RESEARCH UPDATE

수술 전 FOLFIRINOX 보조요법 후 절제를 시행 받은 췌장암 환자에서 수술 후 보조요법의 효용성

강화평

가천대학교 의과대학 길병원 소화기내과

Efficacy of Adjuvant Chemotherapy after Neoadjuvant FOLFIRINOX and Following Resection of Pancreatic Cancer

Huapyong Kang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Article: Evaluation of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resected Pancreatic Cancer after Neoadjuvant FOLFIRINOX Treatment (*JAMA Oncol* 2020;6:1733-1740)

요약: 췌장암의 첫 진단 시 수술이 가능한 경우는 약 20%에 불과하며, 절제를 시행한 경우 수술 후 항암제 보조요법(adjuvant chemotherapy)으로 생존 기간 증가 및 암 재발 감소 효과를 기대할 수 있다.^{1,2} 그러나 표준 치료인 수술 및 수술 후 보조요법에도 불구하고, 약 75%의 환자에서 2년 내에 암이 재발한다.³ 이러한 사실 때문에 최근 비전이성 췌장암도 전신적 조절이 필요하다는 개념 하에 췌장암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant therapy)에 대한 관심과 연구가 증가하고 있으며 긍정적인 결과들이 도출되고 있어 수술 전 보조요법 사용이 증가하는 추세이다.⁴⁻⁶ 그러나 수술 전 보조요법을 받고 절제에 성공한 환자들에서도 수술 후 보조요법이 유용한가에 대해서는 현재까지 알려진 바가 없다. 이에 van Roessel 등⁷은 대규모 국제 다기관 코호트를 이용하여 위와 같은 환자에서 수술 후 보조요법의 효과에 대해 알아보고자 하였다. 저자들은 19개국 31개 기관에서 2012년부터 2018년까지 췌장암으로 최소 2주기 이상의 수술 전 FOLFIRINOX

보조요법 후 췌장 절제를 받은 후향적 환자 코호트에서 520명의 대상자를 도출하였다. 절제가능성(48.4%), 경계성 절제가능성(41.4%) 및 국소 진행성(10.2%) 췌장암이 각각 포함되었으며 수술 후 3개월 내 사망한 환자는 제외하였다. 전체 환자 중 66%가 수술 후 보조요법을 받았으며 adjuvant regimen의 빈도는 gemcitabine 포함 요법(58.6%), FOLFIRINOX 요법(19.8%), 기타 요법 순이었다. 전체 생존 분석에서 수술 후 보조요법을 받은 환자군과 받지 않은 환자군의 overall survival은 각각 29개월로 수술 후 보조요법 유무에 따른 생존 기간의 차이를 보이지 않았다(univariable HR 0.99; 95% CI 0.77-1.28; p=0.93). 그러나 하위 그룹 분석에서 수술 검체에서 림프절 전이가 확인된 환자(ypN+ group, n=254)에서는 수술 후 보조요법을 받은 군에서 그렇지 않은 군보다 더 긴 생존 기간을 보였다(26개월 vs. 13개월; multivariable HR 0.41; 95% CI 0.22-0.75; p=0.004). 반대로 림프절 전이가 없는 환자(ypN- group, n=256)에서는 수술 후 보조요법에 따른 생

© 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 © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 강화평, 21565, 인천시 남동구 남동대로774번길 21, 가천대학교 의과대학 길병원 소화기내과

Correspondence to: Huapyong Kang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: rabbit9644@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1790-0809>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

존 기간의 차이가 없었다(38개월 vs. 54개월; multivariable HR 0.85; 95% CI 0.35-2.10; $p=0.73$). ypN+ 그룹에서 수술 후 보조요법의 생존 기간 향상 효과는 adjuvant regimen의 종류에 상관없이 gemcitabine 포함 요법과 FOLFIRINOX 요법 모두에서 확인되었다. 이에 저자들은 수술 전 FOLFIRINOX 요법 후 수술을 받은 췌장암 환자에서 림프절 전이가 있을 경우 수술 후 보조요법이 생존 기간 증가와 연관성이 있음을 제시하였고, 향후 무작위 배정 임상 시험을 통해 확인이 필요함을 제안하였다.

해설: 복합 항암화학요법인 FOLFIRINOX는 전이성, 국소 진행성 췌장암 환자에서 기존 치료 대비 그 효과를 입증하여 현재 고식적 치료의 1차 요법 중 하나로 권고되고 있으며,⁸ 2018년 발표된 연구에서 수술 후 보조요법으로도 gemcitabine 단독 투여에 비하여 생존 기간 향상을 보여 그 이용이 증가하고 있다.¹ 최근 췌장암의 치료로 수술 전 보조요법의 효과에 대한 관심이 높아지면서 이를 주제로 한 여러 연구가 발표되었거나 진행 중에 있다. 메타분석에서 수술 전 FOLFIRINOX 보조요법은 경계성 절제가능 췌장암에서는 68%의 절제율, 84%의 완전절제율, 22.2개월의 생존 기간이, 국소 진행성 췌장암에서는 26%의 절제율, 78%의 완전절제율, 24.2개월의 생존 기간이라는 비교적 유망한 결과가 보고되었다.^{4,6} 이에 따라 비전이성 췌장암에서 FOLFIRINOX의 수술 전 보조요법으로의 사용이 증가하고 있으며, 국내에서도 기존에 급여 투여 가능하였던 국소 진행성 췌장암 외에도 경계성 절제가능 췌장암에 대해서 사전신청요법을 통한 투여가 가능하게 되었다. 그동안 수술 전 보조요법을 받은 환자에서 수술 후 보조요법의 필요성이 모호하였던 이유는 수술 후 보조요법의 효과를 입증한 대규모 3상 연구들에서 수술 전 보조요법을 받은 환자들이 대상자에서 제외되었고, 수술 전 보조요법에 대해 잘 디자인된 연구가 부족하였기 때문이다. 245명을 분석한 한 단일 기관 후향 연구에서는 regimen 구분 없이 수술 전 보조요법 후 수술을 받은 환자들에서 수술 후 보조요법을 받은 경우에 그렇지 않은 경우보다 더 긴 overall survival과 recurrent free survival을 보였지만,⁹ 수술 전 FOLFIRINOX 요법을 받은 80명을 분석한 또다른 다기관 전향 코호트 연구에서는 수술 후 보조요법 여부와 생존 기간 사이에 연관성이 없었다.¹⁰ 본 연구는 후향적 연구라는 제한점에도 불구하고 많은 수의 환자가 포함된 국제 다기관 코호트로 수술 전 FOLFIRINOX 요법을 받은 환자에서 수술 후 보조요법을 통해 더 좋은 결과를 얻을 수 있는 환자군(ypN+)을 제시하였다는 점에 의의가 있다. 단, 이 연구에서 수술 후 보

조요법을 받은 환자군이 받지 않은 환자군에 비해 절제가능성 췌장암 및 신체상태가 좋은(ASA 1/2) 환자들의 비율이 높았고, 림프절 전이와 R1 절제된 비율도 높았다는 점은 결과에 영향을 줄 수 있는 사항이며, 수술 후 3개월 내 사망한 사람들을 제외하였다는 점에서도 해석에 유의가 필요하다. 추후 대규모 전향 무작위 배정 연구를 통해 수술 전 보조요법을 받은 환자에서 수술 후 보조요법의 효용성에 대한 규명이 필요하며, 더불어 적절한 적응증과 이상적 치료 방법(regimen 및 투여 기간 등)에 대한 확립도 요구되는 바이다.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Groot VP, Rezaee N, Wu W, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018;267:936-945.
4. Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:782-794.
5. Cloyd JM, Shen C, Santry H, et al. Disparities in the use of neoadjuvant therapy for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:556-563.
6. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:801-810.
7. van Roessel S, van Veldhuisen E, Klompmaaker S, et al. Evaluation of adjuvant chemotherapy in patients with resected pancreatic cancer after neoadjuvant FOLFIRINOX treatment. *JAMA Oncol* 2020;6:1733-1740.
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
9. Perri G, Prakash L, Qiao W, et al. Postoperative chemotherapy benefits patients who received preoperative therapy and pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2020;271:996-1002.
10. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, et al. Pathologic major response after FOLFIRINOX is prognostic for patients secondary resected for borderline or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO-FRENCH, prospective, multicentric cohort. *Ann Surg Oncol* 2015;22 Suppl 3:S1196-S1205.