H 등의 연구와 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 Yan LZ 등의 연구에서는 bevacizumab 투여 후 고혈압 발생 시 비발생군에 비해 객관적 반응률(overall response rate, ORR)이 높다는 결과를 얻었다.<sup>13,14)</sup> 단백뇨에 관해서는, 직결장암 환자에서 bevacizumab에 의한 단백뇨 발생 시 전체 반응률이 더 높고 치료 실패까지의 소요시간(time to treatment failure, TTF)이 연장된다는 Felio J 등의 연구<sup>15)</sup>와, 무진행 생존율(progression-free survival, PFS)에는 영향을 미치지 않으나 객관적 반응률이 향상된다는 Tanaka H의 연구<sup>11)</sup>와, 전체 생존율(overall survival, OS)이 향상된다는 Zhao T 등의 연구<sup>16)</sup>에서 긍정적인 결과를 얻었다. 반면, Iwasa S 등의 연구<sup>17)</sup>에서는 단백뇨와 질병의 예후는 관련이 없는 것으로 나타났으며, Uysal 등<sup>18)</sup>의 연구에서는 단백뇨가 오히려 부정적인 예후 인자로 작용할 수 있다는 결과가 도출되기도 하는 등<sup>11)</sup> 선행 연구 결과에 일관성이 없는 상황이다.

따라서, 이번 연구를 통해 bevacizumab 투여 후 단백뇨의 발현 정도와 단백뇨에 영향을 줄 수 있는 위험인자를 파악하고, 단백뇨 발현 여부와 치료 효과와의 상관관계를 분석하여 bevacizumab 치료 효과의 예후 인자로서 단백뇨의 가능성을 평가하고자 한다.

## 연구방법

### 대상 환자 및 조사기간

가톨릭대학교 서울성모병원(이하 서울성모병원) 외래 및 입원 환자 중 2015년 1월부터 2016년 12월까지 2년간 1회 이상 bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>주, 한국로슈) 포함 항암화학요법을 시행한 전이성 직결장암 환자를 대상으로 하였다. 본 연구의 선정 기준과 제외 기준은 다음과 같다.

- 선정 기준
    - ① 18세 이상 환자
    - ② Bevacizumab 투여 후 1회 이상 요단백 검사를 실시한 환자
  - 제외 기준
    - ① Bevacizumab 투여 후 요단백 검사를 시행하지 않은 환자
    - ② Bevacizumab 투여 후 이상반응, 수술, 타원 전원 등으로 인해 치료를 조기 중단한 환자
    - ③ Bevacizumab 포함 프로토콜 투여 후 타원 전원 등으로 인해 원내에서 치료 기간 내 추적관찰하지 않은 환자
- Bevacizumab과 함께 병용 투여된 항암화학요법 프로토콜로서 Capecitabine, FL, FOLFIRI, FOLFOX를 포함하였다 (Table 1). 본 연구는 대상자의 bevacizumab 투여 시작 후 질병이 진행되기 전까지의 전자의무기록을 후향적으로 조사한 연구로서, 서울성모병원 임상시험심사위원회의 승인 하에 시행되었다(과제번호: KC17RESI0633).

**Table 1.** Chemotherapy regimen including bevacizumab used for colorectal cancer

Regimen	Dose and schedule
Capecitabine-Bevacizumab	D1: Bevacizumab 5 mg/kg D1~14 Capecitabine 2,500 mg/m <sup>2</sup>
FL <sup>*</sup> -Bevacizumab	D1: Bevacizumab 5 mg/kg, 5-FU <sup>§</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> D1, 2: 5-FU <sup>§</sup> 1,200 mg/m <sup>2</sup> /day every 2 weeks
FOLFIRI <sup>†</sup> -Bevacizumab	D1: Bevacizumab 5 mg/kg Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> , Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU <sup>§</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> D1,2: 5-FU <sup>§</sup> 1,200 mg/m <sup>2</sup> /day every 2 weeks
FOLFOX <sup>‡</sup> -Bevacizumab	D1: Bevacizumab 5 mg/kg Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> , Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU <sup>§</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> D1,2: 5-FU <sup>§</sup> 1,200 mg/m <sup>2</sup> /day every 2 weeks

FL<sup>\*</sup>: 5-Fluorouracil, leucovorin, FOLFIRI<sup>†</sup>: 5-Fluorouracil, leucovorin, irinotecan, FOLFOX<sup>‡</sup>: 5-Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, 5-FU<sup>§</sup>: 5-fluorouracil

**조사항목 및 평가기준**

**대상 환자 기본정보**

연구 분석에 포함된 대상 환자의 특성을 분석하였다. 우선 환자의 성별, 연령, 원발병소(직장 또는 결장), 재발 여부를 조사하였다. 이와 전이된 장기(폐, 간, 뇌, 뼈, 기타 장기)를 조사하였으며, 두 개 이상의 장기에 전이되었을 경우 모두 전이된 장기에 포함시켰다. Bevacizumab 포함 항암화학요법의 투여 차수 및 종류에 대해서도 조사하였다. 조사기간 중 치료 계획의 변경 등으로 인해 bevacizumab 포함 항암프로토콜을 2가지 이상 투여 받은 환자의 경우 최근에 투여한 항암프로토콜을 기반으로 평가하였다. 또한 연구 분석 이전에 진행된 치료에 대해서 조사하였다. 조사된 치료항목으로는 수술, 방사선 치료, 보조항암화학요법 시행, bevacizumab 포함 보조항암화학요법 시행이 포함되었다.

**단백뇨의 발생률 및 등급 평가**

대상 환자 중 연구 기간 내에 bevacizumab 투여 후 실시한 요단백 검사에서 1+ (grade 1) 이상의 요단백 수치가 1회 이상 나타난 환자를 단백뇨 발생군, 나머지를 비발생군으로 분류하였다. 발생군의 경우, bevacizumab 최초 투여일로부터 최초 단백뇨 발생일까지의 경과 일수로 발현 시간을 평가하고, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0에 따라 단백뇨의 등급을 평가하였다(Table 2). 1+ 이상의 요단백 수치가 2회 이상 나타난 환자의 경우 bevacizumab 투여 후 최초에 나타난 요단백 수치 기준으로 평가하였다.

**치료 효과 평가**

위의 방법으로 정의한 단백뇨 발생군과 비발생군의 bevacizumab 포함 항암화학요법 시행 후 치료에 대한 효능을 다음과 같은 방법으로 평가, 비교하였다.

1) 전체반응률(Overall response rate, ORR)

치료에 대한 반응은 치료기간 동안 실시된 computed tomography (CT) scan이나 magnetic resonance imaging (MRI)을 통하여 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 기준에 따른 전문의의 판단에 의해 평가되었다. 각 환자의 1년 이내 최고 반응 평가를 기준으로 완전 반응(complete response, CR)과 부분반응(partial response, PR)의 합으로 전체반응률을

정의하였다.

2) 질병 진행까지의 기간(Time to progression, TTP)

Bevacizumab 최초 투여일로부터 질병 진행(progressive disease, PD) 판정을 받을 때까지의 기간을 Kaplan-Meier survival plots으로 제시하고 Mantel-Cox log-rank test를 실시한 값으로 두 군을 비교하였다.

**위험인자 분석**

대상자의 파악된 기본정보를 토대로 특성을 분석한 후 이와 단백뇨 발생의 연관성을 분석하여 위험인자를 확인하였다. 환자의 기본정보와 마찬가지로 성별, 연령, 원발병소(직장 또는 결장), 재발 여부, 전이된 장기, bevacizumab 포함 항암화학요법의 투여 차수 및 종류, 이전 치료(수술, 방사선, 보조항암화학요법 여부) 등이 독립변수에 포함되었다. 이에 대한 종속변수는 단백뇨 발생으로 다변량 분석을 통해 hazard ratio를 산출하여 분석하였다.

**통계 분석**

연속형 변수(연령, bevacizumab의 누적 용량 등)의 경우 Wilcoxon rank sum test를 사용하여 분석하였고 평균 및 표준편차로 표기하였다. 범주형 변수의 경우 각 변수의 특성에 따라 Chi-square test 또는 Fischer's exact test를 통해 원발병소, 전이된 장기, 재발, 수술, 방사선 치료 여부 등 대상 환자의 특성과 치료 효과(ORR) 평가를 실시하였고 빈도 및 백분율로 표기하였다. TTP 분석의 경우 Kaplan-Meier survival curve를 통해 양쪽 환자군의 질병 진행 양상을 분석하였고 Mantel-cox log-rank test를 통해 두 군간의 차이를 검정하였다. 위험인자의 hazard ratio는 Cox-proportional hazard regression analysis를 시행하였다.

연구 결과의 통계분석은 SAS 프로그램(version 9.4, SAS Institute, Cary, NC)으로 처리하였으며, *p* value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

**연구 결과**

**대상 환자군의 특성**

2015년 1월부터 2016년 12월까지 서울성모병원에서 bevacizumab을 투여 받은 전이성 직결장암 환자 235명 중 연구대상 기준에

**Table 2.** Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) of proteinuria, version 4.0

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
1+ Proteinuria; urinary protein <1.0 g/24 hr	2+ Proteinuria; urinary protein 1.0-3.4 g/24 hr	Urinary protein ≥3.5 g/24 hr	Life-threatening consequences	Death

부합하지 않은 86명을 제외한 후 총 149명의 환자를 대상으로 연구를 실시하였다. 2017년 7월 31일까지의 전자의무기록을 바탕으로 분석한 결과, 대상 환자의 성별은 남성이 91명(61.1%), 여성이 58명(38.9%)으로 남성이 더 많았고, 평균 연령은 61.7±10.3이었다. 원발병소는 결장 78명(52.4%), 직장 71명(47.7%)으로 유사하였고, 다수 환자가 간(48.3%)과 폐(49.7%)에 전이된 병변을 가지고 있었다.

Bevacizumab 포함 항암화학요법의 평균 투여 횟수는 8.9회였으며, 투여 받은 항암화학요법의 종류는 FOLFIRI+Bevacizumab

이 92명(61.7%)으로 가장 많았다. 단백뇨 발생군과 비발생군 간의 기본 환자 특성을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 연구 대상 환자군의 특성은 Table 3에 나타내었다.

### 단백뇨 발현 정도

대상 환자 149명 중 단백뇨는 총 29명(19.5%)에서 발생하였으며, 발현 시간은 bevacizumab 최초 투여일로부터 평균 117.2일(중앙값 94일)이었다. CTCAE 4.0 기준에 따른 단백뇨의 등급 분석 결과 20명(69.0%)이 1등급, 7명(24.1%)이 2등급,

**Table 3.** Demographic and baseline characteristics of the study population (n=149)

	All	Proteinuria (n=29)	Non-proteinuria (n=120)	p-value
Gender, n (%)				0.90 <sup>†</sup>
Male	91 (61.1)	18 (62.1)	73 (60.8)	
Female	58 (38.9)	11 (37.9)	47 (39.2)	
Age, years*	61.7 ± 10.3	62.6 ± 10.5	61.5 ± 10.3	0.62
Primary site, n (%)				0.73 <sup>†</sup>
Colon	78 (52.4)	16 (55.2)	62 (51.7)	
Rectal	71 (47.7)	13 (44.8)	58 (48.3)	
Recurrence, n (%)				0.85 <sup>†</sup>
No	64 (43.0)	12 (41.4)	52 (43.3)	
Yes	85 (57.1)	17 (58.6)	68 (56.7)	
Organs metastasized				
Lung	74 (49.7)	14 (48.3)	60 (50.0)	0.87 <sup>†</sup>
Liver	72 (48.3)	16 (55.2)	56 (46.7)	0.41 <sup>†</sup>
Brain	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	1.00*
Bone	11 (7.4)	0 (0.0)	11 (9.2)	0.12*
Other organs	32 (21.5)	7 (24.1)	25 (20.8)	0.70 <sup>†</sup>
Surgery				0.49*
No	15 (10.1)	4 (13.8)	11 (9.2)	
Yes	134 (89.9)	25 (86.2)	109 (90.8)	
Radiation therapy				0.77 <sup>†</sup>
No	96 (64.4)	18 (62.1)	78 (65.0)	
Yes	53 (35.6)	11 (20.8)	42 (35.0)	
Number of protocol administrations including Bevacizumab	8.9 ± 3.7	8.5 ± 3.6	8.9 ± 3.7	0.54
Chemotherapy with bevacizumab				0.10*
Capecitabine + bevacizumab	2 (1.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	
FL + bevacizumab	8 (5.4)	1 (3.5)	7 (5.8)	
FOLFIRI + bevacizumab	92 (61.7)	17 (58.6)	75 (62.5)	
FOLFOX + bevacizumab	47 (31.5)	9 (31.0)	38 (31.7)	
Previous adjuvant chemotherapy				0.71 <sup>†</sup>
No	40 (26.9)	7 (24.1)	33 (27.5)	
Yes	109 (73.2)	22 (75.9)	87 (72.5)	
Previous adjuvant chemotherapy including Bevacizumab				0.11 <sup>†</sup>
No	123 (82.6)	21 (72.4)	102 (85.0)	
Yes	26 (17.5)	8 (27.6)	18 (15.0)	

Data are expressed as numbers (%) of patients or as mean ± standard deviation (SD).

<sup>†</sup>Chi-square test

\*Fischer's exact test

FL: 5-Fluorouracil, leucovorin, FOLFIRI: 5-Fluorouracil, leucovorin, irinotecan, FOLFOX: 5-Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin

**Table 4.** Correlation between proteinuria and overall response rate within 1 year

	Proteinuria (n=29)	Non-proteinuria (n=120)	p-value
Complete response (CR), n (%)	1 (3.5)	17 (14.2)	0.20 <sup>†</sup>
Partial response (PR), n (%)	15 (51.7)	45 (37.5)	0.20 <sup>†</sup>
Stable disease (SD), n (%)	10 (34.5)	41 (34.2)	1.00 <sup>†</sup>
Progressive disease (PD), n (%)	3 (10.3)	17 (14.2)	0.76 <sup>†</sup>
Overall response rate, n (%)	16 (55.2)	62 (51.7)	0.73*

Values are numbers (percentages) for categorical variables

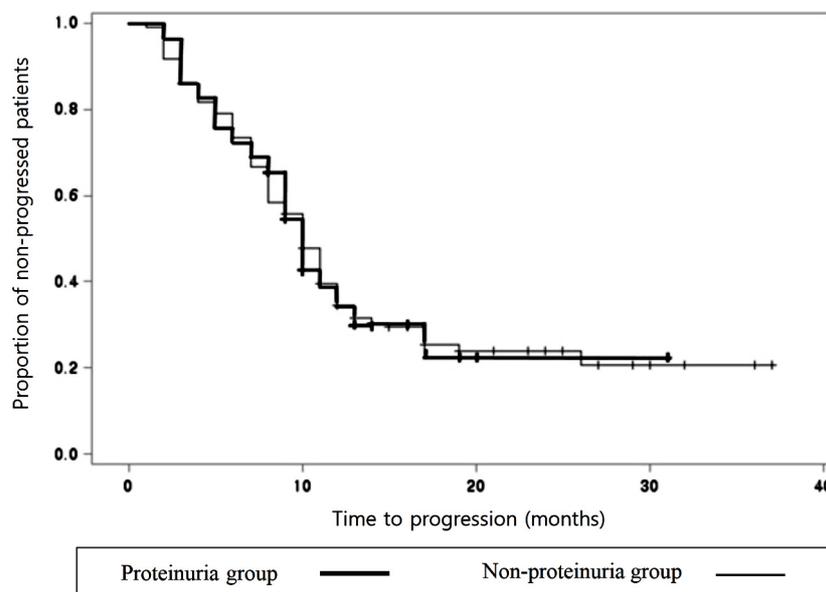
\*Chi-square test (calculated with overall response rate (CR+PR) vs else)

<sup>†</sup>Fischer's exact test

**Table 5.** Correlation between proteinuria and time to progression

	Proteinuria (n=29)	Non-proteinuria (n=120)	p-value
Median time to progression (months)	10.0	10.0	0.97

P-values were calculated using Mantel-Cox log-rank test.



**Fig. 1.** Proportion of non-progressed patients according to the time to progression (TTP) between proteinuria and non-proteinuria group

2명(6.9%)이 3등급이었다. 4등급 이상의 단백뇨가 발생된 환자는 없었다(Table 5).

**단백뇨 발생과 치료효과와의 연관성 평가**

**전체반응률(Overall response rate, ORR)**

Bevacizumab 투여 후 1년 이내 best response 기준으로 ORR을 분석한 결과, 발생군 29명 중 1명(3.5%)에게서 CR이 나타났고 PR은 15명(51.7%), 안정병변(stable disease, SD)과 질병 진행(progressive disease, PD)은 각각 10명(34.5%), 3명(10.3%)에게서 나타났다. 비발생군에서는 전체 120명 중 CR이 17명(14.2%), PR은 45명(37.5%), SD와 PD는 각각 41명

(34.2%), 17명(14.2%)으로 나타났다. 치료에 대한 반응률은 단백뇨 발생군에서 55.2%, 비발생군에서 51.7%로 두 군간 유의한 차이가 없었다( $p=0.73$ , Table 4).

**질병 진행까지의 기간(Time to progression, TTP)**

단백뇨 발생군, 비발생군의 TTP를 Kaplan-Meier survival plots을 통해 그래프로 나타내고, log rank test로 분석하였다. Kaplan-Meier plot을 통해 분석한 환자군의 질병 진행 양상은 두 군간 유사하였고, TTP의 중앙값은 모두 10개월로 나타났으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5,  $p=0.97$ , Fig. 1).

### 단백뇨의 위험인자 분석

대상환자의 특성을 분석하여 bevacizumab에 의한 단백뇨에 영향을 줄 수 있는 위험인자를 분석하였다(Table 6). 단백뇨 발생군과 비발생군 간의 성별, 연령, 수술이나 방사선 조사 여부 등을 Cox-proportional regression analysis를 통해 분석하였을 때 간, 폐, 기타 장기에 전이된 경우, 수술하지 않은 경우, 항암화학요법 중 FOLFIRI 혹은 FOLFOX 대비 capecitabine

과 병용할 경우 단백뇨 발생의 위험성이 높아지는 것으로 나타났다.

### 고찰 및 결론

암세포의 특정 경로에 직접 작용하여 세포의 분화와 성장을 억제하는 표적치료제로서 전이성 직결장암의 치료에 적용되

**Table 6.** Analysis of risk factors of proteinuria

	Proteinuria (n=29)	Non-proteinuria (n=120)	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Gender, n (%)				0.51
Male	18 (62.1)	73 (60.8)	1.0 (Reference)	
Female	11 (37.9)	47 (39.2)	1.15 (0.75-1.77)	
Primary site, n (%)				0.59
Colon cancer	16 (55.2)	62 (51.7)	1.0 (Reference)	
Rectal cancer	13 (44.8)	58 (48.3)	1.14 (0.70, 1.88)	
Recurrence				0.92
No	12 (41.4)	52 (43.3)	1.0 (Reference)	
Yes	17 (58.6)	68 (56.7)	1.02 (0.64, 1.64)	
Organs metastasized				
Lung				0.06
No	15 (51.7)	60 (50.0)	1.0 (Reference)	
Yes	14 (48.3)	60 (50.0)	1.56 (0.99, 2.46)	
Liver				0.02
No	13 (44.8)	64 (53.3)	1.0 (Reference)	
Yes	16 (55.2)	56 (46.7)	1.85 (1.12, 3.05)	
Brain				0.69
No	29 (100.0)	119 (99.2)	1.0 (Reference)	
Yes	0 (0.0)	1 (0.8)	1.53 (0.19, 12.13)	
Bone				0.04
No	29 (100.0)	109 (90.8)	1.0 (Reference)	
Yes	0 (0.0)	11 (9.2)	2.27 (1.04, 4.97)	
Other organs				0.04
No	22 (75.9)	95 (79.2)	1.0 (Reference)	
Yes	7 (24.1)	25 (20.8)	1.85 (1.04, 3.26)	
Surgery				0.01
No	4 (13.8)	11 (9.2)	1.0 (Reference)	
Yes	25 (86.2)	109 (90.8)	0.42 (0.22, 0.80)	
Radiation therapy				0.20
No	18 (62.1)	78 (65.0)	1.0 (Reference)	
Yes	11 (20.8)	42 (35.0)	1.41 (0.84, 2.35)	
Chemotherapy with bevacizumab				
Capecitabine + bevacizumab	2 (6.9)	0 (0.0)	1.0 (Reference)	
FL + bevacizumab	1 (3.5)	7 (5.8)	0.87 (0.16, 4.74)	0.87
FOLFIRI + bevacizumab	17 (58.6)	75 (62.5)	0.17 (0.04, 0.83)	0.03
FOLFOX + bevacizumab	9 (31.0)	38 (31.7)	0.17 (0.04, 0.81)	0.03
Previous adjuvant chemotherapy				0.42
No	7 (24.1)	33 (27.5)	1.0 (Reference)	
Yes	22 (75.9)	87 (72.5)	1.29 (0.70, 2.4)	
Previous adjuvant chemotherapy including Bevacizumab				0.36
No	21 (72.4)	102 (85.0)	1.0 (Reference)	
Yes	8 (27.6)	18 (15.0)	1.28 (0.76, 2.17)	

P value were calculated using cox-proportional regression analysis.

FL: 5-Fluorouracil, leucovorin, FOLFIRI: 5-Fluorouracil, leucovorin, irinotecan, FOLFOX: 5-Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin

고 있는 대표적인 약물로는 bevacizumab과 cetuximab,<sup>19)</sup> aflibercept<sup>20)</sup> 등이 있다. 표적치료제는 기존의 세포독성 항암 화학요법과 다르게 환자가 가지고 있는 특정 분자유전학적 지표에 따라 약물 효과가 다르게 나타난다. 따라서 표적치료제의 효과를 예측할 수 있는 임상적 또는 분자적 지표를 찾는 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

Bevacizumab의 고혈압 발현 양상과 임상적 결과의 상관관계를 분석한 국내 연구<sup>13)</sup>에서는 객관적 반응률(overall response)에서 유의한 결과를 나타내 고혈압이 bevacizumab 치료의 예후 인자로 평가될 수 있다는 긍정적인 결과를 도출한 바 있었다. 이외에 다수 연구에서 고혈압 발현과 치료 효과의 상관성을 규명함에 따라, 보편적으로 나타나는 또다른 부작용인 단백뇨와 치료 효과와의 상관성을 분석하는 연구도 다수 진행되었다.

최근 진행된 연구에 따르면 고령의 전이성 직결장암 환자 대상으로 Felii 등<sup>15)</sup>이 진행한 연구에서는 단백뇨 발생군에서의 객관적 반응률(overall response rate)은 더 높은 것으로 나타났으나 전체 생존율(overall survival), 질병 진행까지의 기간(time to progression)은 유의한 결과를 얻지 못하였다. 이 연구의 경우 대상 환자 전체에서 단백뇨 발생률이 약 61%로 나타났으며 70세 이상의 고령 환자를 대상으로 진행되었기 때문에 높은 연령이 단백뇨 발생 빈도에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. Tanaka 등<sup>11)</sup>은 진행성 유방암 환자 대상으로 연구한 결과, 단백뇨 발생군에 포함된 환자 7명에서 모두 부분 반응을 보여 더 높은 객관적 반응률을 나타냈다고 보고하였다. 반면, Iwasa 등<sup>17)</sup>이 진행한 연구에서는 단백뇨 발생군의 반응률을 grade별로 분석하였을 때 발생군과 비발생군 간 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 또한 Uysal 등<sup>18)</sup>은 단백뇨 수치가 114 mg/day 이상으로 나타난 환자군에서 114 mg/day 미만인 환자군에 비해 낮은 무진행 생존율을 나타내, 단백뇨가 오히려 부정적인 예후 인자로 작용할 가능성을 보고하였다. 다만 이 연구에서는 단백뇨의 grade를 CTCAE 기반으로 평가하지 않았으며 bevacizumab의 효능을 반응률 혹은 생존율이 아닌 종양표지자검사(carcinoembryonic antigen, CEA) 수치로 평가하였기 때문에 타 연구들과 다른 결과를 얻었을 가능성이 있다.

본 연구에서의 단백뇨 발생군의 전체 반응률(ORR)은 55.2%로, 비발생군의 51.7%과 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.73$ ). 질병 진행까지의 기간(TTP)에서도 두 군간의 차이가 없었다(10 months both,  $p=0.97$ ). 같은 주제의 연구에서 상반되거나 일관성이 없는 결론이 도출되는 원인은 연구마다 항암프로토콜, 환자군의 평균 연령, 요단백 수치의 평가 주기, 단백뇨의 grade 등에 차이가 있었기 때문으로 추정되며, 또한, 일부 연구는 적은 수의 환자를 대상으로 분석하였기 때문인 것으로 보인다.

본 연구는 해당 주제로는 국내 최초로 진행된 임상연구로, 위의 선행 연구들 대비 많은 수의 환자를 대상으로 진행하였으며, 단백뇨와 치료 예후의 상관성뿐만 아니라 다양한 환자 특성 중 단백뇨 발현의 주요 위험인자를 파악하기 위한 분석을 추가로 진행하였다. 2019년 기준 국내 대장암 환자의 연령대별 분포가 50대(21.2%), 60대(25.9%), 70대(26.0%)에서 유사한 점<sup>1)</sup>을 고려하여 연구 대상을 전체 성인 환자로 하여 연구 대상 환자군이 전체 모집단을 보다 잘 반영할 수 있도록 설계하였다. 또한 Bevacizumab이 전이성 직결장암에 적응증을 가지고 있는 약제임을 고려하여 전이된 장기를 대상 환자의 특성에 포함시켰다.

Bevacizumab에 의한 단백뇨의 유병율은 5~20%로 알려져 있다.<sup>12)</sup> 본 연구에서는 총 149명의 환자 중 29명에게서 단백뇨가 발현되어 단백뇨 발생률이 19.5%로 지금까지 보고된 연구 결과와 일치하였다. 다만, grade 3 이상의 단백뇨의 유병율은 3~10%로 알려져 있으나<sup>12)</sup> 본 연구에서의 단백뇨의 grade는 대부분 1, 2등급으로 나타났으며 grade 3 이상의 단백뇨 발생은 1.3%로 지금까지 보고된 발생률에 비해 낮았다. 본 연구에서 전체 반응률, 질병 진행까지의 기간에 있어 두 군간의 유의한 차이가 없었던 데에는 이러한 환자군의 특성이 영향을 미쳤을 수 있다.

본 연구에서는 반응률과 별개로 bevacizumab 투여 관련 단백뇨 발생의 위험 인자에 대해서도 평가하였는데, 간, 뇌, 뼈, 기타 장기에 전이된 경우, 수술하지 않은 경우, FOLFIRI 혹은 FOLFOX 항암요법 대비 capecitabine과 병용할 경우 단백뇨 발생 위험성이 높아지는 것으로 나타났다. 이 중 뇌와 뼈 전이 환자의 경우 모두 단백뇨가 발생하지 않았는데 비발생군 대비 위험도가 유의하게 증가하는 것으로 나타나 위험인자로서의 평가가 무의미하였으며, 기타 장기의 경우 각 군에서 어떤 장기에 전이되었는지 명확하지 않아 해석에서 제외하였다. 항암 화학요법에 따른 위험인자 평가의 경우 capecitabine을 병용한 환자에서 모두 단백뇨가 발생하였는데 환자 수가 2명으로 적어 FOLFOX 또는 FOLFIRI 항암화학요법과 병용 시 capecitabine 대비 위험도가 낮았다는 결과가 유의미하지 않은 것으로 판단되어 해석에서 제외하였다.

Bevacizumab의 체내 대사 경로가 밝혀지지 않았기 때문에 간 전이와 단백뇨 발생의 상관성에 대한 해석은 보다 많은 연구를 필요로 한다. 또한 직결장암의 1차 치료는 근치적 절제 수술을 근간으로 하기에, 수술을 시행하지 않은 환자의 수가 상대적으로 적어 이 결과에 대한 객관성을 확립하기 위해서도 추후 연구가 필요할 것으로 보인다. 비록 적은 수의 환자를 대상으로 도출된 결과이지만, 간 전이가 있는 환자, 수술을 하지 않은 환자에게는 단백뇨 발생 가능성을 고려하여 bevacizumab 치료기간 동안 면밀한 요단백 수치 모니터링이 필요하겠다.

Bevacizumab 투여 관련 단백뇨 발생의 위험 인자와 관련하여

여 Shenhong Wu 등<sup>21)</sup>은 신장암 환자의 경우 단백뇨 발현의 위험성이 더 클 수 있다는 결과를 보고하였으나, 환자의 다른 특성과 관련된 위험인자는 발견하지 못하였다. Lafayette 등<sup>22)</sup>은 17개의 임상시험 연구를 분석한 결과 당뇨병 기왕력이 단백뇨의 진행(any grade vs. grade $\geq$ 2)에 대한 위험인자임을 보고하였다. 본 연구에서는 고혈압, 당뇨병 등의 기저 질환과 관련된 위험인자는 평가하지 않았다.

본 연구는 후향적인 방법으로 진행되었고, 대상 환자마다 요단백 측정주기가 불규칙하였기 때문에 결과의 객관성이 저하되었다. 요단백 수치 변화는 bevacizumab 투여 이외에 많은 요인에 의해 나타날 수 있다.<sup>23)</sup> 이 점을 고려하면, bevacizumab 투여 후 단백뇨가 발생하기까지의 시간이 길었을 시에 해당 환자에게 나타난 단백뇨는 bevacizumab 이외의 요인에 의해 나타났을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 추후에 진행될 연구에서는 요단백 수치를 일정한 간격으로 측정하고, 단백뇨가 발생되기까지의 시간을 추가적으로 평가하여 분석된 수치의 신뢰성을 높여야 할 것으로 보인다.

또한 본원에서 치료받은 제한적이고 적은 수의 환자군을 대상으로 연구를 진행한 것 역시 한계점이었다. 연구 계획 당시 연구 대상자 수는 약 230명이었으나, 실제 연구에 포함된 대상자는 총 149명으로 약 80명이 제외되었는데, 제외 사유는 대부분 요단백 검사 결과 부재였다. 이에 본 연구의 결과로는 단백뇨가 ORR, TTP에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났지만, 이 결과를 그대로 해석하여 치료 과정에 적용시키기에는 어려움이 있다. 게다가 이는 최근 유사한 주제로 진행된 연구 결과가 일관되지 않았던 원인과 관련이 있으며,<sup>11,15,17,20)</sup> 특히 grade 3 이상의 단백뇨 발현 환자가 2명에 불과했다는 점 또한 단백뇨 grade에 따른 치료 효과와의 연관성을 파악하기 어려웠던 요인 중 하나였다. 단백뇨의 발현 빈도가 약 20%에 달했던 점을 고려하여 bevacizumab 투여 환자에게 요단백 검사 필수 시행을 고려할 수 있다.

결론적으로 본 연구 결과, bevacizumab에 의한 단백뇨의 발현과 치료 효과는 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 적은 수의 환자를 대상으로 평가하였음을 고려하여 향후 bevacizumab 치료에 대한 예후 인자로 단백뇨를 평가하여 단백뇨 발생 시 치료의 변경 혹은 중단 여부를 판단하기 위해서는 추후 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

또한 간 전이가 있는 경우, 수술하지 않은 경우 단백뇨의 발현이 유의하게 높은 것으로 나타났으며 이는 bevacizumab 투여 후 단백뇨 발현의 위험인자로 고려될 수 있다. 현재 대장암 임상전담약사는 직결장암 진료에 관련하여 처방 중재, 복약상담, 환자 약력 관리, 협진 참여 등을 하고 있는데, 이러한 환자를 대상으로 bevacizumab을 투여할 경우 요단백 수치의 주기적 모니터링 필요성을 의료진과 공유하는 것을 권장하는 바이다. 또한 환자 약력관리, 복약 상담 등의 약료 업무 시에 단백

뇨의 발생 가능성을 고려하여 환자 개개인의 특성을 파악하고 앞서 제시된 위험 인자를 확인하는 등, 이에 대한 임상전담약사의 역할을 설정하는 것이 필요하겠다.

## 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 어떠한 이해상충도 없다.

## 참고문헌

1. Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center: Annual report of cancer statistics in Korea 2017. Available from <http://www.ncc.re.kr>. Accessed July 20, 2020.
2. National Cancer Information Center: Colorectal cancer. Available from <http://www.cancer.go.kr>. Accessed July 20, 2020.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guideline in Oncology<sup>TM</sup>, Colon cancer Version 3 (2020). Available from <http://www.nccn.org>. Accessed July 20, 2020.
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guideline in Oncology<sup>TM</sup>, Rectal cancer Version 3 (2020). Available from <http://www.nccn.org>. Accessed July 20, 2020.
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(23):2335-42.
6. Saltz LB, Clarke S, Diaz-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):2013-9.
7. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
8. Bennouna J, Sastre J, Arnold J, *et al.* Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37.
9. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, *et al.* FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.
10. Micromedex solutions. IBM Watson Health, Greenwood Village, CO. Available from <https://www.micromedexsolutions.com>. Accessed July 20, 2020.
11. Tanaka H, Takahashi K, Yamaguchi K, *et al.* Hypertension and proteinuria as predictive factors of effects of bevacizumab on advanced breast cancer in Japan. *Biol Pharm Bull* 2018;41(4):644-8.
12. Jane A, Joseph F, Roaa AG, *et al.* Drug information handbook 28th ed. North American: Wolters Kluwer, 2019; 281-5.
13. Heo H, Choi JS, Im HJ, *et al.* Hypertension and clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm* 2012;29(3):324-37.
14. Yan LZ, Dressler EV, Adams VR. Association of hypertension and treatment outcomes in advanced stage non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab or non-bevacizumab containing regimens. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(3):209-17.
15. Feliu J, Salud A, Safont MJ, *et al.* Correlation of hypertension and

- proteinuria with outcome in elderly bevacizumab-treated patients with metastatic colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10(1):e0116527.
16. Zhao T, Wang X, Xu T, Xu X, Liu Z. Bevacizumab significantly increases the risks of hypertension and proteinuria in cancer patients: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(31):51492-506.
  17. Iwasa S, Nakajima TE, Nagashima K, *et al.* Lack of association of proteinuria and clinical outcome in patients treated with bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013;33(1):309-16.
  18. Uysal M, Bozcuk H, Göksu SS, *et al.* Basal proteinuria as a prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Biomed Pharmacother* 2014;68(4):409-12.
  19. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008;134(5):1296-310.
  20. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, *et al.* Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-506.
  21. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(8):1381-9.
  22. Lafayette R, McCall B, Li N, *et al.* Incidence and relevance of proteinuria in bevacizumab-treated patients: pooled analysis from randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2014;40(1):75-83.
  23. Kim H. Differential diagnosis and treatment of proteinuria. *Korean J Med* 2013;85(4):374-7.