

제62차     
**한국췌장외과연구회**

**제3회 한국췌장외과연구회 &  
대한항암요법연구회 Joint Symposium**

2019. 12. 14 (토) 13:00~ 17:50

서울성모병원 성의교정 의생명산업연구원 2층 대강당



12:30 ~ 13:00 Registration

13:00 ~ 13:10 Opening Remark

**Session 1. 담도암 공동 연구 Update** 좌장: 최인석 (건양대의), 박준오 (성균관의대) 05

13:10 ~ 13:30 Study update &amp; Protocol review 1 박준오 (성균관의대) 06

13:30 ~ 13:50 Study update &amp; Protocol review 2 박준성 (연세의대) 08

13:50 ~ 14:00 Discussion

**Session 2. 췌장암의 최신 지견** 좌장: 이현국 (이화의대), 장흥문 (울산의대) 19

14:00 ~ 14:20 Conversion surgery after neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer: reported outcomes and real clinical situations 권우일 (서울의대) 20

14:20 ~ 14:40 Surgeon's enthusiasm to reduce local recurrence and evidence of oncologic effectiveness 송기병 (울산의대) 23

14:40 ~ 15:00 Recent update of chemotherapy in PC 배우균 (전남의대) 25

15:00 ~ 15:20 Recent translational research in PC 김지원 (서울의대) 37

15:20 ~ 15:35 Discussion

15:35 ~ 15:50 *Coffee break***Session 3. 서로에게 묻다** 좌장: 최성호 (성균관의대), 장정순 (중앙의대) 5915:50 ~ 16:40 **종양 내과 의사가 췌장 외과 의사에게 묻다**

15:50 ~ 16:05 Q&amp;A 1. Resectability &amp; operability for pancreatic cancer 이희성 (이화의대) 60

16:05 ~ 16:20 Q&amp;A 2. Surgical difficulty after neoadjuvant treatment and surgeon's preference for neoadjuvant treatment 황호경 (연세의대) 62

16:20 ~ 16:40 Panel discussion 김상걸 (경북의대), 박상재 (국립암센터), 윤유석 (서울의대)

16:40 ~ 17:30 **췌장 외과 의사가 종양 내과 의사에게 묻다**

16:40 ~ 16:55 Q&amp;A 1. Adjuvant therapy and neoadjuvant chemotherapy for PC 전흥재 (차의대) 65

16:55 ~ 17:10 Q&amp;A 2. Recurrence after resection for PC 유창훈 (울산의대) 68

17:10 ~ 17:30 Panel discussion 오도연 (서울의대), 이명아 (가톨릭의대), 구동희 (성균관의대)

**연구 제안** 좌장: 최인석 (건양대의), 박준오 (성균관의대) 71

17:30 ~ 17:45 Neoadjuvant Tx in advanced GB cancer에 대한 RCT 박상재 (국립암센터) 72

17:45 ~ 17:50 Closing Remark

# Session 1. 담도암 공동 연구 Update

좌장: 최인석 (건양의대), 박준오 (성균관의대)



제62차 한국췌장외과연구회  
제3회 한국췌장외과연구회 & 대한항암요법연구회  
Joint Symposium





**박준성**  
연세의대

**학력**

EDUCATION

- 1991 ~ 1997 M.D., Yonsei University College of Medicine
- 2001 ~ 2006 Master, Yonsei University
- 2007 ~ 2011 Ph.D., Yonsei University

**경력**

CAREER

- 2005 ~ 2006 Clinical Fellow, Hepatobiliary Pancreas surgery, Gangnam Severance Hospital
- 2007 ~ 2011 Assistant Professor of Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University
- 2012 ~ 2014 Visiting Professor, Pancreas Cancer Research, Department of Surgery, University of Minnesota, MN, USA
- 2012 ~ 2016 Associate Professor of Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University
- 2017 ~ Professor of Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University

## Study update & Protocol review 2

박준성 (연세의대)

### 1. 연구 제목

담도암에서 근치적 목적의 수술적 절제 후 gemcitabine, capecitabine 병용 화학요법을 capecitabine 단독 화학요법과 비교하는 무작위 배정, 다학제, 제 3상 연구

A randomized, multidisciplinary phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine and capecitabine compared to capecitabine alone after curative intent resection of biliary tract cancer

### 2. 연구 배경 및 이론적 근거

담도암은 서양인에 비해서 아시아 인종에서 발병율이 높은 것으로 보고되며, 우리나라는 전 세계에서 남성 2위, 여성 3위로 발병률이 높은 국가로 담도암은 우리나라 암 관련 사망률의 6위를 차지하고 있다. 담도암은 최근 표적 치료제의 발전으로 예후가 크게 개선된 폐암, 흑색종 등과는 다르게, 1) 분자적 발병 기전에 대한 이해가 매우 부족하며 2) 발생원인, 조기 검진 방법이 확립되지 않아서, 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많으며, 그 예후는 불량하다. 기존 연구들에서 담도암 환자의 전체 20 % 정도에서만 근치적 수술적 절제가 가능하며, 수술 후 평균 전체 생존율은 18-30 개월로

보고 되었다. 또한 수술 당시 림프절 전이 양성 혹은 절제연 양성 환자들은 나쁜 예후를 가짐이 보고되며, 2012-2016년 한국의 담도암환자의 5년 생존율은 국한병기 (localized) 에서 53.3%, 국소 진행성 (locally advanced) 에서 33.1% 로 나타나 다른 암종에 비해 매우 불량한 상태이다.

또한 원격전이가 있는 전이성/재발성 담관세포암의 중간 생존 기간은 12개월이며, 5년 생존율은 3.2%로 매우 불량한 상태이다. 전이성 담도암의 1차 항암치료는 2010년 발표된 ABC임상시험의 연구 결과에 따라 Gemcitabine/Cisplatin이 표준 치료이나, 중간 무진행기간 (Progression Free Survival, PFS)이 8개월, 전체생존기간 (overall survival, OS)은 11.7 개월에 지나지 않으며, 이후 추가로 생존을 개선하는 1차 요법은 보고되지 않았다. 또한 2차 치료로 5-FU나 capecitabine등의 치료제가 시도되지만, 생존율을 개선하는 것으로 증명된 2차 항암제 치료는 2019년 ASCO에 초록으로 발표된 FOLFOX 요법을 제외하고 (중양 전체 생존 기간 6.2 개월 대 5.3개월) 현재까지 없다. 담도암 환자는 근치적 수술을 받더라도 재발과 질병 진행을 흔히 경험하고, 재발 이후에는 임상적 효과가 증명된 치료제가 매우 제한적으로 그 예후는 매우 불량하다고 할 수 있다.

재발성 혹은 전이성 담도암의 예후와 치료 성적이 불량한 것을 고려할 때, 근치적 목적의 수술 이후 재발을 낮추기 위한 치료는 매우 중요하다. 몇몇의 메타 분석에서 수술 후 담도암 환자의 보조항암화학요법 혹은 방사선요법이 생존율을 개선시킬 수 있음을 보여주었으나, 생존율을 유의하게 개선시킬 수 있음을 증명할 대규모의 무작위 배정 3상 연구가 이루어 지지 않은 실정이다. 레벨 1 수준의 의학적 근거가 부족한 상태이나, 보조항암화학요법 혹은 방사선요법은 전세계적으로 많은 암 센터에서 현재 시행되고 있으며 그 중 5-FU 혹은 Gemcitabine 기반의 치료법이 현재 가장 많이 사용되고 있다.

특히 최근의 3상 BILCAP 임상 연구에서 capecitabine 단독 수술 후 보조항암 화학요법이 항암치료를 받지 않는 환자에 비해서 전체 생존률 향상을 보였다. 하지만 아직까지 2제 이상의 수술 후 보조 항암제 병용 요법에 대해서는 아직까지 3상 임상연구에서 확립되지 않아 효용성을 평가하는 연구가 필요하다.

Gemcitabine + Capecitabine 병합 치료는 기존의 SWOG S0809 2상 임상시험을 통해 79명의 수술적 치료를 받은 담관암환자에서 연구되었으며, 2년 생존률은 65% 및 중앙 생존기간은 35개월로 나타났다. 치료기간 중 3 등급과 4 등급의 부작용이 각각 52 %와 11 %에서 관찰되었으며. 가장 흔한 3 ~ 4 등급의 부작용은 호중구 감소증 (44 %), 손 발 증후군 (11 %), 설사증 (8 %), 림프구 감소증 (8 %) 및 백혈구 감소증 (6 %)이었다. 임상 시험 중 위장관 출혈로 인한 사망이 한 명 있었으나, 86% 환자에서 모두 치료를 완료하여 tolerability를 입증하였다. 또한 ESPAC-4 3상 연구에서 수술적 절제를 받은 췌장암 환자에서 보조항암 요법으로 Gemcitabine + Capecitabine 병합 치료와 Capecitabine 단독 치료가 비교되었으며, 28.0 개월 (95% CI 23.5-31.5)대 25.5개월 로 전체 생존 기간을 개선하여 표준 항암요법으로 확립된 바 있다

위의 결과를 종합하면, 담도암에서 3상 BILCAP 임상 연구에 의해 capecitabine 단독 수술 후 보조항암 화학요법이 표준치료로 제시되었지만, 아직까지 2제 이상의 수술 후 보조 항암제 병용 요법에 대해서는 아직까지 3상 임상연구에서 확립되지 않아 효용성을 평가하는 연구가 필요하다.

또한, 한국은 서양 국가에 비해 매우 높은 담도암 발생율을 보여, 대규모 담도암 임상시험을 주도할 수 있는 지역으로 생각된다. 이런 배경하에, 본 연구자들은 근치적 수술을 시행 받은 담도암 환자를 대상으로 Gemcitabine + Capecitabine 병합요법을 Capecitabine과 비교하는 무작위 배정 3상 연구를 시행하고자 한다.

### 3. 연구 목적

#### 일차 목적:

- 24개월 째 무질병 생존율 (2-year DFS rate)

#### 이차 목적:

- 무질병 생존율 (DFS)
- 전체 생존 기간 (OS)
- 삶의 질 (QOL)
- National Cancer Institute-Common Terminology Criteria (NCI-CTCAE) v5.0에 따른 독성
- 담도암 환자의 재발과 생존에 영향을 주는 바이오마커 탐색 (혈액 및 조직)

### 4. 일차 가설

근치적 목적의 수술적 절제 후 gemcitabine, capecitabine 병용 화학요법이 capecitabine 단독 군에 비해 우월한 무재발 생존 기간을 보인다.

### 5. 연구 디자인

본 임상 연구는 근치적 절제술을 시행받은 담도암 환자들을 대상으로 하는 수술 후 adjuvant gemcitabine + capecitabine 병합 항암 치료의 효과와 안전성을 capecitabine 단독 요법과 비교하여 연구하기 위한 공개, 다기관, 제 3상 임상 시험이다. 모든 환자들은 임상시험 참여 전에 반드시 동의서를 작성하여야 하며, 환자 등록은 IRB 승인 후에 시작하여 3년까지 목표를 한다.

### 6. 연구 대상군

완전절제된 (R0 혹은 R1) T2-4N0-2M0 담도암 (간내담도암, 간외담도암 및 담낭암)

### 7. 유효성 평가 항목

모든 통계 분석 방법은 Intent-to-treat (ITT) population을 대상으로 시행될 것이며, 각 치료군에 배정된 모든 환자들이 대상이다.

- 일차 유효성 평가 방법: 무질병 생존기간 (disease-free survival) 은 무작위 배정일로부터 질병의 재발이 처음 입증되거나 사망한 시점 중 더 선행되는 시점까지의 시간으로 정의된다.
- 이차 유효성 평가 방법: Kaplan-Meier법을 사용하여 전체 생존기간 (OS)의 중앙값(median)을 95% 신뢰구간으로 추정한다. 전체 생존 기간은 무작위 배정일로부터 환자의 사망 시점까지의 시간으로 정의된다. 질병진행은 RECIST 1.1기준에 따라 시험자가 평가한 기록으로 정의된다. 질병 진행이나 사망사건이 발생하지 않은 시험대상자는 최종 중앙 평가일(또는 만일 베이스라인 방문 후 중앙평가가 시행되지 않았다면, 무작위배정 +1일 날짜로) 에서 절단한다.

CTCAE 5.0에 기반한 약제의 안전성은 이상반응의 등급, 약제와의 관련성, 치료 결과 (장애 발생, 사망 등)등이 기록되며, 전체 등급의 이상반응이 발생한 환자수 / 전체 참여한 환자 수, 그리고 3등급 이상의 이상반응이 발생한 환자수 / 전체 참여한 환자 수로 계산될 것이다.

### 8. 안전성 평가항목(해당 시)

- 항암 치료 시 발생한 이상반응의 종류, 빈도, 중증도 (NCI CTCAE v5.0에 따라), 중대성 및 관련성이 평가됨
- 기타 임상적 검진 (주요 기관계에 대한 검사, 활력징후, BSA, 체중, ECOG PS) 등을 평가
- 수술과 관련된 morbidity 및 complication

## 선정 기준

- 1) 근치적 수술적 절제술을 받은 후 조직학적으로 선암으로 진단된 담도암 (간내담도암, 간외담도암, 담낭암)(R0 혹은 R1 절제포함)
- 2) AJCC 8판 TNM 분류에 따른 T2-4, N0-2, M0 수술 후 병리학적 질병 병기 (Pathologic disease stage)
- 3) 수술 후 12주 이내에 보조항암화학요법의 투여가 가능한 환자
- 4) 재발의 증거가 없는 환자
- 5) ECOG 전신 수행 상태 0-1
- 6) 혈청 Cancer Antigen (CA) 19-9 가 randomization 전후 2주 기간에 100 U/mL 이하인 환자
- 7) 만 19세 이상의 환자
- 8) 적절한 골수기능 (호중구  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , 혈소판  $\geq 100 \times 10^9/L$  및 헤모글로빈  $\geq 9 \text{ g/dL}$ )
- 9) 적절한 간기능 (혈중 빌리루빈  $< 1.5 \times$  정상 상한치, alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST)  $< 3.0 \times$  정상 상한치)
- 10) 적절한 신기능 (크레아티닌 청소율 (Ccr)  $>30 \text{ mL/min}$ , Cockcroft-Gault Equation로 계산)
- 11) 현재 진행중이거나 무작위배정 이전 30일 이내에 다른 임상시험 목적 약물이나 항암제 치료, 임상시험내의 약제 투여를 받지 않은 환자
- 12) 폐경전, 혹은 폐경 후 1년이 되지 않은 여성은 투약 시작 7일 이내에 시행된 혈청검사서 임신반응이 음성이어야 한다 (소변검사 양성 시 혈청검사로 음성을 확인 해야한다)
- 13) 본 임상시험 참여 전에 피험자 동의서에 자발적으로 서면 동의한 환자
- 14) 담도암에 대한 수술전 선행항암요법을 포함한 이전 항암요법을 받은적이 없는 환자

- 15) 가임 여성과 남성 환자는 임상시험 동안과 시험약 최종 투여 후 120일째까지 적절한 피임법을 사용 (경구 피임약, 자궁내 피임장치, 살정제 젤리와 같이 사용되는 막을 이용한 피임법, 혹은 외과적으로 불임 상태)에 동의해야 한다. 가임 여성이란 외과적으로 불임 상태가 아닌 여성 또는 1년을 초과하여 월경을 하지 않은 상태가 아닌 여성을 말한다.

## 제외기준

- 1) 선암이외의 조직형 (간세포암/담도암 혼합형 및 신경 내분비 종양)
- 2) 바터팡대부암
- 3) 다른 악성 종양의 병력이 있는 경우 (단, 일반적인 암 (유방암 포함) 은 완치목적의 치료 후 5년 이상 재발 소견이 없는 경우; 적절히 치료 받은 비 흑색종 피부암, 상피내암은 3년 이상 재발 소견이 없는 경우는 등록 가능)
- 4) 연구자의 판단상 중증의 조절되지 않는 전신질환, 실험실 검사 이상소견, 정신과 질환, 혹은 동반된 다른 질환으로 임상시험에 참여할 수 있는 능력을 저하시키거나 임상시험의 결과해석을 어렵게 만들 수 있는 환자
- 5) 조절되지 않거나 정맥 주입 항생제 치료를 요하는 심각한 전신 감염 (박테리아, 바이러스, 진균 등)
- 6) 인체 면역결핍 바이러스(HIV)(HIV-1/2 항체)의 기왕력이 알려진 환자.
- 7) 활동성A형 간염, B 형 간염 (항바이러스 치료를 받으면서HBV DNA 가  $1000 \leq \text{copies/ml}$  인 B형 간염은 제외)이 알려진 환자.
- 8) 무작위 배정 2주 내의 심각한 출혈 (위장관, 신경계 출혈 등) 의 병력이 있는 환자
- 9) 위장관 폐쇄 혹은 경구용 약제의 복용이 불가능한 환자

- 10) 연구 투약 시작 6개월 이내의 심근 경색 혹은 기타 임상적으로 중요한 심장질환 (불안정성 협심증, NYHA III or IV울혈성 심부전, 심근경색, 혹은 중증 부정맥)
- 11) 임신부 또는 수유부. 가임 여성 중 임신 검사 결과 양성
- 12) 시험약 금기에 해당하는 환자

### 10. 대상자 수 산출근거 (통계에 기반한)

연구자는 BILCAP 전향적 3상 임상시험에서 연구 결과에 근거하여 Capecitabine 단독 보조항암치료를 받은 담도암 환자의 2년 무질병 생존율을 50%으로 추산하였다. 수술 후 Gemcitabine / Capecitabine 보조항암화학요법의 2년 무질병 생존율이 60%로 기대되며, 위험비 (hazard ratio) 0.737, 1종 오류 0.05 (alpha) 그리고 2종 오류 0.2 (beta) 및 양측 검정을 적용하였을 때, 모집기간 3년, 등록 후 f/u 기간 3년으로 계산 시 임상 시험에 필요한 event 수는 337건, 등록 환자 수는 drop-out rate 5%를 가정하여 490명으로 예상된다.

무작위배정은 다음 세 가지 층화 인자에 따라 층화될 것이다.

- 1) 림프절 전이 여부 N0 vs N1-2
- 2) 병리학적 완전 절제 여부 R0 vs R1
- 3) 종양의 원발 부위: 간내담도암 vs 간외담도암 vs 담낭암

### 11. 임상 시험 기간

임상시험 피험자 등록: IRB 승인 후 36개월 예상  
 마지막 환자 등록 후 추적 관찰 기간: IRB 승인 후 60개월 예상  
 중간 결과 보고일: IRB 승인 후 60개월 예상  
 최종 결과 보고일: IRB 승인 후 72개월 예상

### 12. 용법, 용량

- 시험군 1: Gemcitabine/Capecitabine, 매 4주마다, 총 6주기  
 gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> over 30 min D1, D8, D15  
 capecitabine 1660 mg/m<sup>2</sup>, D1-21
- 시험군 2: Capecitabine, 매 3주마다, 총 8주기  
 capecitabine 2,500 mg/m<sup>2</sup> D1-14



## Session 2. 췌장암의 최신 지견

좌장: 이현국 (이화의대), 장흥문 (울산의대)



제62차 한국췌장외과연구회  
제3회 한국췌장외과연구회 & 대한항암요법연구회  
Joint Symposium



권우일  
서울의대

학력

EDUCATION

2003	서울대학교 의과대학 학사
2012	서울대학교 의과대학 외과학 석사
2016	서울대학교 의과대학 외과학 박사

경력

CAREER

2003 ~ 2004	서울대학교병원 수련의
2004 ~ 2008	서울대학교병원 외과 전공의
2008 ~ 2011	강릉의료원 공중보건과
2011 ~ 2013	서울대학교병원 외과 간담췌외과 전임의
2013 ~ 2014	서울대학교병원 외과 간담췌외과 진료조교수
2014 ~ 2016	삼성서울병원 외과 소화기외과 진료조교수
2016 ~	서울대학교병원 외과 간담췌외과 임상조교수

# Conversion surgery after neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer: reported outcomes and real clinical situations

권우일 (서울의대)

To begin with, neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer (LAPC) is not a proper phrase. Neoadjuvant therapy is never given for LAPC. Instead, palliative therapy is given. Then for a small fraction of LAPC patients with partial or complete response to the palliative treatment are given the opportunity of conversion surgery. Therefore, this lecture focuses on LAPCs that had some response to palliative treatment and were able to receive surgery.

About 80% of patients diagnosed with pancreatic cancer are diagnosed at unresectable stages. More than half of the patients have metastatic diseases. Others are unresectable due to local involvement of vascular structures. Both metastatic disease and LAPC are given palliative treatment.

FOLFIRINOX and Gemcitabine-NabPaclitaxel have recently been introduced and were found to have remarkable results in metastatic diseases. With their known value against metastatic diseases, they are now being applied to LAPCs as well.

There is no definite knowledge about palliative treatment and conversion surgery in LAPC up to date. According to systemic reviews and meta-analyses, around 10~ 30% are known to undergo surgery for FOLFIRINOX and around 30% do so for Gemcitabine-NabPaclitaxel. The R0 resection rates vary according to reports ranging from 20% to 80%. The outcome of these patients, while not well studied, is believed to exceed those that could not undergo conversion surgery.

It can be said in general that the conversion surgery rate of LAPC, R0 resection rate, and long-term outcome of the conversion surgery group is not well understood altogether. This lecture aims to bring insight into LAPC and conversion surgery through literature reviews and then to share real clinical experiences of conversion surgery in LAPC.



**송기병**  
울산의대

**학력**

EDUCATION

—

- 1996 ~ 2002 부산대학교 학사
- 2005 ~ 2010 울산대학교 석사
- 2010 ~ 2012 울산대학교 박사

**경력**

CAREER

—

- 대한외과학회 평생회원
- 한국간담체외과학회 평생회원
- 한국췌장외과연구회 평생회원
- 한국내시경복강경 학회 평생회원
- 세계 간담체학회 평생회원
- 아시아 태평양 간담체학회 평생회원

# Surgeon's enthusiasm to reduce local recurrence and evidence of oncologic effectiveness

송기병 (울산의대)



배우균  
전남의대

## 학력 EDUCATION

1998	전남대학교 의과대학
2005	전남대학교 의학석사
2011	전남대학교 의학박사
2012 ~ 2014	미국국립보건원(NIH) 박사후과정

## 경력 CAREER

2006 ~ 2008	전남대학교병원 신장내과 전임의/전임강사
2008 ~ 2010	화순전남대학교병원 혈액종양내과 전임의/전임강사
2010 ~ 2019	화순전남대학교병원 혈액종양내과 조교수/부교수
2019 ~	화순전남대학교병원 혈액종양내과 교수

# Recent update of chemotherapy in PC

배우균 (전남의대)

**1st line chemotherapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma**

NCCN National Comprehensive Cancer Network  
**NCCN Guidelines Version 1.2020 Pancreatic Adenocarcinoma**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY**

**Metastatic Disease (First-Line Therapy)**

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<b>Good PS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX<sup>6,16</sup></li> <li>Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel<sup>1,7</sup> (category 1)</li> </ul> <p>Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX<sup>6,16</sup></li> <li>Gemcitabine + cisplatin<sup>10</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine + erlotinib<sup>8,9</sup> (category 1)</li> <li>Gemcitabine (category 1)</li> <li>Gemcitabine + capecitabine<sup>9</sup></li> <li>Fixed-dose-rate gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX regimen)<sup>11</sup> (category 2B)</li> <li>Fluoropyrimidine + oxaliplatin (eg, 5-FU + leucovorin + oxaliplatin [OFF]<sup>12</sup> or CapeOx<sup>13</sup>) (category 2B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>None</li> </ul>
<b>Poor PS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 1000 mg/m<sup>2</sup> over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1)</li> <li>▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m<sup>2</sup>/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)</li> </ul> </li> <li>Capecitabine (category 2B)</li> <li>Continuous infusion 5-FU (category 2B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>None</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab<sup>1</sup> (only for MSI-H or dMMR tumors)</li> <li>Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive)</li> <li>Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) (category 2B)</li> </ul>

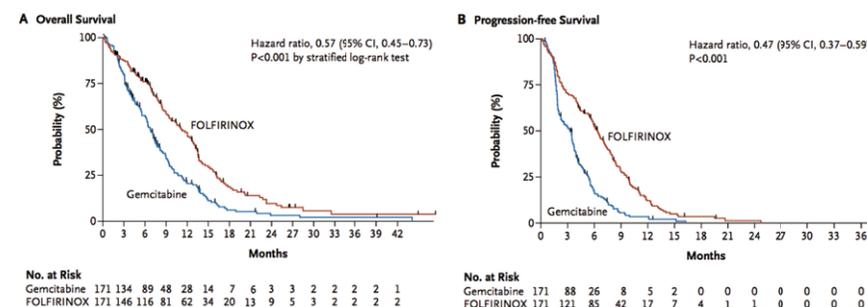
## Main randomized trials in 1st line therapy

Trial	Number of patients	Median OS (months)	HR	Response rate	What this trial contributed	Quality of life
Gemcitabine versus bolus fluorouracil <sup>157</sup>	126	5.65 versus 4.41	N/A	5.4% versus 1%	Gemcitabine has become the standard in first-line setting	'Clinical benefit' 23.8% versus 4.8%
Gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine <sup>158</sup>	569	6.24 versus 5.91	0.82	8.6% versus 8%	No change in standards	No difference but more diarrhea with erlotinib [EORTC QLQ-C30]
FOLFIRINOX versus gemcitabine <sup>159</sup>	342	11.1 versus 6.8	0.57	31.6% versus 9.4%	FOLFIRINOX has become the standard in the first-line for patients with good performance status	Significantly reduces QoL impairment [EORTC QLQ-C30]
FOLFIRINOX versus gemcitabine <sup>160</sup>	310	10.8 versus 7.4	0.48	29.6% versus 8.3%	When fully published, will confirm FOLFIRINOX as first-line standard therapy in fit patients	Significantly reduces QoL impairment [EORTC QLQ-C30]
Nab-paclitaxel-gemcitabine versus gemcitabine <sup>161</sup>	861	8.5 versus 6.7	0.72	23% versus 7%	Nab-paclitaxel-gemcitabine has become an option as first-line therapy for patients PS 0-2, 17%	N/A

FOLFIRINOX, Oxaliplatin, irinotecan, folic acid and fluorouracil; HR, hazard ratio; N/A, Not available; OS, overall survival; QoL, quality of life.

## FOLFIRINOX vs. Gemcitabine

- 342 pts (171 each group), multicenter phase II-III
- O: 85mg/m<sup>2</sup>, I: 180mg/m<sup>2</sup>, L: 400mg/m<sup>2</sup>, 5FU: 400mg-2400mg/m<sup>2</sup>, q2wks
- mOS: 11.1ms vs. 6.8ms, mPFS: 6.4ms vs. 3.3ms, ORR: 31.6% vs. 9.4%

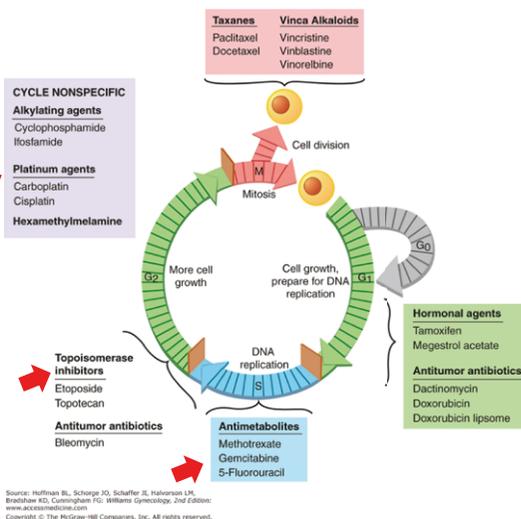


### Combination chemotherapy

• Superior to single drug chemotherapy

• Considerations:

- Avoid drugs with similar toxicity
- Drug should be active as a single agent
- To reduce toxicity
- Use drugs with different mechanism of actions
- Use maximum therapeutic doses



### FOLFIRINOX : Too toxic !

Table 3. Most Common Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in More Than 5% of Patients in the Safety Population.\*

Event	FOLFIRINOX (N=171) no. of patients/total no. (%)	Gemcitabine (N=171)	P Value
<b>Hematologic</b>			
Neutropenia	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)	<0.001
Febrile neutropenia	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)	0.03
Thrombocytopenia	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)	0.04
Anemia	13/166 (7.8)	10/168 (6.0)	NS
<b>Nonhematologic</b>			
Fatigue	39/165 (23.6)	30/169 (17.8)	NS
Vomiting	24/166 (14.5)	14/169 (8.3)	NS
Diarrhea	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)	<0.001
Sensory neuropathy	15/166 (9.0)	0/169	<0.001
Elevated level of alanine aminotransferase	12/165 (7.3)	35/168 (20.8)	<0.001
Thromboembolism	11/166 (6.6)	7/169 (4.1)	NS

\* Events listed are those that occurred in more than 5% of patients in either group. NS denotes not significant.

NCI CTCAE v5.0 hemat

Blood element	Grade 3	Grade 4
Neutrophils	500 to 1000/microl.	<500/microl.
Platelets	25,000 to 50,000/microl.	<25,000/microl.
Hemoglobin	<8.0 g/dL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

### Modified FOLFIRINOX regimens

• 11 studies, 563 pts, meta-analysis

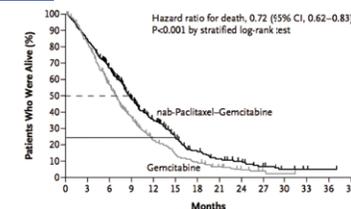
Author	Year of publication	Country	Start Time	Chemotherapy regimens				
				Oxaliplatin	Folinic acid	Irinotecan	5-FU bolus	5-FU
Stein <sup>27</sup>	2016	USA	2011.11	85 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>	135 mg/m <sup>2</sup>	300 mg/m <sup>2</sup>	2400 mg/m <sup>2</sup>
Vivaldi <sup>28</sup>	2016	Italy	2008	85 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	None	2800 mg/m <sup>2</sup>
Mahaseth <sup>21</sup>	2013	USA	2010.6	85 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup>	None	2400 mg/m <sup>2</sup>
Ghorani <sup>20</sup>	2015	UK	2011.7	85 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>	130-135 mg/m <sup>2</sup>	None	2400 mg/m <sup>2</sup>
Nanda <sup>23</sup>	2015	USA	2010.6	85 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup>	None	2400 mg/m <sup>2</sup>
Vočka <sup>29</sup>	2016	Czech	2013.1	63.75 mg/m <sup>2</sup>	300 mg/m <sup>2</sup>	135 mg/m <sup>2</sup>	300	1800 mg/m <sup>2</sup>
Liang <sup>26</sup>	2016	China	2014.4	68 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>	135 mg/m <sup>2</sup>	None	2400 mg/m <sup>2</sup>
Chhanna <sup>25</sup>	2016	Canada	2011.12	No specific regimen				
Takeda <sup>24</sup>	2015	Japan	2014.1	85 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	None	2400 mg/m <sup>2</sup>
Blazer <sup>22</sup>	2014	USA	2011.1	85 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	None	2400 mg/m <sup>2</sup>
Yoshida <sup>30</sup>	2017	Japan	2014.1	85 mg/m <sup>2</sup>	None	165 mg/m <sup>2</sup>	None	2400 mg/m <sup>2</sup>

	Meta-analysis(m)	NEJM(S)
Gr 3 Neutropenia	23.1 %	45.7%
Febrile Neutropenia	4.8%	5.4%
Gr3 Thrombocytopenia	4.8%	9.1%
ORR	34.6%	31.6%

### Gemcitabine/Abraxane vs. Gemcitabine

- 861 pts (431 vs. 430), phase III
- Nab-paclitaxel: 125mg/m<sup>2</sup>, gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> -D1, 8, 15, q4wks
- mOS: 8.5ms vs. 6.7ms, mPFS 5.5ms vs. 3.7ms, ORR: 23% vs. 7%

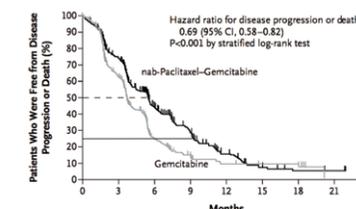
Overall Survival



No. at Risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
nab-Paclitaxel-Gemcitabine	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gemcitabine	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

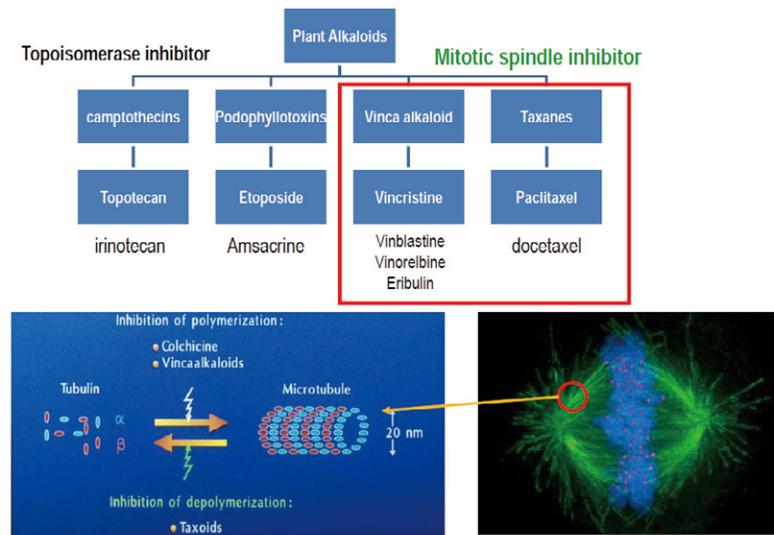
Progression-free Survival



No. at Risk

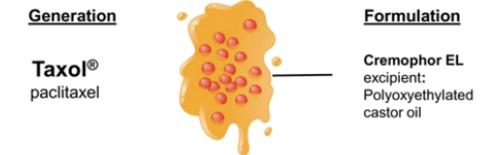
Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
nab-Paclitaxel-Gemcitabine	431	281	122	62	24	8	4	2	0
Gemcitabine	430	209	51	23	10	6	4	0	0

Microtubule inhibitor: Paclitaxel



21 yrs ??

1. Cremophor EL (CrEL)



- Complement activation
- Histamine release
- Hyperlipidemia
- Neurotoxicity
- Reversal of P-glycoprotein activity

Gelderblom H. Eur J Cancer 2001;37:1590-8

Development of Taxol

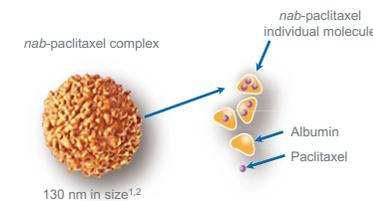


*Texus brevifolia* 1971 → FDA approval for ovarian cancer 1992  
21yrs ??

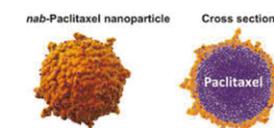
Wani MC. Anticancer Drugs 2014;25:482-7

What is Abraxane® (nab-paclitaxel)

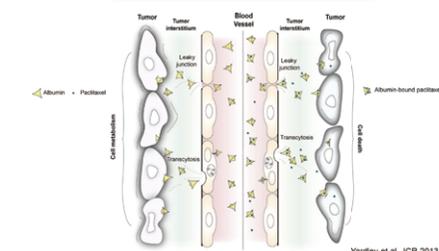
★ Abraxane®은 알부민의 자연적 성질을 이용한 nab platform으로 알려진 종양표적시스템을 기반으로 하고 있어, paclitaxel의 종양으로의 선택적 흡수와 축적을 증가



- ★ Abraxane®의 알부민은 endothelial cells을 가로질러 paclitaxel의 능동적 수송을 증가
- ★ Animal model에서 Abraxane® 투여 후 췌장종양의 Tough stroma의 기질이 사라지는 것이 관찰됨



nab®-paclitaxel diffusion inside the tumor



Yardley et al. JCR 2013

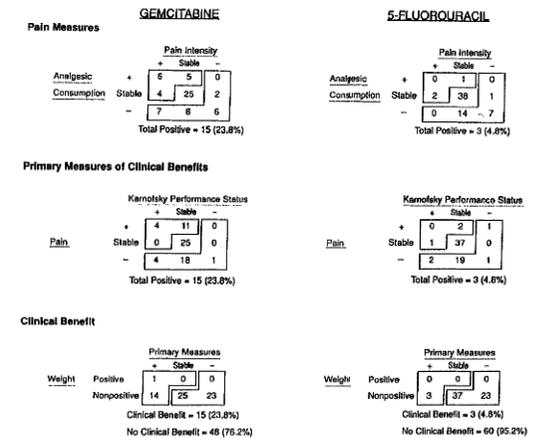
### Aspects to be considered in 1<sup>st</sup> line chemotherapy planning

- Gemcitabine monotherapy: OS 6ms
- FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX: OS 11.1ms
- Gemcitabine/Abiraxane: OS 8.5ms
- Performance status, Age, Patient preferences, Doctor/Hospital conditions

Age range	PS 0	PS 1	PS 2
> 80			
71-80			
65-70			
<65			

### Gemcitabine monotherapy vs. 5FU

- 126 pts (63 vs. 63), randomized, **check: clinical benefit**
- Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> -D1, 8, 15, q4wks, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> weekly 7, 1week of rest
- mOS: 5.6ms vs. 4.4ms, **clinical benefit: 23.8% vs. 4.8%**



### FOLFIRINOX vs. Nab-Paclitaxel+Gemcitabine

	FOLFIRINOX	Gem-Nab
Neutropenia	46%	38%
Febril Neutropenia	5%	3%
G-CSF Support	43%	26%
Thrombocytopenia	9%	13%
Diarrhoe	13%	6%
Fatigue	24%	17%
Neuropathy	9%	17%

### 요양급여 적용기준

2. 고의적요법(palliative)  
가. 부여단계: 1차

연번	입상요법	부여대상
1	gemcitabine + paclitaxel(albumin-bound) (제2016-22호: 2016.7.1.)	4차 이상 * 단, ECOG 수량적평가(PS: Performance status)가 0 또는 1인 경우에 한함.
2	FOLFIRINOX(oxaliplatin + irinotecan + leucovorin + 5-FU) (제2016-219호: 2017.1.1.)	수술이 불가능한 진행성, 전이성 * 단, ECOG 수량적평가(PS: Performance status)가 0 또는 1인 경우에 한함.

나. 부여단계: 1차 이상

연번	입상요법	부여대상
1	gemcitabine	국소진행성, 전이성, 재발성 <sup>주1)</sup>
2	gemcitabine + cisplatin	
3	gemcitabine + fluorouracil	
4	gemcitabine + erlotinib (제2006-9호: 2006.11.1. 개정 제2010-10호: 2010.10.1.)	
5	gemcitabine + (tegafur + uracil)(100/100) + leucovorin(PO) * '(tegafur + uracil)'은 약값 전체를 본인이 부담하도록 함. (제2011-5호: 2011.7.1. 개정 제2011-145호: 2012.3.1.)	국소진행성, 전이성
6	gemcitabine + epirubicin + cisplatin + (tegafur+uracil)(100/100) * '(tegafur+uracil)'은 약값 전체를 본인이 부담하도록 함. (개정 제2011-145호: 2012.3.1.)	
7	(tegafur + gimeracil + oteracil) (제2015-191호: 2015.12.1.)	국소진행성, 전이성
8	capecitabine + CCTT (제2019-319호: 2019.2.11.)	국소진행성 (수술후 질병진행에 관여함이 있는 R1 포함)

주1. '국소진행성, 전이성, 재발성'이라 함은 다음과 같은 경우를 의미  
 ① 타장기 침습이나 기타 이유로 치료 부재도 육안적 혹은 원미경적 암세포가 관류한 경우  
 ② 수술 중의 기술적인 문제로 암을 제거하지 못한 경우  
 ③ 복강 내에 암세포의 파종이 있을 경우(p1, p2, p3) - 복막파종  
 ④ 원격전이가 있는 경우  
 ⑤ 사인적 전이가 있는 경우  
 ⑥ 질환전에 암세포의 침윤이 있는 경우  
 ⑦ 재발성

### 2nd line chemotherapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma

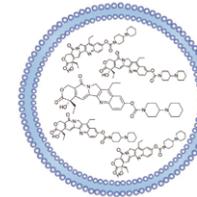
NCCN National Comprehensive Cancer Network  
**NCCN Guidelines Version 1.2020**  
**Pancreatic Adenocarcinoma**  
[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

#### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Second-line Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<b>Good PS</b> • None (If prior gemcitabine-based therapy) • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan <sup>1,17</sup> (category 1 for metastatic disease) • 5-FU + leucovorin + irinotecan (FOLFIRI) <sup>18-20</sup> • FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX <sup>1</sup> • Oxaliplatin + 5-FU + leucovorin (OFF) • FOLFOX • Capecitabine + oxaliplatin • Capecitabine • Continuous infusion 5-FU	(If prior fluoropyrimidine-based therapy) • Gemcitabine • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel <sup>1</sup> • Gemcitabine + cisplatin (only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations) • Gemcitabine + erlotinib • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan <sup>1</sup> (if no prior irinotecan)	• Pembrolizumab <sup>1</sup> (only for MSI-H or dMMR tumors) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) • Chemoradiation, <sup>5,1</sup> if not previously given, only an option for: • Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression • Select patients with recurrent disease in combination with systemic therapy
<b>Poor PS</b> • None • Gemcitabine • 1000 mg/m <sup>2</sup> over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) • Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m <sup>2</sup> /min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B) • Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B)		• Pembrolizumab <sup>1</sup> (only for MSI-H or dMMR tumors) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) (category 2B)

### Liposomal irinotecan (Onivyde®)

#### Schematic structure



#### Pharmacokinetics

Pharmacokinetic variables	Free CPT-11	Nanoliposomal CPT-11
t <sub>1/2</sub> (hours)	0.27	6.80
AUC <sub>0-∞</sub> (µg h/mL)	6.2	1,407.8
CL (mL/h)	1,609	7.10
V <sub>d</sub> (mL)	616.4	69.7
MRT (hours)	0.4	9.8
t <sub>1/2</sub> of CPT-11 release (hours)	-	14.0

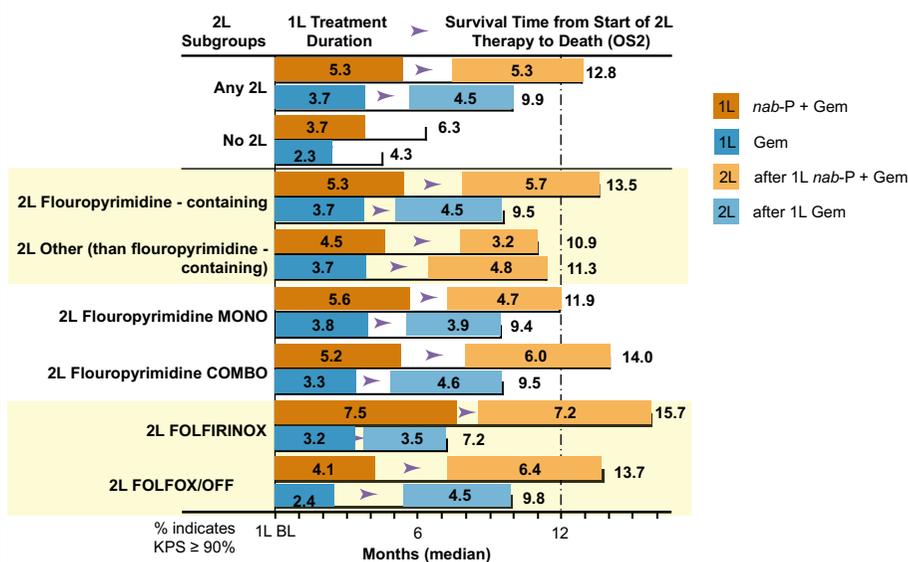
Abbreviations: t<sub>1/2</sub>, terminal half-life; AUC<sub>0-∞</sub>, area under the concentration vs time curve in plasma based on the sum of exponential terms; CL, clearance calculated from exponential terms; V<sub>d</sub>, volume of distribution; MRT, mean residence time calculated from exponential terms.

#### Clinical trials of Onivyde

Study	Trial	Design	Tumor type	Outcomes
Chang et al <sup>22</sup>	Phase I	Dose escalation	Advanced solid tumors	MTD: 120 mg/m <sup>2</sup> monotherapy at 3-week interval
Roy et al <sup>8</sup>	Phase II	Randomized, three-arm	Esophago-gastric cancer	ORR: 13.6% (Onivyde) vs 6.8% (irinotecan) vs 15.9% (docetaxel)
Chibaudel et al <sup>9</sup>	Phase II	Randomized, noncomparative	Colorectal cancer	ORR: 16.7% (Onivyde + 5-FU/LV) vs 11.5% (irinotecan + 5-FU/LV)
Ko et al <sup>20</sup>	Phase II	Multicenter, open-label, single arm	Pancreatic cancer	mOS: 5.2 months; mPFS: 2.4 months
Von Hoff et al <sup>21</sup>	Phase III	Randomized, open-label	Pancreatic cancer	mOS: 6.1 (Onivyde + 5-FU/LV) vs 4.2 (5-FU/LV) months mPFS: 3.1 (Onivyde + 5-FU/LV) vs 1.5 (5-FU/LV) months

Abbreviations: MTD, maximum tolerated dose; ORR, objective response rate; 5-FU/LV, 5-fluorouracil/leucovorin; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival.

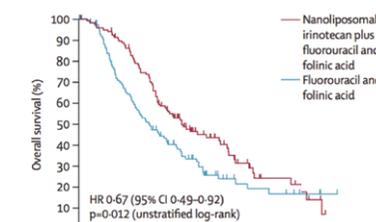
### 2nd line therapy after Gemcitabine based chemotherapy



### Liposomal irinotecan+fluorouracil/leucovorin (NAPOLI-1)

- 417 pts (nal-IRI+FL: 117pts, nal-IRI: 151pts, FL: 149pts), phase 3, randomized trial.
- Nal-IRI 80mg/m<sup>2</sup> +FL(400mg/m<sup>2</sup>-2400mg/m<sup>2</sup>) q2wks
- mOS: 6.1ms vs 4.2ms, mPFS: 3.1ms vs. 1.5ms, ORR: 16% vs. 1%

#### Overall survival



Number at risk	0	3	6	9	12	15	18
Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid	117	97	51	20	8	0	0
Fluorouracil and folinic acid	119	68	34	11	6	1	0

#### Adverse events

	Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid combination therapy (n=117)		Nanoliposomal irinotecan monotherapy (n=147)		Fluorouracil and folinic acid control (n=134)	
	Any grade	Grades 3-4	Any grade	Grades 3-4	Any grade	Grades 3-4
Diarrhoea	69 (59%)	15 (13%)	103 (70%)	31 (21%)	35 (26%)	6 (4%)
Vomiting	61 (52%)	13 (11%)	80 (54%)	20 (14%)	35 (26%)	4 (3%)
Nausea	60 (51%)	9 (8%)	89 (61%)	8 (5%)	46 (34%)	4 (3%)
Decreased appetite	52 (44%)	5 (4%)	72 (49%)	13 (9%)	43 (32%)	3 (2%)
Fatigue	47 (40%)	16 (14%)	54 (37%)	9 (6%)	37 (28%)	5 (4%)
Neutropenia*	46 (39%)	32 (27%)	37 (25%)	22 (15%)	7 (5%)	2 (1%)
Anaemia	44 (38%)	11 (9%)	48 (33%)	16 (11%)	31 (23%)	9 (7%)
Hypokalaemia	14 (12%)	4 (3%)	32 (22%)	17 (12%)	12 (9%)	3 (2%)

Data are number of patients (%). The table shows grade 3 and 4 adverse events reported in ≥5% of patients whose treatment included nanoliposomal irinotecan with ≥2% incidence versus fluorouracil and folinic acid. \*Includes agranulocytosis, febrile neutropenia, granulocytopenia, neutropenia, neutropenic sepsis, decreased neutrophil count and pancytopenia.

### Liposomal irinotecan+fluorouracil/leucovorin (KCSG)

- 86 pts (10 institutions), retrospective study
- mOS: 9.4ms, mPFS 3.5ms, ORR: 10%, DCR: 55%

#### Multivariate analyses of survival outcomes

	Progression-free survival		
	HR	95% CI	p value
Sex (female versus male)	1.21	0.67-2.18	0.538
Age ( $\geq 65$ versus $< 65$ years)	0.39	0.20-0.78	0.007
Liver metastases	2.96	1.46-6.02	0.003
Bone metastases	7.47	2.12-26.28	0.002
Peritoneum metastases	-	-	-
Prior surgical resection	1.50	0.82-2.73	0.184
Prior lines of palliative chemotherapy ( $\geq 2$ )	0.62	0.27-1.40	0.247
<b>Prior first-line palliative chemotherapy</b>			
Gemcitabine monotherapy	Ref	-	0.100
Gemcitabine plus nab-paclitaxel	2.55	0.89-7.34	0.082
FOLFIRINOX	4.08	1.21-13.73	0.023
Others	2.69	0.65-11.10	0.172
No previous palliative chemotherapy	0.85	0.18-3.92	0.836

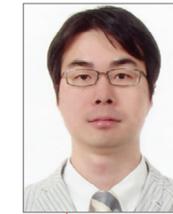
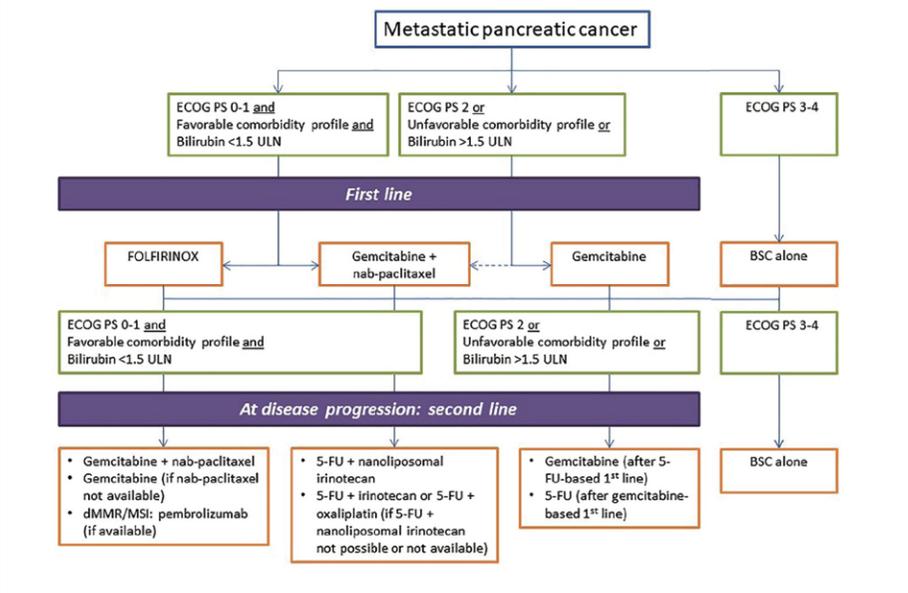
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; Ref, reference.

#### Adverse events

	Preferred terms (PT)	Any grade	Grade 3-4
All, n (%)		78 (90.7%)	49 (57.0%)
Neutropenia, n (%)		45 (52.3%)	32 (37.2%)
Anaemia, n (%)		44 (51.2%)	7 (8.1%)
Alopecia, n (%)		16 (18.6%)	NA
Fatigue, n (%)		25 (29.1%)	2 (2.3%)
Anorexia, n (%)		32 (37.2%)	7 (8.1%)
Nausea, n (%)		40 (46.5%)	9 (10.5%)
Vomiting, n (%)		28 (32.6%)	8 (9.3%)
Diarrhoea, n (%)		26 (30.2%)	4 (4.7%)

n=86; NA, not applicable.

### Proposed algorithm of chemotherapy in metastatic pancreatic cancer



김지원  
서울의대

#### 학력 EDUCATION

- 1999 ~ 2005 서울대학교 의과대학 의학과
- 2009 ~ 2014 서울대학교 의과대학 의학과 석사 (분자종양의학 전공)
- 2014 ~ 2016 서울대학교 의과대학 임상외과학과 박사 수료

#### 경력 CAREER

- 2005 ~ 2006 서울대학교병원 수련의
- 2006 ~ 2010 서울대학교병원 내과 전공의
- 2010 ~ 2013 공중보건조사 (강원도)
- 2013 ~ 2015 서울대학교병원 혈액종양내과 전임의
- 2015 ~ 분당서울대학교병원 혈액종양내과 조교수

# Recent translational research in PC

김지원 (서울의대)

## ARTICLE

doi:10.1038/nature11547



N=99  
WES + array CGH

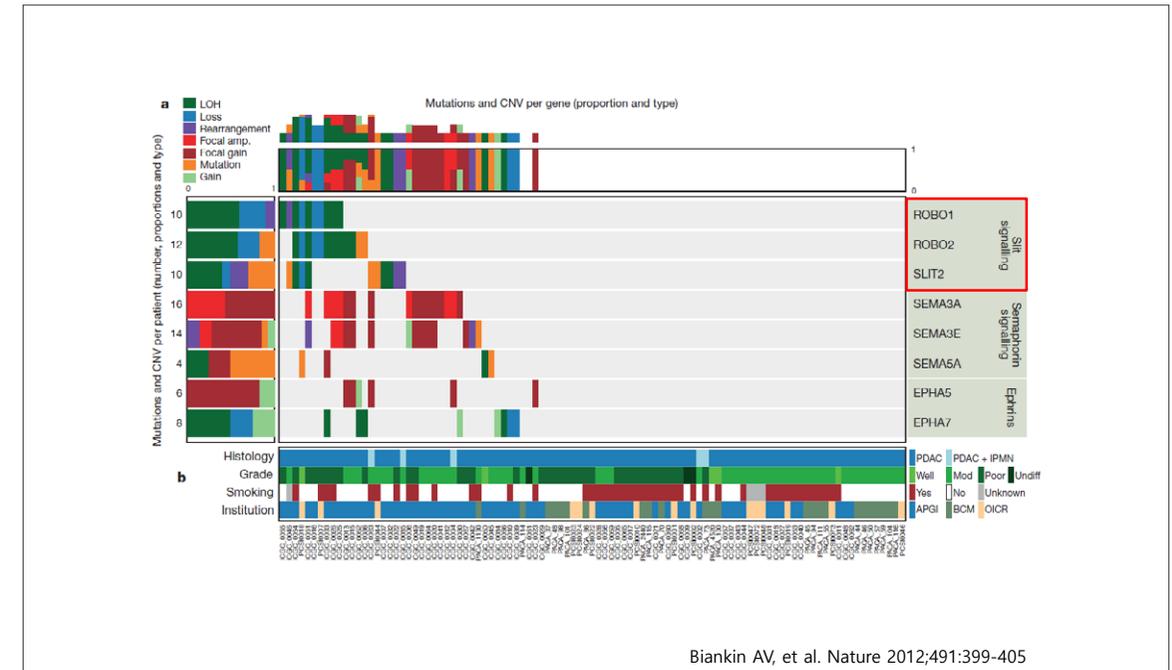
### Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes

Table 2 | Significantly mutated genes in pancreatic ductal adenocarcinoma

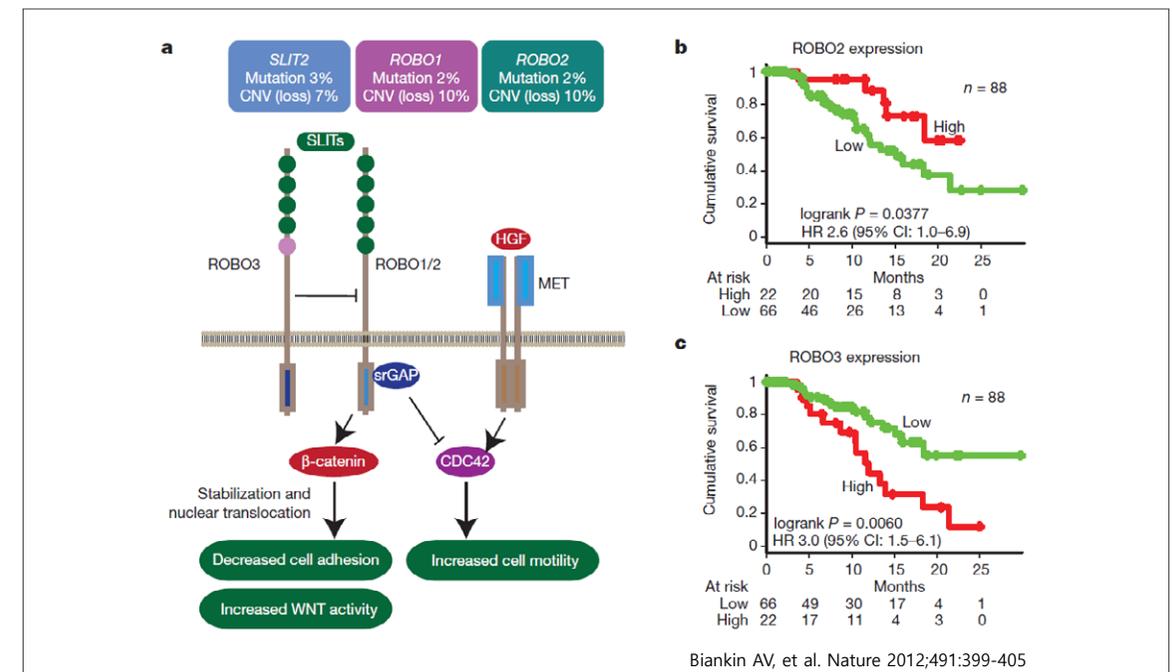
Gene symbol	Gene name and protein function	SB mutagenesis*	siRNA†
KRAS	Oncogene; GTPase; activation of MAPK activity	Yes	Yes
TP53	Tumour suppressor p53; DNA damage response	-	Yes
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; G1/S transition of mitotic cell cycle; tumour suppressor	Yes	-
SMAD4	Mothers against decapentaplegic homologue 4; BMP signalling pathway	Yes	Yes
MLL3	Myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukaemia protein 3; DNA binding; regulation of transcription	Yes	Yes
TGFB2	Transforming growth factor $\beta$ receptor type II; regulation of growth	-	-
ARID1A	AT-rich interactive domain-containing protein 1A; SWI/SNF complex; chromatin modification	Yes	Yes
ARID2	AT-rich interactive domain-containing protein 2; chromatin modification	Yes	-
EPC1	Enhancer of polycomb homologue 1; histone acetylation	Yes	-
ATM	Ataxia telangiectasia mutated; DNA damage response	-	Yes
SF3B1	Splicing factor 3B subunit 1; nuclear mRNA splicing	-	Yes
ZIM2	Zinc finger imprinted 2; regulation of transcription	-	Yes
MAP2K4	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 4; Toll-like receptor signalling pathway	Yes	Yes
NALCN	Sodium leak channel non-selective protein; sodium channel activity	-	Yes
SLC16A4	Solute carrier family 16 member 4; monocarboxylate transporter	-	Yes
MAGEA6	Melanoma-associated antigen 6; protein binding	-	ND

ND, not determined.  
\*Significant insertion sites in two independent Sleeping Beauty mutagenesis screens.<sup>27,48</sup>  
†In vitro siRNA screens in 102 cancer cell lines with effect on cell survival<sup>49</sup>.

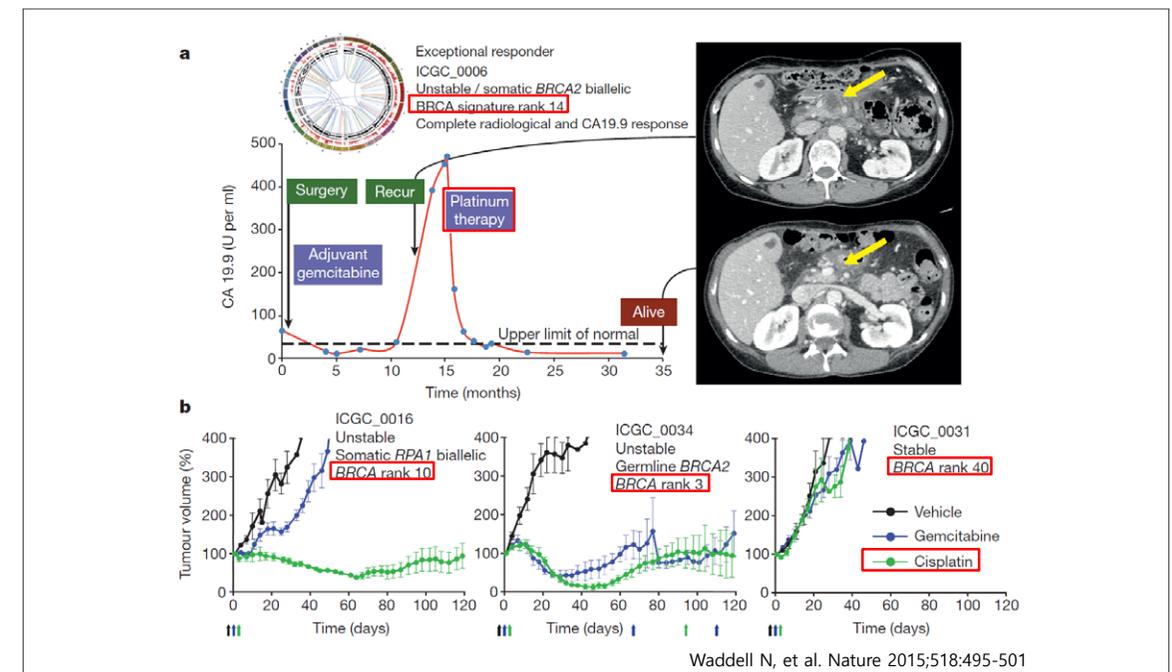
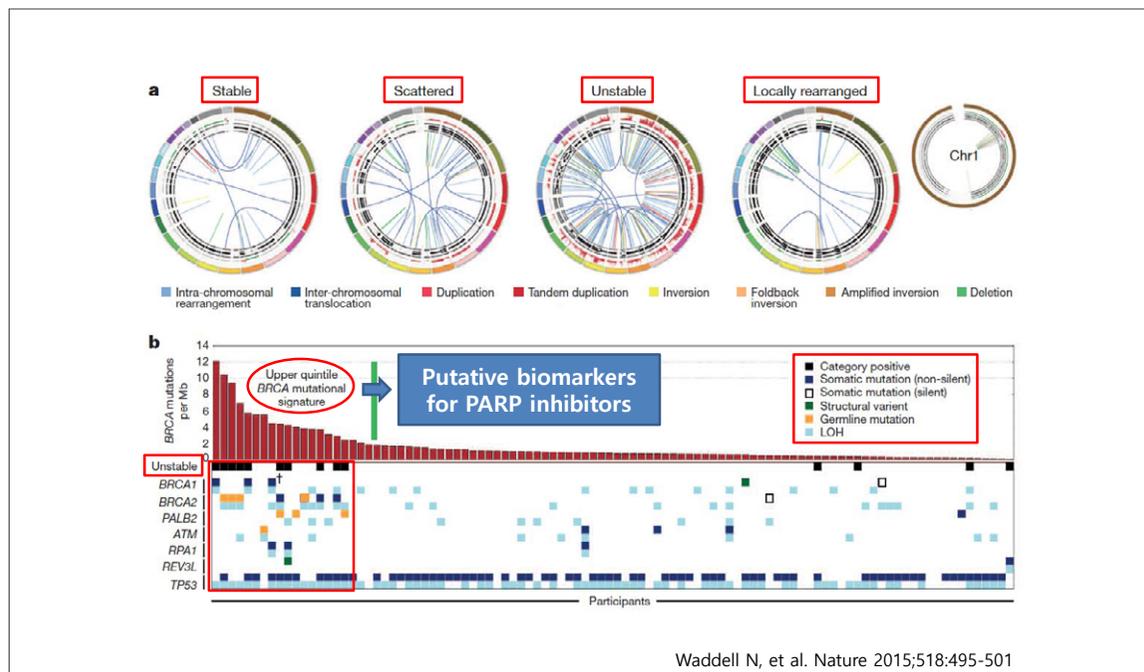
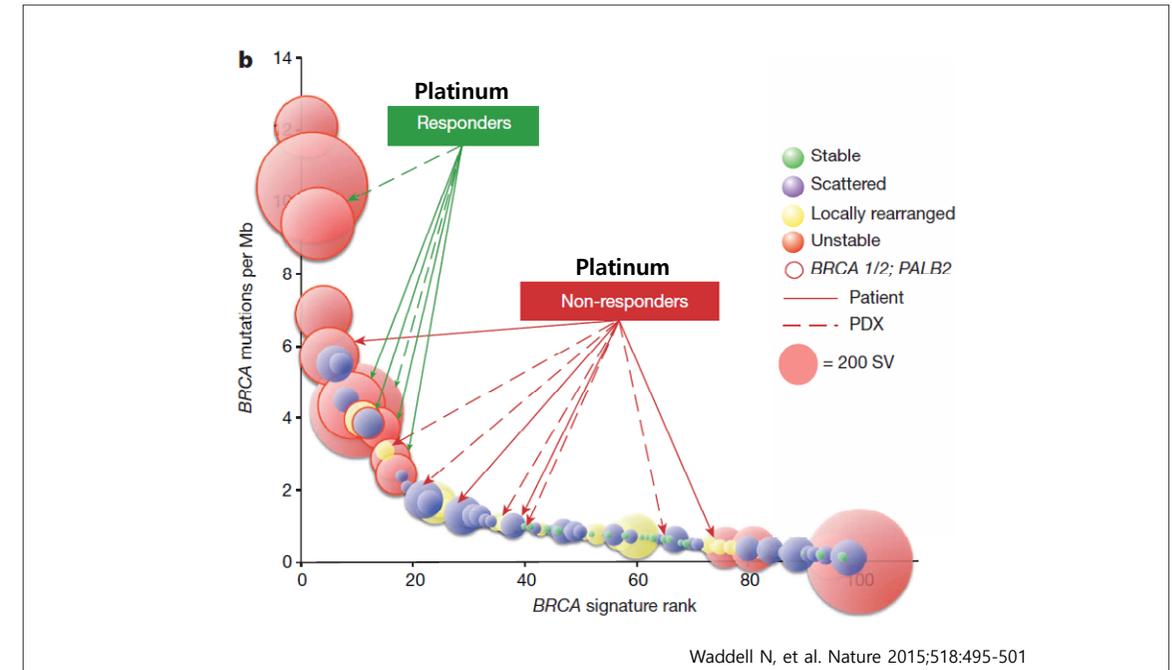
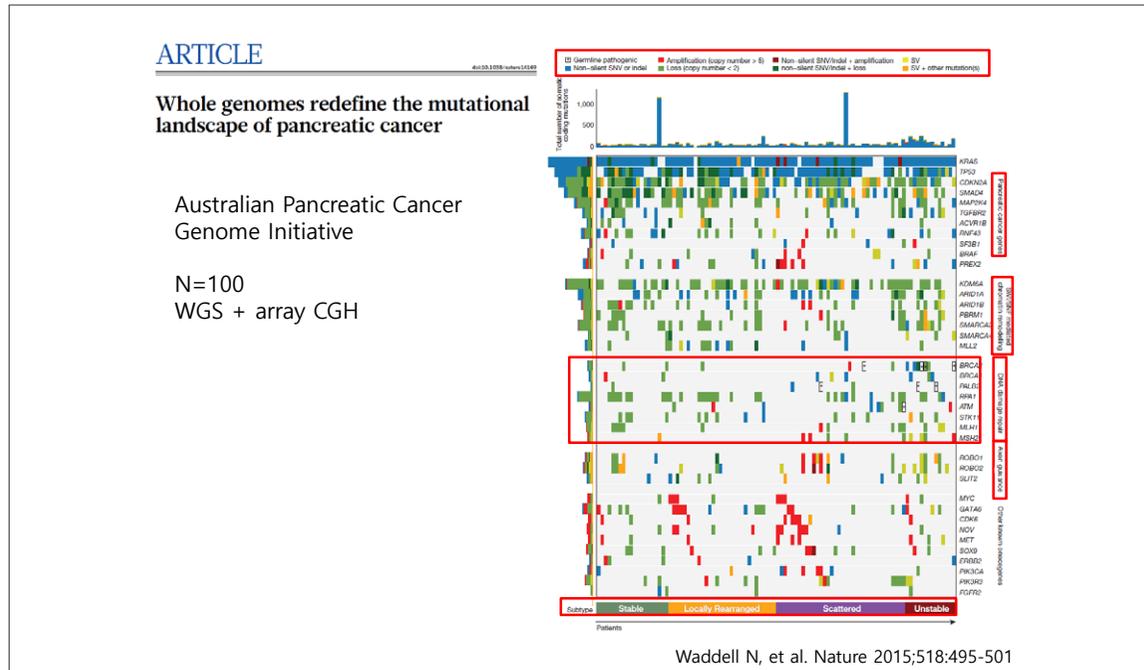
Biankin AV, et al. Nature 2012;491:399-405

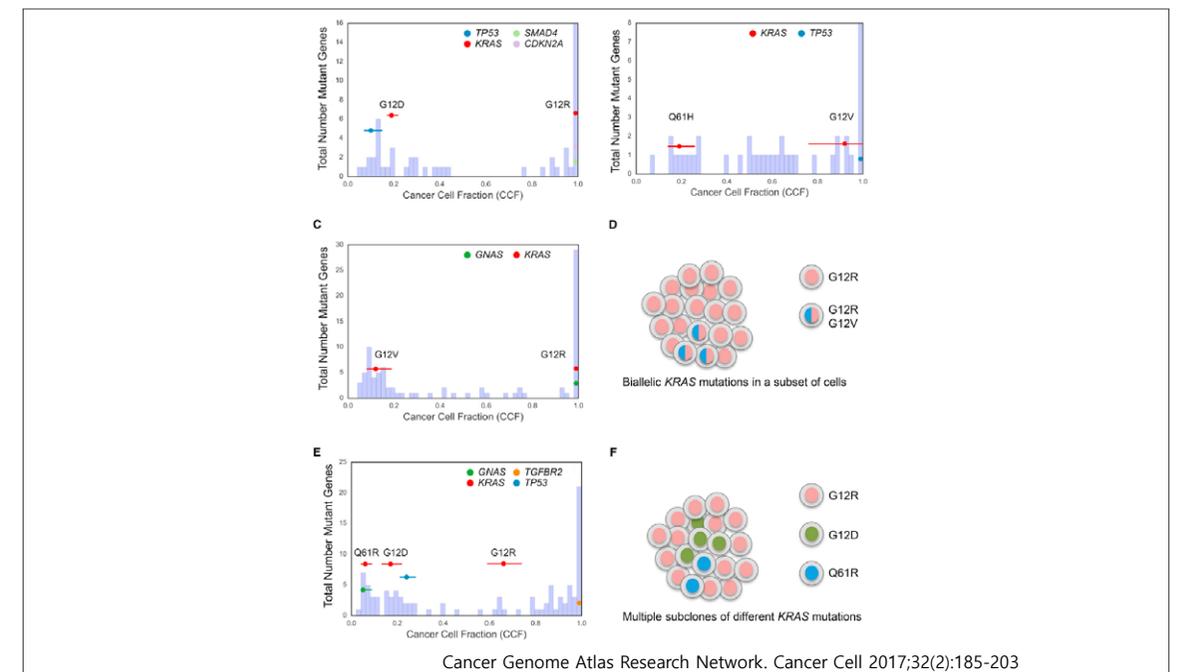
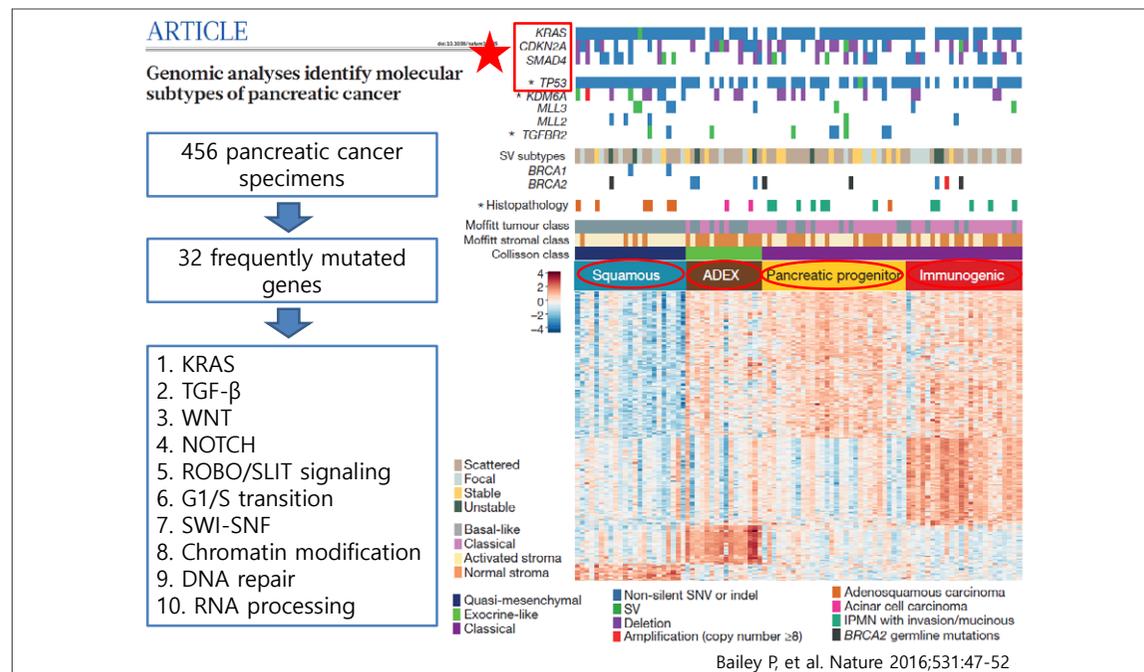
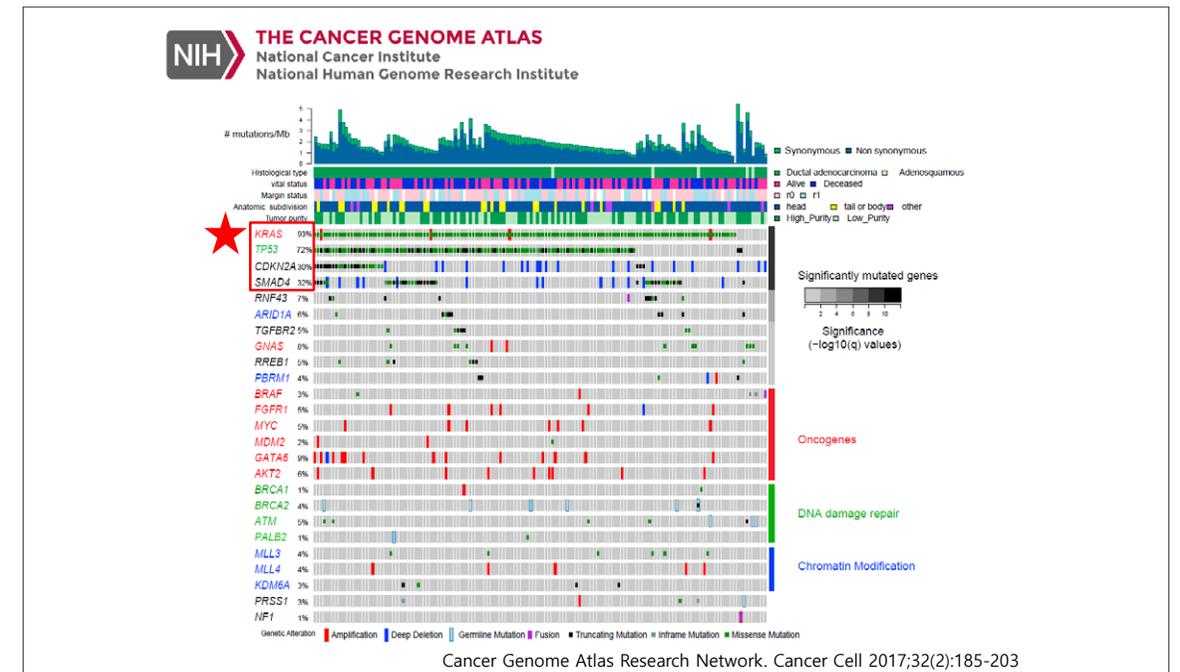
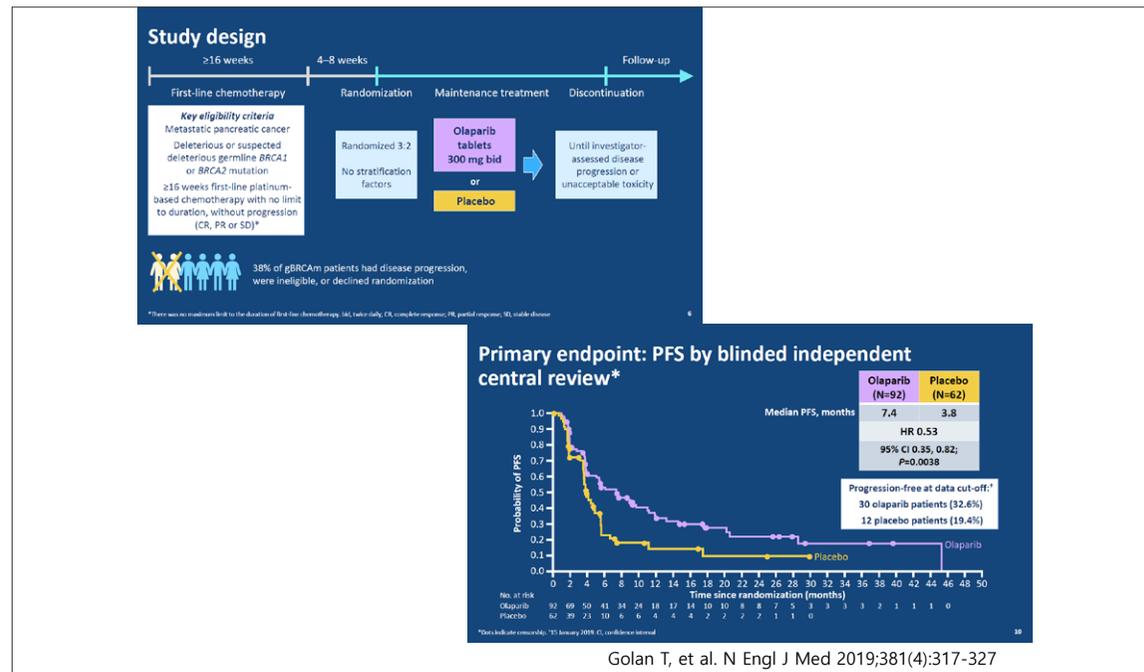


Biankin AV, et al. Nature 2012;491:399-405



Biankin AV, et al. Nature 2012;491:399-405





# KRAS mutation

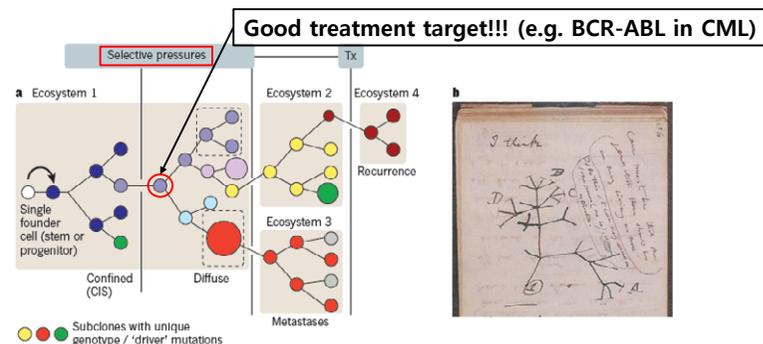
## KRAS mutations in cancers

- Somatic activating mutations in *KRAS* are a hallmark of cancer.
- There are clinically approved inhibitors of several MAPK pathway proteins for a subset of tumor types, to date.
- There have been no clinical molecules that are selective for *KRAS*-mutant tumors.
- Moreover, several MAPK-pathway-targeting therapies are contraindicated for treatment of *KRAS*-mutant tumors owing to a lack of clinical efficacy.
- This might limit the ability to combine such agents with standard-of-care treatments or immunotherapy.

Canon J, et al. Nature 2019;575(7781):217-223

## Clonal evolution in cancer

Mel Greaves<sup>1</sup> & Carlo C. Maley<sup>2</sup>

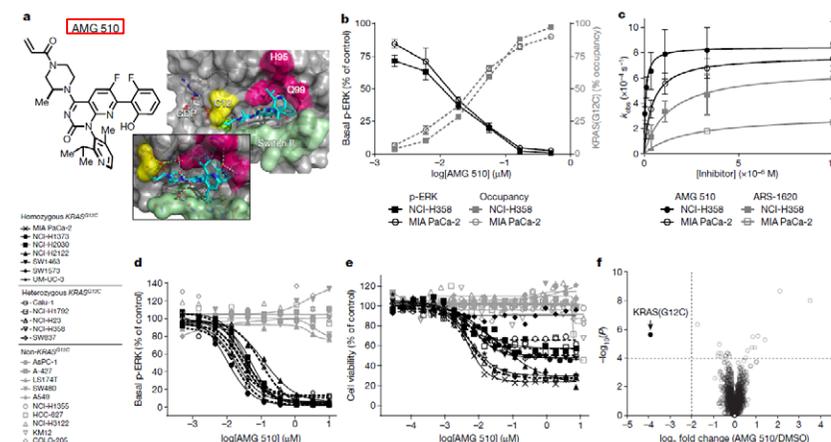


**Figure 2 | The branching architecture of evolution.** a, Cancer clones. Selective pressures allow some mutant subclones to expand while others become extinct or remain dormant. Vertical lines represents restraints or selective pressures. This is a representative pattern for common, solid cancers; as recognized by Nowell<sup>3</sup>, leukaemic clones may expand over a shorter time frame (years versus decades), and be subject to fewer restraints and mutational events. Ecosystems 1–4 (boxes) represent the

different tissue ecosystems or habitats. Smaller boxes within Ecosystem 1 represent localized habitats or niches. Each differently coloured circle represents a genetically distinct subclone. Metastatic subclones can branch off into different time points in the sequence from either minor or major clones in the primary tumour. Tx, therapy. CIS, carcinoma *in situ*. b, Darwin's branching evolutionary tree of speciation from his 1837 notebook.

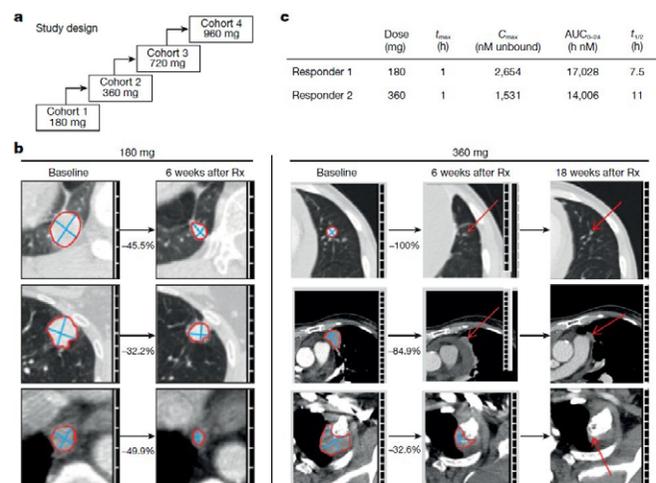
Greaves M, et al. Nature 2012;481(7381):306-13

## AMG510 exploits a cryptic groove in *KRAS* (G12C) to enhance potency and selectivity



Canon J, et al. Nature 2019;575(7781):217-223

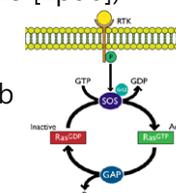
### Clinical activity of AMG510 in patients with lung cancer in FIH dose-escalation study



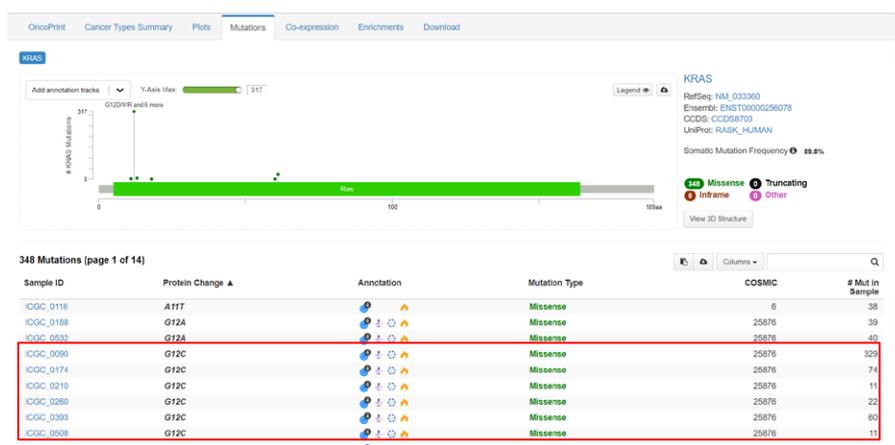
Canon J, et al. Nature 2019;575(7781):217-223

### Other *KRAS* or *NRAS* inhibitors

- ***KRAS* G12C inhibitors**
  - **ARS-1620** (Wellspring) (Cell 2018 Jan;172(3):578-589)
  - **MRTX849** (Mirati) (Cancer Discov 2019 Oct 28 [Epub])
- ***SOS1* inhibitors**
  - **BAY-293** (Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Feb 12;116(7):2551-2560)
  - **BI-3406** (AACR-NCI-EORTC 2019)
- No *KRAS* or *NRAS* G12D, G12V, and G13D mutation-specific inhibitors to date



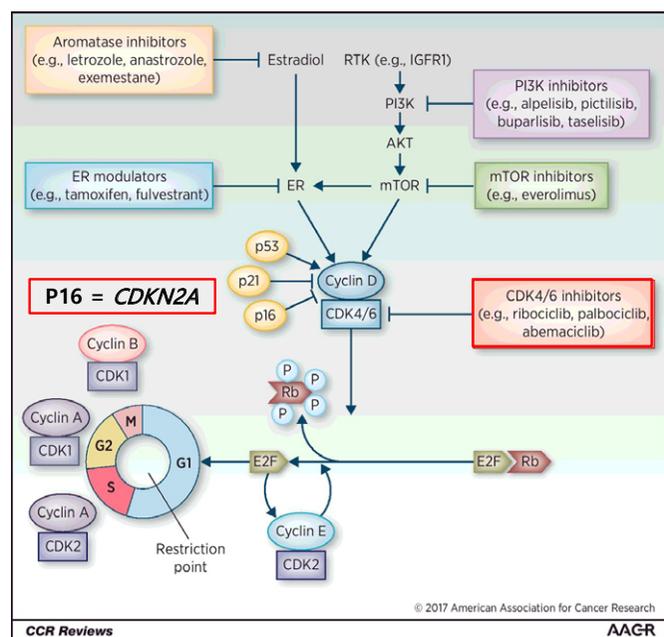
### QCMG data (Nature 2016) of 383 patients (accessed on Dec. 1, 2019)



- 344 of 383 patients (89.8%) had *KRAS* mutations.
- Among them, only 6 patients (1.6%) were *KRAS* G12C mutants.

<http://www.cbioportal.org/>

### *CDKN2A* (p16) loss



## Other Druggable Targets

### ASCO TAPUR Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study

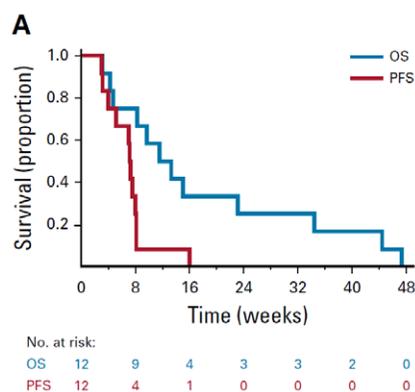
#### Palbociclib in Patients With Pancreatic and Biliary Cancer With *CDKN2A* Alterations: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study

Tamara Al-Baghdadi, MD<sup>1</sup>, Susan Haskal, PhD<sup>2</sup>, Elizabeth Garrett-Mayer, PhD<sup>3</sup>, Pam K. Mariani, MS<sup>4</sup>, Eugene R. Abu, MD<sup>5</sup>, Vishal Sahni, MBS<sup>6</sup>, Ricardo H. Alvarez, MD, MS<sup>7</sup>, Edward S. Kim, MD<sup>8</sup>, Kathleen J. Yost, MD<sup>9</sup>, Andrew Lawrence Ryzhik, MPH<sup>10</sup>, Kaitlyn R. Antonelli<sup>11</sup>, Nicole L. Butler, MPH<sup>12</sup>, Susana S. Bruneiroga, MPH<sup>13</sup>, and Richard L. Schilsky, MD<sup>14</sup>

TABLE 3. Detailed *CDKN2A* Information From Test Assay for Patients in the Pancreatic Cancer Cohort

Loss/Mutation	Specific <i>CDKN2A</i> Variant	NGS Test	No. of Patients
Loss	Loss	FoundationOne	6
	Loss <i>CDKN2A</i> exon 1 and <i>CDKN2B</i>	FoundationOne	1
	p16INK4a loss and p14ARF loss exon 1 and <i>CDKN2B</i> loss	FoundationOne	1
Mutation	p16INK4a L780*41 and p14ARF H930*41, p16INK4a R80* and p14ARF P94L	FoundationOne	1
	p14ARF exon2 p.A121_C123del; p16INK4A exon2 p.R107_A109del	MSK-IMPACT	1
	<i>CDKN2A</i> p14ARF S127F (c.380C>T) exon2; <i>CDKN2A</i> p14ARF P101S (c.301C>T) exon2; <i>CDKN2A</i> p14ARF chr9g_16389532_c.3133460; C <i>CDKN2A</i> p14ARF exon2; <i>CDKN2A</i> p16INK4A chr9g_18389532_c.13813813del; <i>CDKN2A</i> p16INK4A exon1-3	MSK-IMPACT	1
VUS	A127G*19	FoundationOne	1

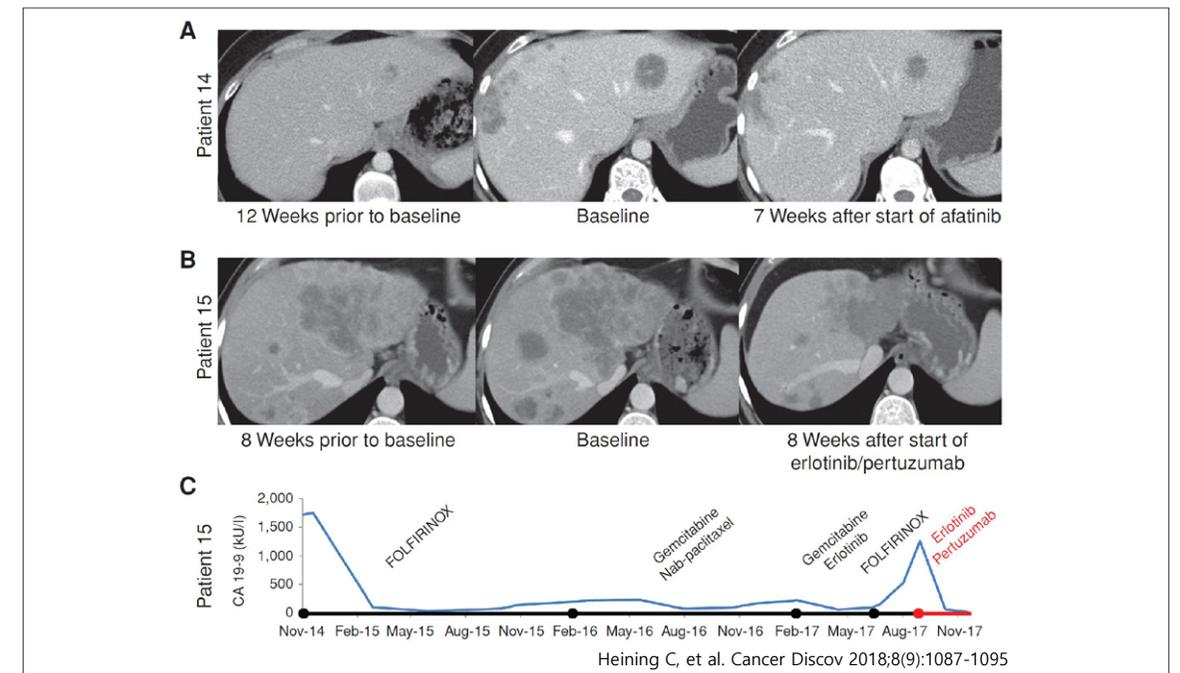
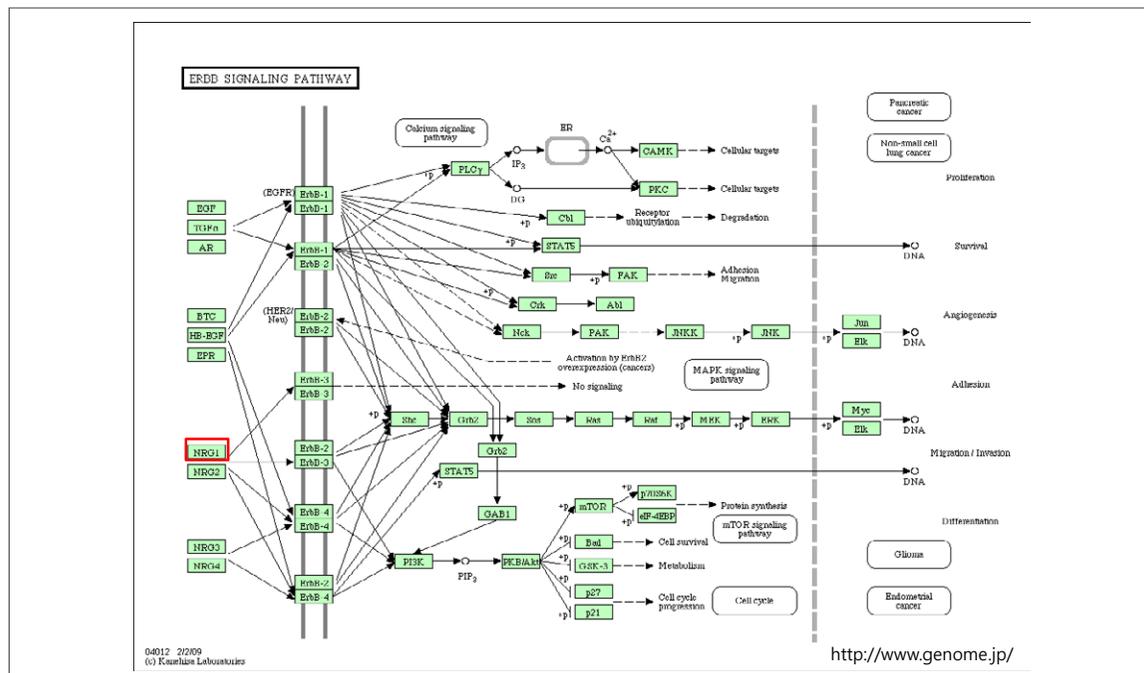
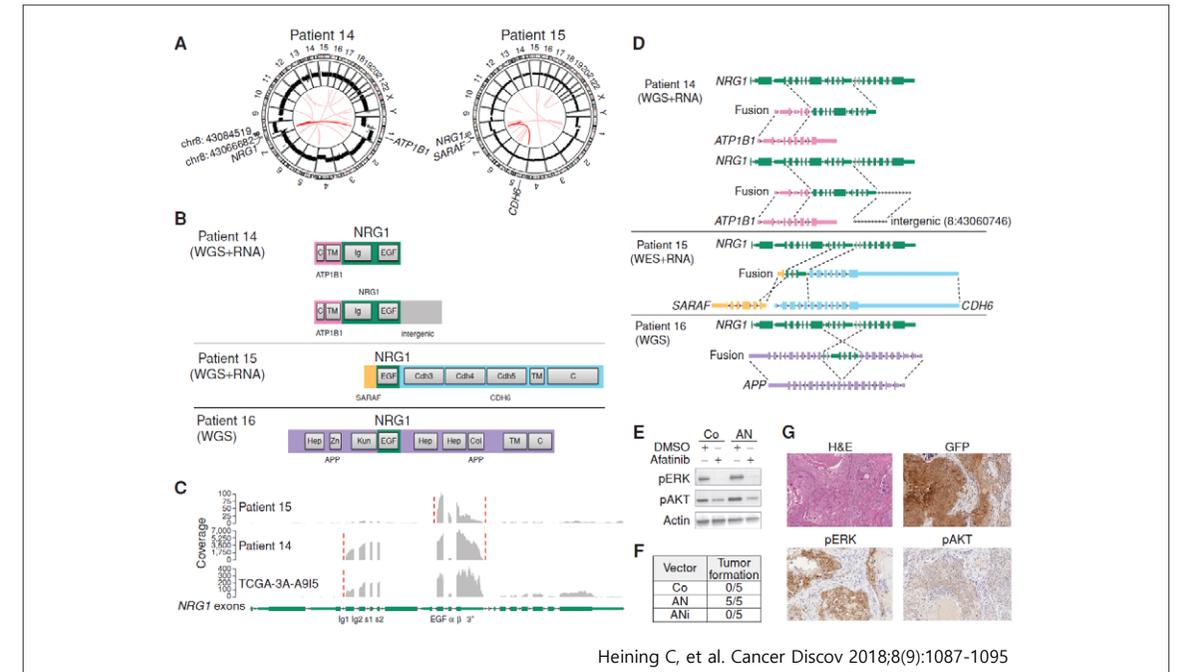
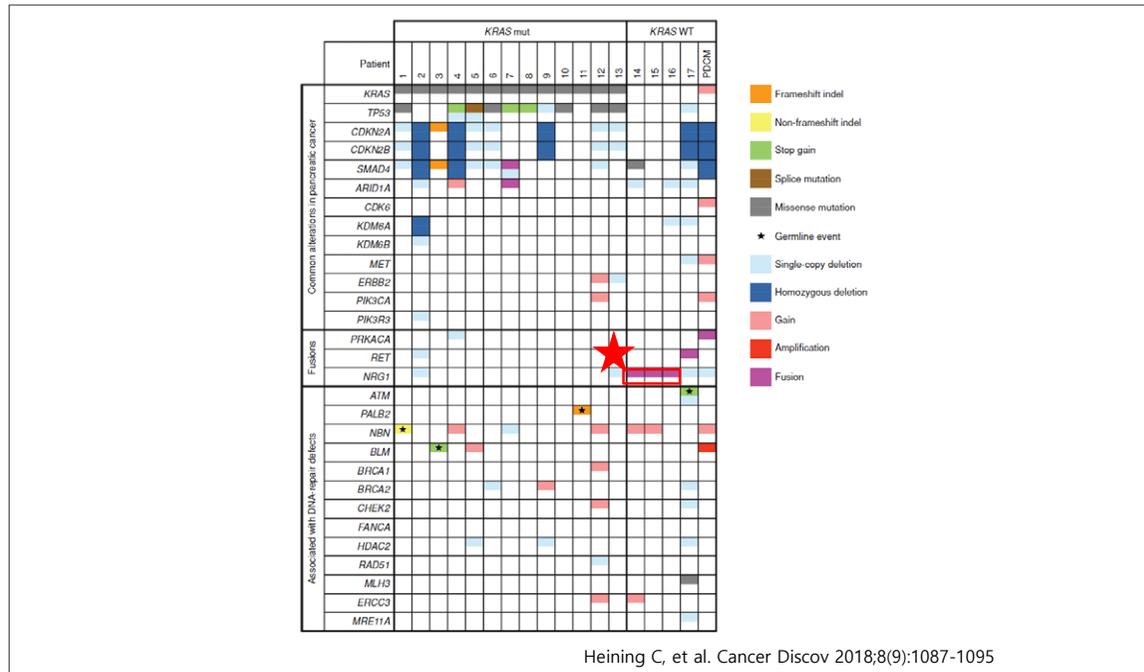
- Palbociclib monotherapy does not have clinical activity in patients with advanced pancreatic or biliary cancers with *CDKN2A* loss or mutation.
- Toxicity is similar to reported experience with palbociclib in other tumor types.

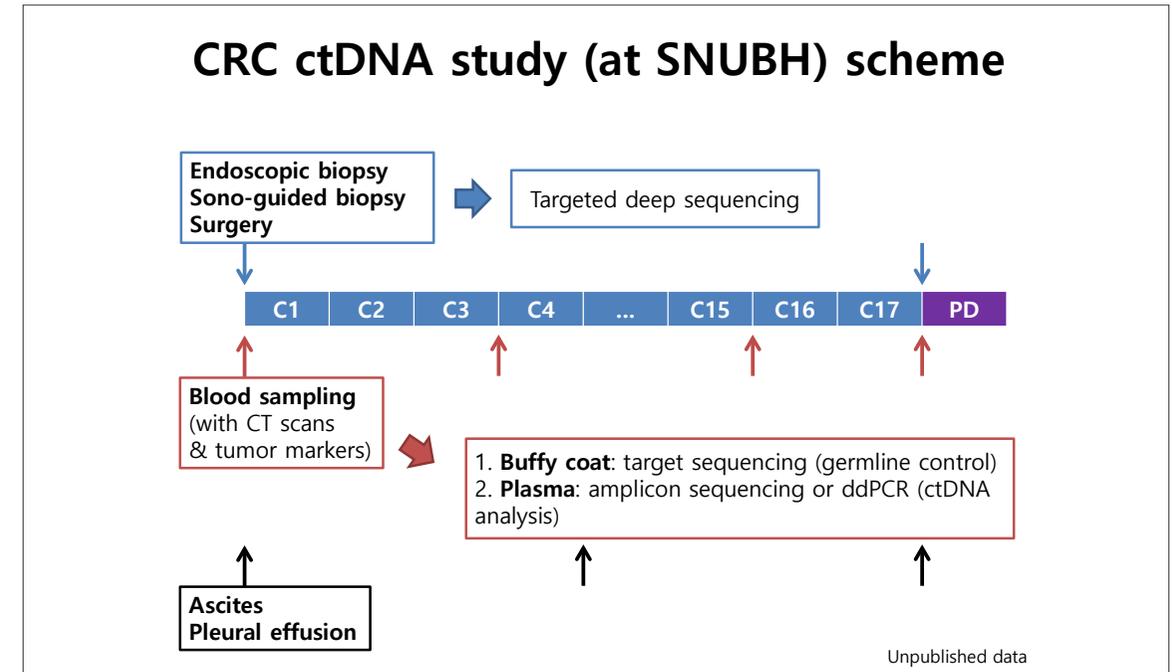
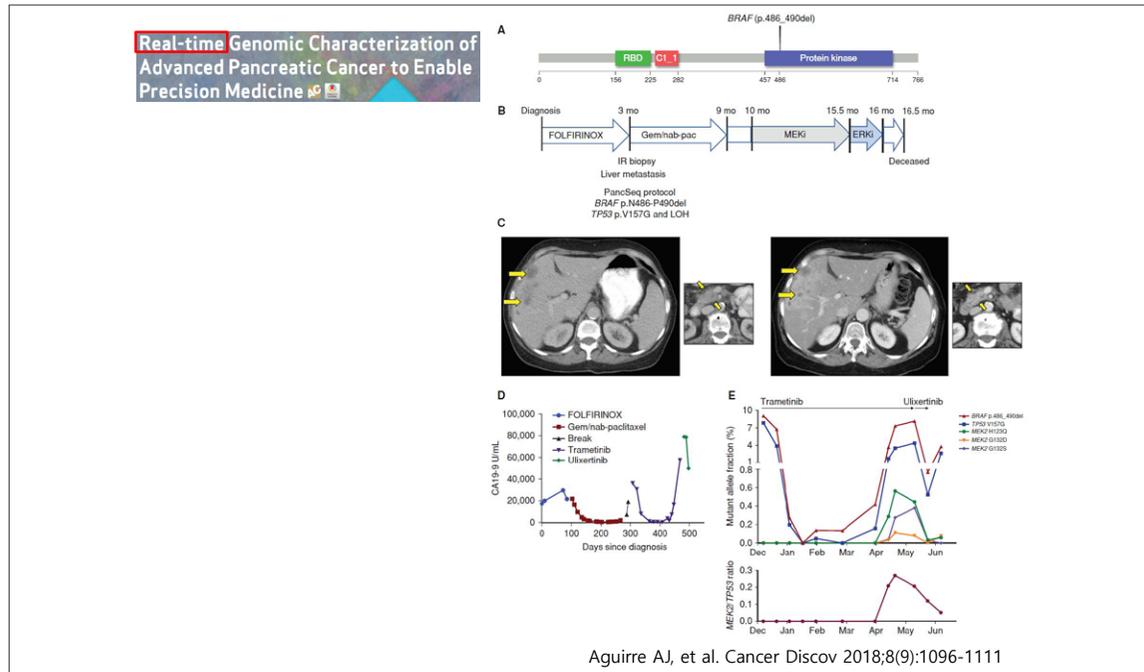


Baghdadi TA, et al. JCO Precis Oncol 2019 Aug 14 [Epub ahead of print]

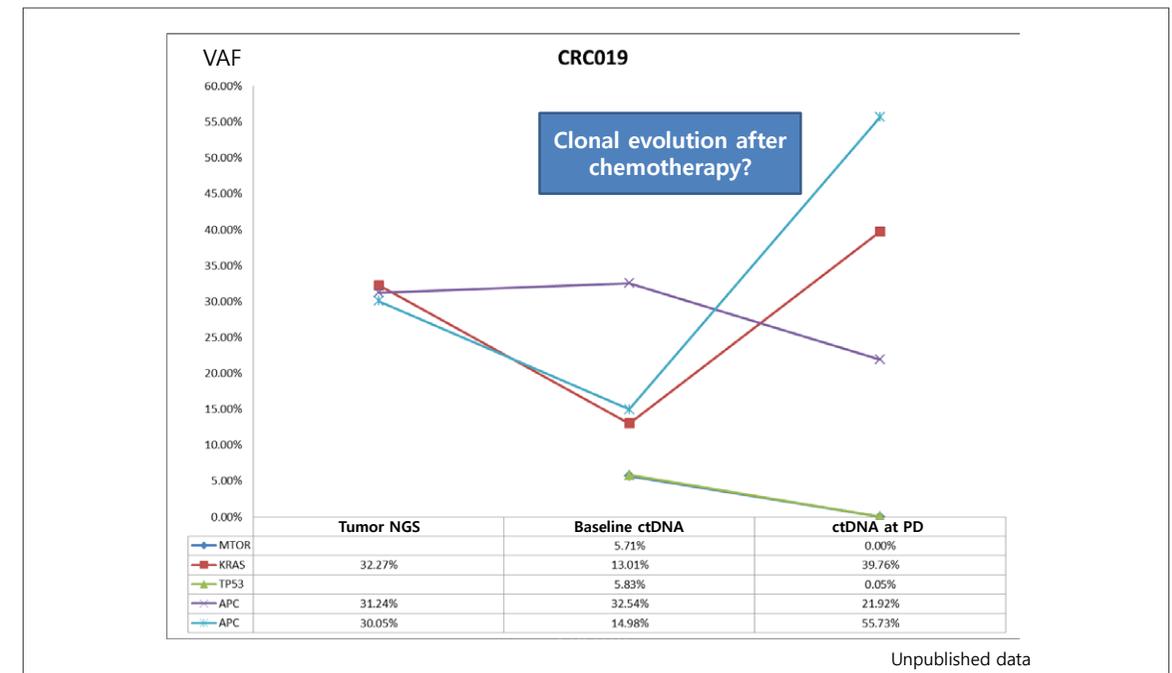
## Tumor Suppressor Genes

- *SMAD4* and *TP53* mutations are frequent in pancreatic cancer.
- Tumor suppressor genes are generally not druggable.
  - Except for the example of PARPi in *gBRCA1/2* mutants (synthetic lethality)

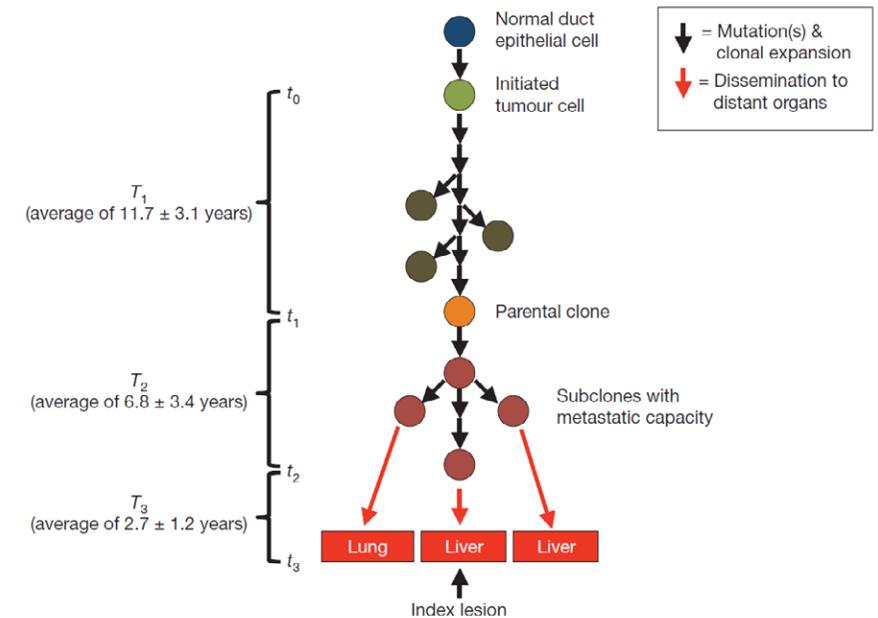




## ctDNA Monitoring



# Clonal Evolution of Metastatic PC

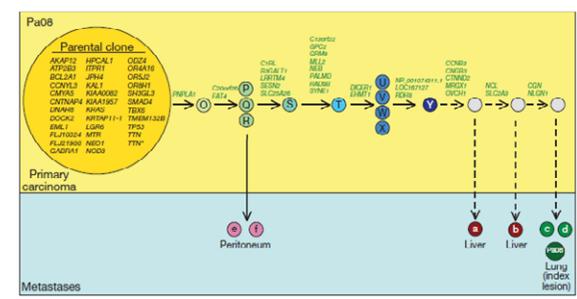
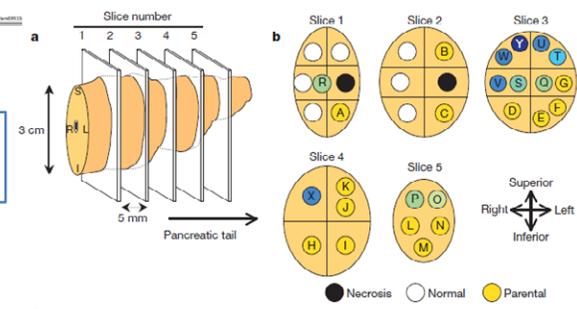


Yachida S, et al. Nature 2010;467:1114-7

**LETTER**

Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer

Rapid autopsies on 7 patients with metastatic pancreatic cancer



Yachida S, et al. Nature 2010;467:1114-7

아침회진 때 완화사로 담당 교수에게 내가 죽은 후 시신을 기증하려고 하니 조사를 취해달라고 요청했다.

일단 내 몸이 임투성이라 장기기부는 안되고 해부 대상으로는 가능하니 대학과 상의해 보겠다고 한다.

그래도 CT, MRI 등 각종 영상 검사로 간접적으로 보는 것보다 해부해서 직접 눈으로 확인하는 것이 좋을 것으로 본다.

또한, 그동안 내 병을 치료한 의사들이 눈으로 확인하면 향후 다른 환자의 치료에 도움이 되길 바라고 때문이다.

그동안 쓸개암 담당교수에게 2차례 말했지만 그때마다 아직 시기가 아니라고 피해갔다. 아마도 나에게 치료에 전념하라고 일부러 그런 것 같다. 정이 들면 예민한 말을 하기가 쉽지 않다.

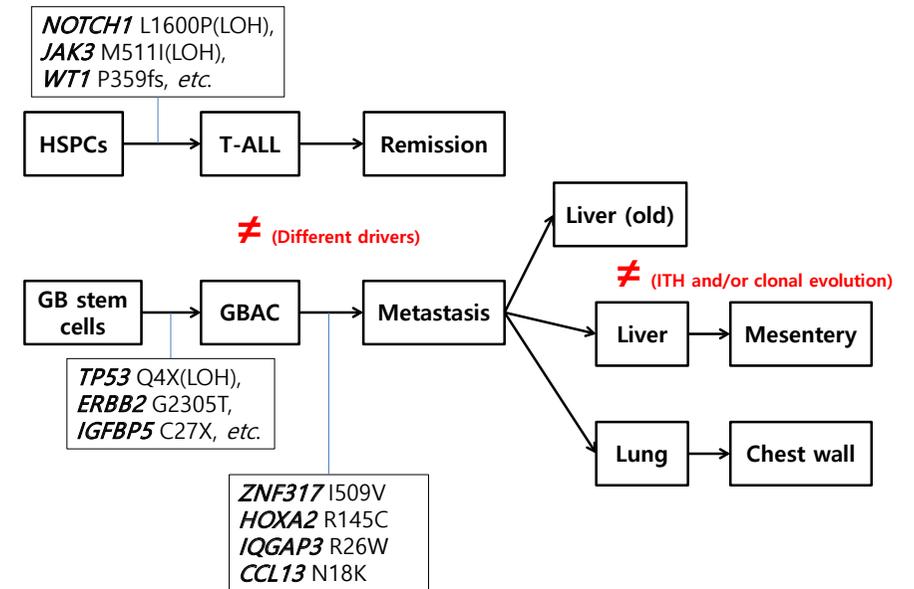
오래 선부터 상기기증과 시신기증을 바라고 내 유언상에게도 포함시켜 왔다. 그러나 미적미적했다가 혈액암을 앓기 시작하면서 장기기증을 할 수 없게되어 내 몸을 깨끗하게 만들지 못한 것이 아쉬워했다.

가족의 동의를 받는 데도 쉽지 않았다. 어떻게 받아들여야 할지 초기에는 아무도 답을 하지 않았다.

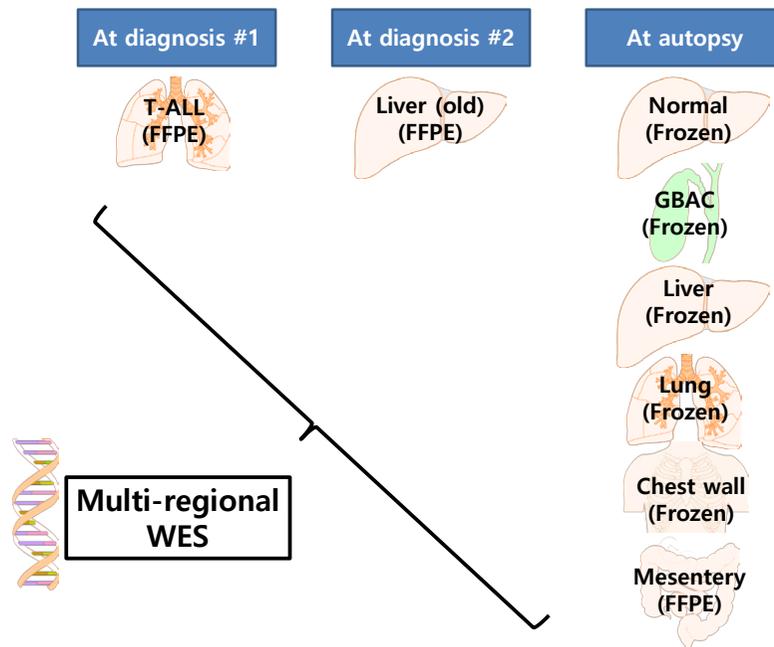
## Patient (M/63)

- #1. **T-ALL** (BM-), M/lung
  - s/p CALGB induction (2014.3.4) → PR
  - s/p HyperCVAD (2014.4.6 – 8.26) → CR
  - s/p IT-MTX #8 (2014.3.4 – 7.25)
  - s/p MTX/6-MP/VCR maintenance #6 (2014.10.10 – 2015.3.11) → maintained CR
- #2. **GB ca**, M/liver, lung, LNs
  - s/p VATS LLL wedge resection (2016.1.4) → metastatic adenocarcinoma
  - s/p Pall GP #11 (2016.1.27 – 9.28) → SD → PD (lung)
  - s/p Pall XP #5 (2016.10.19 – 2017.2.1) → PR → PD (lung)
  - s/p **ASLAN005 study (Varlitinib) #6 (2017.3.10 – 6.28) → SD (dec) → PD**

Unpublished data

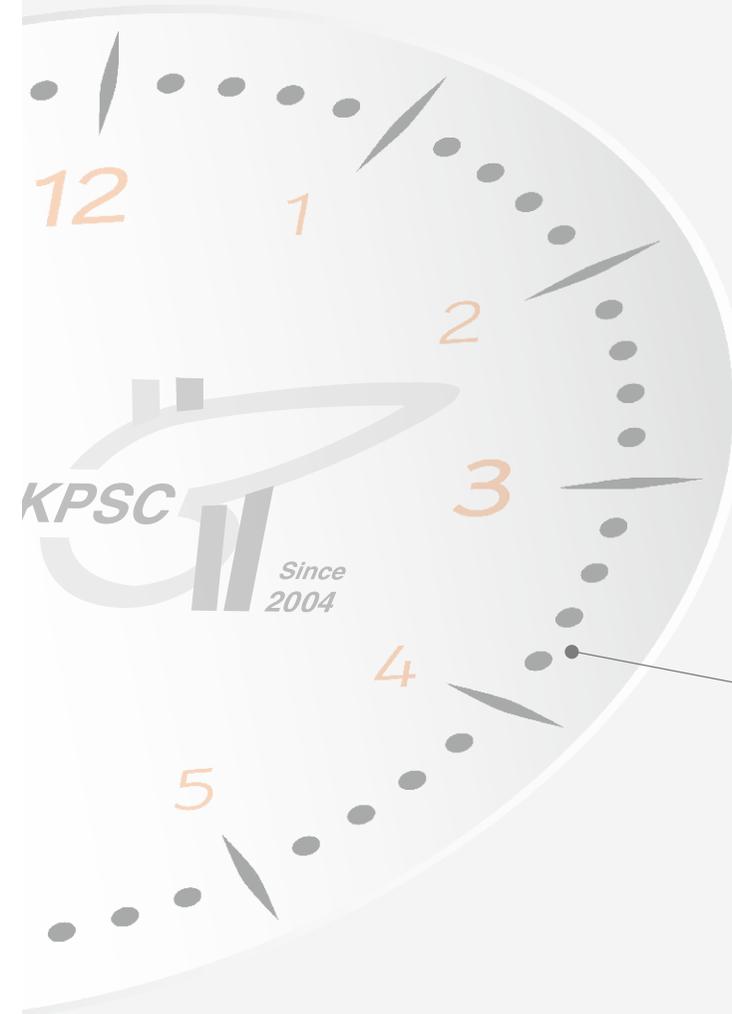


Unpublished data



## Summary

- Next-generation sequencing enables us to elucidate the genomic landscape and clonal evolution of PC.
- According to these genome data, a number of clinical trials has been conducted.
  - However, we have still a long way to go.
- Tissue by surgeons + ctDNA by medical oncologists
  - May enable us better understandings of tumor biology, leading to personalized cancer therapy for metastatic disease.
- Clonal evolution of pancreatic cancer may be a crucial key for the treatment of patients with metastatic PC.
  - Importance of repeated biopsy and ctDNA collection



### Session 3. 서로에게 묻다

좌장: 최성호 (성균관의대), 장정순 (중앙의대)



제62차 한국척장외과연구회  
제3회 한국척장외과연구회 & 대한항암요법연구회  
Joint Symposium





황 호 경  
연세의대

학 력

EDUCATION

1994 ~ 2000	연세대학교 원주의과대학
2014	연세대학교 의과대학 외과학 석사
2018	연세대학교 의과대학 외과학 박사

경 력

CAREER

2001 ~ 2005	연세대학교 세브란스병원 외과 전문의
2005 ~ 2008	외국인 노동자전용의원 (군복무)
2008 ~ 2010	연세대학교 강남세브란스병원 간담체 전임의
2010 ~ 2014	연세대학교 세브란스병원 임상조교수
2014 ~ 2018	연세대학교 세브란스병원 조교수
2016 ~ 2017	Visiting scholar, UC San Diego, USA
2019 ~	연세대학교 세브란스병원 부교수

## Q&A 2. Surgical difficulty after neoadjuvant treatment and surgeon's preference for neoadjuvant treatment

황 호 경 (연세의대)

한국췌장외과연구회와 3번째 맞이하는 대한항암요법연구회와의 Joint symposium을 통해 종양내과 선생님들께서 주신 아래의 궁금한 사항들에 대해 이번 시간에는 서로의 의견을 들어 보기로 하였습니다.

**Q1. 외과의사 입장에서 neoadjuvant therapy 를 선호하시는지? 선호합니다.**

- 선호한다면 Chemotherapy only vs. CCRT중 어떤 것을 선호하시는지?

: Borderline resectable case에서는 항암치료단독 혹은 CCRTx 중 특별히 선호하는 것은 없고, 모두 다 가능하리라 생각이 됩니다. 다만, locally advanced case에서는 치료 반응에 따라 수술이 가능할지 혹은 언제쯤 가능할지 정하기가 매우 어렵기 때문에 방사선치료 후 기간이 많이 경과할 경우, 조직의 섬유화가 점차 진행이 되어 수술이 어렵게 되는 경우가 있습니다. 따라서, locally advanced case에서는 항암치료 단독으로 치료하며, 치료반응 평가를 보고 수술을 결정해야 할 것 같습니다.

- 선호하지 않는다면 어떤 점에서 선호하지 않는지?

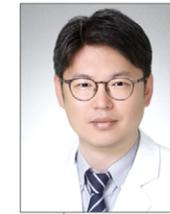
: Neoadjuvant 개념이 아니라 definitive RTx가 들어갈 경우, 방사선 조사량에 의해 조직의 심한 섬유화가 진행이 되는 경우가 있어, 치료의 목적에 따라 잘 선택되어야 할 것 같습니다.

**Q2. Radiation therapy 이후 surgical resection 시 어려운 부분은?**

: 치료용량이 많이 들어간 경우나, 방사선치료 후 6개월 이상 경과되는 경우, 조직의 irreversible fibrotic change가 심화되어 vessel의 neural tissue dissection이 안되는 경우가 있습니다.

**Q3. Chemotherapy 이후 surgical resection 시 어려운 부분은?**

- 누적 치료 횟수에 따른 어려움이 없는지?  
치료 횟수의 증가가 수술의 어려움을 야기하지는 않는 것 같습니다.
- 수술을 위해 항암치료 중단 기간은?  
저는 개인적으로 한 달의 휴지기를 갖습니다.



**전 홍 재**  
차의대

**학 력**  
EDUCATION

1998 ~ 2005 연세대학교 의과대학  
2008 ~ 2018 연세대학교 의학대학원 박사

**경 력**  
C A R E E R

2006 ~ 2010 연세대학교 의과대학 세브란스병원, 내과레지던트  
2013 ~ 2014 연세대학교 의과대학 세브란스병원 종양내과, 강사  
2014 ~ 2015 연세대학교 의과대학 세브란스병원 종양내과, 임상연구조교수  
2015 ~ 2018 분당차병원 종양내과, 조교수  
2019 ~ 분당차병원 혈액종양내과, 부교수

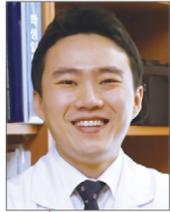
# Q&A 1. Adjuvant therapy and neoadjuvant chemotherapy for PC

전 홍재 (차의대)

새로운 보조항암치료법들이 췌장암에서 좋은 치료 성적을 보이면서 현재 gemcitabine, 5FU, gemcitabine + capecitabine, FOLFIRINOX의 다양한 항암치료 옵션이 생겼지만, 비교적 고령에서 많이 발생하는 췌장암의 특성과 수술 후 충분히 회복되지 못한 환자들의 전신상태 등을 고려하면 치료 성적만을 고려한 일관된 보조항암치료법의 적용은 어려운 것이 사실이다. 또한 최근 새로운 항암치료요법들의 향상된 치료 반응율은 췌장암에서도 수술 전 선행항암치료의 활발한 적용이 가능하게 하였지만 이에 대한 명확한 표준화가 이루어 지지 않은 것이 사실이다.

이번 Session에서는 췌장암의 adjuvant therapy와 neoadjuvant therapy 치료 중 진료 현장에서 흔히 발생하는 아래 질문에 대한 종양내과 의사로서 생각하는 답변과 항암요법연구회(KCSG) 간담췌암분과 내부적으로 진행한 adjuvant therapy와 neoadjuvant therapy의 실제 진료 패턴에 대한 설문 결과도 함께 공유할 예정이다.

1. Adjuvant setting에서 5-FU based (FOLFIRINOX포함)와 gemcitabine based chemotherapy 선택 기준 및 고려사항은?
  - i. 전신상태
  - ii. 부작용
  - iii. 환자가 흔히 호소하는 증상
2. Neoadjuvant setting에서 FOLFIRINOX와 gem-paclitaxel 선택 기준 및 고려사항은?
3. Adjuvant/Neoadjuvant regimen의 protocol?
4. Adjuvant/Neoadjuvant setting에서 방사선 치료를 선택하는 기준?
  - i. 방사선치료의 protocol?
  - ii. 항암치료와 병행 여부(CCRT)?
  - iii. CCRT 와sequential therapy의 장단점?
5. 종양내과에서 생각하는 neoadjuvant therapy 후 적절한 수술 시점?
6. Conversion surgery 후 adjuvant therapy 시행의 기준은?
7. Neoadjuvant therapy 후 수술을 못 하는 경우 chemotherapy 지속여부?



유창훈  
울산의대

학력

EDUCATION

2006	울산의대 학사
2011	울산의대 석사
2019	울산의대 박사

경력

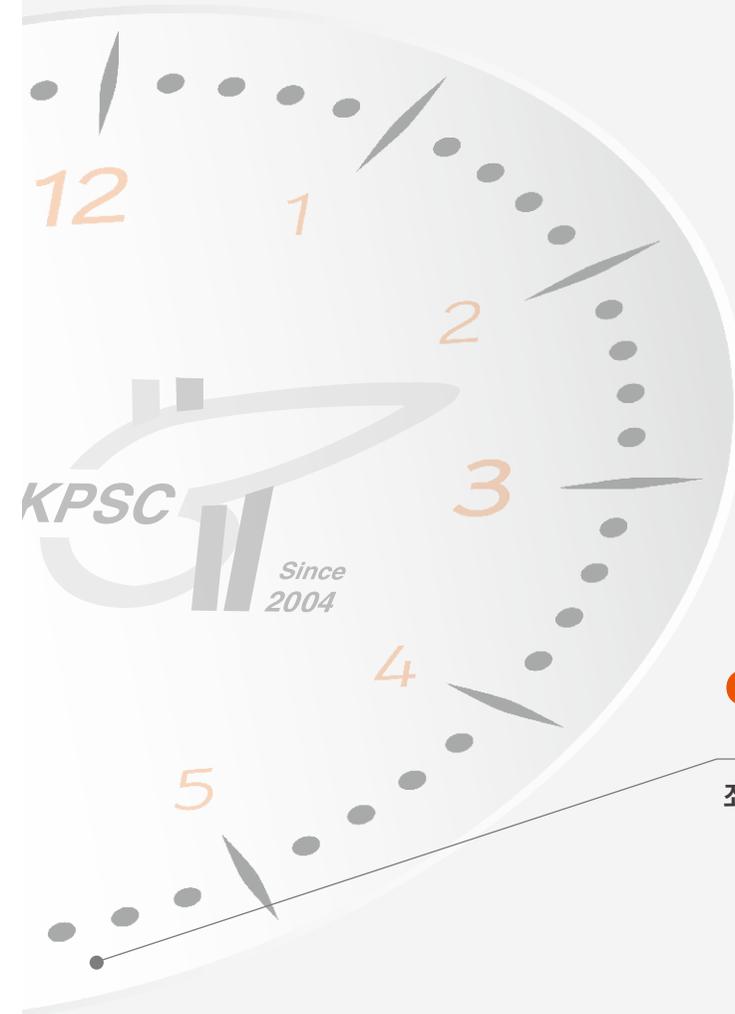
CAREER

2007 ~ 2011	서울아산병원 내과 전공의
2014 ~ 2016	종양내과 전임의
2016 ~	울산의대 서울아산병원 종양내과 조교수

## Q&A 2. Recurrence after resection for PC

유창훈 (울산의대)

In this session, the overall management of patients with recurred pancreatic cancer after curative resection will be reviewed. Subjects will include 1) palliative chemotherapy regimens and response evaluation, 2) clinical trials 3) immunotherapy and targeted therapy, and 4) palliative care.



## 연구 제안

좌장: 최인석 (건양의대), 박준오 (성균관의대)



제62차 한국췌장외과연구회  
제3회 한국췌장외과연구회 & 대한항암요법연구회  
Joint Symposium



---

# 제62차 한국척장외과연구회

## 제3회 한국척장외과연구회 & 대한항암요법연구회 Joint Symposium

---

발행일 | 2019년 12월 14일

발행인 | 최인석, 윤유석

발행처 | 한국척장외과연구회  
서울시 강남구 밤고개로 1길 10 현대벤처빌 1618호  
TEL : 02-459-8237  
FAX : 02-459-8256  
E-mail : kpsc2004@gmail.com



# NEW

보다 안정된 Grip감의  
새로운 디자인으로  
Upgrade된 Greenplast Q

Good Design상을 수상한 Greenplast Q New Device는  
사용의 편리성을 높인 Gun type 디자인으로 제작되었습니다.

## 그린플라스트 큐 Pre-filled Syringe Kit



- Sealing of Tissue
- Hemostasis
- Oozing & Leakage Prevention

- General Surgery and Traumatology
- Cardiovascular and Thoracic Surgery
- Obstetrics and Gynecology Surgery
- Neurosurgery
- Orthopedics Surgery
- E.N.T. Surgery
- Plastic Surgery
- Urology Surgery
- Dental and Maxillofacial Surgery