RESEARCH UPDATE

절제가능 췌장암에서 선행 항암방사선치료를 시행하는 것이 생존율을 향상시킬 수 있는가?

이윤석

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

Could Preoperative Chemoradiotherapy Lead to the Survival Benefit of Patients with Resectable Pancreatic Cancer?

Yoon Suk Lee

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Article: 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 Feb 27. [Epub ahead of print])

요약: 췌장암은 5년 생존율이 8% 정도로 매우 낮게 보고되고 있으며 치료 반응이 불량한 종양 중에 하나이다. 또한, 진단 시 약 80%의 환자에서 원격 전이 또는 중요 혈관의 침범이 동반되어 있어서 수술적 절제가 불가능한 경우가 많다. 현재까지 췌장암의 주된 치료 방침은 근치적 절제가 가능한 상태라면 수술적 완전 절제를 시행한 후 보조 항암화학요법을 진행하는 것이다. 그런데, 최근 들어서 선행항암치료(neoadjuvant therapy, NAT)를 시행하는 전략이 경계절제가능 췌장암(borderline resectable pancreatic cancer, BRPC) 환자의 생존율을 향상시킨다는 연구 결과가 보고되면서,¹ 절제가능 췌장암(resectable pancreatic cancer, RPC)에서도 NAT 치료 전략이 이와 같은 유익한 결과를 도출할 수 있을지 관심이 높아지고 있다. 하지만 현재까지 RPC에 대한 연구는 대부분 후향적으로 이루어져 있어 명확한 결론을 내리기에는 근거가 부족한 실정이다. 최근에 발표된 Versteijne 등²의 PREOPANC 제3상 임상시험의 연구 결과는 이에 대한 궁금증을 조금이나마 해소시켜 줄 것으로 생각된다.

이번 PREOPANC 제3상 임상시험은 총 16개 의료기관이 참여한 다기관 연구로, RPC 및 BRPC 환자를 대상으로 NAT 치료의 효용성을 비교한 연구이다. 2013년 4월부터 2017년 7월까지 췌장암이 조직학적으로 확인되고 원격 전이가 없어 수술적 절제가 가능한 환자를 연구 대상으로 하였다. 항암화학방사선요법(preoperative chemoradiotherapy)을 시행한 후에 수술적 절제를 진행하는 시험군과 수술적 절제를 시행한 후에 보조 항암화학요법(adjuvant chemotherapy)을 진행하는 대조군의 생존율을 비교하였다. 그런데 본 연구에서는 RPC 환자이지만 2 cm 미만인 경우에는 연구 참여를 제한하였고 시험군에 속한 경우 탐색적 복강경을 시행하여 전이 여부를 다시 확인하였다. 중요 혈관의 침범 정도를 확인하여 종양 절제의 가능 여부를 판단하였고, 다음의 혈관들(복강동맥[celiac trunk], 상장간동맥[superior mesenteric artery], 상장간정맥[superior mesenteric vein], 총간동맥[common hepatic artery] 그리고 간문맥[portal vein])에 종양의 침범이 없거나 모두 90° 미만으로 접하고 있으면 RPC로 판단하였

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이윤석, 10380, 고양시 일산서구 주화로 170, 인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

Correspondence to: Yoon Suk Lee, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea. Tel: +82-31-910-7797, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: lys0326@paik.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5835-9417>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

고, 동맥혈관에 대하여 90° 미만 그리고 정맥혈관에 대해서는 폐색 없이 90-270°로 접하고 있으면 BRPC로 간주하였다.

총 246명의 환자가 최종 등록되었고 수술 전 항암화학방사선요법 시험군에 119명, 수술적 치료를 우선 시행하는 대조군에 127명이 배정되었다. 추적 관찰 기간의 중앙값(median)은 27개월, 중앙 생존 기간(median overall survival)은 치료군에서 16개월(95% CI 13.0-20.9), 대조군에서 14.3개월(95% CI 12.7-17.9)로 확인되었으며 치료 목적 분석(intention-to-treat analysis, ITT)으로 생존율을 비교하였을 때 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(hazard ratio 0.78, 95% CI 0.58-1.05; $p=0.096$). 또한, RPC 환자군 133명과 BRPC 환자군 113명으로 층화하여 하위집단 분석을 시행하였고, BRPC 환자군에서는 수술 전 화학방사선요법을 시행하는 것이 생존율 향상에 기여하였지만 RPC 환자군에서는 이러한 유의한 효과가 확인되지 못하였다. 뿐만 아니라, 무병 생존율(disease free survival), 근치적 절제율(resection rate) 그리고 R0 절제율(R0 resection rate)도 BRPC 환자군에서는 통계적으로 유의한 효과가 확인되었으나 RPC 환자군에서는 그 효과가 입증되지 못하였다. 따라서, 저자들은 RPC 또는 BRPC 환자를 대상으로 수술 전 항암화학방사선요법을 시행하는 것은 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보이지 않는다고 결론을 지었다.

해설: 2017년에 Mokdad 등³은 RPC 환자에서 NAT를 시행한 후 수술적 절제를 진행하는 것이 수술을 먼저 시행하는 치료 방법(upfront surgery)보다 생존율이 향상될 수 있다는 연구 결과를 발표하였다. 하지만 이 연구 결과를 해석하는 것에는 몇 가지 고려해야 할 사항이 있다. Mokdad 등³은 성향점수 매칭(propensity score matching)을 이용하여 후향적 연구 설계의 제한점을 극복하려 하였지만 후향적 분석이 지니고 있는 선택 비틀림(selection bias) 위험성을 완전히 배제할 수 없다. 뿐만 아니라, 연구 대상자를 선정하는 기준에 있어서 NAT 및 수술적 절제를 모두 완료한 환자만이 시험군으로 포함되었는데, 이러한 선정 방법은 탈락 비틀림(attrition bias)의 위험성을 높이게 된다. 즉, NAT 시행 과정에서 췌장암 전이 및 전신 상태의 악화 등으로 인하여 수술적 절제를 시행받지 못하는 경우가 있는데 이러한 환자들은 분석에서 제외되는 현상이 발생한다.⁴ 발표된 연구들을 살펴보면 NAT를 먼저 시행한 경우에 대략 30% 정도가 질병의 진행으로 인하여 수술을 받지 못하고 탈락되는 것이 확인되었다.⁵⁻⁷

그런데 Versteijne 등²이 발표한 이번 연구는 탈락 비틀림 위험을 최소화하기 위하여 ITT 분석으로 생존율을 비교하였고, 연구 설계 단계부터 하위그룹 분석을 계획하여 RPC 환자

와 BRPC 환자에 대한 NAT 치료 효과를 구분하여 보여주었다. 그 결과 수술적 절제율은 NAT 시험군에서 61% (119명 중에 72명), 수술을 먼저 시행하는 대조군에서 72% (127명 중에 92명)로 확인되어 약 11%의 차이가 확인되었다. 또한, BRPC 환자군에서는 NAT 치료 전략이 통계적으로 유의한 생존율 향상을 보여주었지만 RPC 환자군에서는 통계적 유의성을 확인할 수 없었다. 이러한 결과는 2019년 발표된 Lof 등⁸의 연구에서도 비슷하게 확인되는데, 후향적 코호트 연구이며 췌장체부암 및 췌장미부암 환자만을 대상으로 시행하였다는 제한점이 있지만 NAT 치료 전략이 RPC 환자의 생존율을 향상시킨다는 가설을 입증하지 못하였다. 또한, Lee 등⁹에 의하여 발표된 메타분석도 이번 연구 결과와 같은 맥락의 결과를 보여준다. ITT 분석과 per-protocol 분석을 구분하여 메타분석을 시행하였고, per-protocol 분석 방법으로는 NAT의 생존율 향상 효과가 입증되었지만 ITT 분석 방법으로는 NAT의 생존율 향상 효과는 통계적으로 유의하지 못한 것으로 확인되었다.

그러나 이번 연구만으로 RPC에서 NAT를 시행하는 것이 생존율 향상 효과를 기대할 수 없다고 단정지을 수는 없다. 본 연구의 가장 큰 제한점으로는 NAT 치료약제로 gemcitabine 단독 치료에 기반한 연구를 시행하였다는 것이다. 최근 들어서 췌장암에 대한 항암화학요법으로 FOLFIRINOX 병합 요법 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합 요법이 효과적인 것으로 알려져 있는데,^{10,11} 본 연구에서는 비교적 고전적인 방법인 gemcitabine 단독 요법에 방사선 치료를 병합한 치료 전략을 사용하였다. 그렇지만 본 임상시험에 대한 연구 계획이 2013년 이전에 이루어졌다는 점을 고려하면 gemcitabine 약제에 기반한 NAT 치료를 계획할 수밖에 없었을 것이다. 뿐만 아니라, 참여 대상자수를 산출할 때 RPC와 BRPC 환자를 모두 연구 대상으로 고려하였기 때문에 각 군의 참여 인원이 충분하지 못하게 배정되었을 가능성이 있다.¹² 그렇지만 이러한 제한점에도 불구하고 RPC 환자를 대상으로 NAT 치료 전략의 효용성에 대하여 비틀림 발생의 위험성이 낮은 전향적 다기관 임상 연구를 연구 설계대로 완료한 최초의 연구라는 점에서 의미가 있을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라, 최근에는 복합항암화학요법(FOLFIRINOX 또는 gemcitabine with nab-paclitaxel)을 사용한 NAT 치료의 유용성에 대하여 많은 연구들이 진행 중에 있는데, 이러한 임상시험 결과가 발표된다면 절제 가능 췌장암 환자의 치료의 방침을 결정하는데 좀 더 명확한 근거가 제시될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant

- chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 2018;268:215-222.
2. 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 Feb 27. [Epub ahead of print]
3. 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.
4. Bergquist JR, Shubert CR, Storlie CB, Habermann EB, Truty MJ. Patient selection for neoadjuvant therapy in early-stage pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1622-1623.
5. Wolff RA. Adjuvant or neoadjuvant therapy in the treatment in pancreatic malignancies: where are we? *Surg Clin North Am* 2018;98:95-111.
6. 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.
7. 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.
8. Lof S, Korrel M, van Hilst J, et al. Impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic ductal adenocarcinoma of the pancreatic body or tail on surgical and oncological outcome: a propensity-score matched multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2019 Dec 17. [Epub ahead of print]
9. Lee YS, Lee JC, Yang SY, Kim J, Hwang JH. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer according to intention-to-treat and per-protocol analysis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:15662.
10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
11. 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.
12. O'Reilly EM, Ferrone C. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable or borderline resectable pancreatic cancer: which is preferred? *J Clin Oncol* 2020 Mar 2. [Epub ahead of print]