

REVIEW ARTICLE

절제 불가능한 췌장암 항암치료의 최신 지견

류지곤

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소

Recent Advances in Palliative Chemotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer

Ji Kon Ryu

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Pancreatic adenocarcinoma is one of the fatalist malignancies. A large proportion of patients are diagnosed with unresectable stage pancreatic cancer at the time of presentation. Gemcitabine is a standard chemotherapeutic agent since 1997, but survival benefit is not satisfactory. Recent clinical study proved that several new combination chemotherapy regimens are superior to gemcitabine single chemotherapy and extended overall survival. However, its prognosis still remains grim. Current research is taking a multidirectional approach in the hope of developing more effective treatments. This article reviews the major clinical trial data that is the basis for the current chemotherapy regimens used as first- and second-line treatments for advanced pancreatic adenocarcinoma. This article also reviews the current ongoing clinical trials, which include the use of molecular targeting agents and immune therapies. (Korean J Gastroenterol 2015;66:150-153)

Key Words: Pancreatic neoplasms; Drug therapy

서 론

췌장암은 우리나라 암 발생률 중에서 8위이지만 사망률은 5위인 주요 암이다. 5년 생존율은 5-6%에 불과하며, 치사율은 모든 암 중에서 가장 높다. 대부분의 환자들이 근치적 절제가 불가능한 상태에서 진단되고, 증상 없이 초기에 발견되더라도 수술 후 대부분 재발하기 때문에 췌장암 치료에서 항암화학요법은 중요한 역할을 담당하고 있다. 1990년대부터 진행성 췌장암 치료에서 gemcitabine이 효과가 있음이 밝혀진 이후,¹ 표준치료로 자리잡았지만 완전관해는 거의 이룰 수 없고 생존 기간 연장 효과도 만족할 만한 수준에 이르지 못하고 있다. 다행히 최근에 gemcitabine 단독요법보다 우월함이 입증된 치료가 발표되고 여러 연구가 활발히 진행되고 있어 이를 중심으로 한 최신 지견을 다루고자 한다.

본 론

1. 1차 항암요법

1) Gemcitabine 기반 항암요법

Gemcitabine (2, 2-difluorodeoxycytidine)은 pyrimidine 계 항대사물질로서 deoxytidine 유사체이다. Gemcitabine 단독요법은 증상이 있는 진행성 췌장암 환자 126명을 대상으로 시행한 무작위 배정 대조 연구에서 5-fluorouracil (5-FU) 단독요법에 비하여 1년 생존율이 연장된 결과를 보였다(각각 18%, 2%; $p=0.0001$).¹ 이러한 결과를 바탕으로 췌장암의 1차 항암요법으로 인정되었으며, 이후 gemcitabine에 다른 항암제를 추가하여 반응률을 높이려는 3상 연구들이 이루어졌다. 5-FU, cisplatin, oxaliplatin, capecitabine, S-1, irinotecan, exatecan, premetrexed 등을 병합한 연구가 발표되었으나 어떠한 연구들도 일차 목표인 생존기간을 연장하지 못하

© 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 © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 류지곤, 03080, 서울시 종로구 대학로 103, 서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소

Correspondence to: Ji Kon Ryu, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea. Tel: +82-2-2072-1962, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: jkryu@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

었다. 그러나 15개의 무작위 대조 연구를 포함한 메타분석에 따르면, platinum 제제와 gemcitabine 병합요법이 활동도가 좋은 환자군에서 생존기간이 연장되었다(hazard ratio [HR], 0.85; $p=0.01$).² 이후 5개의 무작위 대조 연구(총 환자 623명)를 분석한 메타분석에서 platinum 제제와 gemcitabine 병합요법이 의미 있게 생존기간이 연장됨을 보고하였다(HR, 0.85; $p=0.01$).³ 그러나 오직 5개의 연구만 포함시켜 분석했다는 문제점이 있어 해석에 주의가 필요하다. Gemcitabine과 capecitabine의 병합요법은 활동도가 좋은 환자군에서 생존기간이 연장되었다는 연구가 있어(HR, 0.69; $p=0.022$)⁴ 미국 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에는 활동도가 좋은 환자에서 선택 가능한 약물로 추천되고 있다. 그러나 우리나라에서는 보험급여가 인정되지 않고 있다. Nanoparticle albumin bound (nab)-paclitaxel은 paclitaxel과 albumin을 결합한 nanoparticle 제형으로 진행성 유방암이나 폐암에서 효과가 인정된 약제이다. 췌장의 미세 환경 내의 기질 섬유 아세포에서 secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)의 과발현은 췌장암의 항암치료에 대한 저항성과 연관되어 있음이 알려졌다.⁵ Nab-paclitaxel은 알부민 수용체 결합 부위인 내피세포의 gp60에 결합해서 caveolin-1과 caveolae 형성을 활성화하여 약물이 SPARC에 결합할 수 있는 간질 공간으로 이동할 수 있게 한다. 최근 진행성 췌장암 환자 861명을 대상으로 gemcitabine 단독요법군과 비교한 대규모 3상 연구에서 nab-paclitaxel과 gemcitabine 병용요법군에서 반응률(각각 23%, 7%; $p<0.001$), 중앙무진행생존기간(각각 5.5개월, 3.7개월; $p<0.001$), 그리고 중앙생존기간(각각 8.5개월, 6.7개월; $p<0.001$) 등 모든 지표에서 향상된 결과가 나타났다.⁶ 현재 NCCN 가이드라인에서는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합요법을 일차적으로 선택할 수 있는 약물로 제시하고 있다. 그러나 우리나라에서는 아직 보험급여가 인정되지 않고 있다.

Telomerase 펩티드 백신인 GV1001과 gemcitabine 및 capecitabine을 병합하여 치료한 대규모 3상 연구 결과가 최근 발표되었는데 생존기간을 연장하지는 못하였다.⁷

2) 5-fluorouracil 기반 항암요법

5-FU는 gemcitabine이 나오기 전까지 췌장암 치료의 주된 약제로서 단독 혹은 다른 약제와의 병용요법으로 많이 사용되어 왔다. 그러나 관해율이 약 10% 미만이고 생존기간의 연장이 뚜렷하지 않아, gemcitabine이 췌장암에 도입된 이후로 5-FU는 1차 치료제로 사용되지 않았다. 최근에 발표된 FOLFIRINOX 항암요법의 3상 연구는 전이성 췌장암에서 gemcitabine 단독요법보다 우월한 결과를 보고하였는데, FOLFIRINOX는 5-FU와 irinotecan, leucovorin, oxaliplatin 등 3가지 항암제로 구성되어 있다.⁸ 중앙무진행생존기간과 중

양생존기간이 gemcitabine 단독투여군에서 각각 3.3개월, 6.8개월, FOLFIRINOX 병합요법군에서는 각각 6.4개월과 11.1개월로 나타났고, 1년 생존율은 21%에서 48%로 증가되었다. 그러나 이 연구는 혈청 빌리루빈 수치가 거의 정상이고 활동도가 좋은 환자만을 대상으로 시행하였으며, FOLFIRINOX 투여군에서 gemcitabine 단독투여군에 비해 매우 높은 부작용이 나타났다. 특히 FOLFIRINOX 투여군 중 42%의 환자에서 granulocyte-colony stimulating factor를 투여했으며, 3등급 이상의 백혈구 감소증이 46%, 열성 호중구 감소증(febrile neutropenia)이 5.4%의 환자에서 발생하였다.

S-1은 경구용 fluoropyrimidine 계열의 약제로서, 5-FU의 전구체인 tegafur와 dihydropyrimidine dehydrogenase 억제제인 gimeracil, orotate phosphoribosyltransferase 억제제인 oteracil potassium이 혼합된 약제이다. 최근 일본과 대만에서 834명의 환자를 대상으로 진행한 3상 연구에서 S-1 단독요법은 gemcitabine 단독요법과 비교하여 열등하지 않은 것으로 나타났다(중앙생존기간 각각 9.7개월, 8.8개월).⁹ 반면에 gemcitabine과 S-1 병합요법은 우월성을 증명하지 못하였다.

3) 표적치료제

암세포의 분자생물학적 변화에 대한 지식이 축적됨에 따라 암세포가 특징적으로 가지고 있는 경로를 표적으로 하는 표적치료제들이 개발되어 위암, 유방암, 폐암, 신장암 등의 치료에 사용되고 있다. 췌장암에서는 이러한 표적치료제들을 gemcitabine과 병용하는 방식으로 임상연구가 진행되었으나 대부분의 연구 결과들이 기대에 미치지 못하였다. 현재까지 epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 억제물질인 erlotinib만이 췌장암에서 승인된 표적치료제이다. 3상 연구에서 gemcitabine과 erlotinib을 병용투여한 환자군에서 gemcitabine 단독투여군 1년 생존율 17%에 비해 23%로 증가됨을 보고하였다.¹⁰ 이러한 생존기간의 연장 효과는 erlotinib과 연관된 피부 발진의 정도가 심할수록 뚜렷하였다. 그러나 약 0.3개월에 불과한 중앙생존기간 연장 효과에 대해서는 임상적으로 적용하는 데 의문이 있다. 한편 피부 발진을 유발할 때까지 erlotinib의 용량을 최고 250 mg까지 증량하여 투여한 흥미로운 연구가 발표되었는데 표준용량인 100 mg에 비하여 생존율의 차이를 보이지 못하였다.¹¹

EGFR의 세포 외 도메인에 대한 단클론항체인 cetuximab과 gemcitabine 병합요법, vascular endothelial growth factor에 대한 단클론항체인 bevacizumab과 gemcitabine을 병합한 대규모 3상 연구는 모두 우월성을 보이지 못하였다.^{12,13} 또한 axitinib, sorafenib, aflibercept 등을 이용한 3상 연구에서도 효과가 없음이 밝혀졌다.¹⁴⁻¹⁶ 현재까지 발표된 중요한 3상 연구 결과를 Table 1^{1,6,8,10}에 정리하였다.

Table 1. Pivotal Phase III Studies of First-line Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer

Reference	Treatment	Number of patients	ORR (%)	PFS/TTP (mo)	MST (mo)
Burris et al. ¹ (1997)	GEM	63	5.4	9 wk	5.65
	5-FU	63	0	4 wk	4.41
Moore et al. ¹⁰ (2007)	GEM	284	8	3.55	5.91
	GEM + erlotinib	285	8.6	3.75	6.24
Conroy et al. ⁸ (2011)	GEM	171	9.4	3.3	6.8
	FOLFIRINOX	171	31.6	6.4	11.1
Von Hoff et al. ⁶ (2013)	GEM	430	7	3.7	6.70
	GEM + nab-Pac	431	23	5.5	8.50

GEM, gemcitabine; 5-FU, 5-fluorouracil; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; TTP, time to progression; MST, median survival time; FOLFIRINOX, oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin; nab-Pac, nanoparticle albumin bound-paclitaxel.

2. 2차 항암요법

2차 항암치료를 위한 표준요법은 아직 정립되어 있지 않다. 그 이유는 gemcitabine을 바탕으로 한 1차 항암치료를 반응을 보이지 않는 환자들의 전신상태가 악화되어 2차 항암치료를 받지 못하는 경우가 많아 2차 항암치료의 유용성을 평가하기 위한 대규모 3상 연구가 힘들기 때문이다. 최근에 gemcitabine 단독요법에 실패한 160명의 환자들을 대상으로 oxaliplatin, 5-FU, folinic acid 조합과 5-FU, folinic acid 조합을 비교한 3상 연구에서 oxaliplatin, 5-FU, folinic acid 병합요법이 중앙생존기간 5.9개월로 대조군 3.3개월에 비해 생존율을 향상시킴을 증명하였다.¹⁷

Capecitabine과 oxaliplatin 병용치료의 2상 연구에서 gemcitabine 치료에 실패한 47명의 환자 중 1명의 환자가 부분관해를 보였고, 질병 진행까지 걸린 시간은 10주, 중앙생존기간은 23주였다.¹⁸ 비록 2상 연구이지만 5-FU와 oxaliplatin의 조합과 유사한 효과가 있을 것으로 추측되며 경구투여가 가능하다는 장점이 있어 실제 임상에서 많이 사용되고 있다. Gemcitabine의 1차 치료에 실패한 환자들을 대상으로 한 FOLFIRINOX 항암요법이 2차 항암치료로 시도될 수 있으며,¹⁹ 국내에서 27명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 중앙 반응률은 19%, 중앙질병진행기간은 5.4개월로 보고하였다.²⁰ 미국 NCCN 가이드라인은 환자의 활동도가 좋은 경우 2차 항암요법을 추천하고 있는데 1차 항암요법으로 gemcitabine을 사용하였으면 5-FU와 oxaliplatin 병용치료 또는 FOLFIRINOX 치료가 가능하며 1차 항암요법을 5-FU 기반 항암요법을 했을 경우에는 gemcitabine 기반 항암치료를 추천하고 있다.

3. 현재 연구 중인 새로운 치료법

현재 치료보다 반응률을 더 높이고 생존율의 향상을 보이는 새로운 치료법에 관한 임상연구가 활발히 진행되고 있는데, 크게 3방향으로 나누어 볼 수 있다. 첫째, 기존 항암요법의

효과와 안전성을 개선하고자 하는 방향으로 FOLFIRINOX의 용량을 감량하여 독성을 경감하려는 연구가 있고, nab-paclitaxel과 gemcitabine 병합요법에 다른 약물을 추가하는 연구가 있다. 둘째, 표적치료로서 새로 개발되고 있는 표적치료제를 췌장암에 적용하는 것이다. 셋째, 면역치료로서 종양백신, 종양 특이적 항체, 세포독성 림프구 등을 이용한 치료이다.²¹

결론

절제 불가능한 췌장암의 항암치료는 1990년대부터 사용한 gemcitabine 항암요법이 약 20년간 표준치료로 사용되다가 2011년부터 gemcitabine 단독 항암요법보다 우월한 항암요법이 등장하게 되었다. 한편, 분자생물학적 발달 기전이 잘 알려지면서 각종 표적치료제를 세포독성 항암제와 병용투여하는 임상 연구도 꾸준히 발표되고 있으나, 아직까지는 만족할 만한 성과를 얻지 못하고 있다. 그러나 현재 많은 임상연구가 진행되고 있으므로 향후 고무적인 결과를 기대해 볼 수 있다.

REFERENCES

- 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.
- 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.
- Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183-1190.
- 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 random-

- ized, 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.
5. Sato N, Fukushima N, Maehara N, et al. SPARC/osteonectin is a frequent target for aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma and a mediator of tumor-stromal interactions. *Oncogene* 2003;22:5021-5030.
 6. 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.
 7. Middleton G, Silcocks P, Cox T, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:829-840.
 8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
 9. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013;31:1640-1648.
 10. 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.
 11. Van Cutsem E, Li CP, Nowara E, et al. Dose escalation to rash for erlotinib plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: the phase II RACHEL study. *Br J Cancer* 2014;111:2067-2075.
 12. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605-3610.
 13. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28:3617-3622.
 14. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:256-262.
 15. Gonçalves A, Gilibert M, François E, et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2799-2805.
 16. Rougier P, Riess H, Manges R, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2633-2642.
 17. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-2429.
 18. Bayoglu IV, Varol U, Yildiz I, et al. Second-line capecitabine and oxaliplatin combination for gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:7119-7123.
 19. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology* 2011;80:301-306.
 20. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, et al. 5-Fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on gemcitabine-based therapy. *Chemotherapy* 2013;59:273-279.
 21. Teague A, Lim KH, Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7:68-84.