

췌장암에서의 선행보조항암요법

서울대학교 의과대학 내과학교실, 보라매병원 소화기내과

안 동 원

Neoadjuvant Strategies for Pancreatic Cancer

Dong-Won Ahn

Division of Gastroenterology, Seoul National University Boramae Medical Center, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Pancreatic cancer is an aggressive tumor and only 10-20% patients are considered candidates for curative resection at diagnosis. While surgery remains the only chance for cure, prognosis is poor even after surgery due to high rate of recurrence. A complementary chemotherapy and radiotherapy in a multimodal approach has been attempted to improved prognosis after surgery. Since adjuvant chemotherapy has yielded an only modest outcome improvement, various neoadjuvant approaches with chemotherapy, chemoradiation, or chemotherapy followed by chemoradiation have been attempted. In this article, current knowledge of the various neoadjuvant approaches for pancreatic cancer will be reviewed and the role of the neoadjuvant strategies will be discussed.

Key Words: Pancreatic cancer, Neoadjuvant therapy, Resection rate

서 론

췌장암은 매우 진행이 빠른 악성 질환으로 진단 당시 10-20%에서만 근치적 목적의 수술적 절제가 가능한 것으로 알려져 있고,^{1,2} 근치적 목적의 수술적 절제를 시행한 경우에도 재발 하는 경우가 많아 수술 후 중앙 생존기간은 20개월에 불과한 것으로 알려져 있다.^{3,4} 최근의 연구에서도 췌장암에 대해 췌십이지장 절제술 시행 후 5년 및 10년 생존율이 각각 18%, 13%에 불과한 것으로 보고되었다.⁵ 이러한 결과들은 수술적 절제 만으로는 췌장암의 예후를 크게 개선시키는데 불충분하고 항암화학요법이나 방사선요법 등의 보조적 치료가 필요함을 보여준다. 수술 후 보조항암화학요법이 생존기간을 증가시킨다는 보고들이 많이 있으나, 아직 그 정도는

매우 미비한 수준이며, 실제 수술 후 합병증으로 인해 보조항암화학요법을 진행하지 못하는 경우도 적지 않은 것으로 알려져 있다.⁶ 따라서, 췌장암에 대한 선행보조항암 치료에 대한 관심이 고조되어 이에 대한 여러 연구들이 진행되고 있다. 이에 저자는 절제 가능한 췌장암과 국소진행성 췌장암에서의 선행보조항암 치료에 대한 최근의 연구를 정리 및 소개하고자 한다.

본 론

1. 선행보조항암요법의 근거

선행보조항암요법의 이론적인 이점으로 다음 몇 가지를 생각할 수 있다. 우선 췌장암은 매우 진행이 빠른 악성 질환이므로 진단 당시 미세 전이가 있는 경우도 적지 않은데, 수술 후 보조항암요법의 경우 진단 후 수술 시까지 또는 수술 후 회복 시까지 시간이 소요되는 경우가 많아 진단 후 항암요법이 2개월 이상 지연될 수 있다는 문제가 있다.⁶ 또한, 수술 후 합병증과 전신 상태의 저하로 인해 수술을 시행 받은 경우

Received: May 26, 2015. Accepted: June 21, 2015
Corresponding Author: **Dong-Won Ahn**, M.D, PhD
Division of Gastroenterology, Seoul National University Boramae Medical Center, 20, Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: 82-2-870-3205, Fax: 82-2-831-2826
E-mail: drdwahn@gmail.com

약 4분의 1에서 보조항암요법을 시행 받지 못한다는 문제도 있다.^{7,8} 선행보조항암요법은 이러한 치료 지연이 없어 잠재적인 미세 전이에 대한 조기 치료가 가능하다는 장점이 있다. 또한, 수술 전에 항암화학요법을 시행함으로써 췌장암의 항암제에 대한 감수성을 미리 확인할 수 있다는 장점이 있고, 국소진행성 췌장암의 경우 수술 전에 병기를 낮추어 R0 절제의 가능성을 높일 수 있다는 장점이 있다.⁹

하지만, 선행보조항암요법을 시행하는 중에 병이 오히려 진행하여 수술적 절제를 시행하지 못하는 경우도 있음을 생각해야 한다. 실제로 여러 연구에서 진단 당시 수술적 절제가 가능할 것으로 생각되었으나, 선행보조항암화학요법 후 근치적 절제가 가능한 경우는 복합항암화학방사선요법과 항암화학요법에서 각각 45-74%,¹⁰⁻¹³ 38-70%¹⁴에 불과한 것으로 보고되고 있다. 선행보조항암요법을 옹호하는 연구자들은 췌장암 중에서도 진행속도가 빨라 조기에 전이가 발생하는 즉, 수술적 절제가 불필요한 환자들을 미리 선별할 수 있으므로 이러한 점이 선행보조항암요법의 장점임을 주장하고 있지만, 이를 명확히 입증할 전향적인 무작위 임상 연구는 없는 상태이다.⁶ 선행보조항암요법의 가장 중요한 목적은 수술 전에 병기를 낮추어 완치율을 높이는 것이지 수술이 불필요한 환자들을 선별하는 것이 아님을 인지해야 한다.

2 국소진행성 및 경계성 절제 가능성 췌장암에서의 선행보조항암요법

1) Gemcitabine 근간 항암화학요법

Andriulli 등이 메타 분석을 통해 선행보조항암요법으로서의 gemcitabine 근간 항암화학요법의 효과를 분석한 결과, 국소진행성 췌장암(Locally advanced pancreatic cancer, LAPC)에서 1년 및 2년 생존율은 각각 54.2%, 27%이고 완전관해/부분관해 비율이 27% 임이 보고되었다.¹⁵ Lee 등은 43명의 국소진행성 또는 경계성 절제 가능성 췌장암(Borderline resectable pancreatic cancer, BRPC) 환자에서 선행보조 항암요법으로써 gemcitabine과 capecitabine의 복합항암화학요법의 효과를 분석하였는데(LAPC 25명, BRPC 18명), 전체 환자들의 반응률은 18.6%로 보고되었다.¹⁶ 국소 진행성 췌장암 군에서는 24%에서 수술적 절제가 가능하고, 그 중 83.3%에서 R0 절제가 가능하였으며, 경계성 절제가능성 췌장암 군에서는 61%에서 수술적 절제가 가능하고, 그 중 81.8%에서 R0 절제가 가능함이 보고되었다.¹⁶ 13명의 국소진행성 췌장암 환자들과 12명의 경계성 절제 가능성 췌장암 환자들을 대상으로 gemcitabine과 docetaxel 복합항암화학요법의 효과를

분석한 Sahara 등의 연구에서는 전체 환자들 중 32%에서 수술적 절제가 가능하고, 그 중 87.5%에서 R0 resection이 가능한 것으로 보고되었고, 수술적 절제를 받은 환자들과 받지 않은 환자들의 중앙 생존기간은 각각 16개월과 12개월로 보고되었다.¹⁷

2) FOLRINOX 근간 항암화학요법

Hosein 등은 18명의 환자들을 대상으로(BRPC 4명, 절제 불가능한 췌장암 14명) 선행보조항암요법으로 FOLRINOX 항암화학요법의 효과에 대한 후향적 분석을 시행하였는데, 38.8%에서 수술 후 영상학적 검사 결과 수술적 절제가 가능한 결과를 보였고, 그 중 62.5%에서 R0 절제가 가능하였으며, 이 경우 1년 후 생존율이 100% 임을 보고하였다.¹⁸ Marthey 등은 53명의 국소진행성 췌장암 환자들을 대상으로 FOLFIRINOX 항암화학요법의 효과 및 예후에 대해 전향적인 분석을 시행 중으로 예비 결과를 발표하였는데, 반응률이 30%이고 32%에서 근치적 목적의 수술적 절제가 가능함을 보고하였다.¹⁹

3) 선행보조항암방사선요법

국소진행성 췌장암에서 항암방사선요법의 역할에 대한 많은 연구가 있었는데, 그 중 국소진행성 췌장암에서 선행보조항암요법으로서의 항암방사선요법에 대한 연구들을 살펴보면, 우선 Kim 등은 선행보조항암방사선요법의 효과를 명확히 규명하기 위해 처음으로 수술적 절제 가능성을 결과로 설정하고 전향적인 다기관 연구를 시행하였다.²⁰ 이 연구는 총 68명의 환자들을 대상으로 시행되었는데(절제 가능한 췌장암 23명, BRPC 39명, 절제 불가능한 췌장암 6명), 48명의 환자들이 수술적 절제를 시행 받았고, 그 중 84%에서 R0 절제가 가능하였으며, 경계성 절제가능성 췌장암군에서는 19명 중 13명에서 R0 절제가 가능하였다. 수술적 절제가 가능한 환자들의 중앙 생존기간은 26.5개월이었다.

국소진행성 췌장암에 대해 항암방사선요법을 시행하는 중 30%에서 원격 전이로 진행된다는 점에 착안하여²¹ 항암방사선요법 시행 전에 항암화학요법을 먼저 시행하고자 하는 시도가 점차적으로 진행되고 있다. 그 중 수술적 절제 시도 및 R0 절제율을 분석한 연구를 살펴보면 Leone 등은 18명의 경계성 절제 가능성 췌장암 환자 15명과 국소진행성 췌장암 환자 24명을 대상으로 GEMOX 항암화학요법을 시행한 후에 gemcitabine를 동시에 투여하는 항암방사선요법을 시행하여 그 효과를 분석하였다.²² 94.9%의 환자들은 치료 도중

병이 진행하지 않았고, 10.2%에서는 부분 관해를 보였으며, 치료 종료 시 15명의 환자(38.4%)에서 수술적 절제가 가능한 상태를 보였다. 그 중 14명에서 수술적 절제가 시행되었고 R0 절제는 9명(64.2%)에서 가능하였다. 중앙 생존기간은 16.7개월로, 경계성 절제가능성 췌장암 군과 국소진행성 췌장암 군에서 각각 27.8개월, 13.3개월로 차이가 있었다. 이러한 결과는 국소진행성 췌장암으로 처음에 수술적 절제가 불가능한 경우에도 일부에서는 항암화학요법 및 항암방사선요법을 통해 근치적인 수술적 절제가 가능함을 보여 주었다는 점에서 의미가 있다고 하겠다.

3. 절제 가능한 췌장암에서의 선행보조항암요법

국소진행성 췌장암에서 선행보조항암요법을 시행할 경우 일부에서는 근치적인 수술적 절제가 가능하게 되어 선행보조항암요법의 역할이 있음이 여러 연구들에서 보고되면서 절제가 가능한 췌장암에서도 선행보조항암요법을 적용하고자 하는 시도가 진행되고 있다.

Heinrich 등은 28명의 절제 가능한 췌장암 환자들을 대상으로 GEMOX 항암화학요법을 선행보조항암요법으로 시행한 전향적인 2상 연구를 시행하였는데, 수술적 절제가 가능한 경우가 93%, 그 중 R0 절제가 가능한 경우가 80%로 보고되어 수술 전에 선행보조항암화학요법을 먼저 시행해도 수술적 절제율에 나쁜 영향을 미치지 않음을 보고하였다.²³ 이를 바탕으로 저자들은 2011년부터 수술 후 보조항암화학요법으로 gemcitabine을 투여한 경우와 수술 전 선행보조항암화학요법으로 GEMOX 요법을 투여한 경우를 비교하는 다기관 3상 연구를 시작하였고 현재도 진행되고 있다.²⁴ Van Buren 등은 59명의 환자들을 대상으로 gemcitabine 항암화학요법과 방사선요법으로 구성된 선행보조항암요법의 효과를 분석하는 전향적인 2상 연구를 시행하였는데, 29명의 경계성 절제 가능성 췌장암 환자들도 포함되었음에도 불구하고, 72.8%에서 수술적 절제가 가능하고 88%에서 R0 절제가 가능하였으며, 수술적 절제를 시행 받은 환자들의 중앙 생존기간은 16.8개월 임이 보고되었다.²⁵ 90명의 절제 가능한 췌장암 환자들을 대상으로 선행보조항암요법으로 gemcitabine과 cisplatin 복합화학요법과 방사선요법을 시행한 전향적인 2상 연구에서는 58% 인 52명에서만 수술적 절제가 가능함이 보고되었고, 수술적 절제를 시행 받은 환자들의 중앙 생존기간은 17.4개월로 보고되었다.²⁶ 20명의 환자들을 대상으로 gemcitabine 요법을 3차례 시행하고 방사선요법을 시행한 다른 2상 연구에서는 85% 인 17명이 수술적 절제를 시행

받았고, 이들의 중앙 생존기간은 26개월임이 보고되었다.²⁷

결론

췌장암은 수많은 연구에도 불구하고 지난 30년간 생존율의 향상이 거의 없는 예후가 좋지 않은 치명적인 악성 질환이다. 유일한 근치적 치료인 수술적 절제 후에도 높은 재발률로 인해 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있어 이를 극복하기 위해 20년간 선행보조항암요법에 대한 연구가 시행되어 왔다. 국소진행성 췌장암의 경우 일부에서는 선행보조항암요법을 통해 근치적인 수술적 절제가 가능함이 알려져 있으나, 경계성 절제가능성 췌장암에 대한 정의가 정립되지 않았고 아직 R0 절제가 가능한 비율이 낮아, 우선 절제 가능성에 대한 정의가 확립된 후에 보다 효과적인 항암요법을 통한 전향적인 연구가 필요하다. 또한, 절제 가능한 췌장암에서도 여러 연구에서 선행보조항암요법이 시도되고 있으나, 주로 후향적인 연구 또는 소수의 환자들을 대상으로 시행한 전향적인 연구이고, 연구들에 따라 결과의 차이는 있지만 선행보조항암요법 후 수술적 절제를 시행 받지 못하는 경우도 적지가 않아, 절제 가능한 췌장암에서의 선행보조항암요법의 역할은 아직 입증되지 않았다고 할 수 있다. 추후 보다 효과적인 항암화학요법을 통한 전향적인 무작위 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요약

췌장암은 예후가 좋지 않은 악성 질환으로 진단 당시 10-20%에서만 수술적 절제가 가능한 것으로 알려져 있다. 수술적 절제가 유일한 근치적 치료로 알려져 있으나, 높은 재발률로 인해 예후가 좋지 않아 예후를 개선시키기 위한 항암화학요법이나 방사선요법 등의 보조적 치료가 시도되고 있다. 수술 후 보조항암요법이 시행되고 있으나 생존율의 향상은 미비한 수준으로 최근에는 항암화학요법, 항암방사선요법, 항암화학요법 후 항암방사선요법 등의 다양한 선행보조항암요법이 시행되고 있다. 본 중설에서는 절제 가능한 췌장암과 국소진행성 췌장암에서의 선행보조항암요법에 대한 최근의 연구를 정리하고 임상적인 역할에 대해 규명해 보고자 한다.

색인단어: 췌장암, 선행보조항암요법, 수술적 절제술

REFERENCES

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001; 234:758-768.
2. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-1057.
3. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009;101: 908-915.
4. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-277.
5. Schnellendorfer T, Ware AL, Sarr MG, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 2008;247:456-462.
6. Belli C, Cereda S, Anand S, Reni M. Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: a critical review. *Cancer Treat Rev* 2013;39:518-524.
7. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-782.
8. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928-937.
9. Polistina F, Di Natale G, Bonciarelli G, Ambrosino G, Frego M. Neoadjuvant strategies for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:9374-9383.
10. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26:3496-3502.
11. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:317-323.
12. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:758-765.
13. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:437-443.
14. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2088-2096.
15. Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1644-1662.
16. Lee JL, Kim SC, Kim JH, et al. Prospective efficacy and safety study of neoadjuvant gemcitabine with capecitabine combination chemotherapy for borderline-resectable or unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2012; 152:851-862.
17. Sahora K, Kuehrer I, Schindl M, Koelblinger C, Goetzinger P, Gnant M. NeoGemTax: gemcitabine and docetaxel as neoadjuvant treatment for locally advanced nonmetastasized pancreatic cancer. *World J Surg* 2011;35:1580-1589.
18. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2012;12:199.
19. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma, results of an AGEO multicentric prospective study. *Ann Oncol* 2012;23 (suppl 9):ix238 (abstract 716P)
20. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2013;119:2692-2700.
21. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010;7:e1000267.
22. Leone F, Gatti M, Massucco P, et al. Induction gemcitabine and oxaliplatin therapy followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external-beam radiation for neoadjuvant treatment of locally advanced pancreatic cancer: a single institutional experience. *Cancer* 2013;119:277-84.
23. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schafer M, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:2526-2531.
24. Heinrich S, Pestalozzi B, Lesurtel M, et al. Adjuvant gemcitabine versus NEoadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer* 2011;11:346.
25. Van Buren G 2nd, Ramanathan RK, Krasinskas AM, et al. Phase II study of induction fixed-dose rate gemcitabine and bevacizumab followed by 30 Gy radiotherapy as preoperative treatment for potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3787-3793.
26. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3487-3495.
27. Talamonti MS, Small W, Jr., Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:150-158.