

# 뼈로 전이되는 암과 치료

2012-12-20

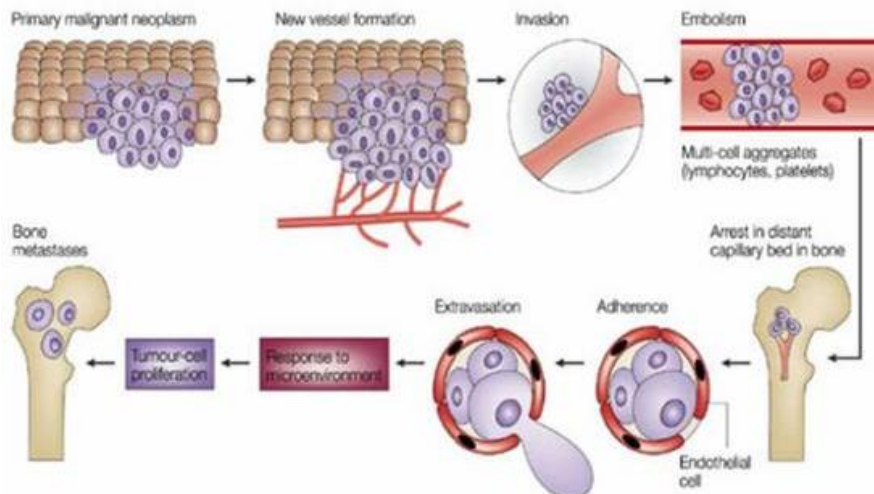
정재훈

## 1. 질환 개요

일반적으로 뼈는 파골세포(osteoclast)와 조골세포(osteoblast)에 의해 이루어지는 용식(溶蝕)작용과 보상작용 등의 과정을 지속적이고, 균형적으로 반복하면서 재생된다. 이 과정에서 인터루킨-1(IL-1), 전환성장인자-베타(TGF- $\beta$ ), 인슐린 유사 성장 인자 II(IGF-II)등이 분비됨으로써, 파골세포에 의해 용식된 부분에 본래의 단단한 뼈를 새롭게 생성하게 된다.

암세포의 뼈 전이는 1차 원발성 암으로부터 다른 조직으로 퍼져나갈 때 생기는 현상으로 암세포가 뼈로 전이되는 과정은 매우 복잡한 과정을 거치게 된다. 뼈로 전이되기 위해서는 우선 암세포가 본래의 암 조직으로부터 떨어져 나와 혈액이나 림프절을 통해 다른 조직으로 이동을 하고, 결국에는 뼈와 골수의 경계인 골내막 표피에 부착하여 증식에 필요한 양분을 주변환경으로부터 공급받으면서 자라게 된다(그림1).

암세포는 부갑상선관련 호르몬(PThrP)과 인터루킨-6를 분비하는데, 이는 파골세포를 활성화 시킬 수 있는 매우 강력한 물질이다. 또한 부갑상선 호르몬(PTH), 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-11(IL-11), 프로스타글란딘 E2 등은 파골세포를 활성화 시키는 또 다른 물질들로 조골세포나 기저세포를 통해 수용체 활성 핵인자 리간드(RANKL, receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) 분비를 유도한다. 이렇게 분비된 RANKL은 파골전구세포의 표면에 있는 RANK 수용체에 결합하여 파골세포로의 분화를 촉진하며, 그 결과 파골세포에 의한 과량의 뼈 손실이 발생하게 되며, 결국은 암세포의 뼈로 전이를 돕게 된다.



[그림 1. 암세포의 뼈 전이 기전 (출처: Aaron et al. Carcinoid Tumors, 2008)]

뼈로 전이 되는 주요 암종에는 전립선암, 유방암, 신장암, 갑상선암, 폐암 등이 있으며, 이러한 암 환자의 약 75%가 뼈 전이를 경험하게 된다. 그 중에서 특히 방광암의 경우 뼈 전이 발생율이 40%

이며, 5년 생존율이 6%인 예후가 특히 안 좋은 암종으로 분류된다 (표1).

[표 1. 다양한 암종의 뼈 전이 발생률]

암 종	뼈 전이 발생률 (%)	5년 생존율 (%)
전립선암	65-75	99
폐/기관지암	30-40	15
유방암	65-75	88
방광암	40	6
신장암	20-25	64
갑상선암	60	97
골수종	70-95	32
흑색종	14-45	16

## 2. 증상

암세포의 뼈 전이는 뼈통증, 척수압박, 골절, 고칼슘혈증 또는 골격관련 문제(SREs) 등과 같은 증상을 보인다.

## 3. 진단

환자가 뼈 전이와 관련된 증상을 보이면 다음과 같은 진단방법을 이용해 확인 할 수 있다.

X-rays, Bone Scan, Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Positron Emission Tomography (PET)

## 4. 치료방법 및 약물

뼈 전이가 확진되면 다음과 같은 여러 가지 다양한 방법을 이용해 치료를 하게 된다.

### 4.1 통합요법

통합요법은 직/간접적인 방법으로 암세포를 직접 겨냥하거나 또는 성장인자와 사이토카인이 호스트 세포에 작용하는 역할을 차단하는 것을 말한다. 즉 타겟치료 목적의 화학요법과 내분비 호르몬 요법을 통해 직접적인 항암효과를 유도하고, 비스포스페이트 (bisphosphonates)나 엑스제바 (Xgeva)와 같은 약물로는 호스트 세포가 암세포로부터 분비되는 물질에 의해 반응하는 것을 차단한다.

### 4.2 외부조사방사선 요법

방사선요법은 종양 세포의 성장 억제, 뼈골절 예방, 척추압박 치료 차원에서 주로 사용된다.

외부조사방사선은 X-ray와  $\gamma$ -rays로 구분되며, 주로 몸 속 깊숙히 있는 종양을 제거하는데 사용된다.

## 5. 치료약물

## 5.1 비스포스포네이트(Bisphosphonates)

비스포스포네이트는 골다공증 치료에도 사용되는 합성약물로서 경구용과 주사제가 있다.

경구 비스포스포네이트는 알렌드로네이트(Alendronate), 에티드로네이트(Etidronate), 클로드로네이트(Clodronate) 등이 있으며, 이들 약물은 파젯병(Paget's disease), 뼈 전이, 악성종양에 의한 고칼슘혈증 치료에 주로 사용된다. 그러나 때로는 위장관내 염증 및 식도 궤양등을 유발하는 부작용 때문에 병원에 입원하여 집중 치료를 받기도 하며, 이를 예방하기 위해 환자는 약물 복용 후 30~60분 정도 직립된 자세로 앉아있어야 하는 불편함이 있다

주사제로는 아레디아(Aredia), 조메타 (Zometa), 본드로나트(Bondronat)가 있으며, 아레디아는 한 달에 1회 약 2시간 정도 정맥주사하며 클로드로네이트(600mg)보다 훨씬 효과적인 것으로 알려져 있다. 조메타는 아레디아 보다 훨씬 짧은 약 15분 정맥주사를 한다.

이러한 비스포스포네이트의 일반적인 부작용은 뼈통증, 구역질, 구토 등이며, 하악골 괴사(ONJ)는 매우 심각한 부작용 중의 하나이다

## 5.2 수용체 활성 핵인자 리간드(RANKL) 저해제

뼈 전이 치료제 시장은 2010년 말 새로운 기전의 엑스제바가 발매되기 전까지는 비스포스포네이트 계열 약물이 통합요법의 주요 치료 옵션으로 선택되어 왔다. 엑스제바는 완전인간항체로써 RANKL에 결합하여 파골전구세포 또는 파골세포 표면에 있는 RANK 수용체의 활성을 저해하여 분화와 생존을 억제하는 새로운 기전을 가지며, 부작용은 일반적으로 뼈통증, 구역질, 구토, 하악골 괴사 등으로 비스포스포네이트 계열 약물들과 유사하지만 전문가들은 엑스제바에 의해 생기는 부작용이 훨씬 더 다루기 쉽다고 말한다.

일반적으로 SREs 치료에 있어서는 엑스제바가 조메타와 같은 비스포스포네이트 계열 약물보다 우수한 효능을 보이지만, 종양에 따라 적용 약물이 다른 것으로 알려져 있다. 예를 들어 유방암과 전립선암에서의 뼈 전이 치료효과는 엑스제바가 우수하지만 다발성골수종에서는 조메타가 좀더 우수한 효능을 보이는 것으로 알려져 있다.

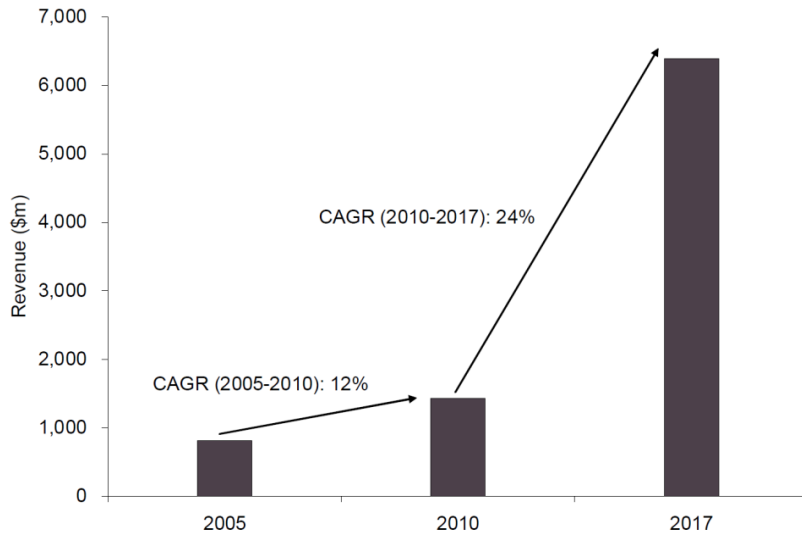
## 6. 시장전망

### 6.1 성장예측

2010년 뼈 전이 치료제 시장은 약 1조 4천억 원 규모의 시장이 형성되었으며, 향후 7년간 약 24%의 성장률을 통해 2017년에는 약 6조 4천억 원 규모까지 성장할 것으로 예측된다(그림2).

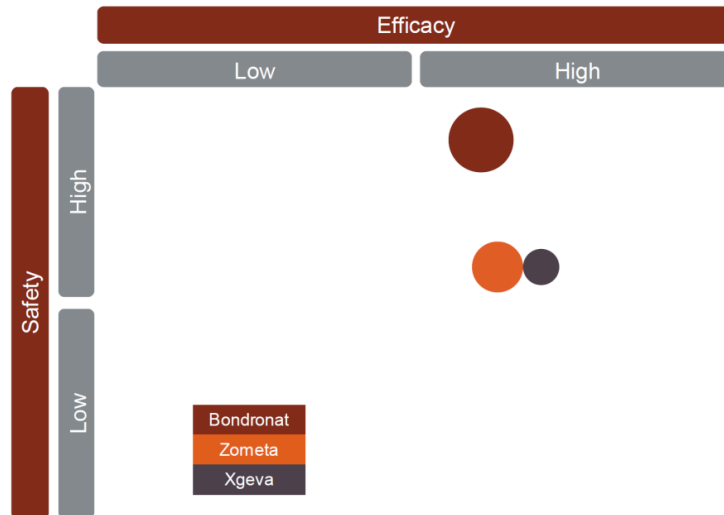
### 6.2 파이프라인 분석

뼈 전이 치료제 파이프라인은 현재까지 약 12개가 임상개발 중이며, 다수가 신규기전을 가지는 것으로 파악된다. 이렇게 후기 임상개발중인 신규기전 약물 중에는 이미 미국과 일본에서 허가를 득한 엑스제바(암젠)와 같은 약물도 포함된다. 또한 알파라딘(Alpharadin)은 방사선 의약품으로 2014년 경에 출시가 예상되며, 오라졸(Orazol)은 졸렌드로네이트(Zoledronate)의 주 1회 경구 제형으로 현재 임상3상에 있으며, 역시 2014년 출시가 예상된다.



[그림 2. 뼈 전이 치료제 시장 전망 (\$m), 2005-2017 (출처: GlobalData)]

### 6.3 미충족 의료요구



[그림 3. 뼈 전이 치료제 시장의 미충족 의료 요구 (출처: GlobalData)]

뼈 전이 치료제 시장은 현재까지 시장에 출시된 약물들이 예측 타겟 영역에서 충분한 효능을 보임으로써 미충족 의료 요구가 강하지 않은 편이다. 그러나 현재 치료 옵션들은 장시간의 치료기간과, 투여의 불편함과 주의가 요구되며, 암종에 따라 각각 다른 효능을 나타내기 때문에 이러한 요구를 충족시킬 수 있는 새로운 기전의 약물이 필요하다(그림3).

### 6.4 미래시장 전망

향후 전 세계 뼈 전이 치료제 시장은 노바티스, 암젠, 바이엘-알제타, 메리온파마 등이 주요 플레이어로 예상되며, 새로운 기전의 우수한 효능과 안전성을 가진 약물이 출시되기 전까지 합성약물인 비스포스포네이트 계열 약물들과 항체신약인 엑스제바의 치열한 경쟁이 예상된다 할 수 있다.