



췌장암 항암화학요법의 최신 지견

성민제

차의과학대학교 분당차병원 소화기내과

Updates of Chemotherapy for Pancreatic Cancer

Min Je Sung

Department of Gastroenterology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Received November 29, 2023
Accepted December 8, 2023

Corresponding author:

Min Je Sung

E-mail: mj1744@cha.ac.kr

https://orcid.org/0000-0001-5395-8851

Pancreatic cancer is one of the most aggressive cancers, and it is expected to become the second-leading cause of cancer-related death in the United States by 2030. Its 5-year survival rate is <10% and approximately 15% of cases are eligible for surgical treatment during diagnosis. Furthermore, the risk of recurrence within 1 year postoperative is as high as 50%. Therefore, chemotherapy plays a crucial role in pancreatic cancer treatment. Survival rates are speculated to have improved since the introduction of FOLFIRINOX and gemcitabine/nab-paclitaxel combination therapy for metastatic pancreatic cancer in the 2010s. Additionally, the implementation of both neoadjuvant and adjuvant treatments in resectable and borderline resectable pancreatic cancer caused better outcomes compared to upfront surgery. Recently, not only have these medications advanced in development, but so have PARP inhibitors and KRAS inhibitors, contributing to the treatment landscape. This study aimed to explore the latest insights into chemotherapy for pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic neoplasm; Chemotherapy; Pancreatic adenocarcinoma

INTRODUCTION

췌장암은 가장 공격적인 악성 종양 중 하나로, 5년 생존율이 10%에 불과하다[1,2]. 이렇게 예후가 불량한 이유는 항암화학요법에 대한 반응이 좋지 않고, 조기 진단을 위한 효과적인 도구가 없기 때문이다. 수술적 절제가 췌장암에서 유일한 완치 방법이지만, 첫 진단 시 수술이 가능한 환자는 전체 15% 미만이다[1-4]. 게다가, 완치 목적으로 수술을 받은 환자의 50% 이상에서는 췌장암이 재발한다[5-8]. 그렇지만, 항암화학요법을 이용한 수술 전 보조 요법 도입으로, 수술 결과는 이전보다 나아졌다. 그리고 FOLFIRINOX와 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합요법 같은 더 효과적인 항암화학요법은 진행된 전이 상태에서 생존을 연장할 수 있다[9,10]. 최근에는 poly-

adenosine diphosphate-ribose polymerase (PARP) 억제제, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) 억제제 같은 표적 치료제 및 면역 치료 약물이 췌장암에서 시도되고 있다.

MAIN SUBJECTS

췌장암 항암화학요법

보조 항암화학요법(adjuvant chemotherapy)

췌장암을 수술적으로 미세하게 완전 절제하였더라도 (R0), 재발률은 매우 높다. 따라서, 췌장암 수술적 치료를 받은 모든 환자에게 추가적인 보조 요법이 필요하다. 1980년대 초부터, 절제된 췌장암의 보조 항암화학요법



에 대한 여러 이정표가 되는 연구가 진행되었다(Table 1) [11-19]. 특히, 유럽 췌장암 연구 그룹(ESPAC-1)과 CONKO (Charité Onkologie)-001 연구는 완치 수술 후 gemcitabine이나 5-fluorouracil (FU)과 leucovorin으로 보조 항암화학요법의 효과를 입증하였다[13,14]. ESPAC-1 연구는 2004년에 최종 데이터가 보고되었다 [13]. 이 연구에서 289명의 환자를 5-FU/leucovorin 항암화학요법을 하거나 또는 하지 않거나, 그리고 5-FU와 함께 10일간 일일 분할로 20 Gy 용량의 항암방사선 치료를 하거나 또는 하지 않는 치료로, 2 × 2 요인 배치법을 사용하여 무작위화했다. 5-FU/leucovorin 항암화학요법 그룹의 전체 생존율은 항암화학요법을 받지 않은 그룹보다 유의미하게 높았다(hazard ratio [HR], 0.71; 95% confidence interval [95% CI], 0.55–0.92; p = 0.009). 이 연구를 통해 보조 항암화학요법이 효과적이고 유익하다는 것이 밝혀졌다. 2007년, Oettle 등[14]의 연구진은 완치 수술 후 gemcitabine 단독요법과 관찰 간의 무작위 대조 시험인 CONKO-001 연구 결과가 보고되었다. 이 연구에서 gemcitabine 단독요법 무생존 기간은 관찰 그룹에 비해 유의하게 길었다(13.4개월 vs. 6.9개월). 그러나, 전체 생존 기간은 두 그룹 간에 비슷했다(22.1개월 vs. 20.2개월). 이 연구에 근거하여, gemcitabine 단독요법은 보조 항암화학요법의 표준 중 하나로 간주되었다.

위의 데이터를 바탕으로, 췌장암에 대한 보조 항암화학요법의 필요성은 입증되었다. 하지만, 보조 치료법으로 어떤 약물이 가장 좋은지에 대한 논의는 진행 중이다. 2016년에는 일본 환자들을 대상으로 경구용 5-FU 전구약인 S-1의 보조 항암화학요법 연구가 발표되었다[16]. 이 연구에서 S-1은 gemcitabine 단독요법에 비해 전체 생존 기간에서 현저한 우위를 보여주었다(46.5개월 vs. 25.5개월; HR, 0.57; 95% CI, 0.44–0.72; p < 0.001). 저자들

은 S-1이 췌장암 수술 후의 표준 보조 항암화학요법이 되어야 한다고 결론지었지만, S-1 연구에 대한 인종적 차이에 대한 검증이 필요하다. 2017년에는 ESPAC-4 연구 최종 데이터가 발표되었다. 이 연구에서 총 730명의 환자가 gemcitabine ± capecitabine으로 보조 항암화학요법을 받도록 무작위화되었다[17,18]. Gemcitabine/capecitabine 그룹의 전체 생존 기간은 28.0개월이었고, gemcitabine 단독요법 그룹에서는 25.5개월이었다(HR, 0.82; 95% CI, 0.68–0.98; p = 0.032). 더 최근에는 다기관, 무작위 PRODIGE24/CCTGPA.6 프랑스-캐나다 연구 결과가 보고되었다. 중앙값 34개월의 추적 관찰 기간에서, mFOLFIRINOX는 gemcitabine 단독요법에 비해 무병 생존 기간에서 현저하게 더 좋았다(21.6개월 vs. 12.8개월; HR, 0.58; 95% CI, 0.46–0.73; p < 0.001), 전체 생존 기간 역시 우수하였다(54.4 vs. 35.0개월; HR, 0.64; 95% CI, 0.48–0.86; p = 0.003) [19]. 2021년 보고된 AFACT 연구에서 gemcitabine과 gemcitabine/nab-paclitaxel (GnP) 병합요법을 비교하였다. 중앙값 63.2개월의 추적 관찰 기간에서, gemcitabine에 비해 GnP 병합요법에서 전체 생존 기간이 길었다(37.7개월 vs. 41.8개월; HR, 0.80; 95% CI, 0.678–0.947; nominal p = 0.0091). 하지만, 일차 평가 변수인 무병 생존 기간에서는 유의미한 차이가 없었다(18.0개월 vs. 19.4개월, p = 0.18) [20]. 하지만 후술할 SWOG S1505 연구에서는 mFOLFIRINOX와 GnP 간 유의미한 생존 기간 차이는 없었다[21].

현재 사용 가능한 데이터를 바탕으로, 절제된 췌장암 환자들에게 gemcitabine ± capecitabine 또는 mFOLFIRINOX를 첫 번째 선택의 보조 항암화학요법으로 고려할 수 있다. GnP 병합요법은 보조 항암화학요법에서 사용 근거는 부족하다. 또한, 여전히 상당수의 환자들이 위

Table 1. Summary of Clinical Trials of Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer

Trial	Patient (n)	Control arm	Experimental arm	Median survival (mo)	p value
GITSG [11,12]	43	Observation	5-FU/RT + 5-FU	10.9 vs. 21.0	0.03
ESPAC-1 [13]	289	Observation	5-FU/LV	15.58 vs. 20.1	0.003
CONKO-001 [14]	368	Observation	Gemcitabine	20.2 vs. 22.1	0.06
ESPAC-3 [15]	1,149	5-FU/LV	Gemcitabine	23.0 vs. 23.6	ns
JASPAC 01 [16]	385	Gemcitabine	S-1	25.5 vs. 46.5	<0.0001
ESPAC-4 [17,18]	732	Gemcitabine	Gemcitabine/capecitabine	25.5 vs. 28.0	0.032
PRODIGE/CCTGPA.6 [19]	493	Gemcitabine	mFOLFIRINOX	35.0 vs. 54.4	0.003
AFACT [20]	866	Gemcitabine	Gemcitabine/nab-paclitaxel	37.7 vs. 41.8	0.009

5-FU, 5-fluorouracil; RT, radiotherapy; LV, leucovorin; CONKO, Charité Onkologie; ns, not significant.

의 항암화학요법에 반응이 좋지 않아, 환자 맞춤형 치료가 필요하다. 최근 ESPAC-6 연구에서는, oxaliplatin 또는 gemcitabine 기반 항암화학요법을, 무작위 배정한 표준 치료와 비교하여, 전사체 증화 특징(transcriptomic stratification signatures)에 따라 배정하는 비교 연구가 진행되고 있어, 결과가 주목된다.

선행 항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy)

앞서 언급했듯이, 췌장암은 수술 후 재발 위험이 높은 것으로 악명 높으며, 이는 매우 초기 단계의 암에서도 마찬가지다. 또한, Whipple 수술과 같은 공격적인 수술로 인한 합병증 위험은, 보조 항암화학요법을 받는 것을 자주 어렵게 한다. 이러한 상황들이 췌장암의 선행 요법이 고려되어야 하는 이유다. 그러나 충분한 무작위 임상시험이 부족하기 때문에, 선행 요법의 장기적인 결과는 2상 임상시험과 후향적 데이터베이스 분석을 통해 알려졌다(Table 2) [21-25].

수술 가능한 질환에서, 성향 점수 매칭으로 분석된 15,237명의 절제된 췌장암 환자에 대한 관찰 후향적 연구가 수행되었다. 이 연구에서 수술 전 항암화학요법을 받은 환자들이 수술을 먼저 받은 환자들보다 전체 생존율이 더 좋았음을 보여주었다(각각 평균 생존 기간 26개월 vs. 21개월; HR, 0.72; 95% CI, 0.68-0.78; $p < 0.01$) [26].

이후 여러 2상 임상시험들을 통해 절제 가능한 췌장암 환자들을 대상으로 선행 항암화학요법 요법을 시행하였으나, 아직 전체 생존 기간에 통계적으로 유의미한 개선 결과를 찾지 못 했다[21,27-29]. SWOG 1505 연구에서, 절제 가능한 췌장암에서 가장 유망한 선행 항암화학요법을 선택하기 위해 mFOLFIRINOX와 GnP를 평가했지만, 2년 전체 생존율(40% vs. 48%)이나 중간 전체 생존 기간

(23.2개월 vs. 23.6개월)에서 유의한 차이를 발견하지 못했다[21]. 최근 진행 중인 3상 임상시험들이 수술 전 또는 수술 전후 치료법을 시험하고 있으며, 가장 적절한 치료 체계를 확립하는 데 도움이 될 것이다[30-32]. 그중 하나는, 현재 미국(Alliance 21806 [NCT04340141])과 네덜란드(PREOPANC-3 [NCT04927780])에서 수술 전후 mFOLFIRINOX (수술 전 8주기, 수술 후 4주기)와 수술 후 mFOLFIRINOX (12주기)의 효능을 비교 평가하는 것으로, 진행 중인 이 연구 결과에 주목하고 있다[30,31].

경계성 절제가능형 췌장암에서, 선행 항암화학요법이 수술 및 보조 항암화학요법보다 나은 것으로 판단된다 [33-35]. ESPAC-5 연구에서(90명 대상), FOLFIRINOX 또는 gemcitabine/capecitabine으로 선행 항암화학요법을 시행한 경우, 바로 수술한 경우에 비해 1년 생존율이 향상되었다(HR, 0.22; 95% CI, 0.09-0.52; $p = 0.0001$) [35]. 다만, 선행 항암화학요법에서 어떤 치료법이 가장 좋은지, 방사선치료를 추가하는 것이 좋은지에 대한 논의가 진행 중이다[36,37]. 그러나, 여러 연구들은 FOLFIRINOX와 함께한 수술 전 항암화학요법이 수술 가능성이 불확실한 질환 환자들에게 유망한 접근법임을 제안한다 [38-40].

완화적 항암화학요법(palliative chemotherapy)

췌장암 환자의 절반 이상이 전이된 상태로 진단된다. 국소 진행성 췌장암도 수술이 불가능하다는 것을 고려하면, 모든 췌장암 환자의 3분의 2 이상이 완화 목적의 전신 항암화학요법을 받아야 한다. 하지만 췌장암은 항암화학요법에 가장 저항성이 강한 암 중 하나이다. 이로 인해 많은 새로운 약물들이 췌장암에 대한 많은 임상시험에서 실패하였다. 실제로는 상대적으로 효과적인 항암화학요법제나 약물이 도입되는 긍정적인 신호가 나타나고 있다.

Table 2. Summary of Clinical Trials on Neoadjuvant Therapy with Resectable Pancreatic Cancer

Reference	Patient (n)	Therapy	Resection rate (%)	R0 rate (%)	Median survival (mo)
Palmer et al. (2007) [22]	24	Gemcitabine	9/24 (38)	6/8 (75)	9.9
	26	Gemcitabine + cisplatin	18/26 (70)	12/16 (75)	15.6
O'Reilly et al. (2014) [23]	38	Gemcitabine + oxaliplatin	27/38 (71)	20/27 (74)	27.2
Golcher et al. (2015) [24]	33	Surgery	23/33 (70)	16/33 (48)	14.4
	33	Gemcitabine/cisplatin + radiation	19/33 (58)	17/33 (52)	17.4
Casadei et al. (2015) [25]	20	Surgery	15/20 (75)	5/20 (25)	19.5
	18	Gemcitabine + radiation	11/18 (61)	7/18 (39)	22.4
Sohal et al. (2021) [21]	55	mFOLFIRINOX	40/55 (73)	34/40 (85)	23.2
	47	Gemcitabine/nab-paclitaxel	33/47 (70)	28/33 (85)	23.6

1차 항암화학요법(first line chemotherapy)

1997년 Burris 등[41]의 보고 이후, 진행성 췌장암에 대한 항암화학요법요법은 첫 번째 전환점을 맞이했다. 이 연구에서, gemcitabine 단독요법은 5-FU 치료와 비교하여 생존 이득과 통증 완화 및 체중 증가 측면에서 임상적 이점을 보여주었다. 진행성 췌장암에 대한 gemcitabine의 성공은, gemcitabine과 함께하는 조합 요법에 기반한 많은 임상시험을 촉진했다. 그러나 지난 20년 동안 3상 임상시험에서 긍정적인 데이터를 보여준 것은 매우 드물었다. NCIC CTG PA.3 시험은 erlotinib (EGFR tyrosine kinase 억제제)과 gemcitabine의 병용이 gemcitabine 단독요법보다 전체 생존율에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였다고 밝혀졌다(6.24개월 vs. 5.91개월; HR, 0.82; 95% CI, 0.69-0.99; p = 0.038). 이는 진행성 또는 전이성 췌장암 환자 569명을 대상으로 한 3상, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이다[42]. 생존 이득이 미미함에도 불구하고, 이 연구는 gemcitabine과 표적 약물의 조합으로 긍정적인 데이터를 보여준 첫 연구였다.

2010년대에는 진행성 췌장암에 대한 항암화학요법에 서 또 다른 전환점을 제공하는 두 가지 중요한 연구가 있다. 2011년, Conroy 등[9]은 FOLFIRINOX 대 gemcitabine을 평가한 무작위 3상 PRODIGE 시험 결과를 보고했다. FOLFIRINOX 그룹에서 전체 생존 기간은 11.1개월이었고, gemcitabine 그룹에서는 6.8개월이었다(HR, 0.57; 95% CI, 0.45-0.73; p < 0.001). 그러나 항암제 독성 비율이 높기 때문에, 양호한 건강 상태를 가진 환자에게 권장되는 치료법이다. 더 최근인 2013년, Von Hoff 등[10]은 GnP 대 gemcitabine 단독요법을 비교한 전이성 췌장암 환자를 대상으로 한 3상 무작위 임상시험 데이터를 보고했다. 이들은 전이성 췌장암을 가진 861명의 화학요법 경험이 없는 환자를 모집했다. 이 무작위 시험에서 GnP는 전체 생존 기간에서 gemcitabine 단독요법보다 우수했다(8.7개월 vs. 6.6개월; p < 0.0001; HR, 0.72) [10]. 2017년에는 MPACT 시험에 아시아계 인종이 2%만 포함된 것을 고려하여 이 조합을 한국 환자에게 평가하기 위한 후향적 코호트 연구를 수행했다[43]. 이 연구에서 중앙 전체 생존 기간은 12.1개월이었고, 무진행 생존 기간은 8.4개월이었다. 최근 NAPOLI-3 연구에서 얻은 데이터에 따르면, NALIRIFOX (liposomal irinotecan plus FOLFOX)는 전이성 췌장암 환자에서 GnP

와 비교하여 전체 생존 기간과 무진행 생존 기간을 향상시켰다[44]. 다만, NCCN (National Comprehensive Cancer Network)에서는 NALIRIFOX의 사용을 지지하는 높은 수준의 증거가 있음을 인정하나, 이 요법은 FOLFIRINOX보다 우위를 보이지 않으며 FOLFIRINOX와 비교해 상당히 많은 비용이 드는 것을 언급하였다[45].

FOLFIRINOX와 GnP 중 어느 것이 더 나은지에 대해서는 직접적인 비교 전망 데이터가 없다. 다만, 최근 연구에서 국소 진행성 췌장암 1차 항암 요법에서 두 병합요법을 후향적으로 비교하였을 때, FOLFIRINOX가 반응률이 더 좋은 것으로 보고되었다[46-48]. 양쪽 치료법 중 1차 치료 선택은 환자의 건강 상태뿐만 아니라 1차 치료 실패 후 2차 또는 구조 치료 계획에도 기반해야 한다.

2차 또는 구조 항암화학요법(second line or rescue chemotherapy)

진행성 췌장암에 대한 1차 항암화학요법의 발전에도 불구하고, 1차 항암화학요법을 받는 대부분의 환자들은 암의 진행을 경험하게 된다. 따라서, 구조 또는 2차 항암화학요법을 고려해야 한다[49]. 하지만 진행성 췌장암에 대한 2차 항암화학요법에 대한 데이터는 매우 제한적이다. NAPOLI-1 시험 도입 전에, 수많은 소규모 임상 시험들이 발표되었다. 2014년, CONKO-003 3상 시험은 oxaliplatin, 엽산, 그리고 5-FU를 포함한 OFF 요법을 gemcitabine 내성 치료 후 효과적인 2차 항암화학요법으로 제시하며, 5-FU/leucovorin과 비교했을 때 전체 생존율에서 유의미한 개선을 보였다고(5.9개월 vs. 2.9개월; HR, 0.66; 95% CI, 0.48-0.91; p = 0.01) [50]. 2018년에는 수정된 FOLFIRINOX 요법을 사용한 단일군 2상 연구를 2차 항암화학요법으로 보고되었다[51]. 이 연구는 gemcitabine 내성이 있는 불가절제 췌장암에 대한 2차 치료로서 수용 가능한 독성 프로파일과 유망한 효능을 보여주었다. 총 48명의 환자가 이 연구에 참여했으며, 중앙 무진행 생존 기간은 5.8개월(95% CI, 3.7-7.9), 중앙 전체 생존 기간은 9.0개월(95% CI, 6.4-11.6)이었다.

2019년에는 이전에 gemcitabine 기반 요법을 받은 전이성 췌장암 환자들을 대상으로 한 NAPOLI-1 3상 무작위 시험 최종 결과가 보고되었다. 이 연구에서 총 417명의 환자가 nano-liposomal irinotecan 단독요법, 5-FU/leucovorin, 또는 둘 다를 받도록 무작위 배정되었다. Nano-liposomal irinotecan과 5-FU/leucovo-

rin 그룹의 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간 모두 유의미하게 개선되었다(무진행 생존 기간, 3.1개월 vs. 1.5개월; HR, 0.57; $p = 0.0001$, 전체 생존 기간, 6.2개월 vs. 4.2개월; HR, 0.75; $p = 0.039$) [52,53].

췌장암 표적 치료

췌장암의 이질적인 환경과 기질 상호작용의 복잡성 때문에, 표준 치료에 비해 몇 안 되는 표적 치료가 임상시험에서 성공을 거두었다. 이미 언급했듯이, erlotinib과 gemcitabine의 병용요법은 전체 생존 기간에서 통계적으로 유의미한(2주) 개선을 보인 유일한 항암치료였다 [42]. 비록 대부분의 표적 치료 연구가 2/3상 임상시험에서 실패했지만, 여전히 많은 1/Ib상 연구가 진행 중이다. 이 중 많은 표적 치료 연구들은 특정 유전적 변이와 연관되어 있다.

PARP inhibitor

췌장암의 4~7%는 BRCA 1 or 2 유전자의 상속된 돌연변이 환경에서 발생한다[54]. POLO 연구에서, 최소 16주 동안 1차 플래티넘 기반 화학요법 동안 진행하지 않은 BRCA 돌연변이 전이성 췌장암 환자 154명이 olaparib (PARP 억제제) 또는 위약으로 무작위 배정되었다[55]. Olaparib 유지 요법은 위약에 비해 무진행 생존 기간에서 유의미한 개선을 보였다(7.4개월 vs. 3.8개월; HR, 0.53; 95% CI, 0.35–0.82; $p = 0.004$). 이 치료법은 유지요법으로 희망을 보여주지만, 높은 비용과 약물 내성의 발달로 인해 문제가 될 수도 있다[56]. 그럼에도, 이 결과를 바탕으로, 초기 플래티넘 포함 요법 후 진행하지 않은 BRCA 또는 PALB2 유전자 돌연변이 진행성 췌장암 환자에게 olaparib를 유지 요법으로 고려할 수 있다.

Microsatellite instability

미세위성 불안정성(microsatellite instability, MSI)인 췌장암의 경우, DNA 틀린 짝 복구(DNA mismatch repair)에 결함이 있으며, Lynch 증후군과 같은 유전 질환에서 발생할 수 있다. 이러한 췌장암 환자는 전체 환자의 1%로, 미세위성 안정인 경우와 다르게 5-FU와 gemcitabine에 대한 반응이 덜하고, FOLFIRINOX에 대한 반응이 좋은 것으로 알려져 있다[57,58].

많은 암종에서 이러한 MSI 종양들은 면역 치료에 더 잘 반응하며 예후가 좋다[59]. 면역 체크 포인트 억제제 항체

는 면역 세포와 항원 제시 세포(종양 세포 포함) 간의 상호작용을 억제하는 새로운 치료 옵션이다[60]. 면역 체크 포인트 억제제 항체 중 하나인 pembrolizumab은 PD-1을 차단하여, 불일치 복구 결함이 있는 종양에서 효과적일 수 있다[61]. Pembrolizumab, 항-PD-1 수용체 항체는 PD-L1 및 PD-L2와의 상호작용을 차단한다[61]. 그리고 나서, pembrolizumab은 항종양 면역 반응을 개선한다[61]. 12가지 다른 불일치 복구 결함(dMMR)을 가진 진행성 암 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 췌장암 환자 6명 중 객관적 반응률(objective response rate)이 62%였으며, 그중 2명은 완전 반응을 보였다.

KRAS mutations

KRAS 변이는 췌장암에서 90–95% 발견되며, 췌장 종양 발생 기전에 강력한 요소이다. 하지만 KRAS 돌연변이는 약리학적으로 억제 불가능하다고 여겨졌다. 그러나, sotorasib (AMG510), adagrasib (MRTX849)이라는 KRAS^{G12C} (췌장암에서 1–2% 발견됨) 억제제가 개발되었다[62,63]. 두 약제는 비활성 GDP 결합 구조(inactive GDP-bound conformation)의 KRAS^{G12C}에 선택적으로 그리고 불가역적으로 결합하여 KRAS 신호를 억제한다. 진행된 췌장암 환자 10명 중 50%의 높은 반응률을 보인 adagrasib 단독 치료는[63], 추후 선행 치료로 사용하기에 적합할 수 있다. 또한, 더 흔한 KRAS 돌연변이인 KRAS^{G12D} (췌장암에서 37%)에 대한 약물 개발도 진행 중이다[64].

CONCLUSION

무수히 많은 치료법이 개발되었음에도 불구하고, 췌장암에서 효과적인 치료는 많지 않다. 1990년 이후, 16,000명의 환자를 대상으로 한 30개 이상의 3상 임상시험 중 단 5개만이 생존 기간 연장 측면에서 임상적 이득을 보였다. 항암화학요법은 여전히 췌장암의 주요 치료 도구이며, 전이 상태에서는 FOLFIRINOX와 Gem/nab-paclitaxel이 표준이다. 보조 항암화학요법으로는 보편적으로 gemcitabine 기반 치료가 선택될 수 있으며, 좋은 건강 상태를 가진 환자들에게는 보조 설정으로 mFOLFIRINOX를 고려할 수 있다. 수술 전 항암화학요법에서도 mFOLFIRINOX를 선택할 수 있다. 우리는 췌장암에서의 돌파구를 기대한다. 한 가지 치료에 국한되지 않고,

췌장암에서 다양한 치료 조합의 정밀 의학이 더 연구되어, 더 좋은 결과가 도래하길 기대한다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2016. *Cancer Res Treat* 2019;51:417-430. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.138>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2016. 2019. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/results_merged/sect_01_overview.pdf (accessed November 17, 2023).
4. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913-2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155> Erratum in: *Cancer Res* 2014;74:4006.
5. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;245:566-572. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000245845.06772.7d>
6. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-1481. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>
7. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic ad-

- enocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 2008;247:456-462. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181613142>
8. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:600-604. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.12.006>
9. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
10. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
11. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1985.01390320023003> Erratum in: *Arch Surg* 1986;121:1045.
12. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987;59:2006-2010. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870615\)59:12<2006::aid-cnrcr2820591206>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870615)59:12<2006::aid-cnrcr2820591206>3.0.co;2-b)
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032295> Erratum in: *N Engl J Med* 2004;351:726.
14. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.297.3.267>
15. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1275>

16. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016;388:248-257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30583-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30583-9)
17. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014;32:504-512. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.7657>
18. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011-1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6)
19. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2395-2406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775>
20. Tempero M, O'Reilly E, Van Cutsem E, et al. LBA-1 Phase 3 APACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P + Gem) vs gemcitabine (Gem) alone in patients with resected pancreatic cancer (PC): updated 5-year overall survival. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 3):S226. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.009>
21. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:421-427. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7328> Erratum in: *JAMA Oncol* 2021:e215278. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5278>
22. 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. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9384-x>
23. O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg* 2014;260:142-148. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000251>
24. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2015;191:7-16. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0737-7>
25. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: a single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1802-1812. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2890-4>
26. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:515-522. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5081>
27. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol* 2023;34:91-100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.161>
28. Schwarz L, Bachet, JB, Meurisse A, et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy: a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *Am Soc Clin Oncol* 2022;40(16 Suppl):4134. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4134
29. Labori KJ, Bratlie SO, Björserud C, et al. Short-course neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer: a multicenter randomized phase-II trial (NORPACT-1). *J Clin Oncol* 2023;41(17 Suppl):LBA4005-LBA. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4005
30. Chawla A, Shi Q, Ko AH, et al. Alliance A021806: a phase III trial evaluating perioperative versus adjuvant therapy for resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(16 Suppl):TPS4204-TPS. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS4204

31. van Dam JL, Verkolf EMM, Dekker EN, et al. Perioperative or adjuvant mFOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer (PREOPANC-3): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2023;23:728. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11141-5>
32. Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2021;21:300. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08031-z>
33. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1763-1773. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02274>
34. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2022;40:1220-1230. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02233>
35. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:157-168. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00348-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00348-X)
36. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, et al. Results of a phase II study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01). *Ann Surg* 2022;275:1043-1049. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005430>
37. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, et al. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022;8:1263-1270. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2319>
38. Kim SS, Nakakura EK, Wang ZJ, et al. Preoperative FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic cancer: is radiation necessary in the modern era of chemotherapy? *J Surg Oncol* 2016;114:587-596. <https://doi.org/10.1002/jso.24375>
39. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist* 2014;19:266-274. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0273>
40. Tinchon C, Hubmann E, Pichler A, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2013;52:1231-1233. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.771821>
41. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>
42. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525> Corrected and republished in: *J Clin Oncol*. 2023;41:4714-4720. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02770>
43. Cho IR, Kang H, Jo JH, et al. Efficacy and treatment-related adverse events of gemcitabine plus nab-paclitaxel for treatment of metastatic pancreatic cancer “in a Korean” population: a single-center cohort study. *Semin Oncol* 2017;44:420-427. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.01.001>
44. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:1272-1281. <https://doi.org/10.1016/>

- S0140-6736(23)01366-1
45. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic cancer (version 2). 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (accessed June 19, 2023)
 46. Perri G, Prakash L, Qiao W, et al. Response and survival associated with first-line FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2020;155:832-839. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2286>
 47. Klein-Brill A, Amar-Farkash S, Lawrence G, Collisson EA, Aran D. Comparison of FOLFIRINOX vs gemcitabine plus nab-paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2216199. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16199>
 48. Cho IR, Kang H, Jo JH, et al. FOLFIRINOX vs gemcitabine/nab-paclitaxel for treatment of metastatic pancreatic cancer: single-center cohort study. *World J Gastrointest Oncol* 2020;12:182-194. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i2.182>
 49. Lee JE, Lee HS, Chung MJ, et al. Analysis of clinical predictive factors affecting the outcome of second-line chemotherapy for gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Gut Liver* 2020;14:135-143. <https://doi.org/10.5009/gnl18419>
 50. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995>
 51. 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. <https://doi.org/10.1159/000329803>
 52. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545-557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1) Erratum in: *Lancet* 2016;387:536. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01306-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01306-9)
 53. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer* 2019;108:78-87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.007>
 54. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518:495-501. <https://doi.org/10.1038/nature14169>
 55. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317-327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
 56. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2022;163:386-402.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.056>
 57. Cloyd JM, Katz MHG, Wang H, Cuddy A, You YN. Clinical and genetic implications of DNA mismatch repair deficiency in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2017;152:1086-1088. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.2631>
 58. Riazy M, Kalloger SE, Sheffield BS, et al. Mismatch repair status may predict response to adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2015;28:1383-1389. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.89>
 59. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
 60. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:1490-1492. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1510079>
 61. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors

- with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
62. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2023;388:33-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208470>
 63. Bekaii-Saab TS, Spira AI, Yaeger R, et al. KRYSTAL-1: updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol* 2022;40(4 Suppl):519. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.519
 64. Hofmann MH, Gerlach D, Misale S, Petronczki M, Kraut N. Expanding the reach of precision oncology by drug-ging All KRAS mutants. *Cancer Discov* 2022;12:924-937. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1331>