

췌장암 - 항암 치료가 필요한가?

연세대학교 의과대학 암센터

정 현 철

Pancreas cancer - Is chemotherapy necessary?

Chung Hyun Cheol, M.D.

Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine

췌장암은 진단 후 5년 생존율이 1-4%에 불과하여 발
생율이 바로 사망율이 될 정도로 예후가 매우 불량한 소
화기계 고형종양이다. 고형종양에서 항암치료를 시행하
는 이론적 근거는 암 진행의 자연적 경과와 치료실패에
대한 정확한 지식을 바탕으로 한다. 췌장암은 위치 상
조기진단이 어렵고, 초기에 주위 림프절로 전이가 발생
할 뿐 아니라, 대부분 진단시에 방사선학적으로는 감지
 못하는 잠재성 미세 간 전이가 발생되어 있으며, 항암제
에 대한 감수성이 낮고, 많은 환자에서 전신수행상태가
 좋지 않아 예후가 불량하다. 따라서 국소적 병변으로 진
단되어 근치적 절제가 시행된 경우에서도 장기 생존율
은 20%에 불과하며 중앙생존율은 15-19개월 이다. 그
이유는 수술 후 85%의 환자에서 국소 재발이 발생하며,
수술후 방사선 및 항암약물 병용치료를 시행하여도
50-70%의 환자에서 원격전이(대부분이 간 전이)가 발생
하여 사망하기 때문에 밝혀져 이를 억제할 수 있는 항
암약물 치료의 개발이 시급히 필요한 시점이다. 원격전
이는 없고 국소적으로 진행되어 수술이 불가능 한 경우
는 중앙생존기간이 6-10개월로 고식적 치료만을 시행하
거나 방사선 단독치료를 시행하는 것보다는 5-fluorouracil
(5-FU)을 주축으로 하는 항암제와 방사선치료를 병용함
으로써 경미하나마 생존율의 향상을 유도할 수 있음이
보고되었다. 원격전이가 발생한 환자는 생존기간이 3-6
개월에 불과하게되며 이 경우 생존기간은 암의 진행정
도와 전신수행상태에 따라 다르게 된다. 최근까지의 자
료를 종합하면 국소 치료는 어느정도 효과적인 반면, 치
료실패가 주로 간 전이에 의해서 발생하므로 효과적인
전신적 치료제의 개발이 필요하게 되었으며, 특히 환자

의 생존기간이 짧음을 고려할 때, 치료대상 환자의 적절
한 선택이 중요한 사항으로 제시되고 있다.

전이성 및 재발성 췌장암의 항암 치료

1. Single agent chemotherapy

1) 5-fluorouracil

췌장암에서 가장 많이 치료가 시행된 약제는 thymi-
dylate synthase (TS) 억제제인 5-FU이다. 1970년대 중
반부터 치료에 대한 보고가 시작되어 반응율은 0-67%
로 다양하며, 1975년 문헌상으로 보고된 212예를 종합한
경우 반응율은 28%였고¹⁾, Moertel등²⁾은 26%로 보고하
였으며, 최근에는 bolus로 투여시에 15%로 보고되고 있
다. 즉 치료반응을 간 비대의 감소나 축기가 가능한 종괴
의 크기로 평가하였던 1970년대의 연구에서는 반응율이
비교적 높은 반면, 컴퓨터 단층 촬영으로 평가를 시작한
1985년 이후는 반응율이 0-19%에 불과하고 생존기간도
4.2 - 5.5 개월이다. 이와같이 많은 임상연구가 시행되었
음에도 불구하고 아직 5-FU 투여에 대한 용량과 방법이
명확하게 설정되지 못하고 있으며 가장 흔하게 사용되는
방법은 1000mg/m²의 용량으로 5일간 지속 정주하거나
400-500mg/m²의 용량으로 5일간 bolus 투여법이다. 24
시간 정주법에 대한 자료는 아직 충분하지 못하며 매주
투여한 경우 19예중 4예에서 반응함이 보고되었으나³⁾,
circadian rhythm을 이용하는 경우는 안정성 병변만 유
도되었다⁴⁾. 췌장암 치료가 어려운 점은 5-FU를 제외하
고는 현재까지 시행된 모든 약제가 15% 이상의 반응율
을 반복적으로 유도하지 못한다는 점이다(Table 1).

Table 1. Single agent chemotherapy in pancreatic cancer

Drug	Number of patients	Number of responders (%)
5-fluorouracil	273	68 (25)
Mitomycin	71	17 (24)
Doxorubicin	25	2 (8)
Cisplatin	14	0 (0)
Ifosfamide	126	18 (14)

2) Mitomycin-C

Mitomycin-C는 문헌상 발표된 4개의 자료를 종합하면 반응율이 27%로 5-FU에 이어 두번째로 최장암 치료에 가능성이 있는 약제이나 실제 반응율은 이보다 낮을 것으로 예상하고 있다

3) Anthracyclines

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)에서 시행한 최초의 연구결과에 의하면 adriamycin은 13%의 반응율이 관찰되었으며, epirubicin의 경우 4개의 연구(2주 혹은 4주마다 40-90mg/m² 투여)가 시행되어 13-37%의 반응율이 보고되었다. 그러나 mitoxantrone의 경우 반응율이 관찰되지 않았다.

4) Ifosfamide

1985년 Loehrer등⁵⁾은 27예의 환자에서 1예의 완전관해를 포함하여 22%의 반응율과 6개월의 생존기간을 보고하였으나, 1988년 Ajani등⁶⁾은 31예에서 2예의 반응만 관찰하였다. Cerny등⁷⁾은 5일간 정주하는 방법을 29예에서 시행하여 16%의 반응율을 관찰하고 정주법을 권유하였으나, Wils등⁸⁾은 동일한 방법을 시행함에도 반응을 나타낸 환자가 없었다

5) Nitrosoureas

Carmustine(BCNU), lomustine (CCNU), semustine (methyl-CCNU) 모두 최장암에 시도되어 초기에는 13%의 반응율이 관찰되었으나 많은 환자를 대상으로 한 ECOG 연구에서는 6%의 반응율이 유도되었고, Carter와 Comis는 이들 3가지 제제 모두 반응율은 5% 내외로 보고하였다¹⁾. Streptozocin은 주로 islet cell 종양에 효과적이며 선암에서는 8%의 반응율이 관찰되었다.

6) Tomudex

강력한 TS 억제제인 tomudex는 이론적 배경에도 불구하고 실제 치료시에는 42예중 2예에서만 반응이 관찰되었다⁹⁾.

7) Docetaxel

Gustave-Roussy Institute에서 docetaxel을 이용하여 17예의 간 전이 환자중 5예(29%)에서 객관적 반응을 유도하였으나 치료 부작용으로 3예에서 치료를 중단해야 했으며¹⁰⁾, 이후 제 2상 연구에서 이와같은 효과가 확인되지 못하였다¹¹⁾.

8) Topoisomerase-I 억제제

Camptothecin을 5일간 투여하는 방법 역시 효과적이지 못하였으며¹²⁾, irinotecan (CPT-11)이 3주마다 350 mg/m² 용량으로 34예에서 시행되었으나 3예에서 부분관해가 유도되었고, 중앙생존기간도 5개월에 불과하였다¹³⁾. Topoisomerase-I 억제제의 경우는 투여 방법에 따라 효능이 다르므로 (schedule-dependence), 지속적인 정주 혹은 매일 경구투여하는 방법으로 임상연구가 계속 진행중이다.

9) Gemcitabine

Gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine)은 cytarabine과 구조와 약제 대사가 유사한 deoxycytidine 유사체로 개발된 약제이다. Gemcitabine은 세포내에서 인산화 과정에 의해 활동형의 대사산물인 gemcitabine diphosphate와 gemcitabine triphosphate가 되어 항암작용을 나타낸다. Gemcitabine이 cytarabine에 비해 항암작용이 높은 기전으로는 ① cytarabine보다 지방 친화성이 3-4배 높아 세포막 투과성과 세포 내로의 약제 이동능이 높고, ② deoxycytidine kinase와의 친화성이 높고, ③ gemcitabine triphosphate의 세포내 정체시간이 길기 때문이다. Multicenter Trial에서 44예의 환자를 치료한

Table 2. New agent single chemotherapy in pancreatic cancer

Agent	Patients number/Response rate(%)	Median survival(month)
Iprolatin	3/32 (9)	not stated
Trimetrexate	0/14 (0)	3.3
Edatrexate	0/17 (0)	3.0
Fazarabine	0/14 (0)	not stated
Aziridinylbenzoquinone	0/21 (0)	1.3
Methylglyoval bis guanyldrazone	2/32 (6)	7.6
Amonafide	0/14 (0)	2.8
Docetaxel	5/29 (29)	not stated
Topotecan	0/15 (0)	not stated
Irinotecan	3/34 (9)	5.2
Gemcitabine	5/44 (11)	5.6

결과 5예(11%)에서 관해가 유도되었으며 많은 환자에서 방사선허적 관해는 유도되지 않았으나 주관적 증상의 경감을 관찰하였다. 대상 환자의 생존기간은 5.6개월이었으나, 치료반응기간은 13개월, 1년 생존율은 23%였다¹⁴⁾. 이같은 결과에 근거하여 두 가지의 연구가 시행되었다. 첫째는 이전에 항암치료를 시행 받지 않은 환자에서 5-FU와 반응율과 중앙생존기간을 무작위화에 의해 비교한 결과(gemcitabine 1000mg/m² 대 5-FU 600mg/m² 주 1회, 매주 투여), gemcitabine 투여 군에서 생존기간(5.65개월 대 4.41개월)과 1년 생존율(18% 대 2%)이 증가하였으며 아울러 질병과 관계된 증상(통증, 전신수행 상태, 체중)도 호전되는 clinical benefit (23.8% 대 4.8%)도 확인되어 경미하나마 지난 30년간의 연구 중 최초로 5-FU 보다 우수한 치료효과가 확인되었다¹⁵⁾. 유사한 결과가 5-FU 투여 후 암이 진행된 63예의 환자에서 gemcitabine을 투여시에도 나타났을 뿐 아니라, 17예(27%)에서 clinical benefit도 유도되어¹⁶⁾, gemcitabine이 진행성 췌장암의 1차적 치료제로서 가능성이 제시되었다. Gemcitabine은 특히 ① 임상증상의 완화율이 항암제를 처음 치료하는 군이나 5-FU 치료에 실패한 환자 군 모두에서 동일하게 관찰되는 점, ② 치료반응율이 계속 일정하게 나타나는 점, ③ 비교적 경미한 약제의 독성, 그리고 ④ 5-FU에 대한 cross-resistance가 없는 점이 장점으로 제시되고 있다. 여러가지 투여용량과 방법에 의해 약 3000명의 환자에서 투여된 gemcitabine의 효과를 종합하면 80%가 병기 IV 환자들로 이중 982예에서 평가가 가능하며, 반응율은 12.0% (완전관해 1.4%), 생

존기간은 이전에 항암 약물치료를 시행 받지 않은 군이 5.1개월, 받았던 군이 4.4개월이었다. 투여 4 cycle 까지 cumulative clinical benefit rate는 18.4% 였고 1년 생존율은 15%였다¹⁷⁾. 그러나 이러한 결과에도 불구하고 아직도 일부 환자를 제외하고는 중앙생존기간이 6개월 내외에 불과하여 보존적 치료와 차이가 없을 수도 있음을 부정하기는 어렵다. 따라서 현재는 gemcitabine의 투여 방법 변화와 방사선 치료와의 병용효과 및 수술 후 보조적 투여에 대한 연구가 계속 되고 있다. 또한 생물학적 제제인 marimastat에 의해 병기 II/III 환자에서 생존기간이 7개월이었으며, marimastat을 gemcitabine과 병용시에 9.7개월까지 증가하였다.

10) 기타 약제 및 치료

지난 수년간 iprolatin, trimetrexate, edatrexate, fazarabine, diaziquone, mitoguazone, amonafide, ifosfamide등이 시도되었으나 중앙 반응율이 0%, 중앙생존기간이 3개월로 효과적이지 못하였다¹⁸⁻²³⁾(Table 2). 수술이 불가능한 경우에서 방사선치료는 주로 통증조절의 목적으로 시행되고 있으며 고용량 투여시(55-70 Gy)에는 생존기간을 10-12개월로 증가시킬 수 있는 가능성이 일부 제시되었다^{24, 25)}. 일부 연구에서는 방사선치료와 항암제를 병용시에는 방사선 단독 혹은 항암제 단독치료보다 효과적으로 보고하였으나, 5-FU를 위주로 하는 항암제 치료에 방사선 치료를 추가할 경우 항암제 단독보다 효과적이라는 증명은 되지 않았다.

2. Combination chemotherapy

위장암에서는 효과적인 단일제제가 없기 때문에 5-FU 단독투여나 5-FU를 근간으로 하는 약물투여보다 효과적인 병용투여법이 개발되지 않고 있음은 당연한 결과라 할 수 있다. 따라서 5-FU에 타 약제를 조합하여도 반응율의 증가는 미미할 뿐 아니라 완전관해는 극히 드물어 생존기간의 증가를 유도하지 못하고 12-14주 정도에 불과하다. 주로 5-FU를 주축으로 하는 다제 병용요법이 시행되었으며 대표적인 두 조합이 FAM (5-FU, adriamycin, mitomycin-C)과 SMF (streptozotocin, mitomycin-C, 5-FU) 였다(Table 3).

1) FAM 조합

FAM 요법은 37%의 반응율과 9개월의 반응기간, 12개월의 생존기간이 보고되었으나²⁶⁾, 제 3 상연구에서 효과적이지 못하였다.

2) SMF 조합

1970년대 후반에서 1980년대 초 사이에 제 2상 연구에서 30-45%의 관해가 유도되어 관심을 갖게 되었으나, 무작위화에 의한 연구에서 이와같은 효과가 확인되지 못하였다²⁷⁻²⁹⁾. Bukowski등은 SMF와 MF(5-fluorouracil, mitomycin-C)의 비교를 무작위화에 의해 시행한 바, 반응율에서는 차이가 있었으나(35% 대 8%), 생존기간에

Table 3. Randomized trials with more than 50 patients included

		Response (%)	Median survival (months)
5-FU + CCNU	vs	not significant	3
best supportive care			3.9
Melphalan	vs	1/43 (2)	1.8
5-FU+methyl CCNU	vs	4/41 (10)	3.3
5-FU+methyl CCNU + streptozocin		3/43 (7)	2.9
5-FU + mitomycin-C	vs	5/60 (8)	4.1
SMF		19/56 (34)	4.2
5-FU	vs	-	5.1
5-FU + Adriamycin	vs	-	4.7
FAM 4.7			
SMF	vs	3/66 (4)	4.2
FAM		9/63 (14)	6.1
FAM	vs	4/29 (14)	2.7
SMF	vs	4/28 (14)	4.0
SMF(modified)		4/27 (15)	3.1
5-FU	vs	- (7)	4.5
FAP	vs	- (15)	3.5
Mallinson		- (21)	4.5
SMF	vs	4/49 (10)	10.0
CCC		2/38 (5)	5.0

Table 4. 5-fluorouracil and leucovorin trials

5-FU dose	leucovorin dose	number of patients/ response(%)
30mg/kg every 2 weeks	100-200mg	4/8
600mg/m ² weekly	500mg/m ²	2/27
370mg/m ² 5 days/5 weeks	500mg/m ² infusion	0/19
total	6/54	(11)

는 차이가 없었다(18주 대 17주). FAM과 SMF를 비교한 결과, CALGB group에서는 반응율이 FAM 14%, SMF 4%였으며 GITSG에서는 FAM 14% SMF 14%로 차이가 없었다.

3) Mallinson 조합

Mallinson등은 수술이 불가능한 환자에서 5-FU, methotrexate, vincristine, cyclophosphamide를 조합하여 투여한 다음 2년간 5-FU와 mitomycin-C를 6주 간격으로 투여하면서 치료를 시행하지 않는 군과 비교시에 생존기간이 치료군은 44주였고 대조군은 9주였다³⁰⁾. 그러나 5-FU 단독, Mallinson 조합 그리고 FAP(5-FU, adrimycin, cisplatin) 조합을 비교하는 제 3상 연구결과 반응율은 각각 7%, 21%, 15%였으며 생존기간은 4.5개월, 4.5개월, 3.5개월로 차이가 없었다³¹⁾.

4) 5-FU와 nitrosourea 조합

Kovach등은 5-FU 단독투여, BCNU 단독투여와 5-FU와 BCNU 병용투여 세군을 비교한 바, 반응율은 16%, 0%, 33%이며 생존기간에는 세 군 사이에 차이가 없었다. The Veterans Administration Surgical Oncology Group에서는 152예의 환자에서 5-FU와 CCNU를 투여한 군과 치료를 하지 않은 군을 비교한 바 두 군에서 생존기간의 차이가 없었다. Streptozocin 이나 mephalan을 5-FU와 methyl-CCNU 조합에 추가한 경우에도 반응율이나 생존기간에 차이가 없었다.

5) Cisplatin을 중심으로 하는 조합

North Central Cancer Treatment Group에서 67예를 대상으로 FAP (5-FU, adrimycin, cisplatin) 조합을 시행하여 21%의 반응율과 4개월의 생존기간을 유도하였다. 이후 Mallinson 조합과 5-FU 단독, FAP를 비교한 제 3 상 연구에서 FAP는 15%의 반응율과 15주의 생존

기간을 나타내어 이전의 결과를 반복하여 나타내지 못하였다. Memorial Sloan Kettering Cancer Center에서는 Cisplatin을 중심으로 하는 CCC(cisplatin, cytarabine, caffeine) 조합을 28예에서 시행하여 39%의 반응율과 26주의 생존기간을 얻을 수 있었다. 그러나 CCC 조합과 SMF 조합을 무작위화에 의해 비교 시에 CCC 조합은 SMF 조합에 비해 관해율(7% 대 10%)이 높지 않으며, 생존기간(3.5개월 대 5.3개월)은 오히려 감소하였다³²⁾.

6) 5-FU modulation

췌장암에서는 5-FU가 가장 효과적이므로 대장암에서와 같이 leucovorin을 병용하는 4개의 제 2상 연구가 시행되었으나³³⁻³⁶⁾, 반응율은 11%로 5-FU 단독투여와 차이가 없었다(Table 4). Morrell등은 PALA를 먼저 투여한 다음 5-FU를 24시간 정주(2600mg/m²) 하였으나 반응율은 5%에 불과하였으며³⁷⁾, 5-FU에 leucovorin과 interferon을 병용시에도 12.5%의 반응율과 5.5개월의 생존기간이 유도되어 5-FU 단독투여보다 우수하지 못하였다^{38, 39)}. 따라서 아직까지 다제약제를 병용함으로써 5-FU 단독 투여보다 반응율과 생존율을 증가시키는 증거는 없으며 고식적 치료를 시행한 군에 비해 병용투여에 의한 치료율의 증가도 확인되지 않았다.

7) 5-FU 지속적 정주와 gemcitabine 복합투여

5-FU는 bolus로 투여하는 것보다는 지속적인 정주법이 보다 효과적일 가능성이 계속 제시되고 있으며, 췌장암에서도 최근의 2상 연구결과 반응율이 15-20%로 계속 보고되고 있다. Gemcitabine의 경우 ① 5-FU와 cross-resistance가 없으며, ② 지속적 정주시 나타나는 부작용이 주로 구내염과 설사로 gemcitabine의 부작용과 중복되지 않고, ③ 작용기전이 deoxycytidine kinase를 억제하여 pyrimidine synthesis를 억제하므로 5-FU의 작용기전과 상보적이어서 5-FU와 조합하기에 적합

Table 5. Classification of clinical benefit measures

Primary measures

(1) Pain

1) pain intensity (measured daily on the MPAC 0-100 visual analog scale)

- ① positive: an improvement of $\geq 50\%$ from baseline sustained for ≥ 4 weeks, assuming a minimum pain score ≥ 20
- ② negative: any worsening from baseline, sustained for 4 weeks
- ③ stable: any other results

2) analgesic consumption(measured weekly in morphine-equivalent mgs)

- ① positive: a decrease of $\geq 50\%$ from baseline, sustained for ≥ 4 weeks assuming a minimum analgesic consumption ≥ 10
- ② negative: any worsening from baseline, sustained for 4 weeks
- ③ stable: any other results

3) Karnofsky performance status (measured weekly)

- ① positive: an improvement of ≥ 20 points from baseline, sustained for ≥ 4 weeks, for patients with a performance status of 50, 60 or 70
- ② negative: any worsening of ≥ 20 points from baseline, sustained for ≥ 4 weeks
- ③ stable: any other results

Secondary measure (measured weekly)

1) weight

- ① positive: a weight gain(excluding third space fluid) of $\geq 7\%$ from baseline, sustained for ≥ 4 weeks
- ② non-positive: any other results

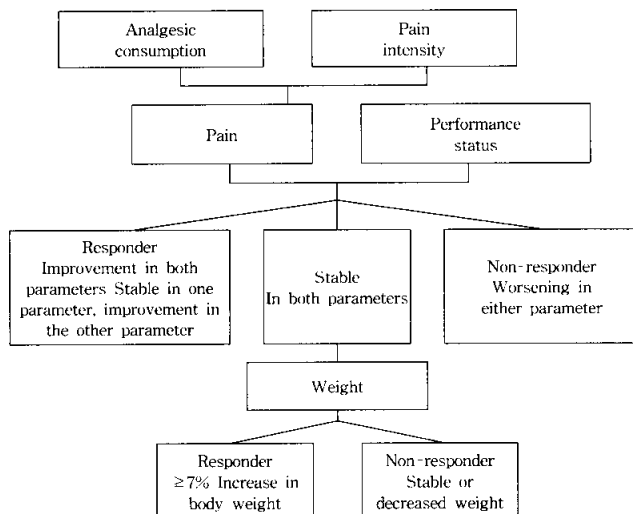


Figure 1. Assessment of clinical benefit.

한 약제로 제시된다. Hidalgo 등은 26예의 환자를 대상으로 지속적 정주 5-FU와 gemcitabine을 조합하여 시행한 제 1/2상 연구결과 반응율은 19.2%, 생존기간 10.3 개

월, 45%의 clinical benefit(Table 5, Figure 1)을 관찰하여 이 조합에 대한 가능성을 제시하였다⁴⁰⁾.

Locally advanced cancer

국소 진행성으로 수술이 불가능한 경우 방사선치료와 항암제를 병용함으로써 경미한 치료율의 향상을 가져오게 되었다. GITSG의 무작위화 연구에 의하면, 방사선 치료를 4000-6000 cGy 시행하면서 매 2000 cGy마다 5-FU 500mg/m²/일의 용량으로 첫 3일간 투여하는 경우에 방사선 단독치료보다 생존기간의 증가가 확인되었다⁴¹⁾. 그러나 방사선치료에 5-FU를 병용한 군과 방사선 치료에 adriamycin을 병용한 군 사이에서는 차이가 나타나지 않았다⁴²⁾. 또한 ECOG 연구에서는 5-FU에 방사선 치료를 병행한 군에서 5-FU 단독치료보다 효과적이지 못하였다⁴³⁾. 반면 GITSG에서는 5-FU와 방사선 치료를 병행하고 방사선 치료 후 SMF 조합을 시행한 군에서 SMF 단독 치료군 보다 생존기간의 증가를 유도할 수 있었다⁴⁴⁾. 이와같은 연구결과들은 무작위화에 의해 시행되었으나 대상 환자수가 작아 결론을 내리기는 부적합하나 항암제나 방사선 단독치료보다는 병용치료를 시행함으로써 경미한 치료율의 증가를 제시할 수 있었다. 그러나 아직도 전체적인 반응율이 낮기 때문에 수술이 가능한 환자에서도 표준치료로서 이와같은 방법을 시행하는 데에는 아직 일반적인 공감대를 이루지 못하고 있다.

Adjuvant Treatment

수술적 제거만이 체장암에서 완치의 기회를 제공한다. Conlon등⁴⁵⁾은 6년간 치료한 684예의 환자중 118예(17%)에서 근치적 절제가 가능하였으며, 이중 12예(10.2%)가 5년 이상 생존함을 보고하였다. Italian Group은 근치적 수술만 시행하고 보조치료를 시행하지 않은 상태에서 추적 관찰중 재발하여 사망한 78예에서 72%는 국소재발, 62%는 원격재발이 발생하며, 97%의 환자에서 국소 혹은 원격전이가 발생함을 확인하고 수술 후 보조치료가 필요함을 제시하였다⁴⁶⁾. 보조치료로서 유일하게 무작위화에 의해 비교한 연구로는 47예에서 FAM(5-FU, doxorubicin, mitomycin) 항암치료와 placebo의 비교로, 치료군의 생존기간이 증가하였으나, 5년 생존율은 차이가 없었다⁴⁷⁾. EORTC에서는 130예에서 수술 단독 치료와 수술후 방사선 치료 군을 비교하였으나 생존기간과 2년 생존율에서 차이가 없었다. 미국을 비롯한 많은 나라에서 근치적 절제술후 항암제와 방사

선 치료를 병용하는 치료를 보조적으로 시행하는데 여기에는 GITSG의 결과를 근거로 하고 있다. 이 결과에 의하면 수술후 보조 치료군과 대조 군에서 간 전이의 발생율은 동일함에도 불구하고 생존율에는 차이가 있어 이와같은 보조치료가 적어도 재발을 지연시키는 효과가 있음이 확인되었나 대상 환자가 43예에 불과하다는 점이 단점이다. John Hopkins에서는 근치적 수술을 시행한 173예의 환자에서 1) 표준 방사선치료(4000-4500cGy)와 5-FU를 4개월간 투여하는군, 2) 강화된 방사선치료(5040-5760 cGy), 예방적 간부위의 방사선치료(2340-2700 cGy)와 함께 5-FU와 leucovorin의 4개월간 치료하는 군, 3) 수술만 치료하는 군으로 세분하여 비교한 결과 보조치료를 시행하지 않은 군의 생존기간은 13.5개월, 보조치료를 시행한 군은 19.5개월로 치료에 의해 생존기간이 증가하였으나, 표준치료와 강화치료 군 사이의 생존기간에는 차이가 없었다. 그러나 이들 결과는 무작위화에 의한 연구가 아니고 추적관찰기간이 16개월에 불과하다는 점이 연구의 단점으로 제시되고 있다⁴⁸⁾. 따라서 수술 후 보조치료에 의해 장기 생존율이 증가할 것인가가 아직은 의문점으로 제시되고 있다. 수술 후 보조치료에 대해서는 ESPAC-1, ESPAC-2(국소 보조치료), ESPAC-3(gemcitabine ± marimastat 대 5-FU ± marimastat) 등이 진행중이다⁴⁹⁾. 그러나 Spitz 등은 수술 후 24%의 환자에서 회복의 지연으로 보조치료가 시행되지 못하는 점을 지적하면서 수술 전 항암 약물-방사선치료를 제시하였다. 수술전 방사선치료와 항암제 투여시에 치료 후 약 25%의 환자에서 간 전이가 발생하여 현재의 치료를 시행함으로써 간 전이를 막을 수는 어려우나 이미 간 전이가 발생한 환자를 수술 전에 선별할 수 있다는 장점이 제시되었다. 특히 수술 전 치료를 시행한 경우에는 모든 환자에서 수술전 치료가 시행되며, 국소 재발은 없고 복막재발이 10%에서 나타나, 수술 후에 치료가 시행되는 경우 21%에서 국소 재발이 발생하였다. 그러나 동일한 치료를 수술전과 후에 시행 시에 생존율의 차이는 아직 관찰되지 못하고 있는데, 그 이유는 수술전 치료로도 원격전이를 극복하지 못하기 때문으로 해석되고 있다⁵⁰⁾.

결론

지난 수년간 시행된 신약의 제 2상 연구결과를 종합하면 20% 이상의 반응율을 나타낸 약제는 없으며, 여러

Table 6. Clinical issues in planning treatment for pancreas cancer patients

1. Metastatic disease present or absent
2. Technical resectability
 - 1) non-invasive evaluation of operability
 - 2) overall medical condition
 - 3) availability of expertise to handle marginally resectable patients
3. Biliary or intestinal obstruction present, imminent or not at risk presently
4. Evaluation of pain caused by tumor
5. Evaluation of nutritional status of patients
6. Evaluation of overall medical condition
7. Psychosocial assessment
8. Does a specific treatment regimen have acceptable risks and benefits compared with supportive care only?

Table 7. Treatment options based on clinical stage of pancreas cancer

Disease state	Options	Future directions
1. Localized cancer	① surgery + chemoradiotherapy > surgery alone ② adjuvant \approx neoadjuvant	neoadjuvant treat
2. Locally advanced	① 5-FU + RT \approx 5-FU ② 5-FU + RT > RT alone ③ 5-FU + RT > no treatment	① proper selection (stage III, IV) ② 5-FU infusion ③ with gemcitabine
3. Advanced cancer	① gemcitabine > 5-FU bolus or combination ② CT (\pm RT: for pain control)	④ new target, new agents ⑤ clinical benefit

연구에서 반복적으로 15% 이상의 반응율을 나타내는 약제도 5-FU를 제외하고는 없다. 또한 5-FU 자체도 반응율이 0-60%까지 매우 다양하게 나타나고 있어 모든 환자에게 시행할 수 있는 표준 항암 치료에 대해 논란이 있는 것이 현재의 상황이다. 그러나 이들 연구결과를 보면 환자의 선택기준(Table 6)과 반응평가 기준이 다양함에 의해서 이와같이 다양한 치료결과가 유도됨을 쉽게 파악할 수가 있다.

결론적으로 진단 후 6개월 이내에 80%의 환자가 사망하는 췌장암에서 생존기간을 증가시키는 전신적 항암 치료는 계속적인 도전이 필요한 분야이며 국소 진행 및 진행성 췌장암에서 최근 이룩한 경미한 치료효과는 이 질환에서 전신적 항암 치료의 가능성을 제시하였다. 또한 치료 반응을 평가하는데 있어서 전산화 단층 촬영상으로도 췌장암의 특성상 반응을 평가하기가 어려워 치료 후 안정성 병변임에도 생존기간의 연장가능성이 확인되고 있다. 특히 고식적인 항암치료의 경우는 환자의

삶의 질을 유지할 수 있는 방향에 대한 기초적인 이정표가 제시되었다. 이에 따라 치료반응을 평가할 수 있는 새로운 표지자(종양 표지자, 종양관련 증상)에 대한 개념과 평가기준 설립에 대한 관심이 증가하고 있다. 아울러 최근의 분자생물학적 개념에 근거한 새로운 치료표적과 신약을 이용한 항암치료에 대한 연구도 반드시 필요하다 하겠다(Table 7).

REFERENCES

- 1) Carter SK, Comis RL: *The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment. VI. Pancreatic adenocarcinoma. Cancer Treat Rev* 2:193-214, 1975
- 2) Moertel CG: *Chemotherapy of gastrointestinal cancer. Clin Gastroenterol* 5:777-793, 1976
- 3) Ardan B, Singh G, Silberman H: *A randomized phase I and II study of short-term infusion of high-dose fluorouracil with or without N-(phosphoracetyl)-L-aspartic acid in patients with advanced*

- pancreatic and colorectal cancers. *J Clin Oncol* 6:1053-1058, 1988
- 4) Marsh RDW, Manyam V, Bewsher C: Circadian rhythm modulated 5-FUdR infusion with megace in the treatment of advanced pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 57:25-29, 1994
- 5) Loehrer Sr PJ, Williams SD, et al: Ifosfamide: an active drug in the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 3:367-372, 1985
- 6) Ajani JA, Abbruzzese L, Goudeau P, et al: Ifosfamide and mesna: marginally active in patients with advanced carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 6:1703-1707, 1988
- 7) Cerny T, Martinelli G, Goldhirsch A, et al: Continuous 5-day infusion of ifosfamide with mesna in inoperable pancreatic cancer patients: A phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol* 117:135-138, 1991 (suppl 4)
- 8) Wils JA, Kok T, Wagener DJTH, et al: Phase II trial with ifosfamide in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 29:290, 1993(abstr).
- 9) Pazdur R, Meropol NJ, Casper E, et al: Phase II trial of ZD1694 (Tomudex) in patients with advanced pancreatic cancer. *Invest New drugs* 13:355-358, 1996
- 10) Rougier P, De Forni M, Adenis A, et al: Phase II study of taxotere (RP56976, docetaxel) in pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:200, 1994
- 11) Abbruzzese JL, Evans D, Markowitz A, et al: Docetaxel, a potentially active agent for patients with pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:221, 1995
- 12) Sugarman SM, Pazdur R, Daugherty K, et al: A phase II trial of topotecan for the treatment of unresectable pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:224, 1994
- 13) Wagener DJ, Verdonk HER, Dirix LY, et al: Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer. An EORTC Early Clinical Trials Group Study. *Ann Oncol* 6:102-104, 1995
- 14) Casper ES, Green MR, Kelsen DP: Phase II trial of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New drugs* 12:29-34, 1994
- 15) Burris III HA, 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* 15:2403-2413, 1997
- 16) Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al: A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7:347-353, 1996
- 17) Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al: An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: Results for over 3000 patients with pancreas carcinoma. *Cancer* 85:1261-1268, 1999
- 18) Hubbard KP, Pazdur R, Ajani JA, et al: Phase II evaluation of Iproplatin in patients with advanced gastric and pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 15:524-527, 1992
- 19) Carlson RW, Doroshow JH, Odujinrin OO, et al: Trimetrexate in locally advanced or metastatic adenocarcinoma of pancreas: A phase II study of the Northern California Oncology Group. *Invest New Drugs* 8:387-389, 1990
- 20) Casper SE, Schwartz GK, Johnson B, et al: Phase II trial of edatrexate in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Invest new Drugs* 10:313-316, 1992
- 21) Casper ES, Schwartz GK, Kelsen DP: Phase II trial of fazarabine (arabinofuranosyl-5-azacytidine) in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 10:205-209, 1992
- 22) Bukowski RM, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Evaluation of combination chemotherapy and phase II agents in pancreatic adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 71:322-325, 1993
- 23) Linke K, Pazdur R, Abbruzzese J, et al: Phase II study of amonafide in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 9:353-356, 1991
- 24) Shipley WU, Nardi GL, Cohen AM, et al: Iodine 125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma. A comparative study of surgical resection. *Cancer* 45:709-714, 1980
- 25) Mohiuddin M, Rosato F, Schuricht A, et al: Carcinoma of pancreas-the Jefferson experience 1975-1988. *Eur J Surg Oncol* 20:13-20, 1994
- 26) Smith FP, Hoth DF, et al: 5 fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C (FAM) chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 46:2014-2018, 1980
- 27) Bukowski RM, Balcerzak SP, O'Bryan RM, et al: Randomized trial of 5-fluorouracil and mitomycin C with or without streptozotocin for advanced pancreatic cancer. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 52:1577-1582, 1983
- 28) Oster MW, Gray R, Panasci L, et al: Chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A comparison of 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin (FAM)

- with 5-fluorouracil, streptozotocin and mitomycin (FSM). *Cancer* 57:29-33, 1986
- 29) Gastrointestinal Tumor Study Group: *Phase II studies of drug combination in advanced pancreatic carcinoma: Fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin-C and two regimens of streptozotocin plus mitomycin-C plus fluorouracil*. *J Clin Oncol* 4:1794-1798, 1986
- 30) Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, et al: *Chemotherapy in pancreatic cancer: Results of controlled, prospective, and randomized multicenter trial*. *Br Med J* 281:1589-1591, 1980
- 31) Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, et al: *A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma*. *Cancer* 65:2207-2212, 1990
- 32) Kelsen D, Hudis C, Niedzwiecki D, et al: *A phase III comparison trial of streptozotocin, mitomycin, and 5-fluorouracil with cisplatin, cytosine arabinoside and caffeine in patients with advanced pancreatic carcinoma*. *Cancer* 68:965-969, 1991
- 33) Crown J, Casper ES, Botet J, et al: *Lack of efficacy of high-dose leucovorin and fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma*. *J Clin Oncol* 9:1682-1686, 1991
- 34) Bruckner HW, Crown J, McKenna A, et al: *Leucovorin and 5-fluorouracil as a treatment for disseminated cancer of the pancreas and unknown primary tumors*. *Cancer Res* 48:5570-5572, 1988
- 35) DeCaprio JA, Aarbusk SG, Mayer RJ: *Phase II study of weekly 5-fluorouracil with folinic acid in the previously untreated patients with unresectable measurable pancreatic adenocarcinoma*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 8:388, 1989
- 36) Schilder RJ, Paul AR, Wlaczak J: *Phase II trial of PALA/5-fluorouracil (5-FU) in pancreatic cancer*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 9:109, 1990
- 37) Morrell LM, Bach A, Richman SP, et al: *A phase II multi-institutional trial of low dose N-(phosphoracetyl)-L-aspartate and high dose 5-fluorouracil as a short term infusion in the treatment of adenocarcinoma of the pancreas*. *Cancer* 67:363-366, 1991
- 38) Scheithauer W, Pfeffel F, Kornek G, et al: *A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and recombinant alpha-2b-interferon in advanced adenocarcinoma of the pancreas*. *Cancer* 70:1864-1866, 1992
- 39) Pazdur R, Ajani JJ, Abbruzzese JL, et al: *Phase II evaluation of fluorouracil and recombinant 2a interferon in previously untreated patients with pancreatic adenocarcinoma*. *Cancer* 70:2073-2076, 1992
- 40) Hildago M, Castellano D, Paz-Ares L, et al: *Phase I/II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreas cancer*. *J Clin Oncol* 17:585-592, 1999
- 41) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: *Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil) and high dose radiation + 5-fluorouracil*. *Cancer* 48:1705-1710, 1981
- 42) Gastrointestinal Tumor Study Group: *Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma*. *Cancer* 56:2563-2568, 1985
- 43) Klassen DJ, MacIntyre JM, Caton GE, et al: *Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil*. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3:373-378, 1985
- 44) Gastrointestinal Tumor Study Group: *Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone*. *J Natl Cancer Inst* 80:751-755, 1988
- 45) Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF: *Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Ann Surg* 223:273-279, 1996
- 46) Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, et al: *Recurrence after resection of ductal adenocarcinoma of the pancreas*. *World J Surg* 21:195-200, 1997
- 47) Klinkenbijl J, Sahmoud T, Van Pei R, et al: *Radiotherapy and 5-FU after curative resection for cancer of the pancreas and peri-ampullary region: A phase III trial of the EORTC and GITCCG*. *Eur J Cancer* 33:1239, 1997 (abstr)
- 48) Gastrointestinal Tumor Study Group: *Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer*. *Cancer* 59:2006-2010, 1987
- 49) Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al: *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival*. *Ann Surg* 225:621-636, 1997
- 50) 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* 15:928-937, 1997