

EDITORIAL

췌장암 환자에서 항암치료 감수성 연구

이광혁

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

Chemo-sensitivity Study in Pancreatic Cancer

Kwang Hyuck Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Article: Prognostic Factors in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabine Chemotherapy: Clinical Characteristics of Long-term Survivors (*Korean J Gastroenterol* 2014;64:356-363)

췌장암은 매우 예후가 좋지 않은 대표적인 종양이다. 현재 까지 췌장암을 완치시키는 유일한 방법은 수술로 췌장암을 완전히 제거하는 근치적 수술이다. 하지만 진단 시 수술을 통한 치료가 가능한 경우가 20% 미만이고 이렇게 수술을 시행해도 5년 생존율이 25% 미만으로, 췌장암의 5년 생존율은 5% 정도이다. 수술을 하지 못하는 대부분의 경우에 췌장암에 대한 약물 치료가 현재 가장 핵심적인 치료방법이다.

1997년 이후로 gemcitabine을 기반으로 하는 항암치료가 췌장암의 항암치료로 정립되었다. 이후에 다양한 gemcitabine 기반 복합항암치료에 대한 연구가 시행되었다. 대부분의 복합요법은 1상 혹은 2상에서는 gemcitabine 단독요법에 비해서 좋은 효과를 보였지만 3상 연구에서는 이러한 효과가 환자의 생존율 향상으로 증명되지는 못하였다. 이러한 대표적인 항암제로 platinum 계통의 cisplatin,¹ oxaliplatin,^{2,3} fluoropyrimidine 계통의 fluorouracil,⁴ capecitabine^{5,6}이 있으며 그 외에 irinotecan,⁷ premetrexed,⁸ exatecan 등이 있다. 항암제에 대한 반응률과 무진행생존율(progression free survival)의 향상을 근거로 gemcitabine 병합요법을 사용하는 경우가 있으며 meta-analysis에 의하면 이러한 병합요법이 생존의 향상을 가져온다는 보고가 있었다. 이러한 항암제의

반응은 환자 및 병합요법 제제에 따라서 차이를 보인다. 2008년도에 보고된 15개의 무작위대조 연구를 분석한 메타분석에 따르면 복합치료군에서 생존의 향상이 관찰되었다. 이러한 생존 향상은 platinum 제제 혹은 fluoropyrimidine을 gemcitabine과 병합한 경우에 관찰되었으며, 활동도가 좋은 환자군에서는 생존기간의 의미 있는 향상이 있었지만 활동도가 나쁜 환자에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다.⁹ 2010년도 시행된 메타분석연구에 의하면 capecitabine 복합제와 irinotecan 복합제에서는 6개월 및 12개월 생존율이 gemcitabine 단독요법보다 더 좋았다.¹⁰

이렇게 gemcitabine 단독보다 생존율이 향상된다고 보고한 3상 연구가 있었다. Gemcitabine과 erlotinib 병합요법,¹¹ FOLFIRINOX¹² 및 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합요법¹³이다. Epidermal growth factor receptor 억제물질인 erlotinib을 이용한 3상 연구에서 gemcitabine과 erlotinib을 병용 투여한 환자군에서 gemcitabine 단독투여군에 비해 23%의 무진행기간 연장 증가와 18%의 사망위험 감소를 보고하였다. 이 연구와 이후의 후속 연구 분석에서 erlotinib의 부작용이 피부 병변이 나타난 경우에 복합요법에 대한 반응이 좋았다는 보고가 있다.¹⁴ FOLFIRINOX는 5-fluorouracil과 irinotecan,

© 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: 이광혁, 135-710, 서울시 강남구 일원로 81, 삼성서울병원 소화기내과

Correspondence to: Kwang Hyuck Lee, Division of Gastroenterology, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-1628, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: lkhyuck@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

leucovorin, oxaliplatin 항암제로 구성되어 있다. 342명의 전이성 췌장암 환자를 대상으로 비교했을 때 중앙무진행생존기간과 중앙생존기간이 gemcitabine군에서는 3.3개월 및 6.8개월이었고 FOLFIRINOX군에서는 각각 6.4개월과 11.1개월이었다. Gemcitabine군의 1년 생존율이 21%인 데에 비해서 FOLFIRINOX군의 1년 생존율은 48%였다. 2013년 총 861명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 nab-paclitaxel와 gemcitabine의 병용요법군이 gemcitabine 단독치료에 비해서 중앙생존기간이 각각 8.5개월 및 6.7개월로 1.8개월 차이가 있었고, 중앙 반응률은 각각 23% 및 7%였다.

이렇게 항암치료를 통한 생존율 향상이 있었지만, 항암치료는 그 자체로 부작용이 있으며, 이러한 항암치료에 대한 반응도 환자에 따라서 매우 다양하게 나타난다. 따라서 이러한 환자의 반응에 따른 적절한 치료제의 선택 및 새로운 치료법의 연구가 필요하다. 이 연구의 고찰에서 논의되었듯이 이러한 예측을 위한 임상 지표 및 다양한 실험적 지표¹⁵⁻²⁰가 보고되지만 아직까지 임상에 유용한 지표는 발견되지 않았다.

이번 대한소화기학회지에 “젠티타빈 항암화학요법을 시행 받은 진행 췌장암 환자의 예후인자”라는 제목으로 이러한 유용한 임상적 지표에 대한 연구가 발표되었다.²¹ 그 결과로 3주기 이상의 gemcitabine 기반 항암치료를 받은 49명 환자의 생존과 종양의 크기가 관련이 있음을 후향적으로 밝혔다. 국내의 항암치료 자료를 바탕으로 이러한 항암제의 감수성에 대한 연구를 시도했다는 데에 논문의 의의를 둘 수 있다. 하지만, 기존의 논문과 비교하여 이 논문의 방법 및 분석과정에 많은 bias가 있어서 결과에 대해서 독자들의 신중한 접근이 필요하다.

현재까지 췌장암에 대한 많은 연구에도 불구하고 암을 완치시킬 수 있는 유일한 치료는 수술적 절제밖에 없으며, 이러한 치료도 20% 미만의 일부 환자에서만 가능하다. 최근 들어 약물 치료를 통해서 췌장암의 생존이 조금씩 늘어나고 있다. 이러한 배경으로는 새로운 복합약물 치료법이 효과를 보이고 항암제 및 췌장암과 관련된 합병증의 적절한 치료가 가능해져 좀더 적극적으로 치료를 할 수 있게 된 것이라고 생각된다. 이와 더불어서 많은 표적치료제가 연구되었지만 erlotinib을 제외한 대부분의 표적치료제는 1/2상 연구 결과와 달리 3상 연구에서 좋은 효과가 관찰되지 않았다. 이런 점을 고려하면 효과적인 췌장암 치료를 위해서는 좀더 좋은 치료제의 개발뿐만 아니라 각각의 치료제가 효과를 발휘할 수 있는 적절한 환자군을 선별하는, 개별화된 표적 치료에 대한 연구가 병행되어야 할 것으로 여겨진다.

REFERENCES

1. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946-3952.
2. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-3516.
3. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3778-3785.
4. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-3275.
5. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. 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.
6. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-5518.
7. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006;95:587-592.
8. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1639-1645.
9. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.
10. Xie DR, Yang Q, Chen DL, et al. Gemcitabine-based cytotoxic doublets chemotherapy for advanced pancreatic cancer: updated subgroup meta-analyses of overall survival. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:432-441.
11. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. 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.
12. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
13. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-1703.
14. Aranda E, Manzano JL, Rivera F, et al. Phase II open-label study

- of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and survival (Pantar study). *Ann Oncol* 2012;23:1919-1925.
15. Maréchal R, Mackey JR, Lai R, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and human concentrative nucleoside transporter 3 predict survival after adjuvant gemcitabine therapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:2913-2919.
 16. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;136:187-195.
 17. Maréchal R, Mackey JR, Lai R, et al. Deoxycytidine kinase is associated with prolonged survival after adjuvant gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2010;116:5200-5206.
 18. Maréchal R, Van Laethem JL. HuR modulates gemcitabine efficacy: new perspectives in pancreatic cancer treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1439-1441.
 19. Costantino CL, Witkiewicz AK, Kuwano Y, et al. The role of HuR in gemcitabine efficacy in pancreatic cancer: HuR Up-regulates the expression of the gemcitabine metabolizing enzyme deoxycytidine kinase. *Cancer Res* 2009;69:4567-4572.
 20. Hwang JH, Voortman J, Giovannetti E, et al. Identification of microRNA-21 as a biomarker for chemoresistance and clinical outcome following adjuvant therapy in resectable pancreatic cancer. *PLoS One* 2010;5:e10630.
 21. An SG, Kim DU, Song GA, Jang AL. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine chemotherapy: clinical characteristics of long-term survivors. *Korean J Gastroenterol* 2014;64:356-363.