

ORIGINAL ARTICLE

젬시타빈 항암화학요법을 시행받은 진행 췌장암 환자의 예후인자: 장기 생존자의 임상적 특징을 중심으로

안성규, 김동욱, 송근암, 장애리¹

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실, 영산대학교 보건의료대학 간호학과¹

Prognostic Factors in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabine Chemotherapy: Clinical Characteristics of Long-term Survivors

Sung Gyu An, Dong Uk Kim, Geun Am Song and Ae Lee Jang¹

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Department of Nursing Science, College of Health Sciences, Youngsan University, Yangsan¹, Korea

Background/Aims: Gemcitabine-based chemotherapy has been used as a standard treatment in patients with unresectable pancreatic cancer. However, the clinical outcomes of this regimen are still unsatisfactory in prolonging survival. We retrospectively analyzed clinical characteristics of patients with advanced pancreatic cancers who received gemcitabine-based chemotherapy and showed long-term survival.

Methods: We enrolled 49 patients who underwent treatment with more than three cycles of gemcitabine-based chemotherapy. Long-term survivor was defined as patient who has survived more than 12 months after diagnosis. The clinical characteristics were analyzed to compare the differences between long-term and short-term survivors. Univariate or multivariate analyses were performed to identify prognostic factors associated with chemo-responses.

Results: Twenty patients (41%) survived more than 12 months. Long-term survivors had smaller tumor size (OR 2.190, $p=0.049$, 95% CI 1.005-4.773) and higher serum BUN level (OR 0.833, $p=0.039$, 95% CI 0.701-0.990) compared to short-term survivors. Overall median and progression-free survivals were 11 and 4 months, respectively. Presence of distant metastasis (hazard ratio 1.441, $p=0.035$, 95% CI 1.002-2.908) was a significant independent predictor of progression-free survival. Tumor size (hazard ratio 1.534, $p=0.004$, 95% CI 1.150-2.045) was associated with overall survival.

Conclusions: Gemcitabine chemotherapy may be more effective and allow longer survivals in patients with clinical characters of smaller tumor size and normal serum BUN level at diagnosis. We suggest a well-designed large controlled study to evaluate the prognostic factors such as clinical characteristics and molecular biological features in patients with advanced pancreatic cancers who receive gemcitabine-based chemotherapy. (Korean J Gastroenterol 2014;64:356-363)

Key Words: Pancreatic cancer; Gemcitabine; Long-term survival; Prognostic factor

서론

췌장암은 우리나라 암 사망률 순위에서 5위에 이르는 주요 질병 중의 하나이다.¹ 췌장암의 예후는 극히 불량하여 진단 당시 약 20%만이 절제 가능한 상태이며, 5년 생존율은 15-25%

정도로 보고되고 있다.^{2,3} 따라서 췌장암의 치료에서 항암치료의 역할이 매우 중요하다.

진행 췌장암은 국소 진행(locally advanced) 혹은 전신적으로 진행된(metastatic) 췌장암을 말하며 이러한 환자에서 항암치료의 목적은 암의 진행을 억제하고 환자의 증상을 호전시켜

Received September 12, 2014. Revised October 25, 2014. Accepted October 25, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김동욱, 602-739, 부산시 서구 구덕로 179, 부산대학교병원 내과

Correspondence to: Dong Uk Kim, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea. Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180, E-mail: amlm3@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

환자 삶의 질을 향상시키고 생존기간을 연장시키는 데 있다.

Gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine)은 피리미딘 항 대사 물질이며 진행 췌장암 환자에서 그 효과가 우수하다는 사실이 입증되면서 표준 약물이 되었다.⁴ 하지만 진행 췌장암 환자에서 완전 관해가 어렵고 생존연장 효과도 아직 만족할 만한 수준에 이르지 못했기 때문에, 환자의 항암치료 선택에 어려움이 따를 수 있다. 만일, gemcitabine 항암 화학요법을 시행하여 장기간 생존할 것을 예측할 수 있다면, 환자에게 보다 효율적인 맞춤형 치료를 제공할 수 있을 것이다. 하지만, 아직까지 췌장암으로 장기간 생존한 환자에 대한 분자생물학적 양상 혹은 임상적 특징은 확실히 밝혀져 있지 않으며, gemcitabine 항암 화학요법을 시행하는 환자에서 장기 생존을 예측하는 인자에 대한 연구는 부족하다.

이번 연구는 gemcitabine 항암화학요법을 받은 진행 췌장암 환자에서 1년 이상의 장기 생존을 보였던 환자군의 임상적 특징을 분석하고 전체 생존율(overall survival)과 무진행 생존율(progression free survival)에 영향을 주는 예후인자를 조사하여, gemcitabine 항암화학요법이 생존기간을 향상시키는 데 도움이 되는 환자군을 선별하고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 7월 1일부터 2011년 12월 30일까지 부산대학교병원을 방문하여 수술 불가능한 국소 진행형 혹은 전이형 췌장암으로 진단받은 환자 164명 중 78명의 환자가 gemcitabine 항암화학치료를 받았다. 모든 환자는 18세 이상이며 영상학적으로 측정가능한 병변이 있고 적절한 골수기능을 가졌으며 이전에 방사선 치료나 항암치료를 받지 않았다. Gemcitabine이 췌장암에 미치는 효과를 평가하기 위하여, 항암효과를 충분히 발휘할 수 있는 용량 이상의 gemcitabine이 투여된 환자만을 대상으로 하였다. Gemcitabine 단독요법은 첫 1주기(7주 투여 후 1주 휴약)와 2주기(3주 투여 후 1주 휴약) 이상을 시행한 경우이며, gemcitabine 병합요법은 첫 3주기(3주 투여 후 1주 휴약) 이상을 시행한 경우이다. 충분한 gemcitabine 항암화학요법을 받지 못하고 자의로 중단하거나 화학요법과 직접적인 관련성이 없이 사망한 경우, 방사선요법과 병행하였던 경우 및 추적관찰이 불가능하였던 경우는 제외하였다. 최종적으로 49명의 환자가 이번 연구의 분석대상이 되었고, 나이, 전신 활력도, 타장기 전이 등으로 인하여 2차 치료로 방사선 항암화학요법을 시행받은 환자는 없었다(Fig. 1).

이 연구는 부산대학교병원 임상연구윤리심의위원회의 승인하에 이루어졌다(E-2013070).

2. 방법

모든 대상 환자들의 혈액검사 결과와 방사선 촬영 결과 등이 포함된 의무기록을 바탕으로 성별, 연령, 혈청 CEA, CA 19-9 수치, 총 빌리루빈 수치, ALP, AST, ALT, 백혈구, 혈색소, 혈소판 수치, 췌장암의 발생 위치, 크기, 췌장암 진단 당시 원격전이 여부, 복막암종증(carcinomatosis peritonei) 유무, 항암화학요법 12주째 치료반응(chemoresponse), 12주 이후의 CA 19-9, 초기 CA 19-9에 대한 치료 12주 이후 CA 19-9의 비, 생존기간, 항암치료 후 암이 진행되기까지 기간에 대해 조사하였다. 무진행 생존율을 평가하기 위해 gemcitabine 항암 화학요법을 시행한 지 12주가 되는 시점에 복부 전산화단층촬영이나 자기공명영상 촬영을 통해 종양의 진행 정도 및 전이를 평가하였고, 이후 평가는 8-12주 간격으로 시행하였다. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) criteria에 따라 반응 평가를 하였고, 병이 진행한 경우는 새로운 병변이 생기거나 종양의 크기가 20% 이상 증가한 경우로 하였다.

3. 통계 분석

모든 통계 분석은 PASW Statistics 소프트웨어 version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 범주형

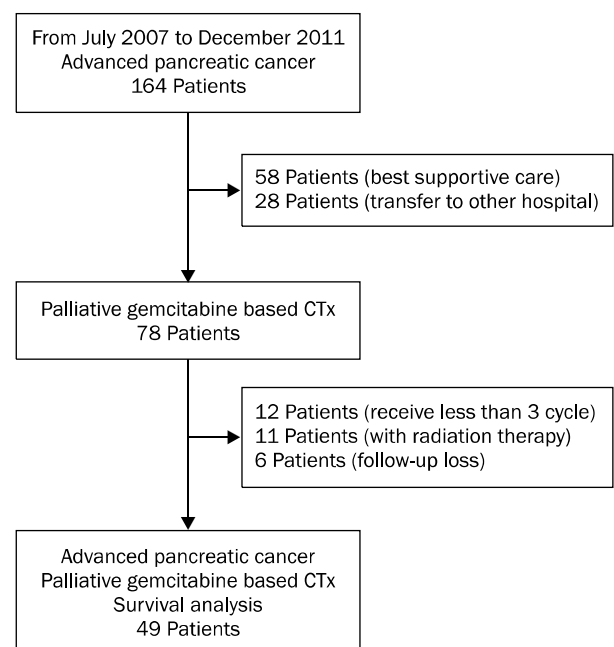


Fig. 1. Consort algorithm of patient selection. We enrolled 49 patients who underwent more than three cycles of gemcitabine-based chemotherapy without radiation therapy and received regular follow up. CTx, chemotherapy.

변수는 chi-square test, Fisher's exact test를 이용하였고 연속변수는 Student's t-test를 이용하였다. Gemcitabine에 기반한 항암화학요법 이후 1년 이상 장기 생존을 보였던 군과 그렇지 못하였던 군의 분석은 이분형 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. Gemcitabine에 기반한 항암화학요법 이후 생존에 영향을 미칠 것으로 생각되는 연령, 성별, 혈액 수치, 췌장암 크기, 췌장암 위치, 전이 유무, 복막암종증 유무, 항암화학요법 12주째 치료반응(chemoresponse), 초기 CA 19-9에 대한 치료 12주 이후 CA 19-9의 비의 단변량 분석 및 다변량 분석과 상대위험도는 Cox proportional hazards model을 이용하였다. $p < 0.05$ 를 유의한 값으로 간주하였으며, 생존기간에 대한 분석은 Kaplan-Meier 생존분석을 사용하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

Gemcitabine 항암화학요법을 시행받은 49명 환자의 평균 연령은 61.3세였으며 남자가 29명으로 전체 59.2%였다. CEA의 평균값은 8.56 ng/mL, CA 19-9의 평균값은 291 U/mL였다. 종양의 크기는 평균 3.8 cm였다. Gemcitabine 단독 항암화학요법은 29명으로 59.2%였고, gemcitabine 복합화학요법의 경우는 20명으로 40.8%였다. 복합요법의 경우는 cisplatin 2명(4.1%), erlotinib 10명(20.4%), capecitabine 8명(16.3%)을 사용하였다. 종양의 위치는 두부에 위치한 경우가 27명(55.1%), 체부 및 미부에 위치한 경우가 22명(44.9%)이었다. 복막암종증이 동반된 경우는 4명(8.2%)이었으며 원격전이가 있었던 경우는 25명(51.0%)이었다. Gemcitabine 항암화학요법 이후 12주에 확인한 치료반응 평가에서 23명(46.9%)은 진행성 반응(progressive disease), 23명(46.9%)은 안정성 병변(stable disease), 3명(6.1%)은 부분치료반응(partial response)이었다. 치료 12주 이후에 CA 19-9의 평균값은 400 U/mL였고, 초기 CA 19-9에 대한 치료 12주 이후 CA 19-9의 비는 1.35였다(Table 1).

2. 생존율 및 예후인자 분석

환자의 생존기간의 중간값은 11개월이었으며 무진행 생존기간의 중간값은 4개월이었다(Table 1).

1) 1년 이상 장기 생존율에 영향을 주는 요인 분석

1년 이상 장기 생존을 한 환자수는 20명으로 전체 41%를 차지하였다. 단변량 분석에서 종양의 크기가 작은 경우($p=0.044$)와 CA 19-9 수치가 낮은 경우($p=0.034$) 의미 있게 장기 생존에 영향을 주었으며, 혈중 요소(BUN) 수치가 낮은 경우($p=0.034$) 단기 생존하였다. 원격전이가 있는 경우($p=0.062$)는 통계적으로 유의하지는 않았지만 1년 이상 장기 생존에

영향을 주는 경향을 보여 주었다(Table 2). 다변량 분석에서 혈중 요소(OR 0.833, $p=0.039$, 95% CI 0.701-0.990)와 종양 크기(OR 2.190, $p=0.049$, 95% CI 1.005-4.773)가 장기 생존에 대한 독립적인 예측인자였다(Table 3).

2) 무진행 생존율에 미치는 요인 분석

환자의 무진행 생존율에 영향을 줄 수 있는 여러 예후인자에 대해 단변량 분석을 시행한 결과 원격전이가 없는 경우($p=0.010$) 무진행 생존기간이 통계적으로 의미 있게 길었다. 종양 크기가 작은 경우($p=0.091$), 복막암종증($p=0.096$)이 없는 경우 무진행 생존기간이 길었으나 통계적인 의미를 보이지 못하였다. 이 결과를 바탕으로 다변량 분석을 한 경우 원격전

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with Pancreatic Cancer

Characteristic	Value
Age (yr)	61.3±9.6
Male	29 (59)
Laboratory findings	
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	6,580 (4,935-7,565)
Hemoglobin (g/dL)	12.2 (11.0-13.75)
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	204 (154-271)
Albumin (mg/dL)	3.9 (3.5-4.2)
BUN (mg/dL)	12.1 (9.4-15.3)
Creatinine (mg/dL)	0.78 (0.62-0.90)
Total bilirubin (mg/dL)	0.94 (0.56-1.48)
Tumor markers	
CEA (ng/mL)	8.56 (0.30-86.65)
CA 19-9 (U/mL)	291 (52.6-3,234.0)
Tumor size (cm)	3.8±1.4
Chemotherapy regimen	
Gemcitabine mono	29 (59.2)
Combination	20 (40.8)
With cisplatin	2 (4.1)
With erlotinib	10 (20.4)
With capecitabine	8 (16.3)
Location of tumor	
Head	27 (55.1)
Body-tail	22 (44.9)
Calcinomatosis peritonei	4 (8.2)
Distant metastasis	25 (51.0)
Response at 12 weeks after chemotherapy	
PD	23 (46.9)
SD	23 (46.9)
PR	3 (6.1)
CA 19-9 (U/mL) at 12 weeks after chemotherapy	400 (29.5-4,126.0)
Initial CA 19-9/CA 19-9 at 12 weeks after chemotherapy	1.35±1.70
Survival (mo)	
Progression free survival	4 (3.0-7.5)
Overall survival	11 (5.7-15.3)

Values are presented as mean±SD, n (%), or median (interquartile range).

WBC, white blood cell; PD, progressive disease; SD, stable disease; PR, partial response.

Table 2. Factors Influencing Survival at One Year on Univariate Analysis

Variable	Below one year on overall survival (n=29)	More than one year on overall survival (n=20)	p-value
Overall survival (mo)	10.57±1.96	60.35±3.18	0.569
Sex (male)	17 (58.6)	12 (60.0)	0.923
Laboratory finding			
Hemoglobin (g/dL)	1.80±0.33	1.67±0.37	0.416
Albumin (mg/dL)	3.73±0.56	3.97±0.61	0.171
INR (prothrombin time ratio)	1.04±0.08	1.03±0.08	0.791
BUN (mg/dL)	11.42±5.26	15.29±7.17	0.034
Creatinine (mg/dL)	0.76±0.28	0.84±0.18	0.270
Total bilirubin (mg/dL)	3.60±6.15	1.57±2.30	0.113
CEA (ng/mL)	11.82±20.97	4.61±4.21	0.120
CA 19-9 (U/mL)	6,534.77±12,908.96	832.52±1,351.72	0.034
Tumor size (cm)	4.169±1.503	3.3±1.103	0.044
Tumor location (body or tail)	11 (38)	11 (55)	0.238
Carcinomatosis peritonei (yes)	4 (14)	0	0.083
Distant metastasis (yes)	18 (62)	7 (35)	0.062
Chemotherapy regimen (combination)	10 (35)	10 (50)	0.277
Response at 12 weeks after chemotherapy			
PD	14 (58)	4 (20)	0.036
SD	9 (38)	14 (70)	
PR	1 (4)	2 (10)	
CA 19-9 (U/mL) at 12 weeks after chemotherapy	11,476.13±23,988.02	1,998.23±3,206.16	0.151
Initial CA 19-9/CA 19-9 at 12 weeks after chemotherapy	0.96±0.89	1.77±2.23	0.202

Values are presented as mean±SD or n (%).

PD, progressive disease; SD, stable disease; PR, partial response.

Table 3. Factors Influencing Overall Survival More than One Year on Multivariate Logistic Regression Analysis

Variable	OR	p-value	95% CI
Age (≥ 65 yr vs. <65 yr)	2.615	0.295	0.432-15.824
Laboratory finding			
BUN	0.833	0.039	0.701-0.990
CA 19-9 (> 291 vs. ≤291)	0.637	0.635	0.099-4.094
Tumor size	2.190	0.049	1.005-4.773
Response after first 3 cycles			
PD	6.271	0.228	0.175-25.060
SD	1.322	0.315	0.048-36.445
PR	1.000	0.869	-

PD, progressive disease; SD, stable disease; PR, partial response.

이(hazard ratio [HR] 1.441, $p=0.035$, 95% CI 1.002-2.908)가 무진행 생존율에 영향을 주는 독립적인 예후인자로 작용하였다(Table 4). 무진행 생존기간은 원격전이가 있는 경우의 중앙값은 3개월, 원격전이가 없는 경우는 6개월이었다(Fig. 2).

3) 전체 생존율에 미치는 요인 분석

전체 생존율에 영향을 미치는 요인에 대해 단변량 분석을 했을 때 종양 크기($p=0.001$), 진단 당시 복막암종증($p=0.036$), 원격전이가 있는 경우($p=0.009$)가 의미 있는 인자임을 확인하였다. 이 결과를 바탕으로 다변량 분석을 한 경우 종양크기(HR 1.534, $p=0.004$, 95% CI 1.150-2.045)가 전체 생존율에 중요

한 예후인자임을 확인하였다. 원격전이(HR 2.143, $p=0.065$, 95% CI 0.953-4.819)가 있는 경우 전체 생존율이 감소하는 경향을 보여 주었으나 통계적인 의미는 없었다(Table 5).

전체 생존기간은 종양의 크기가 3.5 cm 초과인 경우 6.0개월, 3.5 cm 이하인 경우 12.4개월이었다(Fig. 2).

고 찰

췌장암 환자들의 예후는 불량하고 대부분의 환자들은 진단 초기에 절제가 불가능한 상태로 진단되는 경우가 많다. 따라서 이러한 환자들에서 항암화학요법은 환자의 치료에서 중요한 역할을 한다. 진행 췌장암 환자에서 gemcitabine을 기반한 항암화학요법은 표준 치료로 받아들여지고 있으며 이러한 환자에서 생존율에 영향을 주는 요인의 분석은 임상 의사에게 환자 개개인에 대한 예후를 설명할 수 있는 중요한 정보를 제공할 수 있다. 특히, gemcitabine 항암화학요법으로 장기 생존이 예상된다면 임상 의사는 적극적으로 항암화학요법을 환자에게 권유할 수 있을 것이다.

이번 연구에서는 gemcitabine 항암화학요법을 시행한 후 1년 이상의 장기 생존을 보였던 환자는 20명(41%)이었고, 종양의 크기가 작을 때 1년 이상 장기 생존을 보여주었으며, 혈중요소 수치가 낮을 때 단기 생존을 보여주었다.

최근 한 연구에서 8년간의 후향적 코호트 분석을 통해 수술이 불가능한 췌장암 환자에서 장기생존환자의 임상적 특징을 분석하였다.⁵ 총 482명의 환자를 대상으로 분석하였을 때

Table 4. Factors Influencing Disease Progression Free Survival

Variable	Hazard ratio	p-value	95% CI
Univariate analysis			
Age (≥ 65 yr vs. < 65 yr)	1.202	0.578	0.629-2.298
Sex (male vs. female)	0.824	0.566	0.425-1.597
Laboratory finding			
Hemoglobin	0.944	0.550	0.780-1.142
Albumin	1.074	0.783	0.646-1.786
INR	0.028	0.115	0.000-2.377
BUN	0.969	0.249	0.918-1.022
Creatinine	0.314	0.172	0.059-1.656
Total bilirubin	1.025	0.376	0.970-1.083
CEA (> 8.56 vs. ≤ 8.56)	1.777	0.182	0.764-4.136
CA 19-9 (> 291 vs. ≤ 291)	1.470	0.267	0.744-2.905
Tumor size	1.237	0.091	0.967-1.582
Tumor location (body or tail vs. head)	0.598	0.128	0.308-1.159
Carcinomatosis peritonei (yes vs. no)	2.468	0.096	0.852-7.148
Distant metastasis (yes vs. no)	2.529	0.010	1.253-5.103
Chemotherapy regimen (combination vs. mono)	0.633	0.168	0.330-1.213
Multivariate analysis			
Age (≥ 65 yr vs. < 65 yr)	1.506	0.278	0.718-3.168
Tumor size	1.437	0.211	0.867-7.682
Carcinomatosis peritonei (yes vs. no)	1.348	0.186	1.152-5.448
Distant metastasis (yes vs. no)	1.441	0.035	1.002-2.908

장기 생존한 환자는 45명(9.3%)이었고, 국소진행성 췌장암 환자에서는 항암화학요법의 방법이나 치료반응이 장기 생존과 연관이 있었으며, 전이성 췌장암 환자에서는 초기 CA 19-9 수치, 치료 후 CA 19-9 수치, 항암화학요법의 방법이나 치료반응이 장기 생존과 연관이 있었다. 또한, Kim 등⁶의 연구에서는 생존에 영향을 주는 인자로 CA 19-9과 종양의 크기 등을 보고하였다.

이번 연구는 gemcitabine으로 충분한 치료를 받은 환자만을 대상으로 하였기 때문에 장기 생존자 수가 타 연구보다 많았던 것으로 생각된다. 종양의 크기는 다른 연구에서도 이미 밝혀진 인자이지만, 혈중 요소의 수치는 다른 연구에서 연관성을 입증하지 못했던 부분이라고 생각된다. 혈중 요소의 수치가 감소한 경우 단기 생존의 경향을 보여주었는데, 이는 혈중 요소의 수치가 심한 체중 감소와 암액질을 나타내는 환자에서는 감소될 수 있기 때문에 gemcitabine으로 치료를 받는 환자에서 생존기간이 짧아지는 것으로 생각된다. 이번 연구에서는 후향적 연구의 단점으로 환자의 전신 활력도를 측정할 수 없었는데, 전신 활력도는 항암화학요법을 시행받는 환자에서 중요한 예후인자가 되고 있다. 혈중 요소, 혈중 알부민 및 혈중 콜레스테롤 수치가 환자의 영양상태를 반영하여 환자의 전신 활력도를 보여주는 객관적인 지표로 나타난 것으로 생각된다.

이번 연구에서 gemcitabine을 기반으로 한 항암화학요법을 받은 진행 췌장암 환자에서 항암치료 후 암이 진행되기까지 기간은 4개월, 전체 중간 생존기간은 11개월로 다른 연구에 비하여 높게 나타났다.^{7,8} 또한 gemcitabine 항암요법의 부분 치료반응이 6.2%이며, 안전성 병변이 46.9%인 것도 다

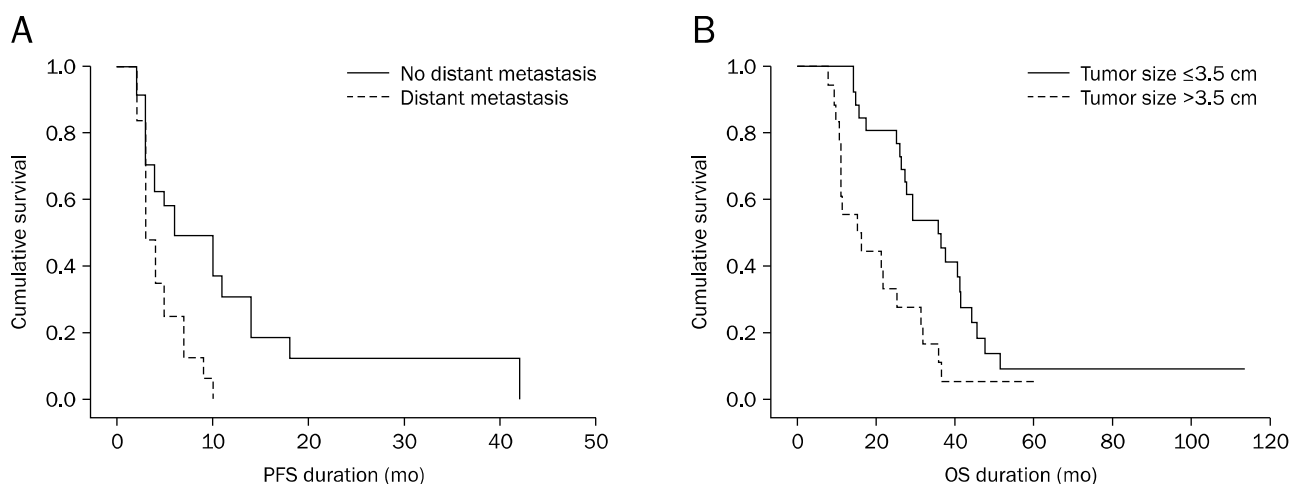


Fig. 2. Progression free survival (PFS) curves according to the presence of distant metastasis (A) and overall survival (OS) curves according to the tumor size (B) in patients with advanced pancreatic cancers who received gemcitabine-based chemotherapy. Distant metastasis (hazard ratio 1.441, $p=0.035$, 95% CI 1.002-2.908) and tumor size (hazard ratio 1.534, $p=0.004$, 95% CI 1.150-2.045) were related to PFS and OS, respectively.

Table 5. Factors Influencing Overall Survival

Variable	Hazard ratio	p-value	95% CI
Univariate analysis			
Age (≥ 65 yr vs. < 65 yr)	1.080	0.810	0.577-2.020
Sex (male vs. female)	0.769	0.400	0.417-1.418
Laboratory finding			
Hemoglobin	0.911	0.315	0.76-1.092
Albumin	1.018	0.944	0.618-1.677
INR	0.615	0.811	0.011-3.147
BUN	0.963	0.159	0.915-1.015
Creatinine	0.298	0.145	0.058-1.518
Total bilirubin	1.033	0.219	0.981-1.087
CEA (> 8.56 vs. ≤ 8.56)	1.723	0.209	0.737-4.024
CA 19-9 (> 291 vs. ≤ 291)	1.807	0.070	0.953-3.425
Tumor size	1.513	0.001	1.179-1.943
Tumor location (body or tail vs. head)	0.730	0.315	0.394-1.350
Carcinomatosis peritonei (yes vs. no)	3.124	0.036	1.079-9.046
Distant metastasis (yes vs. no)	2.271	0.009	1.233-4.184
Chemotherapy regimen (combination vs. mono)	0.731	0.319	0.395-1.354
Response at 12 weeks after chemotherapy			
PD	4.041	0.010	0.924-17.674
SD	1.564	0.064	0.363-6.743
PR	1.000	0.549	-
Initial CA 19-9/CA 19-9 at 12 weeks after chemotherapy	0.598	0.045	0.361-0.990
Multivariate analysis			
Age (≥ 65 yr vs. < 65 yr)	1.476	0.366	0.634-3.439
Tumor size	1.534	0.004	1.150-2.045
Carcinomatosis peritonei (yes vs. no)	2.194	0.330	0.452-10.659
Distant metastasis (yes vs. no)	2.143	0.065	0.953-4.819
Response at 12 weeks after chemotherapy			
PD	3.788	0.208	0.428-33.532
SD	1.946	0.231	0.218-17.405
PR	1.000	0.551	-

PD, progressive disease; SD, stable disease; PR, partial response.

른 연구에서 진행 췌장암 환자의 gemcitabine 항암요법에 대한 완전 및 부분 관해율이 6-11%, 암이 진행하지 않는 상태는 19-32%임을 고려하면 높은 편이다.^{9,10} 이는 다른 연구들이 전체 진행 췌장암 환자를 포함한 것에 비하여 이 연구에서는 gemcitabine 항암효과에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위하여 충분한 gemcitabine 치료가 이루어진 환자만을 대상으로 하였고, 충분한 치료가 되지 못하고 자의로 중단하거나 항암치료와 관련없는 이유로 사망한 환자를 제외하였기 때문으로 생각된다.

이번 연구에서 gemcitabine을 기반한 항암화학요법을 받

은 진행 췌장암 환자에서 무진행 생존율에 영향을 주는 독립 인자는 원격전이였고, 전체 생존율의 불량한 예후인자는 종양의 크기가 큰 경우였다.

절제 불가능한 췌장암 환자에서 전체 생존율에 영향을 주는 인자는 전신활동도(performance status), 황달, 체중감소, 낮은 혈색소 수치, 높은 CA 19-9 혹은 CEA 수치, CRP, 종양 크기, 국소 림프절 침범, 종양 위치, 전이 유무, 치료방법 등이 여러 문헌에서 보고되었다.^{6,11-15}

이번 연구에서와 같이 gemcitabine을 기반으로 한 항암화학요법을 받은 수술이 불가능한 췌장암 환자에서 전체 생존율에 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 상대적으로 소수였다. Yi 등¹⁶은 다변량 분석에서 1차 gemcitabine 항암 화학요법 후 생존율에 영향을 주는 인자는 간전이, 복막암종증, CRP 1.2 mg/dL 이상, 알부민 3.5 g/dL 미만이라고 하였으며, Furukawa 등¹⁷은 gemcitabine에 nafamostat mesilate를 추가하여 항암화학요법을 한 경우 생존율에 영향을 주는 인자로 CA 19-9 500 U/mL 이상, 복수가 있는 경우, 황달이 없는 경우, 림프구 수가 2,000/ μ L 이상인 경우로 보고하였다. Saad 등¹⁸은 진행 췌장암 환자에서 gemcitabine 단독 항암화학요법 이후 치료 전 초기 CA 19-9의 절대 수치가 치료 후 감소한 CA 19-9 수치보다 예후에 독립적인 변수로 작용한다고 보고하였다. 치료 전 CA 19-9 수치가 전체 환자들의 중간값(1,212 U/mL)보다 적었던 환자군의 생존기간이 통계적으로 길었음을 보고하였다.

이번 연구에서는 종양의 크기만이 전체 생존율에 영향을 미치는 요인이었는데, 림프절과 혈관 전이가 용이하고 원격전이 가능성이 높아 예후에 영향을 주는 것으로 생각된다. 많은 연구에서 CA 19-9 수치가 전체생존율에 영향을 미친다고 보고하였으나, 이번 연구에서는 전체 환자들의 중간값인 291 U/mL를 참고하여 CA 19-9 수치가 291 U/mL 초과인 경우와 이하인 경우를 비교하였을 때 의미 있는 차이를 보여주지 못하였다. 그러나, CA 19-9 수치를 높이거나 연구에 포함된 환자의 수가 더 많을 경우 의미 있는 결과를 보일 가능성이 있어 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 반면 원격전이여부는 무진행 생존율에는 영향을 주었으나 전체 생존율에는 영향을 주지 못하였다. 원격전이가 있는 경우 gemcitabine 항암화학요법에 저항성을 가질 가능성이 높아 질병의 진행을 막기 어려우며, 전체 생존율에도 영향을 미칠 것으로 생각된다. 이번 연구에서는 원격전이가 있는 경우 다변량 분석에서 전체 생존율이 감소되는 경향을 보여주었으나 통계적인 의미를 가지지 못하였다. 이는 환자수가 적어서 발생하는 오류일 가능성이 커서 추가적인 대규모 연구로 확인할 필요가 있다.

이번 연구의 제한점은 후향적인 연구였고 환자의 수가 작아 환자 선택의 오류가 있을 가능성이 있다는 점이다. 특히,

충분한 gemcitabine 항암화학요법이 시행되지 않은 환자를 배제하였으므로 그 결과를 전체 진행성 췌장암 환자에게 적용하기에는 한계가 있다. 둘째, 항암치료의 선택에서 gemcitabine 단독 뿐만 아니라 병합치료군이 포함되어 있어서 이는 생존율 분석에 영향을 주었을 것으로 생각된다. 하지만, 병합치료군이 전체 생존율에 큰 영향을 미치지 않은 것으로 결과가 분석되어 병합치료 방법에 따른 차이를 비교하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 셋째, 전이에 있어서 원격전이만 평가하였고 림프절 전이에 대한 조사를 하지 않아 전체 병기를 고려하면 의미 있는 인자가 더 있었을 가능성이 있다. 또한 환자의 전신 활력도 등도 평가하지 않아 기존에 생존에 영향을 미치는 인자들을 더 추가하면 연구결과에 변화가 있을 가능성이 있다. 넷째, gemcitabine 기반의 항암화학요법 이후 시행한 2차 치료 방법을 조사하지 않아 전체 생존율의 변화에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 하지만, 이는 대부분의 환자들이 1차 항암치료 후 진행하였을 때 전신활력상태가 좋지 않아 2차 치료를 시행할 수 없었고, 대부분의 문헌에서 2차 치료에 따른 생존율의 향상을 증명하지 못하고 있기 때문에 그 영향은 미미했을 것으로 생각된다.

결론으로, 종양의 크기가 작을수록 장기 생존하는 경향을 보였고, 혈중 요소의 수치가 낮을수록 단기 생존하는 경향을 보였다. 원격전이가 있는 경우 무진행 생존율의 불량한 예후 인자였으며 종양 크기가 큰 경우가 전체 생존율의 불량한 예후 인자였다. 이번 연구는 충분한 gemcitabine 항암화학요법이 시행된 소수의 환자만을 대상으로 시행하여 선택의 오류가 있을 수 있으나, 절제가 힘든 진행 췌장암 환자에서 gemcitabine 항암화학요법을 시행하기 전에 치료반응을 예측하고 계획을 수립하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 진행 췌장암 환자에서 gemcitabine 항암화학요법이 우수하다는 사실이 입증되면서 표준 약물이 되었지만 완전 관해가 어렵고 생존 연장 효과도 아직 만족할 만한 수준에 이르지 못했기 때문에 환자의 항암치료를 선택 결정에 어려움이 따를 수 있다. 이번 연구는 gemcitabine 항암화학요법을 받은 진행 췌장암 환자에서 1년 이상의 장기 생존을 보였던 환자군의 임상적 특징을 분석하고 전체 생존율(overall survival)과 무진행 생존율(progression free survival)에 영향을 주는 예후 인자를 조사하여, gemcitabine 항암화학요법이 생존기간을 향상시키는 데 도움이 되는 환자군을 선별하고자 하였다.

대상 및 방법: 2007년 7월부터 2011년 12월까지 부산대병원에서 진행 췌장암 환자로 진단되어 3주기 이상 gemcitabine을 기반한 항암화학요법을 받았던 49명을 대상으로 하였다.

후향 조사를 통하여 1년 이상 생존한 환자의 임상적 특징을 조사하였고, 무진행 생존율과 전체 생존율을 알아보고 이에 영향을 주는 인자들을 분석하였다.

결과: 1년 이상 장기 생존한 환자는 20명(41%)이었고 장기 생존에 관여하는 독립적 인자는 종양크기(OR 2.190, $p=0.049$, 95% CI 1.005-4.773)와 혈중 요소 수치(OR 0.833, $p=0.039$, 95% CI 0.701-0.990)였다. Gemcitabine 화학요법을 받은 진행 췌장암 환자에서 무진행 생존율은 4개월이었으며 전체 생존율은 11개월이었다. 무진행 생존율의 독립적 예후인자는 원격전이(hazard ratio [HR] 1.441, $p=0.035$, 95% CI 1.002-2.908)였고 전체 생존율에 영향을 주는 독립적 예후인자는 종양 크기(HR 1.534, $p=0.004$, 95% CI 1.150-2.045)였다.

결론: Gemcitabine에 기반한 항암화학요법을 받은 진행 췌장암 환자에서 종양의 크기가 작을수록 장기 생존하는 경향을 보였고, 혈중 요소의 수치가 낮을수록 단기 생존하는 경향을 보였다. 향후 gemcitabine의 치료반응을 예측하기 위하여 임상적 특징 및 분자생물학적 특징을 포함한 예후인자에 대하여 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

색인단어: 췌장암; 젬시타빈; 장기 생존; 예후인자

REFERENCES

1. Annual report on the cause of death statistics. [Internet]. Daejeon: Statistics Korea [cited 2014 Sep 11]. Available from: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_ko/5/2/index.board?bmode=read&aSeq=308628=read&aSeq=308628
2. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. Arch Surg 1995;130: 295-299.
3. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 1999;117:1464-1484.
4. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-2413.
5. Jo JH, Chung MJ, Park JY, et al. Clinical characteristics of long-term survivors of inoperable pancreatic cancer: an 8-year cohort analysis in Korea. Pancreas 2014;43:1022-1031.
6. Kim YJ, Seo DW, Pack KM, et al. The prognostic factors of pancreatic cancer can be different according to clinical stages. Korean J Gastroenterol 2008;51:181-189.
7. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25:1960-1966.
8. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al; Swiss Group for

- Clinical Cancer Research; Central European Cooperative Oncology Group. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-2217.
9. Carmichael J, Fink U, Russell RC, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73:101-105.
 10. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994;12:29-34.
 11. Park JK, Yoon YB, Kim YT, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH. Survival and prognostic factors of unresectable pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:86-91.
 12. Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, Ueno H, Okusaka T. Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer* 2001;91:490-495.
 13. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. *Cancer* 2006;107:2589-2596.
 14. Papadoniou N, Kosmas C, Gennatas K, et al. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Anticancer Res* 2008;28:543-549.
 15. Weber A, Kehl V, Mittermeyer T, et al. Prognostic factors for survival in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2010;39:1247-1253.
 16. Yi JH, Lee J, Park SH, et al. A prognostic model to predict clinical outcomes with first-line gemcitabine-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2011;80:175-180.
 17. Furukawa K, Uwagawa T, Iwase R, et al. Prognostic factors of unresectable pancreatic cancer treated with nafamostat mesilate combined with gemcitabine chemotherapy. *Anticancer Res* 2012;32:5121-5126.
 18. Saad ED, Machado MC, Wajsbrot D, et al. Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32:35-41.