

RESEARCH UPDATE

전이성 췌장암의 새로운 항암 화학 요법: PEGPH20

김동욱

부산대학교병원 소화기내과

Novel Palliative Chemotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: PEGPH20

Dong Uk Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Article: HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients with Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (*J Clin Oncol* 2018;36:359-366)

요약: 이 연구에서는 치료받지 않은 전이성 췌장암 환자를 polyethylene glycol (PEG)화 인간 재조합 히알루로니다제 알파(pegylated human recombinant hyaluronidase alfa, PEGPH20)와 nab-paclitaxel/gemcitabine을 병용(PAG)하는 군 혹은 nab-paclitaxel/gemcitabine을 병용(AG)하는 군으로 무작위 배정하였다. 종양내 히알루론산의 농도는 새로운 친화성 조직화학 분석법(affinity histochemistry assay)을 사용하여 후향적으로 측정되었다. 1차 평가변수는 무진행 생존(progression-free survival)과 혈전색전증 발생률(thromboembolic event rate)이었고, 2차 평가변수는 전체 생존(overall survival), 히알루론산의 농도에 따른 무진행 생존 및 객관적 반응률(objective response rate)이었다. PAG로 치료 받은 경우 초기에 혈전색전증이 많이 발생하여 임상적으로 치료가 지연되었기 때문에 혈전색전증을 가진 환자들은 연구에서 배제하였고, 연구에 참여한 모든 환자에서 예방적 enoxaparin을 투여하였다. 총 279명의 환자들이 무작위로 배정되었고, 246명의 환자에서 히알루론산 자료를 얻었다. 231명은 유효성을 평가할 수 있었고, 84명(34%)은 히알루론산 농도가 높은 종양이었다(예를 들면, 세포외기질 히알루론산 염색이

어떠한 강도에서도 종양 표면의 50% 이상을 차지하는 경우). PAG 치료를 통하여 전체 환자군(hazard ratio, 0.73; 95% confidence interval, 0.53 to 1.00; p=0.049)과 히알루론산 농도가 높은 종양을 가진 환자군(hazard ratio, 0.51; 95% confidence interval, 0.26 to 1.00; p=0.048)에서 무진행 생존이 개선되었다. 히알루론산 농도가 높은 종양을 가진 환자군에서 객관적 반응률은 PAG군에서 45%, AG군에서 31%였고, 중앙 전체 생존기간은 각각 11.5개월, 8.5개월이었다. PAG군과 AG군 사이에서 심각한 차이를 보이는 가장 흔한 치료와 관련된 3 혹은 4등급의 이상반응은 근육 경련(13% vs. 1%), 중성구 감소증(29% vs. 18%) 및 근육통(5% vs. 0%)이었다. 혈전색전증은 enoxaparin으로 예방을 한 후에는 PAG군과 AG군에서 비슷하게 발생하였다(14% vs. 10%).

해설: 대부분의 췌장암 환자는 전신 항암 치료가 필요함에도 불구하고 1990년대부터 표준적 전신 항암 치료제로 사용되고 있는 gemcitabine이 20년이 지난 지금도 여전히 표준 치료제라는 사실은 췌장암의 치료가 얼마나 어려운지를 시사하는 바가 크다. 많은 학자들이 표준 치료의 효과를 높이기

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김동욱, 49241, 부산시 서구 구덕로 179, 부산대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Dong Uk Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea. Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180, E-mail: amlm3@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

위하여 다양한 연구를 진행하였으나 아직까지 만족할 만한 결과를 보여주지 못하고 있다. 최근 진행되고 있는 많은 연구는 종양 미세환경과 관련된 분야이다. 다양한 동물모델을 이용한 실험은 췌장암의 미세환경에서 면역억제세포가 말초혈액과 종양기질에서 증가하고 정상적인 효과를 나타내는 T세포의 증식과 반응이 억제됨을 밝혔다.^{1,2} 이러한 복잡한 면역억제작용이 췌장암에서 항암 치료의 높은 내성과 관련이 있고, 면역을 활성화함으로써 내성을 극복하려는 연구들이 수행되고 있다. 뿐만 아니라, 췌장암내로 항암제가 분포되는 미세환경을 조절하여 항암 치료의 효능을 높일 수 있는 방법에 대해서도 활발하게 연구되고 있다. 이 연구는 전이성 췌장암 환자에서 미세환경을 조절하여 항암제의 효능을 높이는 첫 번째 임상 연구로 의미가 있다.

히알루론산은 큰 선형의 다당류로 많은 정상 척추 조직의 세포외기질에서 중요한 구조적 역할을 한다. 또한 암과 같이 빠르게 세포가 분열하는 환경에서도 축적되는 것으로 알려져 있다.³ 히알루론산은 습기를 잘 흡수하고 표면에 음전하를 띠고 있어 종양 미세환경내에서 물을 축적하고 세포외기질에 부종을 야기한다. 결과적으로 혈관 허탈을 야기하고 간질 압력을 상승시키며 관류를 저하시킨다. 전임상 동물모델에서 세포외기질의 히알루론산이 증가되면 종양은 매우 침습적인 특성을 나타내었다.⁴ 히알루론산은 췌장암외에도 유방암, 전립선암을 포함한 많은 고형암의 세포외기질에 축적되어 있음이 밝혀져 있다. 히알루로니다제는 히알루론산을 자연적으로 분해하는 효소이나 짧은 반감기와 동물에서 유래한 생산물에 대한 면역반응 등으로 인하여 임상적 유용성은 매우 제한적이었다. PEGPH20은 인간 히알루로니다제의 재조합 형태로 PEG화되어 반감기가 의미 있게 증가하였다.⁵ 전 임상 연구 및 초기 임상 연구에서 PEGPH20은 종양세포를 둘러싸는 히알루론산을 분해하여 항종양 효과를 나타내고, 종양기질의 히알루론산을 분해하여 종양내로 항암제 약물의 운반을 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁵

이번 2상 임상 연구에서 Hingorani 등⁶은 전이성 췌장암의 치료에서 표준 치료인 AG와 PEGPH20을 병합한 PAG를 비교하였다. PAG로 치료받은 히알루론산 농도가 높은 종양을 가진 환자들에서 무진행 생존이 가장 크게 개선되었고, 혈전색전증은 두 군에서 비슷하게 발생하였다. 이전 연구들에서 환자 선택을 위한 바이오마커는 유용하게 나타난 것이 없었

다. 이 연구에서 조직의 히알루론산 농도는 PEGPH20 등의 항암제의 효과를 예측할 수 있는 바이오마커임을 최초로 증명하였다. 이전 PEGPH20을 이용한 1상 임상에서는 3 혹은 4등급 이상의 부작용은 근육통과 근육 경련으로 용량의존적으로 증가하였다.⁷ 또한 초기에 혈전색전증의 위험도가 증가되었으나, 저분자량 헤파린(low molecular weighted heparin)을 예방적으로 투여한 후에는 위험도가 감소되었다.

HALO-202는 전이성 췌장암을 가진 환자에서 표적 치료제를 연구하고 환자 선택에 위한 바이오마커를 확인한 첫 임상 연구였다. 이 연구를 바탕으로 이전에 치료를 받지 않았던 4기 췌장암을 가진 환자에서 3상 HALO 연구(NCT02715804)가 현재 진행 중이다. 만일 이 임상 연구가 긍정적인 결과를 보인다면, 간질에서 히알루론산 농도는 표적 치료에 대한 바이오마커로서 검증될 것이다.

REFERENCES

1. Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 2002;169:2756-2761.
2. Zhao F, Obermann S, von Wasielewski R, et al. Increase in frequency of myeloid-derived suppressor cells in mice with spontaneous pancreatic carcinoma. *Immunology* 2009;128:141-149.
3. Toole BP, Slomiany MG. Hyaluronan: a constitutive regulator of chemoresistance and malignancy in cancer cells. *Semin Cancer Biol* 2008;18:244-250.
4. Shepard HM, Frost GI, Rybak ME, et al. Targeting hyaluronan (HA) in the tumor stroma: translational evaluation of pegylated hyaluronidase (PEGPH20) in animal models and patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(4_suppl):249.
5. Thompson CB, Shepard HM, O'Connor PM, et al. Enzymatic depletion of tumor hyaluronan induces antitumor responses in pre-clinical animal models. *Mol Cancer Ther* 2010;9:3052-3064.
6. Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, et al. HALO 202: randomized phase II study of PEGPH20 plus nab-paclitaxel/gemcitabine versus nab-paclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:359-366.
7. Infante JR, Korn RL, Rosen LS, et al. Phase 1 trials of PEGylated recombinant human hyaluronidase PH20 in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2018;118:153-161.

