Korean J Gastroenterol Vol. 61 No. 3, 147-154
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2013.61.3.147
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

KJG

췌장암 분자표적치료의 최신 지견

조재희

관동대학교 의과대학 내과학교실, 명지병원 소화기내과

Recent Update of Molecular Targeted Therapy in Pancreatic Cancer

Jae Hee Cho

Division of Gastroenterology, Myongji Hospital, Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

Pancreatic ductal adenocarcinoma is one of the most dreaded malignancies and the 5th leading cause of cancer-related death in Korea. Late diagnosis and unfavorable response to both chemotherapy and radiotherapy result in exceptionally poor prognosis. Recently, the rapid advances of molecular biology allowed an in-depth understanding of pancreatic carcinogenesis, and there are many attempts to modulate signal pathway using specific targeted agent. However, the most of them have so far failed to improve survival significantly except erlotinib. The real challenge is now how these impressive advances of molecular biology could be successfully integrated into better clinical implications. Herein, we summarize the latest insights into the carcinogenesis, and their repercussions for novel targeted agents for pancreatic cancer, and provide a review of recent clinical trials using molecular targeted therapy. **(Korean J Gastroenterol 2013;61:147-154)**

Key Words: Pancreatic neoplasms; Molecular targeted therapy

서 론

2012년에 발표된 대한민국 국가암등록 2010년 통계자료에 따르면 췌장암(췌장선암; pancreatic ductal adenocarcinoma)은 9번째 호발암으로, 5년 생존율이 8.0%로 보고되며, 암 연관 사망의 5번째 원인(6%)을 차지하는 불량한 예후를 보이는 질병이다. 특히 2년 생존율이 10% 내외에 불과하고, 내원 당시 약 80-90%에서 국소 진행성 또는 원격전이가 진단되며, 설혹 조기에 발견되어 근치적 수술을 시행한 경우에도 약 70-80% 정도에서 암이 재발하기 때문에 다양한 항암화학요법, 방사선요법 및 분자표적치료 등이 필요하다. 그러나, 이러한 다양한 췌장암 치료에도 불구하고, 90년대 중반과 최근 5년 동안(2006-2010년)의 생존율 비교에서 전체 암 생존율 향상(22.9%)과 달리 췌장암은 오히려 1.4%의 5년 생존율 감소가 확인되어, 보다 효과적인 분자표적치료 및 개인 맞춤 치료법의 도입이 필요하다.[1-3]

췌장암 치료제는 1997년 gemcitabine과 5-fluorouracil (5-FU) 비교 연구를 통해 전이성 췌장암에서 gemcitabine이 증상 개선과 생존 기간을 연장시킬 수 있다고 공인된 이후,[4] 약 15년이 지난 현재까지도 동일한 치료가 근간이 되고 있다. 치료 효과의 개선을 위해 다양한 병용 약물 요법이 시도되었으나, gemcitabine과 분자표적치료제 erlotinib 병합요법에서 23% 무진행 생존기간 연장, 18% 사망위험 감소, 그리고 0.3개월의 생존기간 연장이 보고된 이외에는 대규모 3상 연구를 통한 효과가 입증되지 않았다.[5] 최근 5-FU, oxaliplatin, leucovorin, irrinotecan 병합요법(FOLFIRINOX)을 1차 항암요법으로 사용한 PRODIGE 4/ACCORD-11 trial 연구에서 기존 gemcitabine 단독 사용과 비교해 약 5개월 정도 의미있

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: 조재희, 412-270, 고양시 덕양구 화정동 697-24, 관동대학교 의과대학 내과학교실, 명지병원 소화기내과
Correspondence to: Jae Hee Cho, Division of Gastroenterology, Myongji Hospital, Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, 697-24 Hwajeong-dong, Deogyang-gu, Goyang 412-270, Korea. Tel: +82-31-810-5431, Fax: +82-31-810-7002, E-mail: jhcho932@kd.ac.kr

Financial support: This work was supported (Jae Hee Cho) by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2011-0013944). Conflict of interest: None.

는 생존기간의 연장이 확인되어 새로운 치료 방법으로 각광받고 있으나,[6] 연구 대상 선정의 문제점과 다양한 합병증의 발생으로 사용에 제한이 있고, 특히 국내의 경우는 보험 적용 문제로 실제 사용에 어려움이 많다. 이번 논고에서는 췌장암과 정상 세포의 분자 생물학적 발암기전의 차이를 이용한 다양한 표적치료제의 임상적 유용성에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

췌장암은 다양한 분자 생물학적 발생기전을 가지고 있다. 포괄적 유전체 분석(comprehensive genetic analysis)을 통해 췌장암은 평균 63개의 유전자 변이(exomic alteration)와 12개의 핵심적 신호 전달 체계의 이상이 있음이 알려졌으나,[7] 이러한 변이 발현 여부는 개개의 경우에 따라서 다양한 이질성(heterogeneity)이 있어, 특정 부위에 대한 치료로 췌장암 전체의 치료 효과의 상승을 기대하기는 어렵다. 최근 다양한 표적치료제들이 개발되어 연구되고 있으나 현재까지는 단독요법보다는 기존 항암화합요법 또는 방사선 치료와 병합하여 치료 효과를 극대화고자 하고 있다(Table 1). 본 장에서는 다음과 같이 세포 생존(cell survival) 및 신생혈관형성(angiogenesis) 관련 신호전달체계, 발생(development) 관련 신호전달체계, 기질(stromal) 반응, 면역(immune) 반응, 후생성 변화(epigenetic change), 암줄기세포(cancer stem cell)의 6개의 범주에 대한 다양한 치료적 접근을 알아보고자 한다.[8,9]

1. 세포 생존 및 신생혈관형성 관련 신호전달체계

1) Epidermal growth factor receptor (EGFR)

EGFR은 세포막 당단백질(glycoprotein) 수용체로 tyrosine kinase 수용체이다. Epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF)-α 등의 리간드(ligand)가 EGFR과 결합하여 세포질내(intracellular) 수용체의 tyrosine residue의 인산화를 유도하고 하방의 mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), serine/threonine kinase AKT 및 signal transduction and transcription (STAT) 등의 신호 전달체계가 활성화하여 세포의 증식 및 사멸 억제 등을 유발한다. 췌장암의 90%에서 EGFR의 과발현이 나타나며,[10] 현재 임상에서 유일하게 효과가 인정된 erlotinib 표적치료제가 이에 해당하는 약물이다. Erlotinib은 EGFR의 ATP binding site에 ATP와 경쟁적으로 결합하여 tyrosine kinase의 활성을 억제하는 경구용 약제로 gemcitabine과 병용해서 사용한 경우 gemcitabine 단독 사용과 비교하여 유의한 생존기간의 연장 효과를 보였다(6.24 *vs.* 5.91개월).[5] 사실 비용 효과적인 측면에서 경미한 생존기간의 연장은 erlotinib 치료의 중대한 한계점이나, grade 2 이상의 피부 발진이 생긴 환자의 경우 중앙 생존기간이 10.5개월로 최근 발표된 FOLFIRINOX 3상 연구 결과와 유사하여 선택적인 대상 환자를 구분하여 사용할 경우 충분한 효과를 기대할 수 있다. Cetuximab은 EGFR 세포외(extracellular) 영역의 리간드와 경쟁적으로 작용하는 마우스 단클론항체(monoclonal antibody)와 인체 IgG1을 혼합한 키메라항체(chimeric monoclonal antibody)로 EGFR에 리간드가 결합하는 것을 막아서 하부 신호전달 체계를 억제한다. 이를 통해 Bcl-2와 같은 anti-apoptotic 단백질의 발현이 감소되고, vascular endothelial growth factor (VEGF) 및 fibroblast growth factor (FGF)의 분비를 감소시켜, 종양 미세 환경을 조절하고 암세포 성장 억제 및 세포 사멸을 일으킨다. 그러나 gemcita-

Table 1. Results of Phase III Trials of Molecular Targeted Agents in Advanced/Metastatic Pancreatic Cancer

Target	Series	Regimen	Number	Median survival (month)	p-value
MMP	Bramhall et al. (2002)[49]	Marimastat + Gem	120	5.4	0.99
		Gem	119	5.4	
FT	Van Cutsem et al. (2004)[25]	Tipifarnib + Gem	341	5.9	0.75
		Gem	347	6.3	
EGFR	Moore et al. (2007)[5]	Erlotinib + Gem	285	6.2	0.03
		Gem	284	5.9	
EGFR, VEGF	Van Cutsem et al. (2009)[16]	Bevacizumab + erlotinib + Gem	306	7.1	0.21
		Erlotinib + Gem	301	6.0	
VEGF	Kindler et al. (2010)[15]	Bevacizumab + Gem	302	5.8	0.95
		Gem	300	5.9	
EGFR	Philip et al. (2010)[11]	Cetuximab + Gem	362	6.3	0.23
		Gem	357	5.9	
VEGF	Kindler et al. (2011)[17]	Axitinib + Gem	314	8.5	0.54
		Gem	316	8.3	
VEGF, B-Raf, PDGFR-B	Gonçalves et al. (2012)[18]	Sorafenib + Gem	52	8.0	0.23
		Gem	52	9.2	

MMP, matrix metalloproteinase; FT, farnesyl transferase; EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; PDGFR-B, platelet derived growth factor receptor-B; Gem, gemcitabine.

bine과 cetuximab을 병용한 연구에서 생존기간의 연장은 확인되지 않았다.[11] Panitumab은 EGFR에 대한 인간형 단클론항체로 췌장암에서 2상 연구가 진행되었으나, 3도 이상의 부작용 빈도가 증가하였고 생존기간의 연장이 관찰되지 않았다.[12] 그 외 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)를 대상으로 하는 단클론항체 trastzumab과 EGFR/HER2의 tyrosine kinase ATP 결합에 경쟁적인 억제작용을 하는 경구약제 lapatinib도 모두 실망스러운 결과를 보였다.[8] EGFR 표적치료는 신호전달체계 하방의 K-Ras mutation이 췌장암에서 약 90%에서 관찰되기 때문에 제한적인 효과를 보일 수 밖에 없다고 생각할 수 있으나, 기존 연구에서 EGFR과 K-Ras를 이용한 erlotinib의 치료 반응 예측이 실패하였기 때문에 추가적인 연구를 통해 예측 인자를 확인하여야 EGFR 표적치료의 효과 증대를 기대할 수 있을 것이다.

2) VEGF

신생혈관형성(angiogenesis)은 악성 종양의 성장과 전이에 필수적이며, 이 과정을 억제하여 암의 성장을 억제할 수 있다. VEGF는 전이성 대장암에서 활발히 사용되고 있는 표적치료 대상으로, 췌장암의 경우도 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)의 과발현(overexpression)과 예후와의 연관성이 확인되어 효과가 기대되었다.[13] Bevacizumab은 tyrosine kinase인 VEGFR1과 VEGFR2에 결합하는 재조합(recombinant) 단클론항체이다. Gemcitabine과 병합한 긍정적인 2상 연구 결과를 토대로 3상 연구를 진행하였으나 생존기간의 연장은 관찰되지 않았으며,[14,15] gemcitabine/erlotinib 치료에 bevacizumab을 추가한 AVITA 3상 연구에서도 생존기간의 연장은 관찰되지 않아 췌장암에서 효과를 확인할 수 없었다.[16] Axitinib은 VEGFR tyrosine kinase의 ATP binding site에 경쟁적 결합을 하여 작용하는 경구 약제로, VEGFR1, 2, 3 뿐만 아니라 혈소판유래성장인자수용체(platelet derived growth factor receptor, PDGFR), c-kit을 억제하는 다중(multiple) tyrosine kinase 억제제이다. Axitinib과 gemcitabine을 병합 치료한 3상 연구가 진행되었으나, 중간분석에서 치료 효과가 확인되지 않아서 조기 중단되었다.[17] Sorafenib도 유사하게 VEGFR2, B-Raf, PDGFR-B를 억제하는 다중 tyrosine kinase 억제제이나, gemcitabine과 병용 투여한 3상 연구에서 효과적이지 못했다.[18] Aflibercept (VEGF-Trap)은 VEGFR1,2의 세포외 도메인을 IgG의 Fc domain과 융합하여 제작한 VEGF 및 placental growth factor를 중화시키는 약제이나 마찬가지로 효과적이지 못했다.[19] 이러한 다양한 VEGF 표적치료제들이 다른 암과 비교해 췌장암에서 유독 효과적이지 못한 이유는 아마도 췌장암 주변 기질의 저혈관성(hypovascular)이 중요 원인으로 추정되고 있으며, 이러한 제한점을 극복하기 위해 기존 항암화학요법에 추가하여 다양한 기질(stromal) 반응을 조절하는 분자 표적치료제를 병용하는 연구가 필요하다.

3) Insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R)

EGFR과 VEGF 표적치료제의 불충분한 치료 효과로 인해 tyrosine kinase의 다른 아형인 IGF-1R에 대한 관심이 증가되고 있다. IGF-1R은 세포 표면에서 발현되며 인산화 과정을

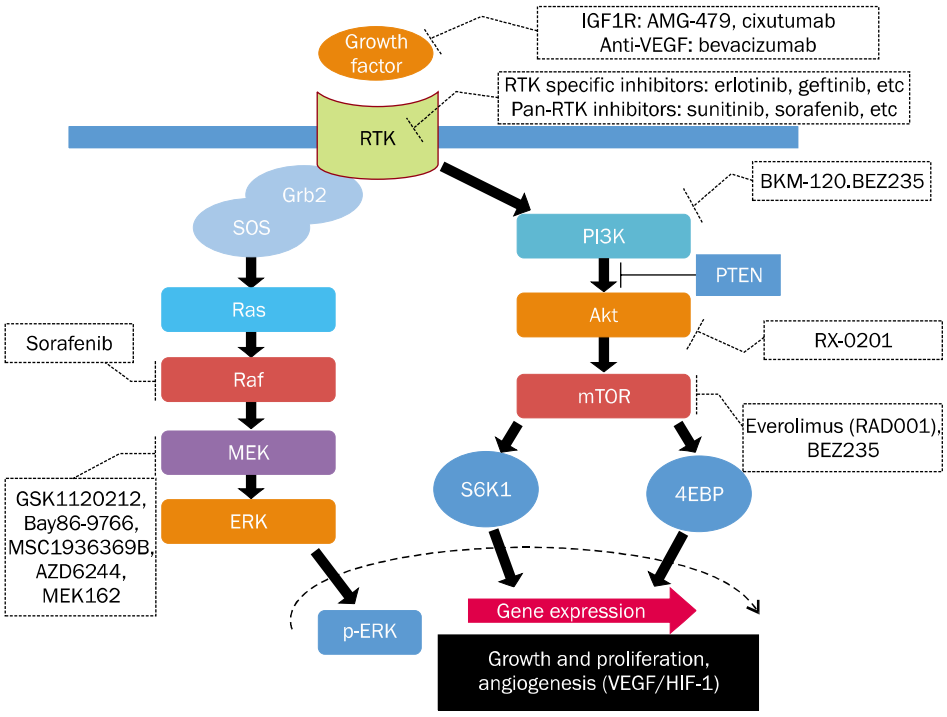

Fig. 1. Schematic overview of major survival and proliferation signal pathways and molecular targeted agents currently evaluated in pancreatic cancer. RTK, receptor tyrosine kinase; Grb2, growth factor receptor bound protein 2; SOS, sons of sevenless homolog; MEK, mitogen activated protein/extracellular signal regulated kinase kinase; ERK, extracellular signal regulated kinase; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PTEN, phosphatase and tensin homologue; mTOR, mammalian target of rapamycin; S6K1, S6 kinase 1; 4EBP, 4E binding protein; IGF-1R, insulin-like growth factor-1 receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; HIF, hypoxia inducible factor.

거쳐 Ras-Raf-mitogen activated protein/extracellular signal regulated kinase kinase (MEK)-extracellular signal regulated kinase (ERK) 하방의 신호 전달 체계와 그 외 독립적인 PI3K/Akt 신호 전달체계 모두를 활성화한다(Fig. 1). K-Ras mutation이 동반된 췌장암에서도 IGF-1R의 억제는 K-Ras를 거치지 않는 다른 신호전달체계를 억제할 수 있기 때문에 세포사멸 및 항암제 저항성 극복에 효과적인 대상이 될 수 있다.[20,21] IGF-1R 단클론항체인 cixutumumab (IMC-A12)은 gemcitabine/erlotinib과 함께 사용한 2상 연구에서 중앙생존기간 및 무진행생존기간의 차이가 없어 실망스러운 결과를 보였으나,[22] 다른 형태의 단클론항체인 AMG-479는 현재 임상시험이 진행되고 있으며 효과가 주목되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT01231347).

4) K-Ras/Raf/MEK/ERK

K-Ras는 세포 증식과 사멸을 억제하는 대표적인 단백질로 세포막과 결합되어 있는 GTPase이다. K-Ras 유전자 돌연변이는 췌장암의 90% 이상에서 발견되며, 암발생(carcinogenesis) 초기 단계인 췌장상피내종양(pancreatic intraductal neoplasia, PanIN)에서부터 발현되고, 암 발생과 유지(maintenance) 모두에 관계되는 것으로 알려져 있다.[23] K-Ras 단백질의 post-translational modification 과정에서 farnesyltransferase (FT)를 차단하여 K-Ras 하방 신호전달체계를 억제할 수 있는 tipifarnib 약물이 개발되었으나,[24] gemcitabine과 병용치료한 3상 연구에서 중앙 생존기간의 연장이 관찰되지 않았다.[25] 기존의 tipifarnib의 FT 억제 효과에 추가하여 geranylgeranyltransferase를 동시에 억제할 수 있는 L-778123이 개발되었으나, 심각한 심독성으로 연구가 중단되었다.[26] K-Ras의 경우 암발생과 유지에 모두 관여하지만, 만성췌장염 등의 양성 질환에서도 발현되기 때문에, 표적치료의 대상으로 활용할 수 있는지는 추가적인 연구가 필요하다. 흥미로운 점은 최근 K-Ras 백신을 췌장암 수술 후 투여한 코호트 연구에서 장기 생존자의 경우 T세포의 K-Ras 면역 기억 반응이 확인되어 수술 후 보조치료로 활용 가능성이 제시되었다.[27] K-Ras 의존 신호전달체계 하방의 MEK/ERK 신호전달체계 억제를 위한 연구가 진행되고 있으며, 경구 MEK 억제제인 CI-1040을 15명의 췌장암에서 사용한 2상 연구가 시도되었으나 효과적이지 못하였다.[28] 그 외 다른 MEK 억제제인 GSK1120212, MSC1936369B와 gemcitabine 병용 연구가 진행되고 있으며, AZD6244의 경우는 gemcitabine 저항성 췌장암 환자에서 erlotinib과 병용하여 사용하는 연구가 진행되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT01231581, NCT01016483, NCT01222689) (Fig. 1).

5) Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Serine-threonine kinase (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR)과 phosphatase and tensin hologue (PTEN)

PI3K/Akt 신호전달체계는 췌장암을 포함한 악성종양에서 흔히 증가되어 있으며 불량한 예후 인자로 작용한다.[29] 수용체의 tyrosine kinase가 활성화되면 PI3K/Akt 신호전달체계를 거쳐 하방의 mammalian target of rapamycin (mTOR)및 NFκB가 활성화되어 암세포의 증식을 촉진하고 사멸을 억제한다(Fig. 1). 그 외 Akt 활성을 조절하는 PTEN은 정상세포에서 Akt를 비활성화시키지만, 췌장암에서 발현이 소실되어 Akt 하방 mTOR 등을 발현을 증가시킬 수도 있다.[30] Akt antisense oligonucleotide RX-0201은 1/2상 연구가 진행되고 있으며(Clinicaltrials.gov: NCT01028495), PI3K 억제제인 BKM120, PI3K/mTOR 억제제 BEZ235도 MEK 억제제와 병용한 1상 연구가 진행되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT01571024, NCT01337765). MEK 억제제와 병용한 연구들은 Ras/Raf/MEK/ERK 신호전달체계와 PI3K/Akt 신호전달체계를 동시에 억제하는 방법이기 때문에 단독 신호전달체계를 억제하는 경우와 비교해 추가적인 우월한 효과가 기대된다. mTOR는 serine/threonine kinase로 유전자 전사 과정 및 세포사멸과 관계있는 것으로 알려져 있다. mTOR 억제제는 rapamycin, everolimus (RAD001) 및 sirolimus가 있으며, 경구 mTOR 억제제인 everolimus를 gemcitabine 저항성(refractory) 췌장암 환자에서 단독 투여한 2상 연구가 진행되었으나 충분한 효과가 확인되지 않았고,[31] 현재 항암화학요법 및 erlotinib등과 병용한 연구가 진행되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT00560963, NCT01077986).

6) Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)

PARP는 DNA 복구(repair) 및 세포사멸을 조절하는 단백질로, 활성화를 통해 유방암세포의 DNA 복구를 억제하는 것으로 알려져 있다. 가족성 췌장암과 같은 일부의 췌장암에서는 BRCA2 돌연변이가 동반되어 DNA 복구 체계의 결함이 관찰되고 있기 때문에,[32] PARP 억제를 통한 치료 효과를 기대할 수 있다. PARP-1 억제제인 iniparib은 BRCA2 mutation 췌장암에서 의미있는 효과가 증례보고로 발표되었으며,[33] 항암화학요법과 병행하여 olraparib 또는 veliparib과 같은 PARP 억제제 병용 투여가 현재 연구되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT01296763, NCT01489868, NCT01585805).

7) Src

Src family kinases는 암유발(protooncogenic) 비수용체 tyrosine kinase이며, 췌장암에서 과발현되어 있다.[34] AZD0530은 Src family kinases를 억제하는 약물로, gemcitabine 저항성 환자를 대상으로 2상 연구를 진행하고 있으며, gemcitabine과 병용하여 1/2상 연구를 진행하고 있다(Clinicaltrials.gov:

NCT00735917).

8) Rearranged during transfection (RET)

RET은 glial-derived neurotrophic factor family (GDNF) 수용체 tyrosine kinase 일종으로, 췌장암 세포의 증식과 침윤과 연관 있다. RET은 췌장암의 65%에서 발현되며, GDNF 리간드인 neuturin과 artemin은 65%, 75%에서 발현되는 것으로 알려져 있다.[35,36] RET 억제제인 vandetanib은 EGFR과 VEGFR 모두에서도 억제 효과를 갖는 약물로 갑상선 수질암(medullary cancer)을 대상으로 한 3상 연구에서 생존율 향상을 보였으며, 췌장암에서도 gemcitabine과 병용하여 연구가 진행되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT01601808).[37]

2. 발생관련 신호전달체계

Hedgehog, notch, and Wnt β-catenin 등의 발생관련 신호전달체계는 췌장암에서 재활성화되어 발견되며, 항암화학요법에 대한 저항성 증가 및 췌장암 진행과 연관된 것으로 알려져 있다.[7,38,39] Notch 신호전달체계는 발생기에 세포운명(cell fate)을 결정하는 신호전달체계로 췌장암에서는 발생 시기와 아형(subtype)에 따라 종양 발생, 유지, 진행 및 억제 과정 모두와 연관있는 것으로 알려져 있다.[40-42] γ-secretase는 세포 내 Notch를 활성화하여 핵 내에서 전사 과정을 조절하게 하는 효소로 이를 표적으로 억제하는 RO4929097과 MK0752는 현재 전이성 췌장암에서 임상 연구가 진행되고 있어 효과가 기대된다(Clinicaltrials.gov: NCT01232829, NCT01098344). Hedgehog 신호전달체계도 발생 과정과 관여하는 신호전달체계로, 췌장암에서 발현이 증가되어 있다. 최근 연구 결과에서는 췌장암세포가 hedgehog 리간드를 분비하여, 주위 간질 세포의 Hedgehog 신호전달체계를 활성화하며 이를 통해 간질 조직의 desmoplastic 반응을 일으키는 것으로 발표되었으며, 이를 표적으로 하는 치료 방법이 시도되고 있다.[43]

3. 면역 반응

암세포에 대한 국소적 또는 전신적 면역 반응을 이용한 치료가 새로운 접근 방법으로 제시되고 있다. 분자표적치료는 암세포의 특정한 신호전달체계에 억제 작용을 하지만, 숙주(host) 면역 반응은 전체적인 암세포에 대한 조절 및 파괴를 일으킨다. T세포 면역 반응은 다양한 활성/억제 신호를 통해서 조절되며, 특정 암항원에 대한 T세포 면역 관용은 암세포 면역반응의 중추적인 역할을 한다.[9,44] Ipilimumab과 같은 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)에 대한 인간 항체는 CTLA-4를 차단함으로 암세포에 대한 지속적인 면역 반응을 일으키고 암세포 파괴를 유도할 수 있다. Iplimumab과 또 다른 CTLA-4항체인 tremelimumab은 현재 연구가 진행 중이다(Clinicaltrials.gov: NCT01473940, NCT00556023). 또한 tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily member로 T세포 의존 항암 면역 반응의 중요 인자로 알려진 CD40을 이용한 치료가 시도되고 있다. CD40 agonist 항체인 CP870, 893과 gemcitabine을 병용한 1상 연구에서 종양 크기 감소, CD40-activated tumoricidal 대식세포(macrophage)의 종양 내 침윤 및 기질(stroma) 소실이 확인되어, 절제가능 췌장암에서 수술 전후 요법으로 CP870, 893를 이용한 임상시험이 진행되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT01456585).[45] 상기 기술한 전신 면역 반응 이외에도, 국소 종양에 대한 선택적인 항암 사이토카인(cytokine) 면역 반응 연구도 진행되고 있다. Fibronectin extradomin B (ED-B)는 신생혈관생성과 암세포 성장과 연관되는 암항원으로 ED-B에 대한 항체 L19와 항암 cytokine인 IL-2를 결합시킨 L19-IL2의 경우, 암세포와 국소적인 결합을 통해 전신적인 독성을 줄이고 국소적인 IL-2의 효과를 증진할 수 있기 때문에 1/2상 연구가 진행되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT01198522).

4. 기질(Stromal) 반응

췌장암은 심한 섬유화를 동반하며, 세포외 간질(extracellular matrix)은 다양한 염증세포, 성상(stellate) 세포 및 활성 fibroblast로 구성된다. 최근까지도 췌장암의 치료는 암세포 중심으로 접근하였지만, 세포외 간질의 중요 기능이 알려지면서 효율적인 항암화학약물의 전달을 위한 기질 반응이 관심을 끌고 있다. 상기 기술한 발생관련 신호전달체계 중 sonic-hedgehog 신호전달체계는 기질 반응을 조절하는 중요한 신호전달 체계이다.[46] Hedgehog 수용체는 PTCH1 및 SMO로 구성되며, SMO 억제제인 IPI926이 개발되어 췌장암에서 연구되었다. IPI926은 암세포 주위 실질의 감소를 유발하고, 동물실험에서 암세포내 gemcitabine의 농도를 높이고 생존기간을 연장하여 효과가 기대되었으나,[47] 진행성 췌장암에서 gemcitabine과 IPI926를 병용한 임상 연구는 IPI926 치료군이 오히려 생존기간이 감소하여 조기 종료되었다. 그러나 다른 hedgehog 억제제인 GDC-0449와 LDE225는 gemcitabine과 FOLFIRINOX 항암화학요법과 병용하여 연구가 진행되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT01195415, NCT01485744). TGF-β는 간질 생성, 침윤, 전이, 신생혈관형성과 암세포 면역 회피와 관련 있으며,[48] TGF-β1 수용체의 선택적 결합을 방해하는 LY2157299는 진행성 또는 전이성 췌장암에서 1/2상 연구가 진행되고 있다. 그러나 세포외 간질 조직의 정상적인 생리적 현상과 형태적 재구성에 중요한 효소인 matrix metalloproteinase의 경구 억제제 marimastat을 이용한 gemcitabine 병용 진행성 췌장암 연구는 실망스런 결과가 관찰되었다.[49]

Hedgehog 또는 TGF-β와 같은 신호전달체계가 아닌 무세포간질조직에 대한 표적 치료 방법이 최근 시도되고 있다.

Non-sulphated glycosaminoglycan인 hyaluronan은 세포외 간질에 풍부하게 분포하는 물질이다. PEGylated human recombinant PH20 hyaluronidase (PEGPH20)는 hyaluronan을 분해하는 효소로, 세포외 간질내 혈류 공급을 증가시켜 종양내 gemcitabine의 농도를 증가시키고 생존기간의 연장을 기대할 수 있다.[50,51] PEGPH20과 gemcitabine을 병용한 연구가 현재 전이성 췌장암에서 진행되고 있다 (Clinicaltrials.gov: NCT01453153). 그리고 표적치료의 개념은 아니지만, 기질 반응에 대한 관심이 증가되면서 다양한 방법을 통한 효율적 항암 약물 전달을 위한 노력이 진행되고 있다. Nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel은 paclitaxel과 albumin을 결합한 nanoparticle 제형으로 부작용을 줄이고 암세포 내 약물 농도를 높일 수 있는 방법으로, 1/2상 연구에서 48%의 반응률과 12.2개월의 중앙생존기간이 확인되어[52] 추가적인 3상 연구가 진행되고 있으며(Clinicaltrials.gov: NCT01161186, NCT01470417, NCT01010945), 그 외 liposomal phospholipid vesicle (EndoTAG-1)과 같은 새로운 제형의 paclitaxel, liposomal 제형의 irrinotecan인 PEP02 등이 개발되어 연구가 진행되고 있다.[53,54]

5. 후생성 변화(epigenetic change)

유전적 변화와 달리 후생성 변화는 DNA의 변화를 동반하지 않는 가역적인 변화이지만 표적치료의 대상이 된다. 췌장암에서 DNA 메틸화(methylation)와 히스톤(histone) acetylation은 암발생 기전과 관련이 있으며, 이를 대상으로 한 표적치료제가 개발되었다. Histone acetylation은 크로마틴(chromatin) 구조를 느슨하게 하여 DNA의 전사를 활발하게 한다. Histone deacetylase (HDAC)는 다양한 유전자 특히 암억제유전자의 전사를 줄일 수 있는 효소이며, 췌장암에서는 HDAC2 및 HDAC6가 과발현되어 세포사멸 저항성과 관련있는 것으로 연구되었다.[55,56] HDAC를 억제하는 vorinostat은 항암화학요법과 방사선 치료를 병행하는 국소 진행성 췌장암에서 병용연구가 진행되고 있다(Clinicaltrials.gov: NCT00948688). DNA 메틸화는 유전자 silencing과 관계되는 후생성 변화이다. 특히 암억제유전자의 과메틸화(hypermethylation)는 암억제유전자의 발현을 억제하여 암 발생과 관련 있다. 5-azacitidine은 DNA methyltransferase를 억제하는 약제로 진행성 췌장암에서 1상 연구가 진행되고 있으나(Clinicaltrials.gov: NCT01167816), 이러한 약제는 췌장암 발생 기전과 관계되지 않은 정상 세포의 다른 유전자에도 영향을 끼치기 때문에 결과를 조심스럽게 해석하여야 한다.

6. 암줄기세포(cancer stem cells)

암줄기세포는 정상적인 줄기세포가 생체 내에 지속적으로 존재하면서 끊임없는 분열과 분화 과정을 거치는 것과 마찬가지로, 암의 발생에도 이를 조절하는 줄기세포가 존재하며 이러한 세포 자체의 유전자 변이 또는 특정 분화 단계 세포의 유전자 변이가 다양한 표현형의 암세포 증식을 초래하고 암이 발생한다는 이론으로, 여러 연구를 통해 암의 발생, 성장, 전이 및 항암제 저항성과 관련있는 것으로 알려져 있다.[2,57,58] 췌장암 줄기세포는 CD24+/CD44+/ESA+ 혹은 CD133+/CXCR4+ 표지자를 가지며, 이러한 암세포를 nude 또는 NOD/SCID mouse에 주입할 경우 매우 적은 세포수로 암을 발생시킬 수 있다. 또한 gemcitabine 저항성 세포주 형성을 위해 저농도의 항암제를 지속적으로 처리하였을 경우 췌장암 세포가 항암제 저항성을 획득하면서 epithelial to mesenchymal transition (EMT) 암세포 형태로 전환되며, c-Met 인산화 및 CD24+/CD44+/ESA+의 발현 증가를 보여, 췌장암줄기세포가 항암제 저항성 세포주에서 증가하는 경우를 확인할 수 있다.[59] Li 등[60]의 동물 연구에서는 c-Met이 췌장암 줄기세포의 성장, 전이 능력과 연관되며, 표적치료의 대상으로 적용 가능성이 있다고 발표하였다. 그러나 최근까지도 암줄기세포에 대한 분자 생물학적 연구 및 표적치료제 개발은 초기 단계로, 추후 항암제 저항성 극복 및 궁극적인 암정복을 위해서는 암줄기세포를 대상으로 표적치료제의 개발 및 적용이 필요하다.

결 론

췌장암에서 기대를 모았던 다양한 항암화학요법 및 방사선 치료가 일관된 치료 효과를 제시하지 못했기 때문에 분자생물학적 관점에서 발암과정 및 신호전달체계에 대한 다양한 표적치료제가 개발되었으나, 현재까지도 췌장암의 치료 성적 향상에 큰 도움이 되지 못하고 있다. 사실 췌장암세포 내부의 신호전달체계는 매우 복잡하고 중복되어 있으며, 다양한 이질성을 갖고 있기 때문에 특정 신호전달체계 한 부위에 대한 단독 표적치료는 효과적이지 못할 가능성이 높다. 이러한 한계점을 극복하기 위해 두 종류 이상의 다양한 표적치료제 조합 또는 기존 항암화학요법 등과 병용하여 치료하는 연구가 진행되고 있다. 표적치료제 사용에 있어 또 다른 중요한 점은 개인별 맞춤 치료의 필요성 증가이다. 췌장암과 관계되어 있는 다양한 표적물질은 개인별로 변이 및 발현 정도가 차이가 나기 때문에, 치료 전 다양성에 근거한 맞춤 치료 및 치료 효과 예측 방법이 필요하다. 일례로 췌장암 수술조직에서 gemcitabine 약물 수송체(transporter)인 human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1)과 활성화 효소인 deoxycytidine kinase (dCK)의 과발현은 수술 후 gemcitabine 보조 요법의 좋은 치료 효과를 예측할 수 있는 인자임이 발표되

었다.[61] 이러한 항암화학요법의 치료 반응 예측을 위한 노력과 함께 표적치료의 효과를 예측할 수 있는 표지 인자에 대한 추가 연구가 필요하다.

국내의 경우 건강보험심사평가원에서 항암치료 약제 사용을 제한하기 때문에 새로운 복합 항암화학요법의 도입 및 표적치료제의 보험 급여는 용이치 않으며, 새로운 표적치료 신약 개발이 다국적 제약회사 위주로 진행되기 때문에 췌장암 치료에 있어 선도적인 위치를 점하기는 어렵다. 그러나 췌장암에 대한 치료 전략의 재정립과 성적의 극대화를 위해서는 췌장암에 대한 다양한 기초 및 임상 연구가 필요하고, 추후 예후 예측 인자 발견을 통해 적절한 환자군을 선택하여 다양한 치료 방법을 조합한 혁신적인 치료 기법을 적용한다면 췌장암의 극복에 한걸음 더 다가갈 수 있을 것이다. 추후 이러한 노력의 결과로 국내 실정에 맞는 규격화된 췌장암 치료 지침의 제정을 기대한다.

REFERENCES

1. Woo SM. Pancreatic cancer. Korean J Gastroenterol 2012;59(3 Suppl):181-187.
2. Song SY. Etiology and carcinogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Korean J Gastroenterol 2008;51:71-83.
3. Kim YT. Chemotherapy for pancreatic cancer. Korean J Gastroenterol 2008;51:111-118.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science 2008;321:1801-1806.
8. Costello E, Greenhalf W, Neoptolemos JP. New biomarkers and targets in pancreatic cancer and their application to treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:435-444.
9. Michl P, Gress TM. Current concepts and novel targets in advanced pancreatic cancer. Gut 2013;62:317-326.
10. Lemoine NR, Hughes CM, Barton CM, et al. The epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer. J Pathol 1992;166:7-12.
11. 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.
12. Almhanna K, Philip PA. Defining new paradigms for the treatment of pancreatic cancer. Curr Treat Options Oncol 2011;12:111-125.
13. Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos KN, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis. Cancer Lett 2003;194:119-124.
14. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23:8033-8040.
15. 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.
16. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:2231-2237.
17. 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.
18. Gonçalves A, Gilabert 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.
19. Gaya A, Tse V. A preclinical and clinical review of aflibercept for the management of cancer. Cancer Treat Rev 2012;38:484-493.
20. Goetsch L, Gonzalez A, Leger O, et al. A recombinant humanized anti-insulin-like growth factor receptor type I antibody (h7C10) enhances the antitumor activity of vinorelbine and anti-epidermal growth factor receptor therapy against human cancer xenografts. Int J Cancer 2005;113:316-328.
21. Camirand A, Zakikhani M, Young F, Pollak M. Inhibition of insulin-like growth factor-1 receptor signaling enhances growth-inhibitory and proapoptotic effects of gefitinib (Iressa) in human breast cancer cells. Breast Cancer Res 2005;7:R570-R579.
22. Philip PA, Goldman BH, Ramanathan RK, et al. Phase I randomized phase II trial of gemcitabine, erlotinib, and cixutumumab versus gemcitabine plus erlotinib as first-line treatment in patients with metastatic pancreatic cancer (SWOG-0727). J Clin Oncol 2012;30(Suppl 4):abstr 198.
23. Slebos RJ, Hoppin JA, Tolbert PE, et al. K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopathology, and environmental exposures in a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1223-1232.
24. Brunner TB, Cengel KA, Hahn SM, et al. Pancreatic cancer cell radiation survival and prenyltransferase inhibition: the role of K-Ras. Cancer Res 2005;65:8433-8441.
25. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2004;

22:1430-1438.
26. Whyte DB, Kirschmeier P, Hockenberry TN, et al. K- and N-Ras are geranylgeranylated in cells treated with farnesyl protein transferase inhibitors. J Biol Chem 1997;272:14459-14464.
27. Wedén S, Klemp M, Gladhaug IP, et al. Long-term follow-up of patients with resected pancreatic cancer following vaccination against mutant K-ras. Int J Cancer 2011;128:1120-1128.
28. Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM, et al. Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced non-small-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer. J Clin Oncol 2004;22:4456-4462.
29. Yamamoto S, Tomita Y, Hoshida Y, et al. Prognostic significance of activated Akt expression in pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2004;10:2846-2850.
30. Okami K, Wu L, Riggins G, et al. Analysis of PTEN/MMAC1 alterations in aerodigestive tract tumors. Cancer Res 1998;58: 509-511.
31. 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.
32. Cho JH, Bang S, Park SW, Chung JB, Song SY. BRCA2 mutations as a universal risk factor for pancreatic cancer has a limited role in Korean ethnic group. Pancreas 2008;36:337-340.
33. Fogelman DR, Wolff RA, Kopetz S, et al. Evidence for the efficacy of Iniparib, a PARP-1 inhibitor, in BRCA2-associated pancreatic cancer. Anticancer Res 2011;31:1417-1420.
34. Thomas SM, Brugge JS. Cellular functions regulated by Src family kinases. Annu Rev Cell Dev Biol 1997;13:513-609.
35. Sawai H, Okada Y, Kazanjian K, et al. The G691S RET polymorphism increases glial cell line-derived neurotrophic factor-induced pancreatic cancer cell invasion by amplifying mitogen-activated protein kinase signaling. Cancer Res 2005;65:11536-11544.
36. Ito Y, Okada Y, Sato M, et al. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor family members and their receptors in pancreatic cancers. Surgery 2005;138:788-794.
37. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2012; 30:134-141.
38. Heiser PW, Hebrok M. Development and cancer: lessons learned in the pancreas. Cell Cycle 2004;3:270-272.
39. Wen J, Park JY, Park KH, et al. Oct4 and Nanog expression is associated with early stages of pancreatic carcinogenesis. Pancreas 2010;39:622-626.
40. Ranganathan P, Weaver KL, Capobianco AJ. Notch signalling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time. Nat Rev Cancer 2011;11:338-351.
41. Plentz R, Park JS, Rhim AD, et al. Inhibition of gamma-secretase activity inhibits tumor progression in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology 2009;136: 1741-1749.e6.
42. Hanlon L, Avila JL, Demarest RM, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in a model of K-ras-induced pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Res 2010;70:4280-4286.
43. Hidalgo M, Maitra A. The hedgehog pathway and pancreatic cancer. N Engl J Med 2009;361:2094-2096.
44. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12:252-264.
45. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. Science 2011;331:1612-1616.
46. Yauch RL, Gould SE, Scales SJ, et al. A paracrine requirement for hedgehog signalling in cancer. Nature 2008;455:406-410.
47. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. Science 2009;324:1457-1461.
48. Hilbig A, Oettle H. Transforming growth factor beta in pancreatic cancer. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:2158-2164.
49. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2002;87:161-167.
50. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Von Hoff DD, Hingorani SR. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Cell 2012;21:418-429.
51. Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. Gut 2013;62:112-120.
52. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. J Clin Oncol 2011;29: 4548-4554.
53. Fasol U, Frost A, Büchert M, et al. Vascular and pharmacokinetic effects of EndoTAG-1 in patients with advanced cancer and liver metastasis. Ann Oncol 2012;23:1030-1036.
54. Ko AH, Tempero MA, Shan Y, et al. A multinational phase II study of PEP02 (liposome irinotecan) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2011; 29(Suppl):abstr 4069.
55. Nawrocki ST, Carew JS, Pino MS, et al. Bortezomib sensitizes pancreatic cancer cells to endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. Cancer Res 2005;65:11658-11666.
56. Fritsche P, Seidler B, Schüler S, et al. HDAC2 mediates therapeutic resistance of pancreatic cancer cells via the BH3-only protein NOXA. Gut 2009;58:1399-1409.
57. Nguyen LV, Vanner R, Dirks P, Eaves CJ. Cancer stem cells: an evolving concept. Nat Rev Cancer 2012;12:133-143.
58. McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL, et al. Targeting the cancer initiating cell: the ultimate target for cancer therapy. Curr Pharm Des 2012;18:1784-1795.
59. Shah AN, Summy JM, Zhang J, Park SI, Parikh NU, Gallick GE. Development and characterization of gemcitabine-resistant pancreatic tumor cells. Ann Surg Oncol 2007;14:3629-3637.
60. Li C, Wu JJ, Hynes M, et al. c-Met is a marker of pancreatic cancer stem cells and therapeutic target. Gastroenterology 2011;141: 2218-2227.e5.
61. Maréchal R, Bachet JB, Mackey JR, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. Gastroenterology 2012;143:664-674.e1-e6.