

췌장암의 2차 항암치료

박정업

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

Second Line Chemotherapy for Pancreatic Cancer

Jeong Youp Park

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Pancreatic cancer is a very lethal cancer. It is the 5th most common cause for cancer related mortality in Korea. Most of patients have unresectable pancreatic cancer, and systemic chemotherapy remains the only treatment option for them. Gemcitabine has been adopted as the standard first-line agent for advanced pancreatic cancer, but the progression free survival with gemcitabine is short. Many of patients need further treatment. We reviewed the clinical trials of second line chemotherapy for gemcitabine refractory pancreatic cancer and tried to show currently available treatment options. (*Korean J Gastroenterol 2011;57:207-212*)

Key Words: Pancreatic Cancer; Chemotherapy

서 론

2009년도 우리나라 암통계에 따르면 췌장암은 암 발생률로는 9번째로 흔하고 암연관 사망의 원인으로는 5번째를 차지하며 전체 암 사망률 중 5.8%를 차지한다. 암발생 숫자와 암사망 숫자가 거의 똑같은 매우 치명적인 암이다. 다른 암들처럼 조기에 발견되는 경우 수술적 치료가 가능하지만 대부분의 경우는 수술이 불가능한 국소 진행되었거나 원격전이가 이미 있는 상태로 진단된다. 수술이 불가능한 환자들은 항암약물치료를 받게 되는데 이 경우 중앙 생존 기간은 약 6개월이며 5년 생존율은 거의 기대할 수 없다.^{1,2}

1997년에 gemcitabine[○] 5-fluorouracil (5-FU)에 비하여 우월성을 입증한 아래 지금까지 계속해서 췌장암의 1차 치료의 역할을 수행했다. Burris 등³은 gemcitabine으로 치료한 군에서 중앙 생존기간이 5.65개월로 5-FU의 4.41개월보다 길어 gemcitabine 치료의 효과를 입증한 바 있다. 그리고 그 이후 여러 가지 약제들이 gemcitabine과 병용되어 gemcita-

bine 단독 치료와 비교되었지만 임상시험에서 우월성을 입증한 것은 아직까지 거의 없다. Erlotinib의 경우 gemcitabine과 조합으로 gemcitabine 단독 치료에 비하여 우월성을 증명하기는 하였으나 생존율의 증가가 미미하고 비용 대비 효과면에서 다소 불리한 결과를 보였다.⁴ 최근에는 gemcitabine이 아닌 다른 약제를 이용한 임상시험들이 시도되고 있으나 아직까지는 gemcitabine을 기반으로 하는 항암제가 췌장암의 1차 치료로 선호되고 있다.

비록 더 나은 결과들을 얻지는 못했지만 어느 정도 정립되어 있는 췌장암의 1차 항암 치료에 비해서 아직까지 2차 치료에 대하여는 정립된 바가 없으며 심지어는 2차 치료가 췌장암 환자에서 도움이 되는지 조차 잘 알려져 있지 않다.⁵ 최근 연구 결과에 따르면 gemcitabine으로 치료받은 환자들 중 약 55-60%의 환자들이 비교적 양호한 신체활력도를 보여 2차 항암 치료를 필요로 한다는 것이 알려졌으며 이렇게 상당히 많은 환자들에서 어떤 2차 항암치료가 적절한지 고려해야 하는 상황이 발생한다.⁶ 또한 우리나라에서는 항암제의 보험

○ 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: 박정업, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jeong Youp Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: +82-2-2228-1937, Fax: +82-2-2227-7900, E-mail: sensass@yuhs.ac

Financial support: None. Conflicts of interest: None.

적용 여부가 어떤 항암제를 사용할지 결정하는데 중요한 사항이기 때문에 결정이 더 어려운 경향이 있다. 이번 논고에서는 gemcitabine 치료에 실패한 췌장암 환자에서 2차 항암약물 치료로 어떤 치료가 있는지 지금까지 있었던 임상시험들과 문헌들을 바탕으로 논하고자 한다.

2차 항암치료가 도움이 되는가?

최근까지 2차 항암치료의 효과에 대하여는 확실히 정립된 바가 없었다. 이유는 gemcitabine을 바탕으로 하는 1차 치료에 반응을 보이지 않는 환자들의 상태가 2차 치료를 받지 못 할 정도로 악화되는 경우가 많아 2차 치료의 유용성을 평가하기 위한 대규모 연구가 힘들기 때문이다. 최근까지의 여러 소규모 임상 시험의 결과들을 바탕으로 간접적으로 2차 항암치료의 유용성을 예상할 수는 있다.⁵

2상 연구들 결과에 따르면 gemcitabine에 반응하지 않는 췌장암 환자에서 시도한 2차 항암 치료들은 대략적으로 0-29%의 치료 반응률을 보였으며 중앙 생존 기간을 길게는 9개월까지 보고하였고 또한 생존기간의 연장효과뿐만 아니라 삶의 질 향상도 역시 보고한 바 있다.⁵ 이러한 연구 결과들은 2차 항암치료의 가능성을 보여주기는 하지만 대부분 연구 규모가 30명을 넘는 경우가 없어 췌장암의 항암치료 결과가 신체활력도의 영향을 많이 받는다는 점을 고려할 때 2상 연구의 결과만 바탕으로는 이를 치료를 실제 임상에 적용했을 때 효과도 비슷할 것이라고 예측하기는 쉽지 않다.

2005년도에 보고된 oxaliplatin과 5-FU의 조합이 보존적 치료에 비하여 생존기간을 증가시킨다는 연구 (CONKO 003)를 통해 그 동안 가능성만 보였던 2차 항암치료의 효과에 대한 객관적인 자료가 비로소 제시되었다. 이 연구에서 2차 항암치료를 받은 환자군의 중앙생존기간이 4.9개월로 나타나 보존적 치료만 한 환자군의 2.3개월보다 의미있게 증가되었음이 나타났다.⁷ 그 후 oxaliplatin과 5-FU 조합의 치료는 5-FU와 엽산 치료보다 생존률이 더 증가됨을 다시 증명하여 췌장암에서도 2차 항암치료가 유용할 수 있음을 보여주었다.⁸ 이 연구들을 통해서 2차 항암치료가 실질적으로 도움이 될 수 있음이 증명되어 그 후 다른 약제들을 이용한 3상 연구결과들이 따라서 수행되었거나 수행되고 있으며 미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)에서는 췌장암 치료 가이드라인에 2차 항암치료에 대한 내용을 포함시키고 있다.

비록 2차 항암치료가 생존기간의 연장 등의 좋은 결과를 가지고 올 수 있다는 가능성은 증명되었으나 1차 항암치료를 끝낸 환자들의 상태는 1차 치료를 받기 시작할 때보다 더 좋지 않으며 이는 임상시험에 어떤 상태의 환자들을 포함시키는지

에 따라서 약물치료의 효과가 다르게 나타날 수도 있다는 것을 의미한다. 또한 몇몇 연구에서는 신체활력도 이외에도 일부 민이나 1차 치료에 대한 반응 등의 추가 변수들이 2차 항암치료의 효과에 영향을 미친다고 보고하고 있다.⁹ 따라서, 2차 항암치료의 효과를 입증하는 연구와 어떠한 약이 효과가 좋은지를 검증하는 연구와 함께 2차 항암치료로 도움을 받을 수 있는 환자를 예측할 수 있는 연구의 결과도 주목할 필요가 있다.

어떤 치료가 있는가?

1. Oxaliplatin-Fluoropyrimidine 조합

Oxaliplatin과 5-FU를 이용한 약제들은 2상 연구에서 좋은 결과들을 보였으며 이러한 결과들을 바탕으로 3상 연구가 진행되어 2005년 미국임상종양학회에서 5-FU와 oxaliplatin 그리고 엽산을 조합으로 하는 oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil (OFF) 약제 조합(oxaliplatin 85 mg/m² 8일과 22일, 엽산 200 mg/m², 5-FU 2,000 mg/m² 24시간 주입 1일, 8일, 15일, 22일)이 보존적 치료에 비하여 생존기간의 연장을 가지고 있음이 보고되었다. OFF 조합의 중앙생존기간은 22주였으며 보존적 치료는 10주의 중앙생존기간을 보여 유의한 생존기간의 차이를 보였다.⁷ 보존적 치료와의 차이가 너무 암도적인 관계로 5-FU과 엽산의 조합과 OFF 조합으로 총 165명의 환자를 대상으로 하는 무작위 비교 임상 3상 연구가 다시 진행되었다. 그 결과는 2008년에 발표되었으며 이 연구에서도 OFF 조합은 무진행생존기간 13주 중앙생존기간 26주를 보여 대조군의 9주, 13주와 비교하여 더 우월한 결과를 보여 주었다(Table 1).³

Table 1. Randomised III Trials in Gemcitabine-resistant Pancreatic Cancer

Regimen	No of patients	Treatment response (%)	Median progression free survival (months)	Median overall survival (months)
OFF vs. Best support (total)	46	n/a	n/a	4.9 ^a
OFF vs. FF	76	n/a	3.0 ^a	6.0 ^a
Irinotecan, raltitrexed vs. Raltitrexed	84	16	2.1	3.0
Irinotecan, raltitrexed vs. Raltitrexed	19	0	4.0	6.5
Rubitecan vs. Best support	198	11 ^a	2.5	4.3
Bevacizumab vs. Bevacizumab, docetaxel	211	1	1.9 ^a	3.5
Bevacizumab vs. Bevacizumab, docetaxel	15	0	1.6	3.1
Bevacizumab vs. Bevacizumab, docetaxel	15	7	1.4	5.9
Bevacizumab vs. Bevacizumab, docetaxel	15	7	1.5	4.0

OFF, oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil; FF, folinic acid, 5-fluorouracil; n/a, not associated.

^ap < 0.05.

그 후로도 더 다양한 방법의 oxaliplatin과 5-FU 조합의 결과가 보고되었다. 대장암에서 사용하는 것과 같은 FOLFOX4 조합(oxaliplatin 85 mg/m² 1일, levo-folinic acid 100 mg/m² 2시간 이상 동안 투여, 5-FU 400 mg/m² iv bolus 후 600 mg/m² 22 시간 동안 투여 1일과 2일, 매 2주 투여)을 투여한 결과에 따르면 42명의 환자 중 14명에서 부분 관해를 보였으며 질병진행까지 4개월이 걸렸고 중앙생존기간은 6.7 개월이었다.¹⁰ 이와 비슷한 결과들이 소규모 2상 연구들을 통해서 발표된 바 있으며 이들 결과 역시 oxaliplatin과 5-FU의 조합의 치료 효과를 입증하는 것이라고 할 수 있다.^{11,12}

Capecitabine과 oxaliplatin 조합의 치료 결과도 보고된 바 있다. Xiong 등¹³이 시행한 XELOX (oxaliplatin 130 mg/m², capecitabine 1,000 mg/m² po bid 1-14일, 매 3주 투여)를 이용한 2상 연구에서 41명의 환자 중 1명의 환자가 부분 관해를 보였고 질병 진행까지 걸린 시간은 10주 그리고 중앙생존 기간은 23주였다. 비록 2상 연구였지만 그 후에도 몇 개의 2상 연구에서 XELOX 조합은 비슷한 결과를 보여 5-FU와 oxaliplatin의 조합과 마찬가지로 2차 항암치료제로 좋은 치료 효과가 기대되며 3상 연구를 통해서 조금 더 객관적인 결과가 나오기를 바란다.

아직까지 oxaliplatin과 5-FU 조합은 gemcitabine에 반응하지 않는 췌장암 환자에서 2차 항암치료로 효과를 3상 비교 연구를 통해 인정받은 유일한 약제들이다. XELOX 조합은 경구 투여가 가능하다는 장점이 있으며 2상 연구지만 정맥 투여되는 약제와 비슷한 치료 효과를 보였다. 이러한 가능성을 바탕으로 미국종합암네트워크는 capecitabine과 oxaliplatin

조합 또한 정맥 투여제제로 이루어진 5-FU와 oxaliplatin 조합을 gemcitabine 치료에 실패한 췌장암의 2차 항암치료로 추천하고 있다(Fig. 1).

2. 다른 Oxaliplatin 기반 조합

5-FU가 아닌 다른 약제와 oxaliplatin 조합 또는 oxaliplatin 단독 치료의 임상 연구 결과들이 있다. Demols 등¹⁴은 gemcitabine에 반응하지 않는 33명의 환자들을 대상으로 gemcitabine과 oxaliplatin 조합(GEMOX, gemcitabine 1,000 mg/m² over 100 min 1일, oxaliplatin 100 mg/m² 2일, 매 2주 투여) 치료를 시도하였다. 이 조합은 독성이 상당해서 3도 이상의 독성을 보인 환자가 48%에 달했다. 7명(21%)의 환자에서 부분관해를 보였으며 중앙 생존기간은 6개월이었다. 또 다른 2상 연구에서도 치료 효과는 좋았으나 독성도 여전히 높게 나타났다.¹⁵ GEMOX는 1차 췌장암 치료로도 3상 연구(E6201)가 진행된 바 있다.¹⁶ 이 3상 연구에서는 gemcitabine 단독치료와 비교하여 독성이 더 많지는 않았으나 더 나은 생존기간 연장이나 삶의 질 향상을 보여주지 못해 결과적으로는 GEMOX는 1차 또는 2차 치료로 사용하기 힘들 것으로 판단된다.

Oxaliplatin과 irinotecan의 조합인 IROX도 연구된 바 있다. IROX 연구에는 30명의 환자가 포함되었으며 1일과 15일에 oxaliplatin 60 mg/m² 그리고 1일, 8일, 15일에는 irinotecan 60 mg/m²으로 4주마다 반복해서 치료했다. 비교적 독성은 적은 편이었으며 무진행생존기간은 4.1개월 그리고 중앙생존기간은 5.9개월이었다.¹⁷ Oxaliplatin과 pemetrexed의 조합(ox-

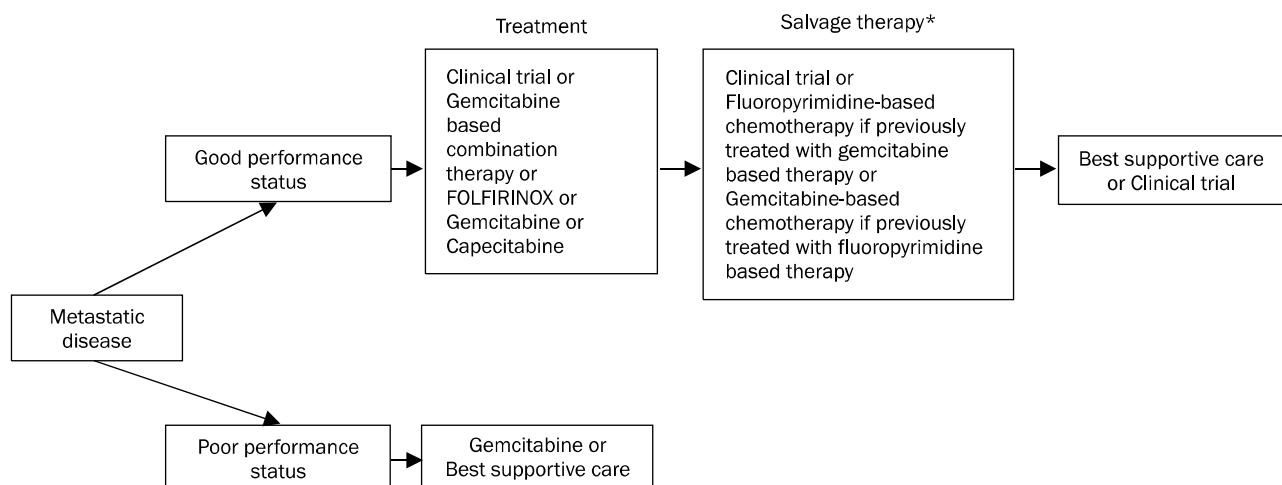


Fig. 1. NCCN guideline for the treatment of metastatic pancreatic cancer (modified from NCCN guidelines™ version 1.2011). *Second-line therapy may consist of gemcitabine for those patients not previously treated with the drug. Other options include capecitabine (1,000 mg/m² PO twice days 1-14 days every 21 days) or 5-FU/leucovorin/oxaliplatin or CapeOx. Results of the CONKO003 trial demonstrated a significant improvement in overall survival with addition of oxaliplatin to 5-FU/leucovorin.

aliplatin 120 mg/m²과 pemetrexed 500 mg/m² 매 3주마다 투여)도 소수의 환자들을 대상으로 하는 연구였지만 질병진행 기간 14주로 좋은 결과를 보였다.¹⁸

3. Fluoropyrimidines 단독 치료

여러 암에서 5-FU 제제를 경구용 제제로 교체하여 효과를 본 것처럼 췌장암에서도 경구용 제제를 이용하여 효과를 확인 하려는 임상연구들이 있었다. S-1은 플로우로유라실의 전구체인 fторafur와 dihydropyrimidine dehydrogenase 억제제인 chloro-dihydroxypyridine과 orotate phosphoribosyl-transferase 억제제를 조합해서 만든 약이다. 일본에서 진행된 40명의 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 S-1은 매일 40 mg/m²을 4주 동안 복용 후 2주 휴식하는 방법으로 투여하여 17%의 환자에서 부분관해를 유도했으며 질병진행기간 2개월 중앙생존기간 4.5개월의 결과를 보여주었다.¹⁹ 비록 후향적 연구결과들이지만 이와 비슷한 결과를 보여주는 데이터를 Nakai 등²⁰도 발표한 바 있으며 여기서는 중앙 생존기간을 7.8개월로 보고하였다.

또 다른 경구용 5-FU 제제인 capecitabine의 경우 3주마다 2주 동안 경구 투여한 결과 비록 종양의 감소는 가지고 오지 못했지만 중앙생존기간을 7.6개월까지 늘려 가능성을 보여준 바 있다.²¹ 경구용 투여가 가능하다는 장점과 함께 좋은 생존 기간의 연장 효과를 바탕으로 미국종합암네트워크에서는 capecitabine 단독 치료(3주마다 2주 동안 1,000 mg/m² bid)를 췌장암의 2차 항암치료로 추천하고 있다(Fig. 1).

4. Fluoropyrimidine 조합

경구용 5-FU들이 나름 좋은 결과를 보여주는 것에 비하여 cisplatin과 5-FU의 조합 결과들은 좋은 결과를 보인 경우가 적고 또한 논란의 여지가 있어 왔다. 일본에서 발표된 S-1과 cisplatin의 조합의 결과는 중앙생존기간을 9개월로 보고하였으나 대상 환자들이 수술 후 gemcitabine을 adjuvant로 투여하다 재발환자들만 대상으로 했다는 점에서 이의를 제기할 수 있다.²² cisplatin과 5-FU 외에도 epirubicin과 gemcitabine을 추가로 하는 4제 요법과 gemcitabine과 irinotecan, 염산, 그리고 5-FU의 조합과 같이 여러 약제를 복합한 치료 요법도 시도된 바 있으며 이들 조합들은 대부분 혈액학적 부작용이 심한 것으로 나타났다.^{23,24} Cisplatin의 경우 오심 구토가 oxaliplatin보다 심하고 치료 결과도 더 좋지 못한 것으로 나와 5-FU와의 조합으로 oxaliplatin이 더 우월한 것으로 판단된다.⁶

한국에서 시행된 임상연구에서는 5-FU와 paclitaxel과의 조합이 시도된 바 있다. 5-FU는 1일에서 3일까지 1,000 mg/m² 이 투여되었으며 paclitaxel은 175 mg/m²이 투여되었다. 이

연구에서 부분관해가 28명 중 2명에서 있었으며 질병진행기간은 2.5개월 그리고 중앙생존기간은 7.6개월이었다.²⁵ 또 다른 한국에서 진행된 2상 임상연구에서 5-FU, doxorubicin과 mitomycin-C의 조합으로 췌장암과 담도암이 혼합된 환자군을 대상으로 치료하여 6.7개월의 중앙생존기간을 보였다.²⁶ 그 이외에도 5-FU는 celecoxib과 같은 COX2 억제제나 한약 제와의 병용으로 연구된 바 있다.^{27,28} 5-FU의 경우 cisplatin 이외의 조합이 현재로는 더 가능성성이 있을 것으로 판단된다.

5. Camptothecins

Irinotecan은 앞서 언급한 IROX외에도 단독 요법으로도 2차 항암치료제로 연구된 바 있다. Yi 등²⁹의 연구결과에 따르면 irinotecan 단독 치료로 중앙 무진행생존기간 2개월 그리고 생존기간 6.6개월의 결과를 얻을 수 있었다. 하지만 docetaxel과의 조합은 부작용이 너무 심해서 임상시험에 중단되는 결과를 가지고 왔다.³⁰ Irinotecan과 raltitrexed의 조합의 경우 비록 소수의 환자들을 대상으로 했지만 무진행생존기간 4개월 중앙생존기간 6.5개월의 결과를 보이고 비교적 독성도 적어 가능성을 보인바 있다(Table 1).³¹

Rubitecan은 경구 투여되는 camptothecin 제제로 gemcitabine에 저항성을 가지는 췌장암에서 시행된 2차 항암치료제에 대한 3상 연구 중 가장 규모가 큰 연구에서 사용되었다. Rubitecan은 1주일 중 5일 동안 경구로 1.5 mg/m² 용량으로 투여되었으며 상당히 많은 환자에서 용량감소가 필요하였다. 409명의 환자를 대상으로 하는 3상 연구에서 rubitecan은 대조군으로 주치의가 선택한 항암제 또는 보존적 치료와 비교되었으며 치료반응과 무진행생존기간에서는 11%과 1% 그리고 1.9개월과 1.6개월로 차이를 보였으나 생존기간에서는 3.5개월과 3.1개월로 차이를 보이지 못했다(Table 1).³² 현재 rubitecan은 생산 중단된 상태이다.

Camptothecins 계열의 약들은 가능성은 나름대로 보여주었다고 판단되나 임상시험 결과들이 상대적으로 적어 현재로는 더 많은 데이터가 필요하다.

6. Taxanes

5-FU와 조합 그리고 irinotecan과의 조합은 이미 언급된 바 있으며 전체적으로 Taxen을 이용한 조합들의 결과는 그다지 좋지 않다. Docetaxel 단독 치료의 경우 무진행생존기간 2.5개월 그리고 생존기간 4개월로 그렇게 좋은 결과를 보이지 못했다.³³ Paclitaxel을 매주 90 mg/m² 단독 투여하는 방법은 중앙 생존기간 17.5주의 결과를 보였다.³⁴ Taxane 계열의 조합은 췌장암에서는 단독 또는 다른 약과의 조합 모두 효과가 불투명하다.

7. Biological Agents

최근 각광받기 시작하는 각종 biological agents들의 경우 그렇게 많은 임상시험들이 진행되지는 않았지만 아직까지는 gemcitabine 치료가 실패한 췌장암에서 좋은 결과는 보여주지 못하고 있다. Erlotinib의 경우 1차 항암 치료제로 gemcitabine과 조합이 치료 효과를 인정받은 바 있고 capecitabine과의 조합이 2차 항암 치료제로도 연구된 바 있다. 이 연구 결과에 따르면 중앙 무진행 생존기간은 3.4개월 그리고 생존기간은 6.5개월로 비교적 좋았으나 설사와 피부 독성이 상당히 심해 상당히 많은 환자들에서 용량의 감소나 치료 주기의 변동이 필요했다.³⁵ mTOR 억제제인 everolimus 그리고 vascular endothelial growth factor (VEGF)에 대한 단클론 항체인 bevacizumab과 같은 다른 약제와의 조합도 그다지 좋은 결과를 보이지 못했다.^{36,37} 또 다른 epidermal growth factor receptor를 타깃으로 하는 약제인 gefitinib의 경우 doxetuzumab과의 조합에서 생존기간 2.9개월을 보고하였으며 심한 부작용마저 초래하였다(Table 1).³⁸

VEGF와 platelet-derived growth factor 수용체를 타겟으로 하는 경구용 제제인 vatalanib의 경우 65명의 환자가 포함된 2상 연구에서 14%와 31%의 6개월 무진행 생존율과 생존율을 보여 추가 임상 연구결과가 기대된다.³⁹ 하지만 같은 수용체들을 타겟으로 하는 sunitinib의 경우 그렇게 좋은 결과를 가지고 오지 못했다.⁴⁰ mTOR 억제제인 temsirolimus, sirolimus, 그리고 everolimus의 경우 단독으로 사용해서는 좋은 결과를 가지고 오지 못했다.^{36,41,42}

결 론

현재 췌장암에서 gemcitabine 치료가 실패한 경우 2차 항암치료로 가장 좋은 효과를 기대할 수 있는 치료는 oxaliplatin과 fluoropyrimidine의 조합 또는 capecitabine 단독 치료이다. 하지만 모든 췌장암 환자보다는 신체활력도가 좋은 일부 환자에서 더 좋은 치료결과를 예상할 수 있다. 신약과 더 다양한 조합의 항암치료가 연구되어 췌장암의 2차 항암치료가 정립되기를 기대한다. 또한 대규모 3상 연구가 힘든 2차 항암치료에 대하여는 국내 보험인정기준이 유연하게 적용되어 비록 조그마한 혜택이라도 많은 환자들에게 골고루 돌아가기를 바란다.

REFERENCES

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59:225-249.
- Kelly DM, Benjamin IS. Pancreatic carcinoma. Ann Oncol 1995;6:19-28.
- 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.
- 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.
- Gounaris I, Zaki K, Corrie P. Options for the treatment of gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. JOP 2010;11:113-123.
- Dahan L, Bonneterre F, Ychou M, et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). Gut 2010;59:1527-1534.
- Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). J Clin Oncol 2005;23:s4031.
- Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. J Clin Oncol 2008;26:s4508.
- Kim ST, Choi YJ, Park KH, et al. A prognostic model to identify patients with advanced pancreas adenocarcinoma who could benefit from second-line chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011 Mar 5. [Epub ahead of print]
- Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, et al. Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. Ann Oncol 2007;18(Suppl 6):vi124-vi127.
- Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, et al. Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study. Invest New Drugs 2005;23:369-375.
- Novarino A, Satolli MA, Chiappino I, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as second-line treatment for advanced pancreatic cancer. Am J Clin Oncol 2009;32:44-48.
- Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Cancer 2008;113:2046-2052.
- Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. Br J Cancer 2006;94:481-485.
- Fortune BE, Li X, Kosuri KV, Weatherby LM, Thomas JP, Bekaii-Saab TS. Fixed-dose-rate gemcitabine in combination with oxaliplatin in patients with metastatic pancreatic cancer refractory to standard-dose-rate gemcitabine: a single-institute study. Oncology 2009;76:333-337.
- 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.
17. Cantore M, Rabbi C, Fiorentini G, et al. Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer. *Oncology* 2004;67:93-97.
 18. Mazzer M, Zanon E, Foltran L, et al. Second-line pemetrexed-oxaliplatin combination for advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:e15597.
 19. Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:313-319.
 20. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A pilot study for combination chemotherapy using gemcitabine and S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2009;77:300-303.
 21. Boeck S, Wilkowski R, Bruns CJ, et al. Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2007;73:221-227.
 22. Togawa A, Yoshitomi H, Ito H, et al. Treatment with an oral fluoropyrimidine, S-1, plus cisplatin in patients who failed post-operative gemcitabine treatment for pancreatic cancer: a pilot study. *Int J Clin Oncol* 2007;12:268-273.
 23. Reni M, Cereda S, Mazza E, et al. PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) regimen as second-line therapy in patients with progressive or recurrent pancreatic cancer after gemcitabine-containing chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:145-150.
 24. Kozuch P, Grossbard ML, Barzdins A, et al. Irinotecan combined with gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin, and cisplatin (G-FLIP) is an effective and noncrossresistant treatment for chemotherapy refractory metastatic pancreatic cancer. *Oncologist* 2001;6:488-495.
 25. Kim YJ, Bang S, Park JY, Park SW, Chung JB, Song SY. Phase II study of 5-fluorouracil and paclitaxel in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:529-533.
 26. Lee S, Oh SY, Kim BG, et al. Second-line treatment with a combination of continuous 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C (conti-FAM) in gemcitabine-pretreated pancreatic and biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32:348-352.
 27. Milella M, Gelibter A, Di Cosimo S, et al. Pilot study of celecoxib and infusional 5-fluorouracil as second-line treatment for advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2004;101:133-138.
 28. Saif MW, Lansigan F, Ruta S, et al. Phase I study of the botanical formulation PHY906 with capecitabine in advanced pancreatic and other gastrointestinal malignancies. *Phytomedicine* 2010; 17:161-169.
 29. Yi SY, Park YS, Kim HS, et al. Irinotecan monotherapy as second-line treatment in advanced pancreatic cancer. *Cancer* Chemother Pharmacol 2009;63:1141-1145.
 30. Ko AH, Dito E, Schillinger B, Venook AP, Bergsland EK, Tempero MA. Excess toxicity associated with docetaxel and irinotecan in patients with metastatic, gemcitabine-refractory pancreatic cancer: results of a phase II study. *Cancer Invest* 2008;26: 47-52.
 31. Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pre-treated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003;88:1180-1184.
 32. Jacobs AD, Burris HA, Rivkin S, Ritch PS, Eisenberg PD, Mettinger KL. A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *J Clin Oncol* 2004;22:s4013.
 33. Cereda S, Reni M. Weekly docetaxel as salvage therapy in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *J Chemother* 2008;20:509-512.
 34. Oettle H, Arnold D, Esser M, Huhn D, Riess H. Paclitaxel as weekly second-line therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Anticancer Drugs* 2000;11:635-638.
 35. Kulke MH, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4787-4792.
 36. Javle MM, Xiong H, Reddy S, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in advanced pancreatic cancer: The results of two prospective phase II studies. *J Clin Oncol* 2009; 27:s4621.
 37. Ko AH, Dito E, Schillinger B, et al. A phase II study of bevacizumab (BEV) plus erlotinib (ERL) in patients with gemcitabine (GEM)-refractory metastatic pancreatic cancer (MPC). *J Clin Oncol* 2008;26:s4516.
 38. Ignatiadis M, Polyzos A, Stathopoulos GP, et al. A multicenter phase II study of docetaxel in combination with gefitinib in gemcitabine-pretreated patients with advanced/metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2006;71:159-163.
 39. Dragovich T, Laheru DA, Crowley JJ, et al. Phase II trial of vatalinib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma who failed gemcitabine therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:s4615.
 40. O'Reilly EM, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. A phase II trial of sunitinib (S) in previously-treated pancreas adenocarcinoma (PAC), CALGB 80603. *J Clin Oncol* 2008;26:s4515.
 41. Garrido-Laguna I, Rudek M, Tan A, et al. Preclinical identification of biomarkers of response to mTOR inhibitors and subsequent application in a phase II trial of sirolimus in pancreatic cancer patients refractory to gemcitabine. *J Clin Oncol* 2009;27:s4612.
 42. Wolpin BM, Hezel AF, Abrams T, et al. Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:193-198.