

담도암의 진단과 치료의 최신 지견

¹한양대학교 의과대학 내과학교실, ²한양대학교병원 소화기내과윤재훈^{1,2}

Diagnosis and Management of Biliary Tract Cancer

Jai Hoon Yoon^{1,2}¹Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul; ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Medical Center, Seoul, Korea

Biliary tract cancer (BTC) are highly aggressive and fatal malignancies. As one of the leading cause of death in Republic of Korea, BTC among various malignancies has been one of major public health concerns in the country. Although BTCs, including intrahepatic, perihilar, and distal cholangiocarcinoma, are relatively low-incidence malignancies compared to other cancer, but they represent a major health problem in endemic areas like Korea and Asia countries; moreover, the incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma is rising globally. Surgery is the only curative treatment. The optimal surgical approach depends on the anatomical site of the primary tumour, and the best outcomes are achieved through management by specialist multidisciplinary team. Unfortunately, most patients present with locally advanced or metastatic disease. Only up to 20% of patients are diagnosed in early-stage, suitable for the curative surgery. Despite the surgery performed with potentially-curative intent, recurrence rates are high, around 60-70% of patients expected to have disease recurrence. In this review, we present an update of the causes, diagnosis, and treatment with a focus on chemotherapy of BTC.

Received Sep. 29, 2021

Revised Oct. 20, 2021

Accepted Nov. 1, 2021

Corresponding author : Jai Hoon Yoon

Division of Gastroenterology and Hepatology,
Department of Internal Medicine, Hanyang University
Medical Center, Hanyang University College of
Medicine, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu,
Seoul 04763, Korea
Tel. +82-2-2290-8340 Fax. +82-2-2298-9183
E-mail: jaihoonyoon@hanyang.ac.kr
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3194-5149

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 © 2022 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Korean J Pancreas Biliary Tract 2022;27(1):40-46

Keywords: Biliary tract neoplasms; Cholangiocarcinoma; Chemotherapy

서론

담도암(biliary tract cancer)은 담즙이 배출되는 경로인 담관, 담낭에 발생하는 악성 종양을 통칭한다. 2021년에 한국중앙암등록본부에서 발표한 국가암등록사업 연례보고서(2018년 암등록통계) 자료에 의하면 담낭암을 포함한 담도암은 2018년에 7,179건(남자 3,840명, 여자 3,339명)이 발생하여 전체 암 발생의 9위를 차지하고 있다.¹ 다른 대부분의 고형성 종양과 마찬가지로 담도암에서도 근치적 절제술만이 완치를 기대할 수 있는 유일한 치료법이다. 그러나, 발견이 어려운 이유는

초기에는 임상 증상이 없고('silent' clinical character), 담도를 따라 자라는 특성으로 해부학적 위치를 알기 힘들며, 세포병리학적 진단 민감도가 낮기 때문이다. 진단 시 수술이 가능한 상태로 발견되는 환자는 약 20-30% 정도에 불과하고, 수술 후에도 재발률이 60-70%로 높고, 잦은 국소 재발과 원격 전이로 장기 생존을 기대하기 어렵다.^{2,3} 담도암은 간내담도암, 간문부 담도암, 간외 담도암 등 발생 위치에 따라 세분류된다(Fig. 1). 담도암에 치료에 있어 수술 전 담도배액술, 국소적인 방사선 치료, 고주파 열치료 등 수술과 항암요법 이외에도 다양한 방법들이 환자의 치료에 이용되고 있다. 이번

고찰에서는 담도암의 기본적인 진단 방법과 함께 항암 치료를 중심으로 살펴보고자 한다.

본 론

1. 담도암의 진단

담도암의 진단은 증상과 함께, 혈액 검사, 영상 검사, 내시경

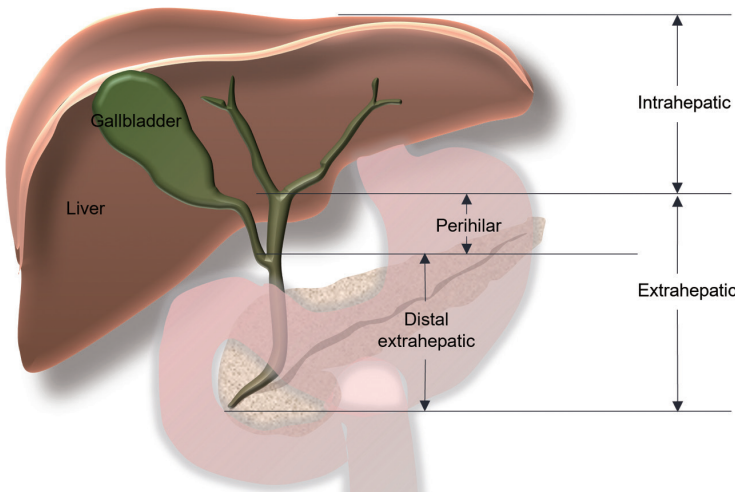


Fig. 1. Anatomic classification of bile duct cancer. Intrahepatic cholangiocarcinoma arises proximal to the second-order bile ducts. Perihilar cholangiocarcinoma arises between the second-order ducts and the insertion of the cystic duct. Distal cholangiocarcinoma is distal to the insertion of the cystic duct. Extrahepatic cholangiocarcinoma refers to perihilar cholangiocarcinoma and distal cholangiocarcinoma combined. Classifications defined by: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th Edition, Amin MB (Ed).

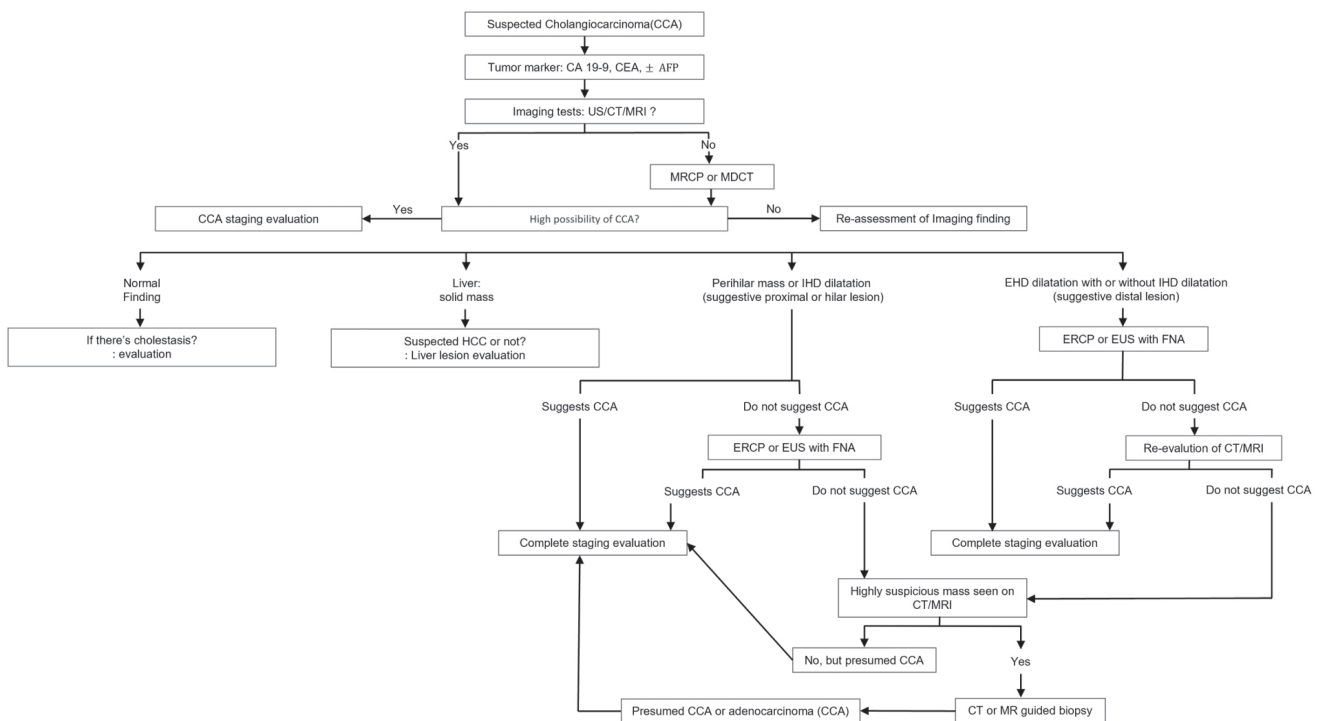


Fig. 2. General approach to the diagnosis of cholangiocarcinoma in a patient (reused from Lowe et al.²⁷). CA 19-9, carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; AFP, alpha-fetoprotein; US, ultrasound; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; MDCT, contrast-enhanced multiphase multidetector row computed tomography; CCA, cholangiocarcinoma; EUS, endoscopic ultrasound; FNA, fine needle aspiration; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; PET, positron emission tomography; IDUS, intraductal ultrasound; PTC, percutaneous transhepatic cholangiography.

검사 등을 통해 종합적으로 진단하고 병기를 평가하게 된다(Fig. 2).

1) 증상

담도암의 증상은 종양의 발생 위치와 침범 정도에 따라 다르다. 초기 단계에서는 대부분의 환자에서 증상이 없지만 종양으로 인해 담도가 막히면 통증이 없는 황달과 진한 갈색의 소변이 가장 흔하게 나타나는 증상이다 그 밖에 피부 가려움증, 복통과 체중 감소, 발열, 회색변, 소화장애 등의 증상이 있을 수 있다. 상복부 통증은 담석으로 인한 산통과는 양상이 달리에매모호한 경우가 많고, 만약 심한 통증이 있는 경우에는 이미 병이 진행된 것으로 의미하기도 한다.³ 그러나 증상만으로 담도암의 진단을 하기에는 어려울 수 있어 복통이 없는 황달 등, 전형적 증상이 없는 경우에도 담도암의 가능성에 대해 주의 깊은 관찰이 필요할 수 있다.

2) 혈액 검사

황달 또는 우상복부 통증이 있는 환자는 아스파르트아미노기전달효소, 알라닌아미노기전달효소, 알칼리성인산염분해효소 및 빌리루빈의 분석을 통해 담즙정체가 있는지 확인한다. 간외담관암의 경우 생화학 검사에서 전형적으로 총 빌리루빈(10 mg/dL 초과), 직접 빌리루빈 및 알칼리성인산염분해효소 상승(일반적으로 2-10배 증가)으로 담도 폐쇄를 추정할 수 있다. 아스파르트아미노기전달효소 및 알라닌아미노기전달효소는 처음에는 정상일 수 있으나 만성 담도폐쇄는 종종 간기능 장애와 간세포 손상과 유사한 양상을 보이고 프로트롬빈 시간(prothrombin time)이 길어질 수 있다. 혈청 빌리루빈 수치는 보통 정상이거나 약간만 상승한 반면, 간내 담도암 환자는 일반적으로 ALP의 상승을 보이나 혈청 빌리루빈 수치는 정상이거나 약간 상승한 정도의 수치만 보일 수 있다.³ 감마글루타밀전달효소의 상승을 동반한 경우도 흔하게 관찰할 수 있다. 암 표지인자인 암항원 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA 19-9)이나 carcinoembryonic antigen(CEA)은 담관암 환자에서 증가되기도 하지만 진단적이지는 않다.⁴ 영상 검사와 내시경적 진단을 함께 시행하여 정확한 진단을 할 수 있다(Fig. 2).⁵

3) 영상진단

담도암이 의심되는 환자에서 영상 검사는 진단 및 치료 계획에 중요한 역할을 한다. 가장 적합한 수술 대상자를 선택하고

선택된 대상자의 수술 유형 및 범위를 결정하는 것이 영상 검사의 주요 목표이다. 여러 유형의 담관암에 대한 포괄적 평가가 가능한 이상적인 단일 영상 검사는 현재까지 정립된 바가 없으며, 실제 진료 상황에서는 여러 검사 방법의 장점을 결합하기 위해 몇 가지 영상 검사를 함께 적용하는 경우가 많다. 즉, 복부 초음파, 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT), 자기공명담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP), 초음파 내시경(endoscopic ultrasonography, EUS), 내시경역행담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 양성자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 등의 영상을 종합적으로 분석하여 담도암에 대해 진단 및 병기설정을 시행할 수 있다.^{3,6,7} 또한, 담도 배액이나 조직 획득이 필요하거나 고해상도의 영상을 얻기 위해 침습적인 검사인 ERCP, 담관경, 담관 내 초음파 등이 추가적으로 시행될 수 있다.⁴ 다중 시기 조영증강 CT는 담도암의 수술 전 평가를 위한 표준 영상 방법이며 원발 종양 자체에 대한 평가뿐 아니라, 종양과 인접 구조물 사이의 관계나 원격 전이의 전반적 평가 등이 가능하다. 조영 전 검사는 담관 내 결석을 검출하고 종양과 결석을 구별하는 데 유용하다. 조영 후 검사로는 대개 동맥기와 문맥-정맥기를 획득하며, 조영제 주입 후 3-5분 후에 얻는 지연기 영상은 간내담관암의 감별에 유용하다.⁵ MR 영상은 CT와 유사하게 종양과 혈관에 대한 정보를 제공할 수 있고, MRCP와 역동적 T1 강조영상을 함께 평가하면 종양의 병기 결정 및 절제 가능성에 대한 진단 정확도가 향상시킬 수 있다. 또한, 간세포 특이 조영제를 이용한 MRI는 간담도기(hepatobiliary phase)에서 높은 병변-간질질 대조도를 제공하므로 간내담관암의 간내 전이를 검출하는 데 유용할 수 있다. 18F-fluorodeoxyglucose(18F-FDG) PET는 정확한 병기 결정을 통해 수술 대상자를 선택하는 데 도움을 줄 수 있다. 하지만 PET/CT는 담관의 염증성 병변이나 점액 분비 담관암에서 위양성 및 위음성 진단을 보일 수 있어 해석에 주의가 필요하다.⁵

4) 내시경을 이용한 진단

간외담관암의 경우 EUS 또는 ERCP가 진단에 많은 도움을 줄 수 있다. 담도암의 폐쇄 부위를 영상을 통해 확인할 수도 있고 조직 검사를 활성화하며, ERCP의 경우 진단과 동시에 보존적 치료 목적의 스텐트 삽입술 등을 시도할 수도 있다.⁸ 최근에는 ERCP를 이용한 담즙이 배액시술이 어려운 경우 EUS를 이용한 중재 치료도 시행되고 있다. 대중적으로 진단에 이용되고

있지는 않으나, 관강내 초음파(intraductal ultrasound, IDUS)를 이용하여 양성 담도협착과 악성 담도협착의 감별 진단에 도움을 받을 수 있다.⁹

2. 담도암의 치료

1) 수술 치료

간문부 혹은 상부 담도암의 경우에는 대부분 상부에 있는 간내담관으로 침윤하므로 담관, 담낭을 절제하면서 간의 일부를 병합 절제하는 것이 완치 가능성을 높일 수 있다. 그러나 간문부담관암은 초기에 주위 혈관(간문맥, 동맥) 및 양측 간내담관으로 침윤하는 경향이 있어 완전 절제가 어려운 경우가 많다. 원위부담관암은 대체로 췌장 두부에서 발생한 췌장암에서와 같이 췌장 두부, 십이지장, 담낭 및 담관, 경우에 따라 위장의 일부까지 동반 절제하는 췌십이지장 절제술을 시행해야 근치적 절제가 가능하게 되며 간문부담도암에 비해 근치적 절제가 가능한 경우가 많다.³ 간과 췌장 등으로의 침윤이 없는 중간부 담도암일 경우에는 제한적으로 간과 췌장을 함께 절제하지 않는 담도 절제술 및 임파절삭술이 시행될 수도 있다.¹⁰

2) 항암 치료

(1) 수술 후 항암화학요법

미국 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)의 임상진료지침에서는 후향적 연구들에 대한 종합적인 분석을 바탕으로 환자의 전신 상태에 따라 5-fluorouracil 또는 gemcitabine을 이용한 항암 치료, 임상 시험 등록 또는 보존적 치료를 추천한다. 통합 분석(pooled analysis) 결과에서는 림프절 전이 혹은 수술 절단면 중앙침범 양성인 환자에서 수술 후 항암화학요법이 임상적 이점이 있는 것으로 나타났다.¹¹ 그러나, 현재까지 담도암 환자에서 수술 후 항암화학요법은 근거가 부족한 상태이기 때문에 재발 위험성과 환자 전신 상태를 고려한 개별화된 접근이 필요하다. 최근 gemcitabine, oxaliplatin 혹은 capecitabine을 이용한 전향적 임상 연구의 결과들이 발표되었다. 국내에서 진행된 2상 연구에서는 72명의 담도암 환자를 대상으로 수술 후 gemcitabine 항암 치료를 6개월 동안 시행한 연구에서는 2년 무재발 생존율이 43% (95% confidence interval [CI] 33-57%)였다.¹² 196명의 담도암 환자를 대상으로 한 프랑스에서 다기관으로 시행된 gemcitabine과 oxaliplatin

병합요법(GEMOX)을 수술 후 항암화학요법으로 시행한 3상 무작위 대조 연구에서 GEMOX를 투여한 환자군의 경우 무재발 생존 기간의 중앙값은 30.4개월이었고 대조군의 경우 22.0개월이었다.¹³ GEMOX 치료군과 대조군의 4년 무재발 생존율은 각각 39.3%와 33.2%였으나 양군 간 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 영국에서 44개 연구기관에서 시행된 capecitabine을 사용한 3상 무작위 대조 연구(BILCAP 연구, NCT)에서 447명을 대상으로 한 연구에서 무재발 생존율은 24.4개월을 보여 대조군의 17.5개월과 비교하여 통계적인 차이를 보여주었고, 중앙 생존 기간은 51.1개월, 대조군은 36.4개월을 보여주었다.¹⁴ 현재 이 연구 결과에 기반하여 최근 NCCN 임상진료지침에서는 수술 후 항암요법으로 capecitabine을 추천하고 있다.¹¹

(2) 완화 항암화학요법

어떠한 약물이나 약물의 조합이 담도암에 가장 효과적인가에 대해서는 분명하지 않다. 그러나, gemcitabine과 cisplatin (GP) 병합요법이 gemcitabine 단독요법에 비해 효과적이라는 2010년 발표된 무작위 대조 연구(advanced biliary tract cancer, ABC-02 trial) 결과를 근거로,¹⁵ 현재 GP의 복합 항암 요법이 절제 불가능한 진행성 담도암의 1차 치료로 표준항암요법이 우선적으로 추천된다.¹¹ 간략히 연구의 내용을 살펴보면 국소 진행 혹은 전이성 담도암(biliary tract cancer) 환자 410명을 대상으로 cisplatin (25 mg/m²)과 gemcitabine (1,000 mg/m²) D1, D8 3주 간격 병합 요법군(GP 복합 항암 화학 요법)과 gemcitabine 단독군(1,000 mg/m² D1, 8, 15, 4주 간격)을 비교하였고, 병합 요법군의 중앙 생존 기간과 중앙 무진행 생존 기간은 각각 11.7개월과 8.0개월로, 단독군의 8.1개월과 5.0개월에 비해 통계적으로 의미 있게 향상된 결과를 보여주었다. 그러나 3개월의 생존 기간 연장이라는 효과는 여전히 만족스럽지 않다. 이외에 5-fluorouracil (FU)+oxaliplatin, 5-FU+cisplatin, capecitabine+cisplatin, capecitabine+oxaliplatin, gemcitabine+albumin-bound paclitaxel, gemcitabine+capecitabine, gemcitabine+oxaliplatin, gemcitabine+cisplatin+albumin-bound paclitaxel 등의 항암요법 또한 추천되며, 필요에 따라서는 gemcitabine, capecitabine 그리고 5-FU 단독 항암 화학요법도 가능하다. 각각의 항암제 사용 시 cisplatin으로 인한 신독성이 우려되는 경우 GEMOX 요법이 대안이 될 수 있다. 전신상태가 좋지 않은 환자의 경우 capecitabine이나 gemcitabine 단독요법, 5-FU과 lecovorin 병합요법을 1차 항암 치료로 고려할 수도

있다.¹⁶ Gemcitabine, cisplatin과 albumin-bound paclitaxel의 병합요법에 대한 2상 임상 연구(NCT02392637) 결과가 발표되었는데, 60명의 환자에 gemcitabine, cisplatin과 albumin-bound paclitaxel의 병합요법을 D1, D8, D15 간격으로 약물을 투여하였고, 중앙 생존 기간과 중앙 무진행 생존 기간은 각각 19.2개월과 11.8개월이었다.¹⁷ 이는 이전의 ABC-02 연구 결과를 상회하는 결과를 보여주어 gemcitabine+cisplatin의 치료적 대안이 될 수 있을 것으로 예상되고 향후 진행될 3상 임상 연구의 결과를 기대되도록 하고 있다. Gemcitabine, cisplatin과 albumin-bound paclitaxel의 병합요법과 gemcitabine, cisplatin 병합요법의 비교를 하는 임상 연구(NCT03768414)가 진행되고 있어 그 결과에 따라 우선적인 고식적 항암요법의 임상진료지침에 변화가 있을 가능성이 있다. 5-FU, folinic acid, oxaliplatin과 irinotecan을 이용한 FOLFIRINOX 병합요법과 gemcitabine, cisplatin 병합요법의 2/3상 임상 연구(PRODIGE 38)가 진행되어 현재 환자의 모집을 마치고 분석 중인 상태로 향후 그 결과도 기대해 볼 수 있다.¹⁸ 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 비교 연구도 어려운 상황이다.¹⁹ 현재 우리나라에서 사용할 수 있는 2차 요법으로 요양급여되는 항암요법은 fluorouracil+leucovorin 정도이며, 허가초과 항암요법으로는 pembrolizumab, nivolumab, FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin) 등이 있다.²⁰ 최근 2021년 8월 1일부터 국내에서 FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin)도 사전신청요법으로 2차 항암요법으로 사용할 수 있도록 되었다. 이는 최근에 발표된 ABC-06 임상 연구²¹의 결과를 근거로 NCCN 임상진료지침에서도 2차 항암요법으로 우선 권장하고 있다(Table 1).¹¹ 간략히 연구 결과를 살펴보면 등록된 환자들 162명은 무작위 배정으로 FOLFOX+적극적인 증상 조절(active symptom control, ASC)군 또는 ASC군으로 1:1 배정되었다. 투여 방법은 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 12주기까지 항암 치료를 시행하였다. ASC군에서 6개월째 생존 확률이 35.5%, 12개월째 생존 확률이 11.4%인데 반해 FOLFOX+ASC군에서는 각각 50.6%, 25.9%로 높았다. FOLFOX+ASC군에서 중간 무진행 생존을 기간은 4개월이었다. 중간 생존 기간은 각각 6.2개월, 5.3개월이었다.

(3) 표적 치료 및 면역항암제

최근 DNA sequencing 기술의 발달로 isocitrate dehydrogenase (IDH) 1, IDH2, fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2), mismatch repair protein 및 ERBB2 변이를 담도암에서 확인하였고, 이러한 돌연변이의 빈도는 종양 발생 위치 즉, 간내담도암, 간외담도암, 담낭암에 따라 다르다.¹⁶ 현재 IDH1 억제제와 FGFR 억제제가 각각 변이가 있는 담도암 환자에만 적용하는 임상 연구들이 진행되고 있으며, 유망한 결과를 보고하였다.²² 최근 진행된 FGFR 1-3의 kinase 활성도를 선택적으로 억제할 수 있는 경구용 infigratinib (BGJ398)의 FGFR2 fusion 및 rearrangements 변이가 있는, 이전 gemcitabine이 포함된 항암 치료를 받은, 국소 진행하거나 전이 소견이 있는 122명의 환자를 대상으로 한 연구에서 흥미로운 결과를 보여주었다. Single-arm으로 진행된 2상 연구에서 경구용 infigratinib을 125 mg/day 용량으로 3주 투여 후 1주 휴지기를 갖는 치료를 지속하였다. 중간 무진행 생존을 기간은 7.3개월이었고, 중간 생존 기간은 12.2개월이었다. 약제의 부작용으로는 과인산혈증, 구내염, 피로감 등이 보고되었다.

Table 1. Primary and second line treatment for unresectable and metastatic biliary tract cancer

First line regimens	Second line regimens
Preferred regimens	Preferred regimens
Gemcitabine+cisplatin	FOLFOX
Other recommended regimens	Other recommended regimens
5-fluorouracil+oxaliplatin	FOLFIRI
5-fluorouracil+cisplatin	Regorafenib
Capecitabine+cisplatin	
Capecitabine+oxaliplatin	
Gemcitabine+albumin-bound paclitaxel	
Gemcitabine+capecitabine	
Gemcitabine+oxaliplatin	
Gemcitabine+cisplatin+albumin-bound paclitaxel	
Single agents	
5-fluorouracil	
Capecitabine	
Gemcitabine	

Reused from Benson et al.¹¹ FOLFOX, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; FOLFIRI, fluorouracil, leucovorin and irinotecan.

1차 혹은 2차 치료 후 담도암이 진행할 경우 FGFR2 변이가 있는 환자에서 상당히 유용한 치료가 될 가능성이 있다. 연속된 연구로 FGFR1, FGFR3 변이 환자 코호트군에 대한 치료 결과를 발표할 예정이어서 그 결과가 기대되고 있다.²³

암세포는 주변 미세 환경(tumor microenvironment)을 암세포성장에 유리한 환경으로 조성하고, immune-checkpoint 단백질(T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4; programmed cell death protein 1, PD-1; loss of MHC)을 발현함으로써 인체의 면역세포의 감시(surveillance)에서 벗어나 자랄 수 있다. 이러한 근거를 바탕으로 담도암에 면역관문억제제(immune check point bloakades, ICBs)의 효과가 있을 것이라 짐작할 수 있다.²⁴ Mismatch repair protein 결함이 있는 담도암에 대해 ICB 제제인 pembrolizumab을 사용하는 연구가 진행되고 있다. 이 중 pembrolizumab에 대한 현미부수체불안정(microsatellite instability, MSI)이 높은 암종에 대한 효과를 본 2상 연구(KEYNOTE-158)에서 담도암 환자 22명에서 중간 무진행 생존을 기간은 4.2개월이었다. 중간 생존 기간은 24.3개월이었다. 이는 담도암 치료에 있어 면역항암제가 아직 표준 치료로 자리잡지는 못하였으나, 효과적일 수 있는 가능성을 보여주었다고 생각된다.²⁵ 다른 ICB 제제인 nivolumab에 대한 연구가 발표되었다. 단일군, 2상 연구로 1차 항암 치료 후 담도암의 진행을 보인 54명의 수술이 불가능하거나 전이를 보이는 담도, 담낭암 환자를 대상으로 한 연구로 nivolumab 240 mg/2 week로 16주간 투여 후, 담도암이 진행하거나 지속하기 어려운 부작용이 있을 때까지 480 mg/4 week의 용량으로 투여하였다. 이후 담도암에 대한 nivolumab의 효과를 평가하였다. 중간 무진행 생존을 기간은 전체적으로 3.7개월이었고, 중간 생존 기간은 14.2개월이었다. 이 연구에서는 programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1)을 nivolumab의 억제 효과에 대한 바이오마커로 의미 있는 평가를 하였는데, PD-L1 (PD-발현 암세포가 $\geq 1\%$)이 발현되는 경우 중간 무진행 생존율이 10.4개월로, PD-L1이 발현되지 않는 경우 2.3개월보다 유의한 차이를 보였다. 중간 생존 기간에도 차이를 보였으나 통계적 차이를 보이지 않았다. 이는 연구 대상 환자수가 적어서 차이를 보이지 않았을 것으로 보인다. 따라서 향후 PD-L1이 양성인 담도암 환자에 대한 무작위, 전향적 대규모 연구가 진행되면 담도암 치료에 있어 ICB 제제의 유용성에 대한 의미 있는 효과를 기대해 볼 수 있을 것이다.²⁶

결론

담도암은 진단이 쉽지 않고 어려우나, 무통성 황달이나 조기검진 등으로 발견된 경우 정확한 진단을 통해 가급적 조기에 정확한 병기를 진단하여 수술 치료를 받을 수 있도록 하는 것이 가장 좋겠다. 수술 후에 보조항암요법으로는 capecitabine의 사용을 우선 고려할 수 있다. 그러나, 현실적으로 담도암이 진행되어 수술이 불가능한 경우에 진단되는 경우가 많아 이에 대해 gemcitabine과 cisplatin을 이용한 병합항암요법을 시행하거나 1차 항암 치료 후 계속 담도암이 진행되는 경우 전신적인 상태를 고려하여 FOLFOX 등 적극적인 2차 항암요법을 시행하는 것이 좋을 것이다. 최근 FGFR 억제제나 pembrolizumab 등의 면역항암제도 많은 연구가 진행되고 있어 현재보다 좋은 경과를 보일 수 있는 항암 치료를 기대할 수 있다.

요약

현재 담도암에서 항암 치료의 효과는 면역항암제 등 치료적 대안을 찾으며 발전하고 있지만 아직 미흡하다고 할 수 있다. 수술이 불가능한 담도암 환자에서 1차 요법으로 gemcitabine과 cisplatin의 병합 항암요법을 우선적으로 추천한다. 최근 치료 성적의 향상을 위해 albumin-bound paclitaxel을 추가하여 사용하는 것도 고려할 수 있다. 전신 상태가 좋지 않은 환자의 경우 capecitabine이나 gemcitabine 단독요법, 5-FU과 leucovorin 병합요법을 1차 항암 치료로 고려할 수도 있다. 2차 치료요법으로는 fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX)을 사전신청요법으로 우선적으로 고려해 볼 수 있다. 최근 표적 치료 및 면역 치료의 일환으로 IDH1와 FGFR 억제제의 연구 결과를 기대할 수 있고, pembrolizumab, nivolumab의 사용을 고려할 수도 있다. 현재까지 담도암 환자에서 수술 후 항암화학요법은 필요할 것으로 생각되나, 근거가 부족한 상태로 재발 위험성과 환자 전신 상태를 고려한 개별화된 접근이 필요하다.

국문 색인: 담도계 종양; 담도암; 항암 치료

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

ORCID

Jai Hoon Yoon <https://orcid.org/0000-0003-3194-5149>

REFERENCES

1. Statistics Korea. Annual report of cancer statistics in Korea in 2018 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea 2021 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <http://ncc.re.kr/cancerStatsList.ncc?searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>.
2. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1015-1027.
3. Sumera H, Rizvi GJG. Tumors of the bile ducts, gallbladder, and ampulla. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 11th ed. p1096-1112, Philadelphia, Elsevier, 2021.
4. Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021;28:26-54.
5. Joo I. Recent updates in the imaging diagnosis of cholangiocarcinoma. *J Korean Soc Radiol* 2019;80:394-411.
6. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27 Suppl 5:v28-v37.
7. Lee DH. Current status and recent update of imaging evaluation for Peri-Hilar cholangiocarcinoma. *J Korean Soc Radiol* 2021;82:298-314.
8. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:593-607.
9. Xu MM, Sethi A. Diagnosing biliary malignancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:677-690.
10. Schmelzle M, Schöning W, Pratschke J. Surgical treatment of malignant biliary tract diseases. *Chirurg* 2020;91:3-10.
11. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:541-565.
12. Woo SM, Yoon KA, Hong EK, et al. A phase II study of gemcitabine as adjuvant treatment for biliary tract cancer after surgical resection. *J Clin Oncol* 2017;35 Suppl 4:330.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Woo SM. Chemotherapy for biliary tract cancer. *Korean J Gastroenterol* 2017;69:172-176.
17. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:824-830.
18. Phelip JM, Edeline J, Blanc JF, et al. Modified FOLFIRINOX versus CisGem first-line chemotherapy for locally advanced non resectable or metastatic biliary tract cancer (AMEBICA)-PRODIGE 38: study protocol for a randomized controlled multicenter phase II/III study. *Dig Liver Dis* 2019;51:318-320.
19. 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.
20. Lee KJ, Park BK. The effect of second line FOLFOX chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *J Dig Cancer Rep* 2021;9:37-39.
21. 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.
22. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:671-684.
23. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:803-815.
24. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet* 2021;397:428-444.
25. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
26. Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:888-894.
27. Lowe RC, Anderson CD, Kowdley KV. Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma [Internet]. Waltham (MA): Uptodate 2020 [cited 2021 Sep 20] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cholangiocarcinoma>.