진행성 담도암에서 2차 항암치료로 FOLFOX의 효과

이경주¹, 박병규²

¹연세대학교 원주의과대학 내과학교실, ²국민건강보험 일산병원 소화기내과

The Effect of Second Line FOLFOX Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer

Kyong Joo Lee¹, Byung Kyu Park²

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, ²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Received May 13, 2021, Revised May 18, 2021, Accepted May 19, 2021

Corresponding author: Byung Kyu Park, E-mail: bkpark@nhimc.or.kr, <https://orcid.org/0000-0002-6801-3831>

담도암(biliary tract cancer)은 담도와 담낭에 발생하는 악성종양으로 간내담도암, 간문부 담도암, 간의 담도암, 그리고 담낭암 등 발생 위치에 따라 4가지 암종으로 세분류된다. 담도암은 발생률이 낮아 이들 4개의 암종은 함께 연구되고 임상시험이 시행되고 있다. 담도암은 수술만이 유일한 완치방법이나 진단 시에 수술이 가능한 환자가 20-30% 정도에 불과하고, 수술 후에도 재발률은 60-70%로 높으며 담도암의 전체 5년 생존율은 20%가 안 된다[1]. Advanced biliary tract cancer (ABC)-02 연구를 통해 전 세계적으로 진행성 담도암에서 1차 항암요법으로 cisplatin과 gemcitabine을 사용하고 있다[2]. 최근 FGFR2와 IHD1 변이를 억제하는 항암치료도 각광을 받고 있다. 하지만, 현재까지 1차 요법에서 실패한 경우 표준화된 2차 요법은 없는 상태이다. 1차 요법에서 실패한 경우 환자의 상태가 급격히 나빠지고, 실제로 15-25%에서만 2차 요법을 받고 있어 비교연구도 어려운 상황이다[3]. 현재 우리나라에서 사용할 수 있는 2차 요법으로 요양급여되는 항암요법은 fluorouracil + leucovorin 정도이며, 허가초과 항암요법으로는 pembrolizumab, nivolumab, FOLFIRINOX (fluorouracil + leucovorin + irinotecan + oxaliplatin) 등이 있다.

2상 연구와 후향적 연구를 통해 FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) 조합이 담도암에서 2차 요법으로써 대안이 될 수 있다는 연구가 있었고[4], 이를 바탕으로 최근 적극적인 증상 조절(active symptom control, ASC)과 비교한 ABC-06 3상 연구결과가 보고되어 본고에서 소개하고자 한다[5].

ABC-06 임상연구는 3상, 무작위 비교연구로 영국의 20개 병원에서 진행되었다. 조직검사서 확인된 진행성 담도암 환자에서 1차 요법인 cisplatin과 gemcitabine에서 실패하고, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)가 0-1이며 기대 여명이 3개월 이상 예상되는 환자들이 등록되었다. 이중 뇌로 전이가 되었거나 심각한 심장질환이 있는 경우 제외되었다.

등록된 환자들은 무작위 배정으로 FOLFOX + ASC군 또는 ASC군으로 1:1 배정되었다. 투여방법은 oxaliplatin 85 mg/m² (D1), L-folinic acid 175 mg D1 (oxaliplatin과 함께), fluorouracil 400 mg/m² D1 (bolus), fluorouracil 2,400 mg/m² D1-2 (이틀간 지속 투여)로 시행하였다. FOLFOX + APC군은 2주마다 추적하며 최대 12주까지 항암치료를 진행하였고, ASC군은 4주마다 추적하며 신체검사, ECOG, 혈액검사, 삶의 질 평가를

진행하였다. FOLFOX + ASC군은 항암치료 시작 후 12주째에 반응평가를 시행하였고 항암치료가 끝난 후에는 3개월마다 평가를 하였다.

최종적으로 ASC군 81명, FOLFOX + ASC군 81명으로 등록되어 평가를 진행하였다. 간내 담도암(44%), 간의 담도암(28%), 담낭암(21%), 바터팽대부암(7%)이었으며 중간 추적기간은 21.7개월이었다. 150명의 환자가 사망하였을 때 중간 생존기간은 FOLFOX + ASC군에서

6.2개월이었고 ASC군에서는 5.3개월을 보여주었다(adjusted hazard ratio 0.69 [95% confidence interval 0.50–0.97], $p = 0.031$, Fig. 1). ASC군에서도 기대 이상으로 생존 기간이 길었으며 이는 다른 비교연구에서도 비슷한 결과를 보여주었다. 이는 항암치료도 중요하지만, 증상을 적극적으로 조절하는 것이 이득을 주고 생존 기간을 늘리는데 도움이 된다고 보고 있다.

ASC군에서 6개월째 생존확률이 35.5%, 12개월째 생존확률이 11.4%인데 반해 FOLFOX + ASC군에서는 각각 50.6%, 25.9%로 높았다. FOLFOX + ASC군에서 중간 무진행생존율(progression-free survival) 기간은 4개월이었고, 객관적 반응률(objective response)은 4명의 환자(5%)에서 보여주었다(1명은 완전 관해, 3명은 부분 관해). 질병 조절률(disease control)은 27명의 환자 (33%)에서 보여주었다.

FOLFOX + ASC군에서 FOLFOX를 투여한 중앙 주기(median cycle)는 5번이었으며 46명(61%)의 환자에서 1주기 이상 항암제 감량 또는 생략하는 경험을 하였다.

Grade 3–5 부작용을 비교했을 때, FOLFOX + ASC군 중 56명(69%)에서 나타났고, ASC군 중 42명(52%)에서 나타났다. 가장 흔한 부작용은 백혈구 감소증(12%), 무기력(11%), 감염(10%) 순이었다(Fig. 2).

담도암 환자에서 2차 요법으로 FOLFOX 항암치료를 한 ABC-6 연구는 전 세계에서 처음으로 시행된 무작위 3

Fig. 1. Overall survival. ASC, active symptom control; FOLFOX, folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; HR, hazard ratio; CI, confidence interval. *Numbers are cumulative. Reprinted from the article of Lamarca et al. (Lancet Oncol 2021;22:690–701) [5].

Fig. 2. Grade 3–5 adverse events and chemotherapy-related toxicity. Grade 3–5 adverse events reported at least in 1% of patients in the ASC plus FOLFOX group that were considered to be chemotherapy related are summarised, alongside the incidence in each study group regardless of causality. Percentages are calculated in the intention-to-treat population. ASC, active symptom control; FOLFOX, folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin. *Includes liver infection, increased bilirubin or alkaline phosphatase, and hepatitis. Reprinted from the article of Lamarca et al. (Lancet Oncol 2021;22:690–701) [5].

상 연구이며 6개월과 12개월째 생존율을 의미 있게 늘려 주었다. 따라서 FOLFOX 항암요법은 cisplatin과 gemcitabine 병합요법 치료 후에 진행한 담도암 환자에서 표준 2차 항암치료로 고려되어야 한다.

이에 대한소화기암학회 보험위원회에서는 담도암에서 2차 항암치료로 FOLFOX 요법을 급여로 인정받기 위해 건강보험심사평가원에 요양급여 신청서를 제출하였다.

CONFLICTS OF INTEREST

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

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Kyong Joo Lee, Byung Kyu Park. Supervision: Byung Kyu Park. Writing—original draft: Kyong Joo Lee. Writing—review & editing: Kyong Joo Lee, Byung Kyu Park.

ORCID

Kyong Joo Lee, <https://orcid.org/0000-0002-9175-9164>

Byung Kyu Park, <https://orcid.org/0000-0002-6801-3831>

REFERENCES

1. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v28-v37.
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
3. Walter T, Horgan AM, McNamara M, et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013;49:329-335.
4. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014;25:2328-2338.
5. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22:690-701.