

진행성 췌장암의 화학요법

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 태 유

췌장암은 예후가 가장 불량한 대표적인 악성종양으로서, 2002년 국내의 경우 2,400명이 새로이 췌장암으로 진단을 받았으며, 전체 암 사망자 54,000명 중 2,600명(4.9%)이 췌장암으로 사망하였다. 췌장암은 근치적 절제술을 받은 경우에도 1년 생존율 25%, 장기생존율은 5%에 불과하며, 국소적으로 진행된 경우의 생존기간은 6~10개월, 전이된 경우에는 3~6개월로서 극히 예후가 불량하다. 췌장암의 불량한 예후는 질병의 초기에 이미 림프절 혹은 간으로의 원격전이가 빈번하며, 이와 연관되어 체중감소, 통증, anorexia 등 다양한 전신 증상의 동반에 기인하고 있다. 본 고에서는 진행성 췌장암에 대한 약물요법의 현황을 살펴보고, 현재 개발중인 새로운 치료전략에 대해 살펴보기로 한다.

항암화학요법의 현황

1. 5-Fluorouracil을 중심으로 한 2000년대 이전의 항암화학요법

5-Fluorouracil은 2000년대 이전까지 가장 보편적으로 사용되어온 제제로서, 단일제제로서 평균 0~19%의 다양한 반응률을 보였으며, 4~6개월의 생존기간을 보고하고 있다. 5-FU에 doxorubicin, nitrosourea 등을 이용한 복합화학요법 등도 시행되었으나, 일부의 연구결과를 제외하고는 5-FU와 유사한 연구결과를 나타내었다. 진행성 췌장암에서 항암화학요법의 시행이 필요할 것인가에 대한 연구는 소위 “best supportive care”와 FAM 혹은 ECF 항암화학요법을 비교한 2개의 소규모의 연구결과가 있는데, “best supportive care”군과 비교하여, 복합화학요법군에서 반응률 26% 대 5%, 생존기간이 6개월 대 2.5개월로서 항암화학요법에 의하여 생존기간과 반응률이 향상됨이 보고된 바 있다.¹

2. Gemcitabine을 중심으로 한 2000년 이후의 항암화학요법

Gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine, Gemzar, Eli Lilly)은 cytarabine analogue로서 gemcitabine diphosphate/triphosphate로 활성화되어 항종양효과를 나타낸다. 1994년 gemcitabine이 진행성 췌장암에서 단일제제로 11%의 반응률을 보이며, 아울러 통증완화, 식욕 및 체중 증가와 같은 암 관련 증상 완화를 가져오는 등 우수한 "clinical benefit response (CBR)"를 보이는 것이 보고된 이래 가장 주목받는 항암제로 연구되기 시작하였다. 1997년 gemcitabine과 기존의 표준치료제로 알려진 5-FU를 비교하는 3상 임상연구결과 반응률에서는 5.4%대 0%로 차이가 없었으나, CBR의 경우 23.8% 대 4.8%로 gemcitabine 군에서 우수한 효과를 나타내었으며, 중앙생존기간 5.65개월 대 4.41개월로서 gemcitabine 군이 유의하게 우월함이 증명되었다. 특히 5-FU에 실패한 진행성 췌장암에서 gemcitabine은 CBR 27%, 평균생존기간 3.9개월의 성적을 나타내었다.² 따라서, gemcitabine은 기존의 5-FU을 대체하는 표준치료로서 인정되게 되었으며, 반응률과 생존기간의 향상을 위하여 다양한 복합화학요법이 시도되었다.

Gemcitabine Plus 5-FU

ECOG E2297에서는 gemcitabine과 gemcitabine/5-FU를 비교하는 3상 임상연구를 시행하였는데 반응률 5.6% 대 6.9%, 중앙 생존기간 5.4개월 대 6.7개월로서 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하였다. 반면, leukopenia, thrombocytopenia, diarrhea 등의 부작용이 복합요법군에서 빈번히 관찰되는 경향을 보였다.³

Gemcitabine Plus Cisplatin

Gemcitabine과 gemcitabine/cisplatin을 비교한 연구결과, 2002년 Italy 연구결과, 반응률 9.2% 대 26.4% (P=0.02), 진행까지의 기간이 8주 대 20주(P=0.048)로서 복합요법군에서 우월한 경향을 보였다.⁴ 2003년 Heinemann 등의 연구결과, 반응률은 8% 대 10.2%로 차이가 없었으나, 진행까지의 기간이 2.5개월 대 4.6개월(P=0.016), 전체 생존기간 6개월 대 8.3개월로서(P=0.046), 복합요법군에서 생존기간이 연장되었으며, 오심 및 구토 이외의 부작용에서도 유의한 차이는 없었다.⁵

Gemcitabine Plus Irinotecan

Gemcitabine과 gemcitabine/irinotecan을 비교한 연구결과 반응률은 4.4% 대 16.1%로 복합요

법군에서 유의하게 높았으나, 생존기간의 차이는 없었다(6.6개월 대 6.3개월).⁶

Gemcitabine Plus Docetaxel

Gemcitabine/docetaxel의 제 2상 연구결과 반응률 20%, 진행까지의 기간 및 생존기간이 4.5개월과 8개월의 효과를 나타내었으며,⁷ 현재 이를 검증하기 위한 randomized trial이 진행중에 있다.

Gemcitabine Plus Capecitabine

Gemcitabine/capecitabine의 제2상 연구결과 반응률 19%, 진행까지의 기간 및 생존기간이 4.4개월과 9.6개월의 우수한 효과를 나타내었다.⁸

Gemcitabine Plus Oxaliplatin

Oxaliplatin은 cisplatin analogue로서 신독성과 오심, 구토 등의 부작용을 감소시키며 대장암에서 우수한 항암효과가 증명되었다. Gemcitabine 1000 mg/m², oxaliplatin 100 mg/m²을 병합한 GEMOX 군에서 30.6%의 반응률과 9.2개월의 생존기간을 보고하여 주목을 끌었다.¹ 2003년 GERCO/GISCAD intergroup trial의 중간연구보고결과에서도 반응률 16.1% 대 25.8% (P=0.03), 진행까지의 기간 16주 대 25주(P=0.05)로 GEMOX군이 gemcitabine 단독군에 비하여 우월함이 증명된 바 있다.⁹

종합적으로, gemcitabine을 중심으로 한 복합화학요법의 치료효과를 비교하기 위하여 현재 CALGB 89904 연구에서는 gemcitabine, gemcitabine/cisplatin, gemcitabine/irinotecan, gemcitabine/docetaxel을 비교하는 전향적 연구가 진행 중에 있다. 따라서, 현 시점에서 기준에 보고된 3상 임상연구결과를 토대로, gemcitabine을 중심으로 한 복합화학요법 중 gemcitabine/oxalipl-

표 1. 췌장암 항암화학요법의 발전

		RR	Survival
~1990	No standard therapy		
1995	5-FU based > BSC	0~19%	4~6 months
1997	Gemcitabine > 5-FU	11%	5.65 months
2003	Gemcitabine/cisplatin > Gemcitabine	10.2%	8.3 months
	Gemcitabine/oxaliplatin > Gemcitabine	30.6%	9.2 months

atin (GEMOX) 요법이 가장 효과적인 치료로 인정 받고 있다(표 1).

새로운 항암화학요법

Gemcitabine을 중심으로 한 복합화학요법의 도입으로 반응률과 생존기간의 연장이 보고되고 있으나, 아직 진행성 췌장암의 치료성적은 매우 불량하여 평균 생존기간이 9개월 미만에 불과하며, 따라서 이를 극복하기 위한 새로운 치료의 개발이 절실한 상황이다.

1. Gemcitabine의 Fixed Dose Rate (FDR) 투여 법

Gemcitabine의 active metabolite인 gemcitabine triphosphate는 투여시간이 길어질수록 세포 내 축적이 증가되어 항종양효과를 증진시키는 것으로 알려져 있다. 따라서, gemcitabine 2,200 mg/m²의 표준 30분 투여와 1500 mg/m²를 150분 투여(10 mg/m²/min하는 fixed dose rate (FDR)를 비교하는 연구가 시행되었는데, 반응률(3% 대 17%), 생존기간(5개월 대 6개월), 1년 생존율(0% 대 23%)로서 FDR 군이 우월함을 보고하였다.¹⁰ Gemcitabine FDR/cisplatin 복합화학요법에서도 18.4%의 반응률과 8.4개월의 생존기간을 보고하여 gemcitabine FDR 투여방법의 효율성이 증명되고 있으며,¹¹ 현재 gemcitabine FDR/oxaliplatin의 치료효과를 규명하기 위한 연구가 진행 중에 있다.

2. Pemetrexed

Pemetrexed는 pyrrolopyrimidine-based multitarget antifolate로서 제2상 연구결과 5.7%의 반응률과 6.5개월의 생존기간을 보였으며, 현재 gemcitabine과 복합화학요법에 대한 연구가 진행 중에 있다.¹

3. S-1

S-1은 경구용 fluoropyrimidine derivative로서 5-FU에 의한 thymidylate synthase 억제효과를 증진시키는 동시에 5-FU의 비활성화 효소를 억제하여 항암효과를 증진시키는 제제로서, 전이성 췌장암에서 cisplatin과 병합사용시 43.2%의 반응률과 433일의 생존기간을 보고되어 주목을 끌고 있다.¹²

4. 분자타겟 치료(Molecular targeted therapy)

췌장암에 대한 분자생물지식의 발달에 힘입어 다양한 치료타겟이 발굴되었으며(그림 1), 이를 대상으로 하여 단독 혹은 gemcitabine과의 복합요법에 의한 효과를 검증하는 연구들이 진행 중에 있다. 2000년 이전에는 주로 암세포 침습과 ras 암유전자와 연관된 치료타겟이 연구된 반면, 최근에는 세포성장인자 및 혈관생성인자를 대상으로 한 치료가 활발히 진행 중에 있다.

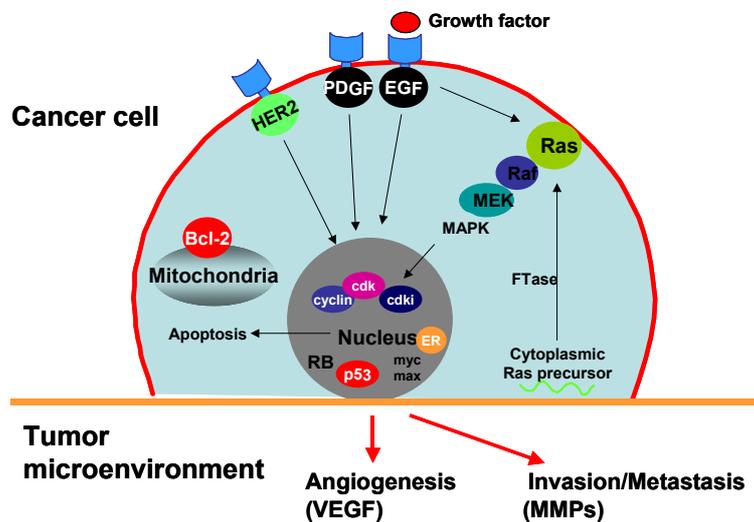


그림 1. Molecular targets for cancer therapy.

Old Targets: Matrix Metalloproteinase & Farnesyltransferase

Matrix metalloproteinases (MMPs)는 collagen and proteoglycan의 분해효소로서 종양의 침습과 전이에 중요한 역할을 한다. BAY 12-9566은 MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 억제제로서 BAY 12-9566과 gemcitabine의 비교임상연구결과 반응률 1% 대 5%, 생존기간 3.74개월 대 6.59개월 및 QOL (quality of life) 측면에서 모두 gemcitabine이 우수하였다. 또한, gemcitabine 단독군과 gemcitabine/marimastat을 비교한 결과 반응률 16% 대 11%, 생존기간 역시 양군 모두 165일로서 차이가 없었다.¹

Ras 암유전자 돌연변이에 의한 ras 단백질의 세포막으로의 localization 과정에 필요한 farnesylation 억제제인 R-115777의 2상 연구결과 반응률 0%, 6개월 생존율이 25%에 불과하여 췌장암의 치료에는 효과가 없는 것으로 보고되었다.²

New Targets: Epidermal Growth Factor Receptor & Vascular-Endothelial Growth Factor

Epidermal growth factor receptor (EGFR)의 과발현은 췌장암의 약 30~50%에서 관찰되며, 최근 EGFR 신호전달체계가 암치료의 새로운 타겟으로 각광을 받고 있다. Cetuximab (C-225)은 humanized anti-EGFR antibody로서 EGFR에 결합하여 신호전달을 차단하며, 진행성 췌장암에서 gemcitabine과 같이 사용한 경우 생존기간 6.8개월, 1년 생존율 32.5%을 보인 바 있다.¹³ 현재 gemcitabine/cetuximab 혹은 gemcitabine/erlotinib (EGFR tyrosine kinase 억제제)과 gemcitabine을 비교하는 3상 연구가 진행 중에 있다.

Vascular endothelial growth factor (VEGF)와 VEGF 수용체 역시 췌장암에서 과발현되며, VEGF는 paracrine angiogenic & autocrine mitogenic 경로에 의하여 췌장암세포의 성장을 촉진한다, Bevacizumab (Avastin)은 recombinant humanized anti-VEGF antibody로서 진행성 췌장암에서 gemcitabine과 병행한 경우 38%의 반응률, 진행까지의 기간 5.5개월, 1년 생존율이 54%로서 고무적인 결과를 보이고 있다.¹⁴ 현재 gemcitabine/bevacizumab과 gemcitabine을 비교하는 3상 연구가 진행 중이다.

향후의 전망

진행성 암 중 가장 치료성적이 불량한 췌장암은 gemcitabine을 기본으로 한 복합화학요법의 도입으로 25% 이상의 반응률과 9개월 이상의 생존기간을 기대할 수 있게 되었다. 최근 활발히 진행 중인 분자타겟치료의 병행으로 일부에서 주목할 만한 연구결과를 보이고 있으며, 30% 이상의 반응률과 1년 이상의 생존기간을 달성할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Semin Oncol, 2003;30:3-10
2. Semin Oncol, 2002;29:31-9
3. J Clin Oncol, 2002;20:3270-5
4. Cancer, 2002;94:902-10
5. Proc Am Soc Clin Oncol 22: (abstr 1003), 2003
6. Proc Am Soc Clin Oncol 22: (abstr 1005), 2003
7. Proc Am Soc Clin Oncol 22: (abstr 1439), 2003
8. Proc Am Soc Clin Oncol 22: (abstr 1496), 2003
9. Proc Am Soc Clin Oncol 22: (abstr 1004), 2003

10. Proc Am Soc Clin Oncol 18: (abstr 1048), 1999
11. 2004 GI cancer symposium (Am Soc Clin Oncol): (abstr 127), 2004
12. Proc Am Soc Clin Oncol 22: (abstr 1042), 2003
13. J Clin Oncol, 2003;21:3296-302
14. Proc Am Soc Clin Oncol 22: (abstr 1037), 2003