creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학석사 학위논문

전이성췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 일차항암요법시에 일차성 G-CSF 예방의 유용성

Primary Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prophylaxis in Metastatic Pancreatic Cancer Patients Treated with FOLFIRINOX as the First-Line Treatment

2021년 8월

서울대학교 대학원
의학과 중개의학
정 재 협

전이성췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 일차항암요법시에 일차성 G-CSF 예방의 유용성

지도 교수 황 진 혁

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함
2021년 4월

서울대학교 대학원
의학과 중개의학
정 재 협

정재협의 의학석사 학위논문을 인준함
2021년 7월

위 원 장 _____

부위원장 _____

위 원 _____

초 록

주요어 : 췌장암, FOLFIRINOX, 일차성 G-CSF 예방
학 번 : 2019-26243

2011년 이후로 전이성췌장암에서 FOLFRINOX 항암화학요법이 그 효능을 입증해 왔으나, FOLFIRINOX의 높은 빈도의 혈액학적 부작용의 발생은 임상에서 FOLFIRINOX의 적극적 투여에 장애가 되고 있다. 우리는 전이성췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 항암화학요법을 사용할 때, 일차성 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 예방이 FOLFIRINOX 항암화학요법의 부작용과 효능에 끼치는 영향에 대해 조사해 보았다. 의학챠트리뷰를 통해 분당서울대병원에서 2011년부터 2017년까지 전이성췌장암으로 진단되고 일차항암화학요법으로 FOLFIRINOX를 투여 받은 환자를 대상으로 후향적으로 분석을 실시 하였다. 일차성 G-CSF 예방을 투여한 군(1st G-CSF user)과 G-CSF를 투여하지 않거나 호중구 감소증 발생 이후 투여를 시작한 군(1st G-CSF non-user)으로 나누었고, 항암제의 cumulative relative dose (cRDI) 및 혈액학적 부작용, 전체생존률을 조사하여 두 군을 비교하였다. 총 165명의 환자가 적절한 연구대상이었고, 이중 1st G-CSF user는 57명이며 1st G-CSF non-user 는 108명 이었다. 양 군간의 기저특성 (baseline characteristics)은 cRDI 및 총 항암 cycle수 (cRDI: 80.6% vs. 73.9%, p = 0.007; 9 vs. 6 cycles, p = 0.004) 이외에는 유

의한 차이는 없었다. 일차성 G-CSF 예방은 호중구 감소증 (55.6% to 31.6%, p = 0.003), 및 호중구 감소성 발열 (18.5% to 1.8%, p = 0.002)의 위험을 감소 시키고, 전체생존률을 향상 시켰다. (8.8 to 14.7 months; hazard ratio [HR]: 1.766, 95% CI: 1.257–2.481, p = 0.001)

본 연구에서, 전이성췌장암 환자에서 일차항암화학요법으로 FOLFIRINOX을 투여할 때 일차성 G-CSF 예방이 혈액학적 부작용을 감소 시키고 전체 생존율을 향상 시킴을 확인하였다. 적극적인 일차성 G-CSF 예방을 고려하여 하기 위한 후속 연구가 필요하다.

목 차

제 1 장 서 론 1
제 1 절 연구의 배경 1
제 2 절 연구의 내용 2

제 2 장 연구 방법 3
제 1 절 연구 대상 3
제 2 절 연구 설계 3
제 3 절 G-CSF 제제 및 요법 4
제 4 절 통계 방법 4
제 5 절 윤리적 문제 5

제 3 장 연구 결과 6
제 1 절 Characteristics of the Patients 6
제 2 절 Adverse Effects 7
제 3 절 Efficacy 7
제 4 절 1st G-CSF & clinical outcomes by Age group 8
제 5 절 1st G-CSF & clinical outcomes according to the period 9

제 4 장 결 론 10

참고문헌 14

Abstract 17

표 목차

[표 1] Baseline characteristics 19
[표 2] Serious adverse effect within 3months 20
[표 3] Univariate & Multivariate analysis for OS 21
[표 4] 1st G-CSF & clinical outcomes by age group 22
[표 5] 1st G-CSF & clinical outcomes according to the period 22

그림 목차

[그림 1] Overall survival in 1ST G-CSF user & non-user 23
[그림 2A] Overall survival in 1st G-CSF user and non-user 23
[그림 2B] Overall survival in in older and non-older patients 24
[그림 3] Overall survival according to the period 24

제 1 장 서 론

제 1 절 연구의 배경

췌장암은 2019년도 미국에서 남녀 모두에서 4번째로 흔한 사망 원인이다.[1] 비록 2011년 이후로 FOLFIRINOX가(5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin)와 같은 복합화학요법이 전이성췌장암 환자의 생존율을 향상 시키는데 기여해 왔으나, 여전히 5년 생존율은 9% 정도로 다른 암에 비해 여전히 불량한 예후를 보이고 있다.[2-4]

2011년 이후 conroy 등이 실시한 무작위 대조 실험 (randomized controlled trial) 이후, FOLFIRINOX 항암화학요법은 전이성췌장암 환자 중 좋은 활동도 (performance status)를 보이는 환자에서 일차치료로 권유되어져 왔다. 이후 국소진행성 췌장암에서 FOLFIRINOX는 일차치료로 사용되어져 왔고, 2019년부터는 modified FOLFIRINOX가 절제가능한 췌장암 환자에서도 수술 후 보조요법 (adjuvant chemotherapy)으로서 그 효용이 강조 되고 있다.[6] 이를 비추어 볼 때, 앞으로도 췌장암에서 FOLFIRINOX 항암화학요법의 중요성은 더욱더 강조 될 것이다. 하지만, FOLFIRINOX 항암화학요법은 높은 빈도의 혈액학적 및 비혈액학적으로 심한 부작용을 동반하여, 실제 임상에서 취약한 환자에서의 적극적인 사용은 제약이 있다. 따라서, 이러한 환자에서 FOLFRINOX 항암화학요법의 효능을 유지하며 독성을 줄일 수 있는 방법에 대한 연구는 중요한 이슈가 되고 있다.[3,7-13]

제 2 절 연구의 내용

많은 후향적 연구들에서 오직 30-60%의 췌장암 환자들이 FOLFRINOX 항암화학요법시 일차성 G-CSF 예방을 시행 하였다.[14-16] 최근 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (version 2.2020) for the management of neutropenia에서 췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 항암화학요법 사용시의 the risk group for febrile neutropenia이 intermediate-risk group에서 high-risk group으로 변경 되었다. 그러나 routine한 일차성 G-CSF 예방은 환자 측면에서 high-risk population (예, 65세 이상의 고령에서 full dose intensity 항암 진행, 간질환, 신장질환, 골전이 등)에서만 고려해 볼 수 있는 정도로 권유 정도를 유지하였다. 최근 몇몇의 메타 분석 연구에서 고형암 환자에서 항암화학요법 사용시 일차성 G-CSF 예방이 전체생존율의 향상과 유의하게 연관되어 있다는 결론을 내었다.[17-21]

이번 연구에서, 우리는 좋은 활동도를 가진 전이성췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 항암화학요법 투여 시, 일차성 G-CSF 예방이 혈액학적 부작용과 전체생존율에 끼치는 영향을 알아 보고자 한다.

제 2 장 연구 방법

제 1 절 연구 대상

분당서울대병원에서 2011년 10월부터 2017년 12월까지 조직학적으로 췌장 관세포암 (pancreatic ductal adenocarcinoma)으로 확진 된 모든 환자를 대상으로 의학챠트리뷰 하였다. 첫 진단 시 전이성췌장암임이 확인되었으며, 일차 치료로 FOLFIRINOX 항암화학요법을 투여 받은 환자만을 대상으로 하였고, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 활동도 점수가 2 이상인 환자는 제외 하였다.

제 2 절 연구 설계

일차성 G-CSF 예방의 시행 여부에 따라 1st G-CSF user (group A)와 1st G-CSF non-user의 두 그룹으로 나누어 독성 및 효능을 비교하였다. 일차성 G-CSF 예방의 정의는 ASCO 가이드라인에서의 정의에 따라, 첫 항암 cycle 이후 시작하여 이후 항암 cycle 동안 지속적으로 투여하는 것으로 정의하였다. 항암 투여 후 호중구 감소 확인 후 투여하기 시작하는 이차성 G-CSF 예방을 한 환자와 치료적 목적의 G-CSF 투여만 시행한 환자는 non-user group으로 분류 하였다. 두 그룹의 독성과 효능을 비교하기 위해 후향적 의학챠트리뷰를 통해 cumulative relative dose intensity (cRDI) 및 부작용, 전체 생존율을 조사하였다. cRDI는 이전 연구를 참고하여 항암 용량 감소 (dose reduction) 및 항

암 주기 간격 (chemotherapy interval modification)을 고려하여 측정하였고, 기간은 첫 항암 시작부터 첫 영상 의학적 반응 평가일까지의 항암 정보를 사용 하였다.[22] 부작용은 첫 반응 평가일 까지 발생한 부작용 중 Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 기준에 따라 grade 3 이상의 부작용 만을 조사 하였다. 전체 생존율은 조직학적으로 진단 받은 날로부터 사망일 또는 마지막 외래 추적일 까지 정의하였고, 2020년 6월 30일까지 생존 정보를 조사하여 반영하였다.

제 3 절 G-CSF 제제 및 요법

G-CSF는 filgrastim (subcutaneous, 300 mcg/day, three to five days)와 pegfilgrastim (a PEGylated form of the filgrastim, subcutaneous, 6 mg per three weeks)의 2가지 제제가 사용하였다. 두 약제의 선택은 임상의 선호 및 환자의 요청, 가격 등을 고려하여 투여되었다.

제 4 절 통계 방법

환자들의 기저 특성을 비교하기 위해 T-square, chi-square, Fisher's exact test를 사용하였다. 전체생존율은 Kaplan–Meier method을 이용하였고, 두 군의 생존율의 차이는 log-rank test를 사용하여 비교하였다. 생존에 영향을 끼치는 인자를 비교하기 위해 Cox proportional hazard model을 이용하였다. 모든 분석은 double-sided로 진행하였고, 통계학적 유의성은 p value가 0.05 미만으로 정의하였다. 모든 분석은 SPSS

Ver.22 (IBM corporation, New York, NY, USA)을 사용하여 시행하였다.

제 5 절 윤리적 문제

이 연구는 분당서울대병원의 institutional review board (IRB)에서 윤리적 승인을 받았다. (Approval Number B-2005/615-103).

제 3 장 연구 결과

제 1 절 Characteristics of the Patients

총 165명 (1st G-CSF user: 57명, 1st G-CSF non-user: 108명)이 연구 기준에 부합하였다. 이 중 160명의 사망 정보를 확인하였다. 3명이 2020년 6월까지 생존(1st G-CSF user: 1명, 1st G-CSF non-user: 2명)을 확인 하였고, 나머지 2명(1st G-CSF user: 2명)의 생존여부는 확인 할 수 없었다.

1st G-CSF user에 속하는 57명 중 5명이 pegfilgrastim을 투여 하였고, 나머지 52명은 filgrastim을 투여 하였다. 진단시 중위 연령 (median age)은 61.4세 였고, 1st G-CSF user와 non-user의 66.7%와 63.0%가 male 이였다. 1st G-CSF user와 non-user group 간의 체질량 지수 (body mass index, BMI)(23.3 vs. 22.7 kg/m2, p = 0.147), 치료 전 혈청 알부민 수치 (serum albumin, 4.1 vs. 3.9 g/dL, p = 0.544) 및 carbohydrate antigen (CA) 19-9 수치 (660.0 vs. 380.0 U/mL, p = 0.138)는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 가장 흔한 원발 종양 위치 (primary tumor site)는 1st G-CSF user에서는 췌장 미부 (52.6%)이었고, 1st G-CSF non-user에서는 췌장 경부 (44.4%)이었다. 진단시 가장 흔한 진단시 전이 위치 (metastasis site)는 양군 모두에서 간 (29.8% vs. 38.9%)이였고, 두번째로 흔한 곳은 복막 파종 (peritoneal seeding)(19.3% vs. 13.9%)이었다. 진단 시 양군에서 1개의 전이

(68.4% vs. 73.1%)가 관찰된 환자 수가 진단 시 2개이상의 다발적 (31.6% vs. 26.9%) 전이가 확인된 환자보다 많았다. 1st G-CSF user에서 non-user에 비해 더 높은 강도 (80.6% vs. 73.9% of cRDI, p = 0.007)로 오랜 기간(9.0 vs. 6.0 cycles, p = 0.004) 동안 항암을 투여받았다. 치료 시작 전 절대 호중구 수 (absolute neutrophil count, ANC)는 두 군간 차이가 없었다. [표 1]

제 2 절 Adverse Effects

1st G-CSF user에서 non-user에 비해 유의하게 호중구 감소(31.6% vs. 55.6%, p = 0.003)와 호중구 감소성 발열(12.7% vs. 18.5%, p = 0.002)이 발생이 감소하였다. 반면, 빈혈 및 혈소판감소증의 발생에서는 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 비 혈액학적 부작용으로 전신쇠약, 구토, 설사, 말초성신경병증의 발생에 있어 두 군간의 유의한 차이가 없었다. [표 2]

제 3 절 Efficacy

단변량 분석에서 일차성 G-CSF 예방(14.7 vs. 8.8 months; hazard ratio (HR) 1.766; 95% confidence interval (CI) 1.257–2.481)과 치료 전 정상 알부민 수치 (12.2 vs. 6.5 months; HR 1.864; 95% CI 1.295–2.683)는 전체 생존율 향상에 있어 유의한 좋은 예후 인자로 확인 되었다. 중위값을 이용하여 cRDI를 높은 용량 강도 (higher dose intensity, ≥76.3 of median cRDI)와 낮은 용량 강도 (lower dose intensity, <76.3 of median cRDI) (11.6 vs. 9.5 months; HR 1.183,

95% CI 0.864–1.618)로 나누어 두 군을 비교하였을 때, 두 군간의 생존에 있어 유의한 차이는 없었다. 고령 및 성별, 치료 전 CA 19-9 수치는 예후인자로서 유의하지 않았다. 다변량 분석을 시행하였을 때도, 일차성 G-CSF 예방(HR for death 1.799; 95% CI 1.249–2.591)과 치료 전 정상 알부민 수치 (HR for death 1.718; 95% CI 1.223–2.412)는 유의하게 독립적인 좋은 예후 인자로 분석되었다. [표 3, 그림 1]

제 4 절 Primary G-CSF prophylaxis and clinical outcomes by Age group

65세 미만의 non-older patients group과 65세 이상의 older patients group으로 나누어 비교하였을 때, 두 그룹간의 유의한 생존율 차이는 보이지 않았다 (11.4 vs. 9.2 months; HR 1.154; 95% CI 0.837–1.591). non-older patients group과 older patients group에서 하위그룹 분석 (subgroup analysis)을 시행하였고, non-older patients group에서 일차성 G-CSF 예방을 사용하였을 때, 호중구 감소성 발열의 발생이 감소하였고 (0.0% vs. 16.7%, p = 0.010), cRDI를 증가 시켰고(85.2% vs. 76.4%, p = 0.007), 유의하게 전체 생존율이 늘어 났다(14.5 vs. 8.7 months; HR 1.957, 95% CI 1.258–3.042). 반면, older patients group에서는 호중구 감소성 발열의 발생이 유의하게 감소하지 않았고(4.8% vs. 21.4%, p = 0.088), 비슷한 강도의 cRDI를 보였으며 (72.2% vs. 70.1%, p = 0.334), 전체생존율에서도 통계학적으로 유의

한 차이를 보이지 않았다(14.7 vs. 8.8 months; HR 1.519; 95% CI 0.878–2.629). [표 4, 그림 2A, 2B]

제 5 절 Primary G-CSF prophylaxis and clinical outcomes according to the period

진단된 기간에 따라 따른 생존을 비교 하기 위해 진단된 날짜에 따라, 2011-2013년, 2014-2015년, 2016-2017년의 세 기간으로 나누었다. 세 군간의 비교에서 생존율에 있어 유의한 차이는 나타나지 않았다. (11.1 vs. 8.9 vs. 11.7 months). 세 기간에서 모두 일차성 G-CSF 예방을 시행하였을 때, 시행하지 않은 환자 군에 비해 더 긴 중위 생존기간을 나타내었다. [표 5, 그림 3]

제 4 장 결 론

우리는 일차성 G-CSF 예방이 전이성췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 항암화학요법을 시행할 때, 혈액학적 부작용의 발생 감소와 항암의 효능을 유지에 유의한 영향을 주는지에 대해 조사해 보고자 하였다. 단일 3차병원에서 진단된 165명의 전이성췌장암 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 통해 연구를 진행하였고, 이 중 대상 35.0%의 환자들이 일차성 G-CSF 예방을 시행하였다. 본 연구에서, 전이성췌장암 환자에서 FOLFIRINOX를 일차적 치료로 사용할 때, 일차성 G-CSF 예방이 혈액학적 부작용을 유의하게 감소 시킴을 확인하였고, 항암 용량을 유지하고 항암 진행 기간을 늘림으로써 생존 기간을 유의하게 증가 시킴을 확인 할 수 있었다.[17-21]

2011년, 전이성 췌장암를 대상으로 gemcitabine 단일항암화학요법과 FOLFIRINOX 복합화학요법을 비교한 무작위 대조 실험에서 FOLFIRINOX가 그 효능을 입증한 이후, FOLFIRINOX는 전이성췌장암 환자에서 일차적 치료로서 환자들의 생존을 향상 시켜 왔다.[5,7,8,24,25] 이후 국소 진행성 췌장암 및 절제 가능한 췌장암에서도 그 역할은 더욱 강조 되고 있다. 하지만 이후 시행한 후향적 및 전향적 연구에서 이전 RCT에서 보고된 것 보다 더 많은 빈도의 호중구 감소성 발열 (febrile neutropenia)이 보고 되고 있다 (14% in KOREAN study and 22.2% in a Japanese trial).[22,24] 이에 따라 최근 췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 항암화학요법을 사용시 호중구 감소성 발열의 발생에 대

한 위험은 intermediate risk group (NCCN guidelines version 2.2019)에서 high risk group (NCCN guidelines (version 2.2020)으로 변경 되었다. 이 같은 혈액학적 부작용을 줄이기 위해 취약한 환자에서 부작용을 감소 최소화하기 위한 dose-modified regimen에 대한 연구 되어 왔지만, 동시에 효능을 유지 할 수 있는지에 대해서는 논란이 지속되고 있다.[9-13]

NCCN 가이드라인 (version 2.2020)에 따르면, risk group 자체는 상향되었으나 일차성 G-CSF 예방에 있어서는 이전 가이드라인과 동일하게 환자측면에서 high risk patients (예를 들어, 65세이상에서 full-dose intensity의 항암치료 시)에서만 고려할 수 있다. 이는 2011년 시행한 무작위 대조 실험에서 호중구 감소성 발열이 5.4%로 보고 된 것에 (G-CSF는 42.5%의 환자에서 투여함) 근거하고 있지만, 상기 실험에서 75세 이상의 고령의 환자군은 제외 되었다.[5] 최근 동아시아에서 고령의 환자군이 증가 하고 있는 것으로 볼 때, 실제 임상에서 앞으로 더 많은 취약한 환자들이 FOLFIRINOX를 사용하게 될 것으로 예상된다.[26-27] 우리의 연구 결과는 일차성 G-CSF 예방을 적극적으로 사용함이, 이 같은 혈액학적 부작용을 줄이고 항암 용량을 유지 시켜 생존의 이득을 줄 수 있는 근거가 될 수 있다.

나이(<65 years vs. ≥65 years)에 따라 비교 하였을 때 두 군에서 생존에 유의한 차이를 보이지 않았고, 이는 고령의 환자에서도 FOLFIRINOX를 사용할 수 있는 근거가 될 수 있다. 나이(<65 years vs. ≥65 years)에 따른 하위 그룹 분석을 시행하였을 때, 일차성 G-

CSF 예방은 양군에서 호중구 감소 발생을 유의하게 줄였다 (60.6% to 38.9% vs. 47.6% to 19.0%, respectively). 예상과는 다르게 non-older group에서는 호중구 감소성 발열 발생을 유의하게 줄였으나 (16.7% to 0.0%), older group에서는 감소하는 경향은 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다 (21.4% to 4.8%). 전체 생존율에서는 non-older group에서만 유의한 이득을 나타내었다. older group에서도 유의성을 나타내지 않은 것은 통계적으로 적절한 결론을 이끌어 내기에 연구 대상의 수가 적었을 가능성이 있다. 다른 가능성은 older group에서는 일차성 G-CSF 예방 여부와 관계없이 용량 강도 (dose intensity)가 비슷하게 유지 되었고, 반면 non-older group에서는 용량 강도가 증가된 것이 생존에 영향을 끼쳤을 수도 있다. 이는 임상의에 의한 수행 편향 (performance bias) 가능성도 있어, 이에 대해 추후 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

기간에 따른 전체 생존율의 차이를 확인하기 위해 2011-2013년, 2014-2015년, 2016-2017년의 기간으로 나누어 비교하였고, 모든 기간에서 전체 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다. 일차성 G-CSF 예방 여부에 따라 비교 하였을 때, 세 기간 모두에서 일차성 G-CSF 예방을 사용 하였던 군이 하지 않았던 군에 비해 중위 전체 생존 기간 (median overall survival)이 길다는 것이 확인 되었다. 다만, 2011-2013년 사이 일차성 G-CSF 예방을 시행한 군에서 중위 전체 생존 기간이 24.7개월로 다른 군에 비해 길게 확인 되었는데, 대상 환자 수가 10명으로 다른 군에 비해 적었기에 통계적인 추정에 한계가 있을 수

있을 것으로 생각된다.

이 연구에는 몇가지 제한점 들이 있다. 단일 상급종합병원에서 진단 받고 치료 받은 환자군을 대상으로 시행한 연구라 선택 편향 (selection bias)이 있을 가능성이 있다. 게다가 눈가림 되어 있지 않아 임상의의 치료의 선택에 있어 수행 편향이 있을 가능성이 있다. 현재, 대한민국에서는 일차성 G-CSF 예방이 건강보험에 의해 지원 받지 못하는 상태로, 환자의 사회경제학적 정도가 치료 선택에 영향을 끼쳤을 수 있다. 다른 두 종류의 G-CSF 제제인 pegfilgrastim과 filgrastim의 차이에 대해서도 분석 하고자 하였으나, 오직 5명 만이 pegfilagrastim을 투여한 상태로, Pegfilgrastim의 환자수가 적어 비교하지 못하였다.

본 연구에서 일차성 G-CSF 예방이 췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 항암요법을 시행할 때, 혈액학적 부작용을 감소시키고 용량 강도를 유지 시킴으로써 전체 생존율을 향상에 영향을 끼치는 것을 확인하였다. 따라서, 우리의 연구는 일차성 G-CSF 예방의 적극적 사용의 필요성에 대한 근거가 될 수 있다. 이 주제에 대해 전향적 연구를 포함한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참고 문헌

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* **2019**, *69*, 7–34.
2. Rawla, P.; Sunkara, T.; Gaduputi, V. Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors. *World J. Oncol.* **2019**, *10*, 10–27.
3. Neoptolemos, J.P.; Kleeff, J.; Michl, P.; Costello, E.; Greenhalf, W.; Palmer, H.D. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *15*, 333–348.
4. Perkhofer, L.; Ettrich, T.J.; Seufferlein, T. Pancreatic cancer: Progress in systemic therapy. *Gastrointest. Tumors* **2014**, *1*, 167–179.
5. Conroy, T.; Desseigne, F.; Ychou, M.; Bouché, O.; Guimbaud, R.; Bécouarn, Y.; Adenis, A.; Raoul, J.L.; Gourgou-Bourgade, S.; de la Fouchardière, C.; et al. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1817–1825.
6. Conroy, T.; Hammel, P.; Hebbar, M.; Abdelghani, M.B.; Wei, A.C.; Raoul, J.L.; Chonné, L.; Francois, E.; Artru, P.; Biagi, J.J.; et al. Folfirinox or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2395–2406.
7. Liu, G.F.; Li, G.J.; Zhao, H. Efficacy and toxicity of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: A network Meta-analysis. *J. Cell Biochem.* **2018**, *119*, 511–523.
8. Chin, V.; Nagrial, A.; Sjoquist, K.; O'Connor, C.A.; Chantrill, L.; Biankin, A.V.; Scholten, R.J.; Yip, D.Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *3*, Cd011044.
9. Ozaka, M.; Ishii, H.; Sato, T.; Ueno, M.; Ikeda, M.; Uesugi, K.; Sata, N.; Miyashita, K.; Mizuno, N.; Tsuji, K.; et al. A phase Ii study of modified folfirinox for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2018**, *81*, 1017–1023.
10. Yoshida, K.; Iwashita, T.; Uemura, S.; Maruta, A.; Okuno, M.; Ando, N.; Iwata, K.; Kawaguchi, J.; Mukai, T.; Shimizu, M. A multicenter prospective phase Ii study of first-line modified folfirinox for unresectable advanced pancreatic cancer. *Oncotarget* **2017**, *8*, 111346–111355.
11. Wang, Z.Q.; Zhang, F.; Deng, T.; Zhang, L.; Feng, F.; Wang, F.H.; Wang, W.; Wang, D.S.; Luo, H.Y.; Xu, R.H.; et al. The efficacy and safety of modified folfirinox as first-line chemotherapy for Chinese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Commun.* **2019**, *39*, 26.
12. Mizrahi, J.D.; Rogers, J.E.; Hess, K.R.; Wolff, R.A.; Varadhachary, G.R.; Javle,

M.M.; Shroff, R.T.; Ho, L.; Fogelman, D.R.; Raghav, K.P.S.; et al. Modified folfirinox in pancreatic cancer patients age 75 or older. *Pancreatology* **2020**, *20*, 501–504.
13. Junior, U.P.L.S.; Rother, E.T.; Maluf, F.C.; Bugano, D.D.G. Meta-analysis of modified folfirinox regimens for patients with metastatic pancreatic cancer. *Clin. Colorectal Cancer* **2018**, *17*, 187–197.
14. Baldini, C.; Escande, A.; Bouché, O.; el Hajbi, F.; Volet, J.; Bourgeois, V.; Vantroys, T.R.; Ploquin, A.; Desauw, C.; Hebbar, M. Safety and efficacy of folfirinox in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective analysis. *Pancreatology* **2017**, *17*, 146–149.
15. Peter, H.; Macintyre, J.; Kawamura, C.; Maldonado, J.C.; Ernani, V.; Loaiza-Bonilla, A.; Narayanan, G.; Ribeiro, A.; Portelance, L.; Merchan, J.R. A retrospective study of neoadjuvant folfirinox in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* **2012**, *12*, 1–7.
16. Moorcraft, S.Y.; Khan, K.; Peckitt, C.; Watkins, D.; Rao, S.; Cunningham, D.; Chau, I. FOLFRINOX for locally advanced or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: The Royal Marsden experience. *Clin. Colorectal Cancer* **2014**, *13*, 232–238.
17. Lyman, G.H.; Yau, L.; Nakov, R.; Krendyukov, A. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-Csf support. *Ann. Oncol.* **2018**, *29*, 1903–1910.
18. Lyman, G.H.; Reiner, M.; Morrow, P.K.; Crawford, J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann. Oncol.* **2015**, *26*, 1452–1458.
19. Lyman, G.H.; Dale, D.C.; Culakova, E.; Poniewierski, M.S.; Wolff, D.A.; Kuderer, N.M.; Huang, M.; Crawford, J. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, 2475–2484.
20. Kuderer, N.M.; Dale, D.C.; Crawford, J.; Lyman, G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 3158–3167.
21. Lalami, Y.; Klastersky, J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2017**, *120*, 163–179.
22. Lee, J.C.; Kim, J.W.; Ahn, S.; Kim, H.W.; Lee, J.; Kim, Y.H.; Paik, K.H.; Kim,

J.; Hwang, J.H. Optimal dose reduction of folfirinox for preserving tumour response in advanced pancreatic cancer: Using cumulative relative dose intensity. *Eur. J. Cancer* **2017**, *76*, 125–133.

23. Sohal, D.P.S.; Kennedy, E.B.; Khorana, A.; Copur, M.S.; Crane, C.H.; Garrido-Laguna, I.; Krishnamurthi, S.; Moravek, C.; O'Reilly, E.M.; Philip, P.A.; et al. Metastatic pancreatic cancer: Asco clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2545–2556.

24. Okusaka, T.; Ikeda, M.; Fukutomi, A.; Ioka, T.; Furuse, J.; Ohkawa, S.; Isayama, H.; Boku, N. Phase Ii study of folfirinox for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci.* **2014**, *105*, 1321–1326.

25. Muranaka, T.; Kuwatani, M.; Komatsu, Y.; Sawada, K.; Nakatsumi, H.; Kawamoto, Y.; Yuki, S.; Kubota, Y.; Kubo, K.; Kawahata, S.; et al. Comparison of efficacy and toxicity of folfirinox and gemcitabine with Nab-paclitaxel in unresectable pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* **2017**, *8*, 566–571.

26. Bray, F.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal. A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* **2018**, 68(6), 394–424.

27. Rawla, P.; Sunkara. T.; Gaduputi. V.; Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* **2019**, 10(1), 10–27

Abstract

Primary Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prophylaxis in Metastatic Pancreatic Cancer Patients Treated with FOLFIRINOX as the First-Line Treatment

Jae Hyup Jung
Translational Medicine
The Graduate School
Seoul National University

Although FOLFIRINOX (5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin) has been proven efficacious in metastatic pancreatic cancer (MPC), physicians hesitate to administer it due to its hematologic toxicities. We investigated the usefulness of primary granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) prophylaxis. We reviewed electronic medical records of MPC patients with good performance status who were administered FOLFIRINOX as the first-line treatment from 2011 to 2017. The patients were divided into primary G-CSF prophylaxis users (group A) and non-users

or therapeutic/secondary users (group B). Cumulative relative dose (cRDI), adverse effects (AEs), and overall survival (OS) were compared. A total of 165 patients (group A (57) vs. group B (108)) were investigated. Intergroup differences in baseline characteristics were not significant, although the cRDI and the number of treatment cycles were both higher in group A than in group B (cRDI: 80.6% vs. 73.9%, p = 0.007; 9 vs. 6 cycles, p = 0.004). Primary G-CSF prophylaxis reduced the risk of neutropenia (55.6% to 31.6%, p = 0.003) and febrile neutropenia (18.5% to 1.8%, p = 0.002) and improved OS (8.8 to 14.7 months; hazard ratio [HR]: 1.766, 95% CI: 1.257-2.481, p = 0.001). When administering FOLFIRINOX for MPC, primary G-CSF prophylaxis could be rationalized to reduced AEs and improve survival; more prospective studies are needed.

Keywords : pancreatic cancer; FOLFIRINOX; G-CSF prophylaxis
Student Number : 2019-26243

Table1. Baseline characteristics

Variables	1st G-CSF user (N=57)	1st G-CSF non-user (N=108)	All patients (N=165)	*p value*
Age, median (range) – yr	61.1 (41–80)	61.5 (29–79)	61.4 (29–80)	*0.856*
Sex, no. (%)	.	.		*0.637*
Female	19 (33.3)	40 (37.0)	59 (35.8)	
Male	38 (66.7)	68 (63.0)	106 (64.2)	
BMI, median (range) – kg/m^2	23.3 (15.4–29.1)	22.7 (15.0–29.3)	23.0 (15.0–29.3)	*0.147*
Primary site, no. (%)				*0.098*
Head & Neck	20 (35.1)	48 (44.4)	68 (41.2)	
Body	5 (8.8)	19 (17.6)	24 (14.5)	
Tail	30 (52.6)	39 (36.1)	69 (41.8)	
Multicentric	1 (1.8)	2 (1.9)	3 (1.8)	
Metastasis site				*0.737*
Liver	17 (29.8)	42 (38.9)	59 (35.8)	
Peritoneal seeding	11 (19.3)	15 (13.9)	26 (15.8)	
Distant LN	4 (7.0)	9 (8.3)	13 (7.9)	
Lung	4 (7.0)	4 (3.7)	8 (4.8)	
Other	3 (5.3)	9 (7.4)	11 (6.7)	
Multiple	18 (31.6)	29 (27.8)	47 (29.0)	
Metastasis number				*0.458*
1	39 (68.4)	79 (73.1)	118 (71.5)	
≥2	18 (31.6)	29 (26.9)	47 (28.5)	
Albumin, median (range) – g/dL	4.1 (2.5–4.7)	3.9 (2.4–5.0)	3.9 (2.4–5.0)	*0.544*
CA19-9, median (range) – U/mL	660.0 (5.0–20000)	380.0 (5–20000)	464.6 (5–20000)	*0.138*
cRDI, median (range)	80.6 (43.3–102.2)	73.9 (28.3–109.0)	76.3 (28.3–109.0)	*0.007*
Cycles, median (range)	9.0 (1–75)	6.0 (1–31)	7.0 (1–75)	*0.004*

*Data are presented as median (range) or No. of patients/total no. (n%), unless otherwise stated; BMI, body mass index; CA 19-9, carbohydrate antigen; cRDI, cumulative relative dose intensity; cRDI = (actual cumulative dose/standard cumulative dose) x 100.

Table 2. Serious adverse effect within 3months

Grade 3–4 toxicity	1st G-CSF user (N=57)	1st G-CSF non-user (N=108)	All patients (N=165)	*p value*
Hematologic				
Neutropenia	18/57 (31.6)	60/108 (55.6)	78/165 (47.3)	*0.003*
Febrile neutropenia	1/57 (1.8)	20/108 (18.5)	21/165 (12.7)	*0.002*
Anemia	3/57 (5.3)	17/108 (15.7)	20/165 (12.1)	*0.050*
Thrombocytopenia	2/57 (3.5)	9/108 (8.3)	11/165 (6.7)	*0.237*
Non-hematologic				
Fatigue	1/56 (1.8)	5/105 (4.8)	6/161 (3.7)	*0.342*
Vomiting	3/56 (5.4)	13/105 (12.4)	16/161 (9.9)	*0.156*
Diarrhea	5/56 (8.9)	7/105 (6.7)	12/161 (7.5)	*0.603*
Sensory neuropathy	0/56 (0.0)	2/105 (1.9)	2/161 (1.2)	*0.299*

* Data are presented as No. of patients/total no. (n%), unless otherwise stated; Grade 3–4 according to the CTCAE version 4.03; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Table 3. Univariate & Multivariate analysis for OS

Variables	No. of patients (%)	OS (median, months)	95% CI (months)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
				HR	95% CI	*p value*	HR	95% CI	*p value*
Overall patients	165	11.0	9.0–13.1						
Age									
< 65 yr.	102 (62)	11.4	9.3–13.5						
≥ 65 yr.	63 (38)	9.2	6.1–12.3	1.154	0.837–1.591	*0.381*			
Sex									
Female	59 (36)	11.6	7.8–15.3			.			
Male	106 (64)	9.5	6.6–12.3	1.297	0.936–1.797	*0.118*			
Albumin									
≥ 3.5 g/dL	124 (75)	12.2	10.3–14.0						
< 3.5 g/dL	41 (25)	6.5	4.3–8.7	1.864	1.295–2.683	*0.001*	1.718	1.223–2.412	*0.002*
CA 19-9									
< 464.6 U/mL	78 (50)	13.0	10.9–15.2						
≥ 464.6 U/mL	78 (50)	8.9	8.2–9.6	1.166	0.845–1.607	*0.350*			
1^{ST}G-CSF prophylaxis									
Yes	57 (35)	14.7	12.0–17.4						
No	108 (65)	8.8	7.9–9.7	1.766	1.257–2.481	*0.001*	1.799	1.249–2.591	*0.002*
Dose intensity (cRDI)									
≥ 76.3	83 (50)	11.6	8.1–15.2						
< 76.3	82 (50)	9.5	7.1–11.8	1.183	0.864–1.618	*0.295*			

* Data are presented as median (range) or No. of patients/total no. (n%), unless otherwise stated. OS denotes overall survival; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; cRDI, cumulative relative dose intensity, cRDI = (actual cumulative dose/standard cumulative dose) x 100.

Table 4. Prophylactic G-CSF and clinical outcomes by age group

	<65 yr. (N=102)		*p value*	≥65 yr. (N=63)		*p value*
Prophylactic primary G-CSF	Yes	No		Yes	No	
No. of patients	36/102 (35.3)	66/102 (64.7)		21/63 (33.3)	42/63 (66.7)	
Neutropenia	14/36 (38.9)	40/66 (60.6)	*0.036*	4/21 (19.0)	20/42 (47.6)	*0.028*
Febrile neutropenia	0/36 (0.0)	11/66 (16.7)	*0.010*	1/21 (4.8)	9/42 (21.4)	*0.088*
Cycles	9.0 (1–75)	6.0 (1–31)	*0.062*	12.0 (1–70)	6.0 (1–19)	*0.031*
cRDI	85.2 (47–102)	76.4 (32–109)	*0.007*	72.2 (43–101)	70.1 (28–101)	*0.334*
OS (months)	14.5 (1–73)	8.7 (2–41)	*0.002*	14.7 (1–65)	8.8 (0–54)	*0.132*

* Data are presented as median (range) or No. of patients/total no. (n%), unless otherwise stated; Adverse effect denotes grade 3–4 toxicity according to the CTCAE version 4.03; cRDI, cumulative relative dose intensity; cRDI = (actual cumulative dose/standard cumulative dose) x 100; OS denotes overall survival

Table 5. Prophylactic G-CSF and clinical outcomes according to the period

	1st G-CSF user			1st G-CSF non-user			Total patients		
Diagnosed Year.	**No.**	**Median OS (months)**	**95% CI**	**No.**	**Median OS (months)**	**95% CI**	**No.**	**Median OS (months)**	**95% CI**
2011-2013	10 (33.3)	24.7	5.29–44.19	20 (66.7)	9.2	7.79–10.67	30	11.1	6.18–15.97
2014-2015	28 (35.4)	13.9	9.57–18.16	51 (64.6)	8.4	7.29–9.53	79	8.9	5.81–12.06
2016-2017	19 (33.9)	14.4	10.43–18.28	37 (66.1)	9.6	3.44–15.81	56	11.7	7.88–15.51

* Data are presented as median (range) or No. of patients/total no. (n%), unless otherwise stated; OS denotes overall survival

Fig 1. Overall survival in primary G-CSF user and non-user

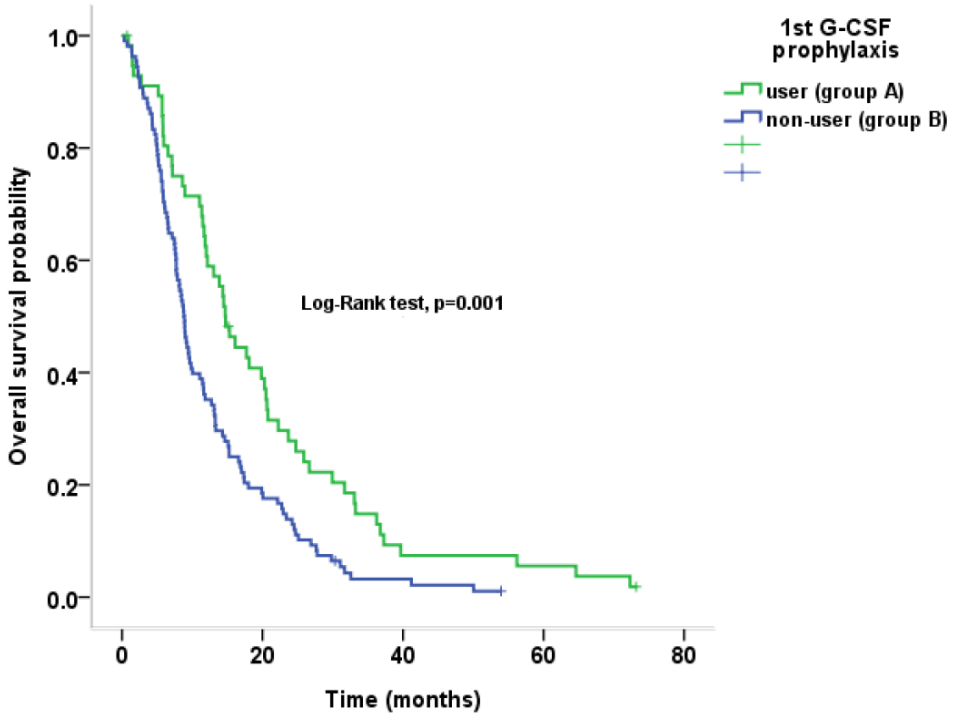

Fig 2A. Overall survival in primary G-CSF user and non-user

(A) non-older patient subgroup **(B) older patient subgroup)**

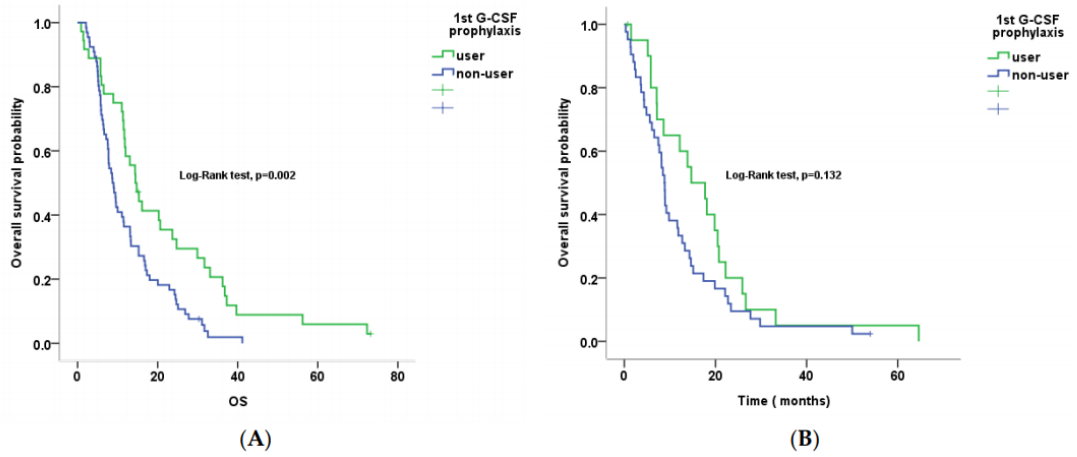

Fig 2B. Overall survival in older and non-older patients

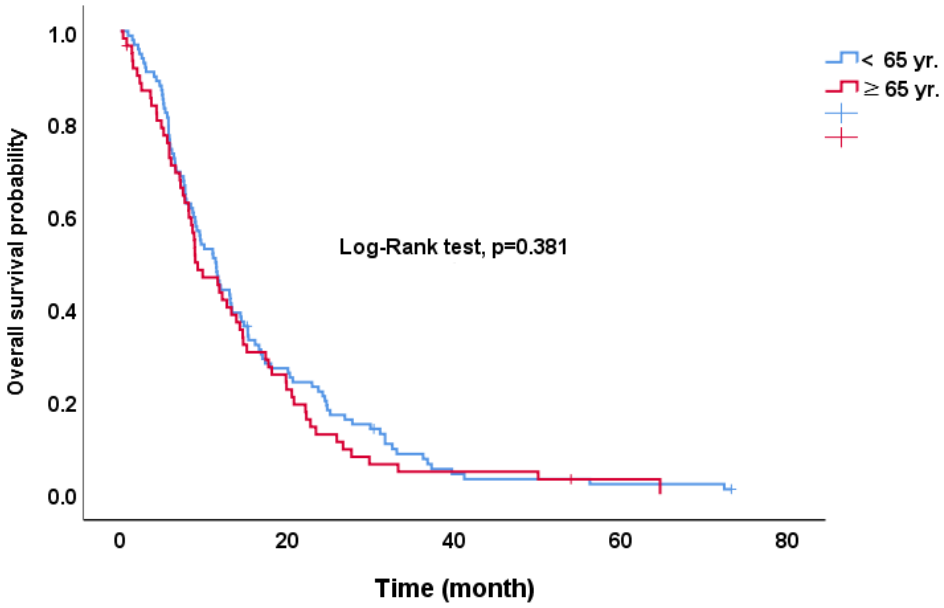
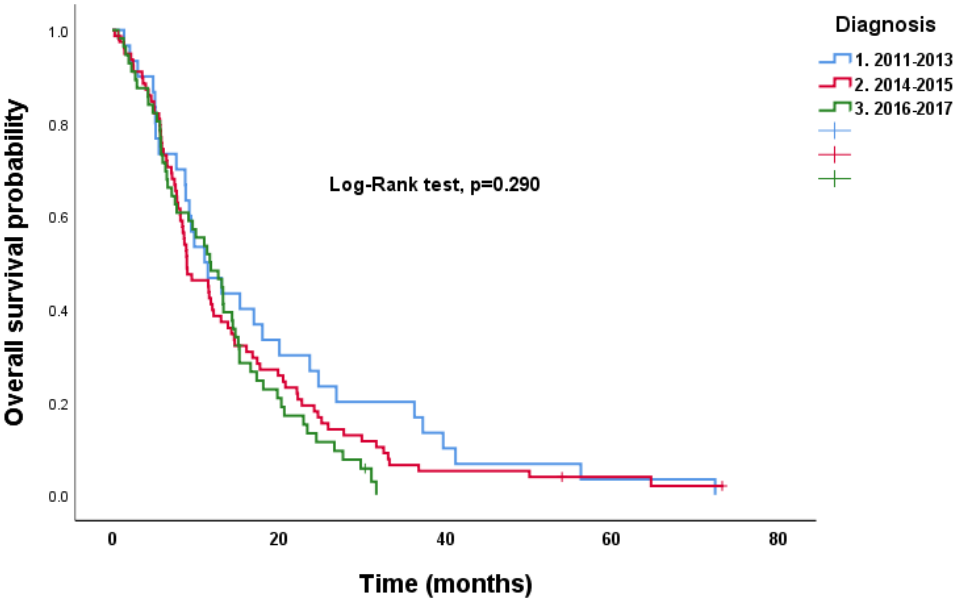
Fig 3. Overall survival according to the period