

RESEARCH UPDATE

## 전이성 췌장 선암 환자에게서 FOLFIRINOX 치료 예측 바이오마커로서의 유전자 변이

김재환

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 소화기내과

### Genetic Mutation as a Predictive Biomarker for FOLFIRINOX in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma

Jaihan Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

**Article:** Germline and Somatic DNA Damage Repair Gene Mutations and Overall Survival in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Patients Treated with FOLFIRINOX (*Clin Cancer Res* 2018;24:6204-6211)

**요약:** 전이성 췌장 선암 환자에게서 완화적 치료 목적으로 사용되는 1차 약제 중 FOLFIRINOX (5-fluorouracil, oxaliplatin, leucovorin, irinotecan)는 뛰어난 치료 성적에도 불구하고 약제 부작용의 빈도가 높다. 이에 저자들은 FOLFIRINOX 치료 효과의 예측 바이오마커로 DNA damage repair (DDR) 유전자를 평가하는 연구를 진행하였다. 저자들은 DNA 염기서열 분석(sequencing)이 가능한 충분한 조직이 있으면서, FOLFIRINOX 치료를 받았던 수술 후 재발한 전이성 췌장 선암 환자들에게서 임상적인 정보와 함께 DDR 유전자(*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK1*, *CHEK2*, *RAD51*, *MLH1*, *MSH2*, *ERCC1*, *ERCC4*, *PARP1*, *FANCF*, *ATR* and *MDC1*)에 대한 표적 염기서열 분석(targeted sequencing)을 하여 환자의 전체 생존 기간과 연관 있는 인자를 분석하였다. 총 36명의 환자들은 이전에 완치 목적의 수술을 받았던 환자들로 86.1%에서 수술 후 보조 치료로 gemcitabine 치료를 받았으며, 중간 나이는 65.5세이고 남자가

58.5%로 다소 많았으며, 대부분이 Caucasian (97.2%)이었다. 36명 중 1/3인 12명의 환자에서 생식세포(germline) 및 체세포(somatic) DDR 유전자의 변이(mutation)가 관찰되었으며, 변이된 유전자는 *BRCA1* 및 *BRCA2* (7명 및 5명, 19.4% 및 13.9%), *PALB2* (3명, 8.3%), *MSH2* (1명, 2.8%) 그리고 *FANCF* (1명, 2.8%)였다. 9명(25.0%)의 환자들은 하나 이상의 *BRCA* 유전자 변이를 가지고 있었으며, *BRCA1*과 *BRCA2* 변이를 모두 가지고 있는 환자는 3명이었다. 진단 당시 유전자 변이가 있는 환자들이 그렇지 않은 군에 비하여 상대적으로 나이가 젊은 점(64.6세 vs. 66.0세,  $p=0.002$ ) 외에 양 군의 기본 임상적인 특징 차이는 없었다. 중간 생존 기간은 DDR 유전자 변이가 있는 군에서 통계적인 의미는 부족하였으나 우월한 성적을 보였으며(14개월 vs. 5개월, hazard ratio=0.58; 95% CI, 0.29-1.14;  $p=0.08$ ), 다변량 로지스틱 분석(OR=1.47; 95% CI, 1.04-2.06;  $p=0.04$ ) 및 Cox 회귀 분석(hazard ratio=0.37; 95% CI, 0.15-0.94;  $p=0.04$ )에서는

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 김재환, 13620, 성남시 분당구 구미로173번길 82, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 소화기내과

**Correspondence to:** Jaihan Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7075, Fax: +82-31-787-4050, E-mail: drjaihan@snu.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0693-1415>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

DDR 유전자 변이가 있는 군이 유의하게 개선된 전체 생존 기간과 연관이 있었다. 한편 이와 같은 차이는 생식세포 *BRCA1/2* 유전자의 변이 유무에 따라 분석하였을 때도 비슷한 결과가 관찰되었다. 결론적으로 비록 후향적이고, 적은 수의 연구이긴 하나 생식세포 및 체세포 DDR 유전자 변이는 FOLFIRINOX로 치료받는 췌장 선암 환자에게서 개선된 생존 기간과 연관이 있었다.

**해설:** 췌장 선암은 5년 생존율이 5%에 불과하고 75-80%의 환자들이 진단 당시에 수술이 불가능한 치명적인 질환이다.<sup>1</sup> 췌장 선암의 유전자 변이는 크게 필수적인 변이(예를 들면 *KRAS* 또는 *CDKN2A*와 같이 거의 대부분에서 발견되는 변이), 흔한 변이(예를 들면 *SMAD4*, *TP53*, *NCOA3*와 같이 25% 이상에서 발견되는 변이) 그리고 드문 변이(예를 들면 *RB1*, *BRAC2*, *ERBB2*와 같이 25% 이하에서 발견되는)가 있으며 DDR 유전자 변이는 드문 변이에 속한다.<sup>2</sup>

DDR 유전자 변이는 백금(platinum) 기반 항암 치료 반응과 연관이 있다<sup>3,4</sup>고 알려져 있는데 FOLFIRINOX는 백금 기반의 복합 항암제로 수술이 불가능한 전이성 췌장 선암 환자들에게서 기존 gemcitabine 단독 치료에 비하여 매우 우수한 전체 생존 기간을 보여주었으나(6.8개월 vs. 11.1개월,  $p < 0.001$ ),<sup>5</sup> 이 약제에 대한 효과나 안전성을 예측할 수 있는 자료는 알려진 바가 많지 않다.

유방암, 대장암, 위암, 폐암 등과 달리 췌장 선암에서 분자적인 아형(molecular subtype)은 잘 알려지지 않았는데, 이와 같은 아형은 특별한 치료 표적을 가지고 있기에 약제에 따라서 다른 치료 반응을 보인다고 알려져 있다. 최근 Nature지에 보고된 바에 따르면 췌장 선암은 유전자 변형에 따라서 stable, locally rearranged, scattered 그리고 unstable의 4가지 아형으로 분류된다는 보고가 있었고, 백금 기반의 항암 치료는 unstable (+/- *BRCA* 변이) 아형에서 효과가 좋음을 보여주었다.<sup>6</sup> 이번 연구는 다른 연구에 비하여 유의미하게 많은 비율(33.3%)의 환자가 DDR 유전자 변이를 지니고 있었는데,<sup>7</sup> 이러한 차이는 검사를 시행한 유전자 패널의 선택이 기존 연구와 다르고 생식세포뿐 아니라 체세포 변이까지 포함하였기 때문이다. 또한, 유전자 변이의 분석을 위하여 검체가 충분한, 수술 후 재발한 환자만을 대상으로 하여 20% 이상의 종양세포 충실성(cellularity)이 있는 검체만을 택하여 종양과 정상 조직의 유전자를 추출하였고, 생식세포 돌연변이(germline mutation)의 확인을 위해서는 종양 주변 정상 조직을, 체세포 돌연

변이(somatic mutation)의 확인을 위해서는 종양 조직을 분석하였다. 염기서열 분석은 Ion Proton Sequencer (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA)를 이용하였으며 일반적인 염기서열 분석에서보다 DDR 유전자들에 대하여 최소 평균 500배 이상의 염기서열 분석(deep sequencing)을 시행하여 세포 충실도가 낮은 췌장 선암에서 유전자 변이를 찾기 위한 예민도를 높였다는 점도 주목할 만하다.

이 연구는 생식세포 및 체세포 DDR 유전자 변이 및 생식세포 *BRCA1/2* 유전자 변이가 있는 환자에게서 FOLFIRINOX 치료 성적이 우수함을 보여주었다. 이 결과는 과거 생식세포 *BRCA1/2* 변이와 백금계 항암 치료 사이의 연관성이 있다는 연구 결과<sup>3,4</sup>를 생식세포 변이뿐 아니라 DDR 유전자의 체세포 변이도 의미가 있으며, 이로 인하여 비교적 많은 수의 환자를 유전자 변이군을 파악하여 FOLFIRINOX의 치료 반응이 좋을 것으로 예상되는 군으로 포함시켰다는 의미가 있다. 다만, 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 하였기에 추후에 대규모 전향적인 연구가 필요하다는 단점과 비교적 충분한 검체를 얻을 수 있었던 수술 환자만을 대상으로 하였다는 점에서 진단 당시에 검체를 충분히 얻기 어려운 대부분의 췌장 선암 환자들에게서의 바로 적용할 수 없다는 단점이 있다.

## REFERENCES

- Hidalgo M. Pancreatic cancer. N Engl J Med 2010;362:1605-1617.
- Hruban RH, Goggins M, Kern SE. Molecular genetics and related developments in pancreatic cancer. Curr Opin Gastroenterol 1999;15:404-409.
- Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. Br J Cancer 2014;111:1132-1138.
- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian ovarian cancer study group. J Clin Oncol 2012;30:2654-2663.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.
- Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Nature 2015;518:495-501.
- Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. Cancer 2015;121:4382-4388.