



담도암에서 근치적 절제술 후 보조 항암 요법으로 capecitabine 단독 요법의 효과

장희령^{1,2}, 임규형^{1,2}

¹강원대학교 의과대학 내과학교실, ²강원대학교병원 혈액종양내과

The Effect of Capecitabine as Adjuvant Therapy for Curatively Resected Biliary Tract Cancer

Hee Ryeong Jang^{1,2}, Kyu-Hyoung Lim^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, ²Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea

Received July 29, 2023, Revised August 9, 2023, Accepted August 10, 2023

Corresponding author: Kyu-Hyoung Lim, E-mail: kyuhyoung.lim@kangwon.ac.kr, https://orcid.org/0000-0001-8482-9198

담도암(biliary tract cancer)은 담도와 담낭에서 발생하는 악성 종양으로, 간내 담도암(intrahepatic cholangiocarcinoma), 간의 담도암(extrahepatic cholangiocarcinoma), 담낭암, 일부 연구에서는 바터팽대부암을 포함한다. 담도암은 진단 당시 수술이 가능한 경우는 20-25% 정도로 알려져 있다. 근치적 수술 후의 재발률은 60-70%로 높아서 5년 생존율은 25% 정도로 불량한 예후를 가진다고 알려져 있다[1].

수술 후 재발률을 낮추고 생존율을 향상시키기 위한 보조 항암 요법에 대한 여러 연구들이 진행되었다. 주요한 전향적 임상연구로는 gemcitabine과 oxaliplatin의 병합 요법과 단독 요법으로 gemcitabine, S-1과 capecitabine의 연구가 대표적이다. 프랑스의 다기관 3상 무작위 대조군 연구에서 보조 항암 요법으로 gemcitabine과 oxaliplatin 병합 요법이 194명의 담도암 환자에게 시행되었다. 이 연구에서 gemcitabine과 oxaliplatin를 투여한 환자군과 관찰군에서 무재발 생존 기간(relapse-free survival)의 중앙값은 30.4개월과 18.5개월이었고 전체 생존 기간(overall survival, OS) 역시 75.8개월과 50.8개월이었으나 양 군 사이의 차이는 통계

적으로 유의하지 않았다고 보고하였다[2]. 다른 연구로는 일본에서 간의 담도암 환자 225명에게 수술 후 6개월간 gemcitabine을 단독 투약한 무작위 3상 다기관 연구가 있다. 이 연구에서 보조항암제로 gemcitabine군이 관찰군에 비해 무병 생존 기간(disease free survival, DFS)과 전체 생존 기간에서 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다(DFS, 36.0 m vs. 39.9 m, p = 0.69; OS, 62.3 m vs. 63.8 m, p = 0.96) [3]. 최근에 발표된 또 다른 연구는, 바터팽대부암 환자를 포함하는 담도암 환자 440명을 대상으로 수술 후 S-1 경구 약물을 6개월간 투약하였다. 3년 전체 생존율(3-year OS)이 S-1군에서 77.1% (95% confidence interval [95% CI], 70.9-82.1%), 관찰군에서 67.6% (95% CI, 61.0-73.3%)로 통계적으로 유의한 임상적 이득이 있는 것으로 확인되었으나(adjusted hazard ratio [HR], 0.69; 95% CI, 0.51-0.94; p = 0.008), 3년 무재발 생존율의 경우, 투약군에서 62.4% (95% CI, 55.6-68.4%), 관찰군에서 50.9% (95% CI, 44.1-57.2%)로 통계적 유의성은 없었다(HR, 0.80; 95% CI, 0.61-1.04; p = 0.088). 따라서, 이 연구는 장기 추적이 필요한 상황으로 S-1 경구 단독 요법은 수술 후 보조 항암 요법



으로서 장기간 임상적 효용성에 대한 근거는 아직 부족한 상황이다[4].

National Comprehensive Cancer Network 2023 진료 지침에 따르면, 수술 후 보조 항암 요법으로 유일하게 capecitabine를 category 1으로 권고하고 있다. 이런 근거가 되는 BILCAP 연구(capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer)가 2019년 발표되었고, 2022년 장기 관찰 결과 및 추가 분석 결과가 보고되어 본고에서 소개하고자 한다[5,6].

BILCAP 연구는 3상 무작위 비교 연구로 영국의 44개 병원에서 진행되었다. 2006년 3월 15일부터 2014년 12월 4일까지 447명의 환자가 등록되었다. 대상 환자는 18세 이상의 조직학적으로 확진된 담도암 또는 근육층 침범이 확인된 담낭암으로 완치 목적의 절제술(R0와 R1을 포함)을 받은 환자였다. 수술 이후 완전히 회복되지 않았거나, 담도암에 대한 이전의 화학 요법 또는 방사선 요법을 받은 적이 있는 경우는 제외되었다.

수술 후 16주 이내에 치료군과 관찰군으로 무작위 배정되었다. 투여 방법은 경구 capecitabine (1,250 mg/m²)을 하루 2번 14일 복용하고 7일을 휴약하는 형태로, 3주를 한 주기로 하여, 총 8주기 동안 시행하였다. 수술 후 추적 관찰은 컴퓨터 단층촬영(computed tomography)의 경우, 최초 24개월 동안은 6개월마다 시행하였고, 이후로는 최대 5년까지 연 1회 간격으로 시행되었다. 혈액 검사의 경우, 1년 동안은 3개월마다, 2년 동안은 6개월마다 시행되었다. 재발이 확인된 환자들에서는 추적 치료를 기록하지 않았다. 환자의 삶의 질(cancer related quality of life)에 대해서는 24개월 동안 추적 방문과 동시에 기록되었고, 유럽 암 연구 및 치료 기구 질문지 QLQ-C30 (모든 암환자에서 사용되는 설문지)와 QLC-LCM21 (대장, 간 전이가 있는 암환자 대상)을 사용하여 측정하였다.

무작위로 capecitabine군 223명과 관찰군 224명을 배정하였다. 중간 추적 기간은 60개월(interquartile range, 37-60)로 분석 결과는 다음과 같다. Capecitabine군에서 114명(51%)의 환자와 관찰군에서 131명(58%)의 환자가 사망하였다. Capecitabine을 복용한 경우, 중간 전체 생존 기간은 53개월(95% CI, 40-not reached)이고, 관찰군은 36개월(95% CI, 30-44)로 통계적으로 유의하게 확인되었다(p = 0.028). Capecitabine군의 전체 생존율의 위험률(HR)은 0.75 (95% CI, 0.58-0.97; p = 0.028)로 유의한 결과를 보였다. 재발은 capecitabine군에서

134명, 관찰군에서 146명에서 발생하였다. 중간 무재발 생존 기간은 capecitabine군에서 24.4개월(95% CI, 18.6-35.9)과 관찰군에서 17.5개월(95% CI, 12.0-23.8)이었다. 첫 24개월 동안의 무재발 생존 위험률은 0.75 (95% CI, 0.58-0.98; p = 0.033)로 capecitabine군에서 재발이 유의하게 적었으며, 24개월 이후에는 유의한 차이는 없었다[5].

최근에 BILCAP 연구의 장기간 추적 결과가 발표되었다. 2021년 1월 21일까지 데이터 수집이 이루어졌고, 중간 추적 기간은 106개월(95% CI, 98-108)이었다. Capecitabine군의 중간 전체 생존 기간과 무재발 생존 기간은 각각 49.6개월(95% CI, 35.1-59.1)과 24.3개월(95% CI, 18.6-24.6)이었고, 관찰군에서는 각각 36.1개월(95% CI, 29.7-44.2)과 17.4개월(95% CI, 11.8-23.0)로 보고하였다[6].

Capecitabine군의 96%에서, 최소한 한 주기 이상 약물을 복용하였으며, 122명의 환자가 8주기의 치료를 완료하였다. 치료를 시작한 이후 99명(46%)이 최소한 한 번 이상 용량을 감량하였고, 69명(32%)이 부작용으로 치료를 중단하였다. 부작용으로 인해 치료를 중단한 사유로는 주로 손-발 증후군(hand-foot syndrome; 10명, 14%), 설사(9명, 13%) 및 기타 여러 부작용 경험(21명, 31%)이었다. 최소한 한 주기 이상 투여 받은 213명의 환자 중 94명(44%)이 3등급 이상의 항암 관련 부작용을 겪었다. 가장 흔한 항암 관련 부작용은 손-발 증후군(43명, 20%), 설사(16명, 8%), 피로(16명, 8%) 순이었고, 투약과 관련한 사망은 없었다[5].

예후와 관련한 요인을 확인하기 위하여 시행된 하위 집단(subgroup analysis) 분석 결과, R1 절제(HR, 1.60; 95% CI, 1.25-2.04), 림프절전이양성(HR, 2.22; 95% CI, 1.74-2.85), 저분화 암종(poorly differentiated carcinoma) (HR, 1.90; 95% CI, 1.30-2.78)인 경우, 불량한 예후 인자로 밝혀졌다. 그러나, 불량한 예후 인자로 인한 치료 효과의 차이는 없었다[6].

삶의 질과 관련하여, capecitabine군에서 미각의 변화 및 말초신경병증의 증가가 보고되었으나, 임상적으로 유의미한 수준의 변화는 아니었다. 따라서, 2019년 BILCAP 연구와 최근 발표된 장기 추적 결과, 수술 후 capecitabine 투약이 안전성면에서 관리 가능하며, 유의할 수준의 삶의 질 저하는 없이 재발률 감소와 전체 생존율 향상을 기대할 수 있어 담도암 수술 후 보조 항암 요법

으로 고려되어야 하겠다.

현재 국내에서 보험급여범위 내 처방 가능한 수술 후 보조 항암 요법은 상당히 제한적이다. 바터팽대부암에서 수술 후 fluorouracil과 leucovorin 병합 요법이 유일하게 급여 처방이 가능하다. 이외 인정되고 있는 허가 초과 보조 항암 요법으로는 근치적 절제술을 시행한 담도암(바터팽대부암 포함)에서 gemcitabine 단독 요법과 R0, R1이 절제된 담도암 또는 근육층 침범이 확인된 담낭암에서 capecitabine 요법만이 인정되고 있는 실정이다.

이에 향후 국내에서도 근치적 절제술을 받은 담도암 환자에서 보조 항암 요법으로 의미 있는 생존율 향상을 가져온 capecitabine을 급여로 인정받기 위한 노력이 필요하다. 또한 최근에 각광받고 있는 면역 치료제(immunotherapy)의 수술 후 보조 항암 요법으로서의 효과에 대한 연구 결과도 주목할 필요가 있겠다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

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

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Hee Ryeong Jang, Kyu-Hyoung Lim. Supervision: Kyu-Hyoung Lim. Writing—original draft: Hee Ryeong Jang, Kyu-Hyoung Lim. Writing—review & editing: Hee Ryeong Jang, Kyu-Hyoung Lim.

ORCID

Hee Ryeong Jang, <https://orcid.org/0000-0001-8162-8657>

Kyu-Hyoung Lim, <https://orcid.org/0000-0001-8482-9198>

REFERENCES

1. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:65. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>
2. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2019;37:658-667. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00050>
3. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105:192-202. <https://doi.org/10.1002/bjs.10776>
4. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:195-203. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02038-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02038-4)
5. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:663-673. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30915-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30915-X) Erratum in: *Lancet Oncol* 2019;20:e242. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30216-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30216-5)
6. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, et al. Long-term outcomes and exploratory analyses of the randomized phase III BILCAP study. *J Clin Oncol* 2022;40:2048-2057. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02568>