

REVIEW ARTICLE

## 췌장암과 담관암에서의 염증과 발암

이상훈<sup>1,2</sup>, 박승우<sup>1,2</sup>

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소<sup>1</sup>, 연세암병원 췌장담도암센터<sup>2</sup>

### Inflammation and Cancer Development in Pancreatic and Biliary Tract Cancer

Sang Hoon Lee<sup>1,2</sup> and Seung Woo Park<sup>1,2</sup>

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>, Pancreatobiliary Cancer Center, Yonsei Cancer Hospital<sup>2</sup>, Seoul, Korea

Chronic inflammation has been known to be a risk for many kinds of cancers, including pancreatic and biliary tract cancer. Recently, inflammatory process has emerged as a key mediator of cancer development and progression. Many efforts with experimental results have been given to identify the underlying mechanisms that contribute to inflammation-induced tumorigenesis. Diverse inflammatory pathways have been investigated and inhibitors for inflammation-related signaling pathways have been developed for cancer treatment. This review will summarize recent outcomes about this distinctive process in pancreatic and biliary tract cancer. Taking this evidence into consideration, modulation of inflammatory process will provide useful options for pancreatic and biliary tract cancer treatment. (**Korean J Gastroenterol 2015;66:325-339**)

**Key Words:** Inflammation; Pancreatic adenocarcinoma; Cholangiocarcinoma; Anti-inflammatory agents

## 서 론

만성적인 염증의 지속은 이전부터 여러 종류의 암 발생에 있어 중요한 위험인자로 여겨져 왔다.<sup>1</sup> 대표적으로 췌장암에서는 장기간의 알코올 또는 유전에 의한 만성췌장염, 담관암에서는 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 간흡충 감염에 의한 담관염, 담도 결석, 담췌관 합류 이상(anomalous pancreaticobiliary ductal union) 등이 만성적인 염증을 유발하며 이 경우 암 발생 위험이 증가한다고 알려져 있다.<sup>2-7</sup>

아직 정확한 만성 염증에 의한 발암 기전이 완전히 규명되지는 않았지만, 일반적으로 염증에 의해 반복적인 세포 손상이 유발되고 재생하는 과정에서 발생하는 DNA 변이가 축적되면서 암이 발생하는 것으로 받아들여지고 있다.<sup>8</sup> 또한 만성 염증 상태에서는 발암을 유도하는 미세환경을 형성하여, 여러

사이토카인, 활성 산소(free oxygen radicals), 케모카인, 성장인자 등에 의한 유전자 발현 변화, 유전체 손상 및 변이, 세포 증식 등이 반복되면서 종양형성을 더 가속화시키게 된다.<sup>2</sup>

종양관련 미세환경은 섬유아세포(fibroblast)나 성상세포(stellate cells)와 같은 기질세포, 내피세포, 신경세포 및 다양한 면역 세포들, 예를 들면 대식세포(macrophage), 호중구(neutrophils), 수지상세포(dendritic cell), 자연살상세포(natural killer cell) 등 선천 면역 세포와 T 림프구, B 림프구 등 적응 면역 세포들로 구성된다. 이러한 주변 미세환경에 있는 세포들은 암 세포와의 광범위한 상호작용을 통해 암 발생을 촉진시키게 되고, 이 때 여러 염증 물질들이 주요 매개체로 작용하게 된다.<sup>9</sup>

이에 이 논고에서는 먼저 만성 염증에 의한 전반적인 발암 과정에 대해 간략히 살펴보고, 이어서 췌장암과 담관암 각각에 있어서 암 발생과 만성 염증과의 관련성에 대한 여러 임상

© 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 © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박승우, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Seung Woo Park, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea.  
Tel: +82-2-2228-1964, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: swoopark@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

적 및 실험적 증거들을 살펴보면, 마지막으로 항염증 약제 개발 상황과 임상적 의의를 고찰하고자 한다.

## 본 론

### 1. 만성 염증과 발암 과정

만성 염증 상태에서는 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )와 같은 많은 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)들이 주변 기질세포나 면역세포에서 분비되어 nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), nuclear factor of activated T cells (NFAT) 등 여러 전사인자를 활성화시키며, cyclooxygenase-2 (COX-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS), matrix metalloproteinase (MMP)와 같은 효소의 발현을 증가시킨다(Fig. 1).<sup>10</sup>

#### 1) 사이토카인

TNF- $\alpha$ 는 전형적인 전염증성 사이토카인 중 하나로 주로 대식세포에서 분비되며, 두 종류의 수용체, TNF- $\alpha$  receptor-1 (TNF- $\alpha$ R-1)과 TNF- $\alpha$  receptor-2 (TNF- $\alpha$ R-2)에 결합하여 작용한다. 이 중 TNF- $\alpha$ R-1은 모든 세포에서 발현되는 반면, TNF- $\alpha$ R-2는 면역세포에서만 발현된다.<sup>11</sup> TNF- $\alpha$ 가 수용체에 결합하면 일련의 과정을 통해 주요 어댑터 단백질(adaptor protein)인 Fas-associated death domain (FADD), cellular inhibitor of apoptosis protein-1 (cIAP-1), TNF- $\alpha$ R-associated factor 2 (TRAF2), receptor interacting protein (RIP) 등이 결합하면서 Caspase-8 관련 세포사멸 경로, c-JUN NH2-terminal kinase (JNK) 활성화, NF- $\kappa$ B 활성화 등 하위 신호전달 경로가 작동하게 된다.<sup>11</sup> 비록 TNF- $\alpha$  고농도에서는 암 세포에 독성을 보이지만, 여러 실험 연구 결과 저농도 TNF- $\alpha$ 에 지속적으로 노출되면 오히려 암 발생을 유발하는 것으로 여겨진다.<sup>12</sup>

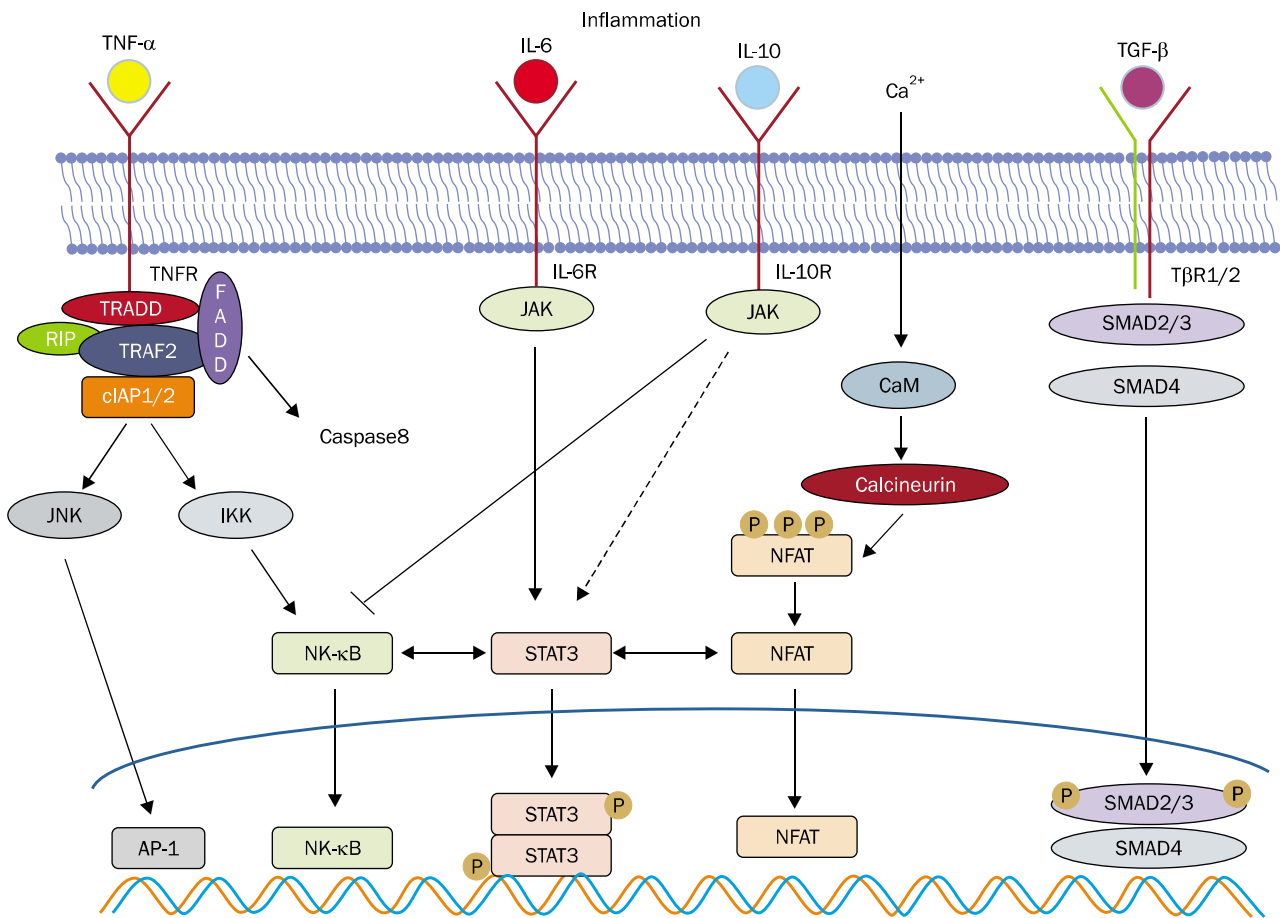
IL-6 역시 전염증성 사이토카인의 하나로 IL-6R $\alpha$ 에 결합하여 세포 증식을 유발하고 세포사멸을 억제하는 역할을 한다. 대표적인 관련 신호전달경로로 Janus kinase (JAK)/ STAT3 신호전달 경로가 있다. IL-6가 수용체에 결합하면 하위에 있는 JAK family, SRC 등의 타이로신 키나제(tyrosine kinase)가 활성화되며, 이에 따라 전사인자인 STAT1, STAT3 단백질의 tyrosine residue가 인산화되면서 이합체화(dimerization), 핵 안으로 이동(translocation)하면서 여러 목표 유전자의 발현을 증가시키게 된다.<sup>13-16</sup> IL-6는 암 세포의 증식을 촉진, 암 억제유전자의 조절영기서열에 hypermethylation을 통한 발현을 억제하고, 정상 세포의 암 줄기 세포로의 전환을 촉진시키는 등 여러 기전을 통해 암 발생을 유발한다.<sup>17-19</sup>

TGF- $\beta$ 는 항염증성 사이토카인(anti-inflammatory cytokine)으로 배아 발달, 세포 증식, 분화, 혈관 생성, 세포 사멸에 중요한 역할을 한다. 정상 조건에서 TGF- $\beta$ 는 세포 성장 억제 및 세포 사멸 유도를 통해 발암과정을 억제하는 역할을 한다.<sup>20</sup> TGF- $\beta$ 가 TGF- $\beta$  type 2 수용체에 결합하면, TGF- $\beta$  type 1 수용체가 TGF- $\beta$  type 2 수용체와 함께 이질이합체(heterodimer)를 형성하게 되고, type 2 수용체가 type 1 receptor kinase를 활성화시키면 하위 신호전달 경로에 있는 전사인자 SMAD 단백질이 활성화되면서 핵 안으로 이동(translocation), 암 억제 효과를 나타내는 여러 유전자의 전사를 증가시킨다.<sup>21,22</sup> 하지만 암 발생 후기 단계에서는 SMAD 단백질의 변이나 TGF- $\beta$  신호전달 억제제의 발현 등으로 인해 TGF- $\beta$ 의 성장 억제 효과가 떨어지게 되며, 오히려 종양 발생을 지지하는 인자(tumor-supporting factor)로 작용하며 Epithelial-mesenchymal 변환에도 기여한다.<sup>23-25</sup> TGF- $\beta$  신호전달 경로는 암 세포의 진행에 관여할 뿐만 아니라, 암 조직 주변 기질로 대식세포, 호중구, T 림프구 등 면역세포들의 침윤을 유발시키고 이들 세포의 작용을 억제한다.<sup>26</sup>

IL-10은 대부분의 면역 세포에서 분비되며, 수용체 IL-10R에 결합하면 IL-6와 비슷하게 전사인자 STAT3를 활성화시키지만 그 최종 반응은 정반대로 항염증 작용을 나타낸다.<sup>27</sup> 이는 IL-6가 일시적인 STAT3 인산화를 일으키는 반면에, IL-10은 지속적인 STAT3 인산화를 일으키기 때문이다.<sup>28</sup> IL-10은 NF- $\kappa$ B 신호전달 경로를 억제하여 전염증성 사이토카인 분비를 감소시키는 항염증 역할을 한다.<sup>29</sup> 하지만 반대로 major histocompatibility complex (MHC) class I 발현을 감소시켜 자연살상세포에 의한 암 분해를 억제하고, 주변 대식세포와 수지상세포의 항원전달, 분화, 증식을 저해하는 등 암 세포의 면역회피에 관여한다.<sup>30,31</sup> 또한 IL-10은 STAT3 활성화를 통해 암 세포의 증식, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) 발현증가, 세포사멸 저항성 유도, 혈관 생성 등을 일으키고 발암과정에 기여하게 된다.<sup>32,33</sup>

#### 2) 전사인자

NF- $\kappa$ B는 염증 반응의 대표적인 주요 전사 조절인자이며, 대식세포에서 주로 활성화된다. 정상 조직에서는 NF- $\kappa$ B는 억제단백질인 I $\kappa$ B에 결합하여 세포질 내에서 비활성화 상태로 있게 된다. 여러 전염증성 사이토카인으로 인해 I $\kappa$ B kinase (IKK)가 활성화되면, I $\kappa$ B를 인산화시켜 I $\kappa$ B의 26S proteasome system에 의한 유비퀴틴화(ubiquitination) 및 분해(degradation)를 일으킨다.<sup>34</sup> 억제단백질 I $\kappa$ B가 분해되어 NF- $\kappa$ B로부터 분리되면 NF- $\kappa$ B는 핵 안으로 이동하여, 유전자의 promotor region 안에 있는  $\kappa$ B-sequence에 결합하여 다양한 유전자 발현을 조절하게 된다.<sup>35</sup> 대표적으로 염증 반응, 세포 증식, 이동, 세포 사멸과 관련된 유전자 발현을 조절



**Fig. 1.** Inflammatory signaling pathways contributing to carcinogenesis. The binding of TNF- $\alpha$  to its receptor (TNFR) induce the aggregation of TRADD, which serves as a platform for subsequent binding of adaptor proteins, such as FADD, cIAP-1, TRAF2 and RIP. Finally, TNF- $\alpha$  leads the activation of JNK-mediated AP-1 signaling pathway, NF- $\kappa$ B signaling pathways through IKK activation, and pro-apoptotic pathways induced by caspase-8 activation.

IL-6 binds to its receptor (IL-6R $\alpha$ ) and activates receptor-associated tyrosine kinases such as JAK family and SRC, which in return phosphorylates STAT proteins on their tyrosine residue. The activated STAT3 protein forms dimeric STAT3 complexes, which translocate to the nucleus and induce specific gene transcription. STAT3 and NF- $\kappa$ B co-regulates numerous genes involving cell proliferation and survival.

When IL-10 binds to its receptor (IL-10R), Jak1 and Tyk2 tyrosine kinases phosphorylate an IL-10R intracellular domain, subsequently allowing it to interact with STAT proteins. IL-10 can inhibit NF- $\kappa$ B signaling pathways and induces a sustained STAT3 phosphorylation, which differs from IL-6 mediated STAT3 activation.

The canonical NFAT signaling pathways is activated by intracellular Ca<sup>2+</sup> influx leading to activation of the phosphatase calcineurin and dephosphorylation of NFAT protein, which translocate to the nucleus and bind to their target promoters.

Upon ligand binding, TGF- $\beta$  type I and TGF- $\beta$  type II receptors heterodimerize and the type II receptor phosphorylates the receptor I domain. The TGF- $\beta$  signaling pathway is further forwarded by phosphorylation of SMAD proteins, which is performed only by the type I receptor. The activated SMAD proteins translocate into the nucleus and leads to activation of transcription of target genes.

TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; TNFR, TNF- $\alpha$  receptor; TRADD, TNFR1-associated signal transducer; FADD, Fas-associated death domain; cIADP-1, cellular inhibitor of apoptosis protein-1; TRAF2, TNF- $\alpha$ R-associated factor 2; RIP, receptor interacting protein; JNK, c-JUN NH2-terminal kinase; AP-1, activator protein-1; NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa-B; IKK, I $\kappa$ B kinase; IL, interleukin; IL-6R $\alpha$ , IL-6 receptor  $\alpha$ ; JAK, janus kinase; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; IL-10R, IL-10 receptor; NFAT, nuclear factor of activated T cells; CaM, calmodulin; TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ; TβR1/2, TGF- $\beta$  receptor type1 and type 2.

하며, 종양 관련 미세환경 내에서 NF- $\kappa$ B는 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 를 통해 다시 염증 반응을 증폭시키는 역할을 한다.<sup>36</sup> 또한, iNOS와 COX-2 등의 발현도 증가시킨다.<sup>37</sup>

STAT3는 염증뿐만 아니라 줄기세포의 재생성(renewal) 및 암 세포 생존에 있어 주요 전사인자의 역할을 한다. 염증

상황에서 대표적으로 IL-6에 의해 IL-6R/JAK/STAT3 신호전달 경로가 활성화되면, STAT3가 핵 안으로 이동, DNA에 결합하여 다양한 유전자를 발현시킨다. NF- $\kappa$ B 신호전달 경로와 서로 상호작용을 통해 암 세포의 성장과 생존, epithelial-mesenchymal 변환, 이동, 전이 등과 관련된 유전자 전사를

조절한다.<sup>38</sup>

NFAT는 NF-κB와 함께 NF-κB/Rel family에 속하는 전사 인자로서, Rel homology regions (RHR)이라는 DNA 결합부위의 구조적 유사성을 공유한다.<sup>39</sup> Canonical NFAT 신호전달 경로에서는 세포 내 calmodulin-bound Ca<sup>2+</sup> 증가하면, 활성화된 calcineurin에 의해 NFAT 단백질이 탈인산화 (dephosphorylation)되고 핵 내로 이동, 여러 유전자의 promoter region에 작용하여 유전자 발현을 조절하며, 발암과정에 관여하게 된다.<sup>40,41</sup>

3) 효소

Nitric oxide (NO)는 여러 면역 반응 과정의 주요 조절 물질로, 지속적인 NO 분비는 면역세포 독성을 유발할 수 있다.<sup>42</sup> 만성 염증에서 다양한 사이토카인들과 NF-κB의 활성화는 iNOS의 발현을 증가시키게 되며, 증가된 NO는 암 조직 내에서 내인성 돌연변이 유발물질(endogenous mutagen)이자, 신생혈관 형성을 유도하며, proto-oncogene 발현을 증가시키고 세포사멸을 억제하는 역할을 하게 된다.<sup>43,44</sup>

COX-2는 arachidonic acid 대사의 주요 조절인자로 arachidonic acid를 prostaglandin G2로 전환하는 역할을 한다. 여러 전염증성 사이토카인, 성장인자 등에 의해 발현이 증가하며, 염증반응뿐만 아니라 암 세포의 증식, 분화, 항세포사멸(anti-apoptosis), 침습, 전이, 혈관 생성 등 전반적인 발암과정에 작용한다고 알려져 있다.<sup>45</sup>

MMP는 zinc-dependent endopeptidases의 하나로 기저막(basement membrane), 콜라겐, 섬유결합소(fibronectin)와 같은 세포외 기질을 분해하는 효소이다. 암 세포와 기질세포에서 분비된 MMP는 암 세포 주변 조직을 분해하여 암 세포의 증식과 침입, 원격 전이에 중요한 역할을 한다.<sup>46</sup>

2. 췌장암

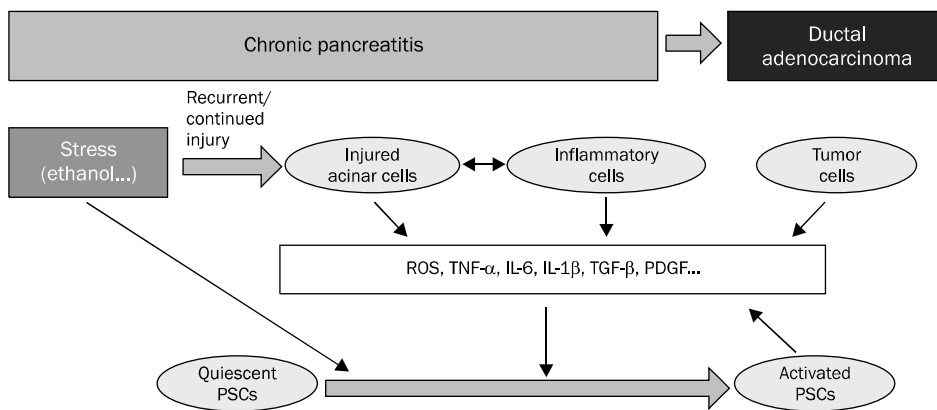
1) 임상적 증거

만성 췌장염은 췌장암의 중요 위험인자로 오래 전부터 알려져 있다(Fig. 2). 만성 췌장염 환자에서 췌장암이 발생할 가능성은 약 3% 내외로 알려져 있는데, 1960년부터 1989년까지 16개 연구결과를 취합하여 분석한 결과를 보면 총 2,429명의 만성 췌장염 환자 중 86명(3.5%)에서 췌장암이 발생하였다.<sup>47</sup> 만성 췌장염 환자에서는 비단 췌장암뿐만 아니라 호흡기 또는 상부소화관 악성 종양의 발생빈도도 증가하는데, 이는 흡연 또는 알코올 등에 의해 복합적인 발암원인이 작용하기 때문으로 생각된다.

유전성 췌장염(hereditary pancreatitis)는 상염색체 우성으로 유전되며 젊은 연령층에서 반복적인 췌장염 소견을 보이는 질환이다. 췌장염은 평균 14세 정도에 처음 발생하여 췌장암이 발생하는 평균 연령은 57세이며, 70세까지 췌장암이 발생할 가능성이 40-55%에 이른다.<sup>48,49</sup> 대표적인 유전자 돌연변이로 PRSS1, SPINK1 등이 있으며, 유전자 변이 자체가 췌장암 발생을 촉진하는지, 아니면 반복적인 췌장 손상과 만성 췌장염 자체가 췌장암 발생시키는지에는 논란이 있다.<sup>36</sup>

2) 실험적 증거

(1) 사이토카인: 만성 췌장염 등으로 인해 췌장 선포 세포(acinar cell) 손상이 발생하게 되면, TNF-α 발현이 함께 증가함을 보여주었다.<sup>50</sup> 특히 췌장암 세포 실험에서 TNF-α는 암 세포에서의 epidermal growth factor receptor (EGFR) 및 TGF-α 발현을 유도하였는데, 이 중 EGFR 신호전달 경로는 선포 세포의 악성 표현형으로의 변화에 관여하고 TGF-α는 acinar-to-ductal metaplasia에 관여한다.<sup>51,52</sup>



**Fig. 2.** Overview of tumorigenesis of pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recurrent and continued pancreatic injury leads chronic pancreatitis, which can progress to pancreatic ductal adenocarcinoma. Inflammatory mediators and signaling pathways from injured acinar cells, inflammatory cells, tumor cells and activated pancreatic stellate cells (PSCs) affect not only activation of PSCs but also development and progression of pancreatic cancer.

ROS, reactive oxygen species; TNF-α, tumor necrosis factor-α; IL, interleukin; TGF-β, transforming growth factor-β; PDGF, platelet-derived growth factor. Adapted from the article of Jaster et al.<sup>190</sup> (Mol Cancer 2004;3:26).

전염증성 사이토카인 중 하나인 IL-1 $\alpha$ 는 췌장암 세포의 악성 전환 및 침습적 행태에 관여한다. 한 실험 연구에서는 IL-1 $\alpha$ 가 integrin  $\alpha$ 6 $\beta$ 1과 urokinase plasminogen activator (uPA), uPA receptor (uPAR)의 과발현을 유도하여 췌장암 세포가 침습적인 행태를 보이게 만든다고 하였다. 다른 연구에서는 IL-1 $\alpha$ 가 RAS와 그 하위 경로인 extracellular signal regulated kinase (ERK) 경로를 활성화하며, integrin  $\alpha$ 6  $\beta$ 1과 uPA에 대한 항체 처리시 IL-1 $\alpha$ 에 의한 상기 효과가 사라짐을 보여주었다.<sup>53</sup> 또한 IL-1 $\alpha$ 는 암조직 주변의 섬유아 세포(fibroblast)에서 hepatocyte growth factor (HGF) 발현을 증가시켜 췌장암 세포에서 HGF 신호전달 경로 활성화를 통해 암 세포 증식과 침습에 영향을 주며, 이외에도 NF- $\kappa$ B, vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-8 발현 증가 등과도 연관되어 있다.<sup>54-56</sup>

IL-1 $\alpha$ 와 함께 IL-1 family의 하나인 IL-1 $\beta$ 는 여러 암에서 COX-2, iNOS, IL-6 등의 발현 유도를 통해 암 성장과 전이에 영향을 주는 것으로 밝혀져 있다.<sup>57</sup> IL-1 $\beta$ 의 전환효소인 caspase-1가 만성 췌장염 및 췌장암에서 모두 발현이 증가되어 있었으며, 한 예로 췌장암 세포주를 재조합 IL-1 $\beta$ 로 자극하였을 때 세포의 기질에 영향을 주지 않으면서 암 세포의 주변 조직으로의 침습, 원격 전이 등을 증가시킨다는 실험결과가 있다.<sup>58,59</sup> 또한 암 세포나 주변 침윤된 백혈구에 의해 분비된 IL-1 $\beta$ 는 전사 인자인 JNK 활성화를 통해 integrin 신호전달 경로를 억제하여 췌장암 세포의 부착, 이동, 침습에 영향을 주게 된다.<sup>60</sup>

IL-6는 췌장암에서 STAT3 신호전달 경로를 활성화시켜 암 세포 증식에 영향을 준다.<sup>61</sup> 또한 IL-6는 Th2-type 사이토카인 분비를 증가시키고 ERK2 신호전달 경로를 활성화하여, 여러 세포 증식과 관련된 유전자를 과발현시켜 암 발생을 유도하는 미세환경을 조성한다고 알려졌다.<sup>62</sup> 추가로 IL-6는 BcL-2, BcL extra-long (BcL-xL)와 같은 항세포자멸(anti-apoptotic) 단백질 발현을 증가시켜 췌장암 세포의 생존에 기여한다.<sup>63</sup>

IL-8은 암 조직에서 IL-1 $\alpha$ 에 의한 전사인자 NF- $\kappa$ B와 activator protein-1 (AP-1) 활성화의 결과로 발현이 증가하게 된다.<sup>64</sup> 여러 실험결과에서 IL-8은 췌장암 세포의 성장, 혈관 생성, 전이 등에 기여한다고 보고되었다.<sup>65-67</sup> IL-6와 IL-8은 공통적으로 mitogen activated protein (MAP) kinase 신호전달 경로 활성화를 통해 암 세포의 증식과 진행을 촉진시키고, 췌장암 세포에서의 VEGF와 neutropilin 발현을 통해 신생 혈관 형성을 유도하는 것으로 밝혀졌다.<sup>62,68</sup>

췌장암의 경우, 많은 수에서 SMAD4나 TGF- $\beta$  수용체의 결손이 동반되어 있다.<sup>69</sup> 재조합 TGF- $\beta$ 로 췌장암 세포주를 자극하였을 때, 암 세포의 침습성은 더 증가하게 되며 MMP2와 uPA system 발현과 연관된다는 보고가 있었다.<sup>70</sup> 이러한

췌장암에서의 TGF- $\beta$ 에 대한 반응성 결여는 SMAD4가 중요한 역할을 한다.<sup>71</sup> 실제 췌장암 환자의 생존 감소와도 TGF- $\beta$  발현 정도가 연관되어 있으며, 나아가 만성 췌장염의 발생에 있어서도 TGF- $\beta$ 는 중요한 역할을 하고, 일부 자가면역 췌장염에서도 밀접한 연관성이 있는 것으로 여겨진다.<sup>72-74</sup>

(2) 수용체: EGFR은 transmembrane receptor의 일종으로 EGF와 TGF- $\alpha$ 와 결합하여 세포 증식을 유도하게 된다. TNF- $\alpha$ -induced protein 8 (TNFAIP8)는 췌장암에서 EGFR과 비례하여 발현이 증가하며, 췌장암 세포에서 EGFR과 TGF- $\alpha$  발현이 증가하면, 증가된 TGF- $\alpha$ 가 자가분비/주변분비(autocrine/paracrine) 기전으로 과발현된 EGFR을 더욱 활성화한다는 실험 결과가 있다.<sup>75,76</sup>

Toll-like receptor (TLR)는 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor)의 일종으로 선천 면역세포뿐만 아니라 암 조직에서도 발현이 증가되어 있음이 알려졌다.<sup>77</sup> 이중 TLR7은 유전자조작 생쥐 (p48<sup>Cre/+</sup>; Kras<sup>G12D/+</sup>)에서 췌장암의 상피 조직과 췌장암 주변 기질까지 과발현되어 있음이 관찰되었다. TLR7은 직접적으로 STAT3를 활성화하고 notch, canonical NF- $\kappa$ B, MAP kinase 신호전달 경로 등과 상호작용을 통해 췌장암 발생에 기여하는 것으로 밝혀졌다.<sup>78</sup> 다른 실험에서는 염증 물질 중 하나인 lipopolysaccharide (LPS)가 췌장암 세포의 TLR4와 결합하게 되면, NF- $\kappa$ B 신호전달 경로를 활성화시켜 이를 매개로 암 세포의 침습성이 증가했다는 결과를 보고하였다.<sup>79</sup>

(3) 전사 인자: NF- $\kappa$ B는 췌장암에서의 면역반응, 염증반응, 세포 증식, 세포이동, 세포자멸과 관련된 유전자 발현을 증가시키며, 췌장암 발암 과정에 있어서 중요한 역할을 한다.<sup>80-82</sup> 또한, 실험적으로 췌장 선포세포에서 NF- $\kappa$ B가 장기간 발현되면 만성췌장염이 발생하게 되며, 나아가 유전자조작 쥐 실험에서는 NF- $\kappa$ B는 전암 병변인 췌장 상피내 종양(Pancreatic intraepithelial neoplasm, PanIN) 발생에도 주요 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.<sup>83,84</sup> 특히 K-ras 변이가 동반된 경우, K-ras 자체가 NF- $\kappa$ B 매개 양성 되먹임 작용을 통해 Ras 활성도를 더 증폭시키고, IL-1 $\alpha$ , p62 발현 증가를 통해 NF- $\kappa$ B 신호전달 경로의 지속적인 활성화를 일으킨다.<sup>85,86</sup> 추가로 NF- $\kappa$ B는 여러 실험 연구를 통해 세포자멸을 방해하는 효과가 있음이 알려져 있다. 여러 췌장암 세포주에서 항세포자멸 유전자인 BcL-xL의 발현이 NF- $\kappa$ B 의존적으로 증가되어 있으며, 이는 cycline D1 및 BcL-2 등 항세포자멸 유전자 발현 감소, 상위 EGFR 신호전달경로의 활성화 등 다양한 기전이 작용한다.<sup>87-89</sup>

STAT3는 췌장염 발생에 기여할 뿐 아니라, 췌장암에서 acinar-to-ductal metaplasia, 전암 병변 발생과 췌장암 진행에 주요 역할을 하는 것으로 여겨진다.<sup>90,91</sup> K-ras<sup>G12D</sup> mouse

model 등을 이용한 *in vivo* 실험 결과를 보면, PanIN 발생과 췌장암으로의 진행에 STAT3가 필수적임을 보여주었고, 특히 IL-6나 STAT3를 억제하였을 때 PanIN 발생 및 췌장암으로의 진행이 줄어들 뿐만 아니라, 주변 염증 세포의 침윤과 염증 매개 사이토카인의 발현이 감소함을 보여주었다.<sup>91-93</sup> 즉, STAT3가 췌장 상피 세포의 증식 및 역분화 상태로의 변화뿐만 아니라, 염증 매개 이형성(metaplasia)에도 기여함을 의미한다.<sup>93</sup>

췌장암에서 NFAT 신호전달경로는 암 세포 뿐만 아니라 주변 기질 세포에서도 과발현되어 있으며, NF- $\kappa$ B, STAT3와 마찬가지로 췌장암의 증식, 침습, 전이, 혈관 생성 등 여러 발암 과정 단계에 작용하는 것이 밝혀졌다.<sup>40,94,95</sup> 췌장암 세포에서 NFAT에 의한 암 세포 성장과 증식 유도는 c-Myc promotor 활성화와 연관되어 있으며, 이는 전사인자 ETS-like gene 1 (ELK-1)과 상호작용을 필요로 한다.<sup>96,97</sup> 실험적으로 NFAT 발현을 knockdown시켰을 때 췌장암 발생이 현저히 감소함을 보여주었다.<sup>96,97</sup>

GLI family는 췌장암에서 염증성 사이토카인에 의해 활성화되는 암 유발(oncogenic) 전사인자 중 하나로서, 기존의 hedgehog (HH) 신호전달 경로의 하위 매개 단백질로 처음 발견되었다.<sup>98-100</sup> HH-driven 췌장암에서 Sonic HH과 Indian HH이 주로 췌장암 세포에서 과발현된 것에 반해, HH에 의해 활성화된 GLI 단백질은 주로 주변 기질세포에서만 관찰되어, GLI 신호전달 경로는 주로 주변 미세 환경에 작용하여 췌장암 발암 과정에 영향을 주는 것으로 생각된다.<sup>98,99,101</sup> 최근 실험결과에서는 췌장암에서 HH 신호전달 경로와 무관하게 K-ras, TGF- $\beta$ 를 통해서도 GLI 발현 및 활성도가 조절됨을 보여주었다.<sup>102</sup>

(4) **유발 효소:** 실제 췌장암 조직의 절반 이상에서 iNOS 발현이 증가되어 있는 것이 관찰되며, 일부 실험에서는 K-ras의 활성 변이가 iNOS 발현 증가와 연관되어 있다는 결과를 보여주었다.<sup>103,104</sup>

COX-2 발현은 Wnt 및 Ras 신호전달 경로를 통해 조절되며, K-ras 돌연변이는 COX-2 mRNA 안정화를 통해 COX-2 발현을 증가시킨다.<sup>105,106</sup> 췌장암의 경우, COX-2가 암 조직뿐만 아니라 PanIN 병변에서도 과발현되어 있으며, PanIN의 췌장암으로의 진행이나 췌장암의 침습적인 표현형을 나타내는 데 중요한 역할을 한다고 여겨진다.<sup>107-109</sup>

MMP7은 전사인자 STAT3에 의해 발현이 조절되고 PanIN과 췌장암에서 모두 발현이 증가되어 있으며, 실험적으로 췌장암 세포의 침입 및 전이 능력에 큰 영향을 준다.<sup>110,111</sup> 실제 환자에서도 MMP7 발현이 높을수록 생존기간이 짧고, 림프절 전이와 원격전이와 관련성이 있다고 한다.<sup>110,112</sup>

### 3. 담관암

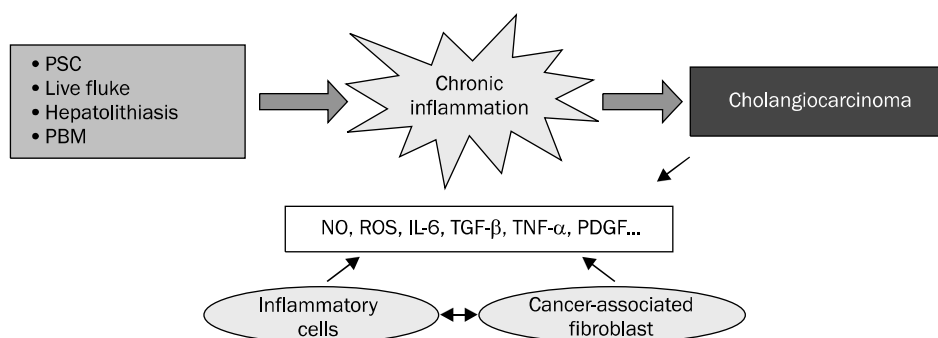
#### 1) 임상적 증거

원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC)은 만성 질환으로, 주로 중간 크기 이상의 간내 담관이나 간의 담관을 침범하여 담관의 만성 염증이 진행되고 담관이 경화되면서 폐쇄되는 것이 특징이며, 서양에서는 흔하나 동양권에서는 드문 편이다. 담관암은 원발성 경화성 담관염의 가장 예후가 안 좋은 합병증으로, 전체 환자의 약 8-15% 정도에서 발생한다고 추측된다.<sup>4,113</sup> 원발성 경화성 담관염 진단 후 24개월 이내에 절반의 환자에서 담관암이 진단되지만, 그 이후의 담도암 위험도는 상대적으로 낮다(7%).<sup>114-116</sup> 원발성 경화성 담관염과 동반된 담관암의 경우 평균 40대에 진단되는데, 이는 일반적인 담관암 환자의 진단 당시 나이가 70대임을 비교하였을 때 상대적으로 젊은 나이에 진단된다는 것을 알 수 있다.<sup>114,117</sup> 또한 일반인에 비해 원발성 경화성 환자에서 담낭 병변의 유병률이 3-14% (vs. 0.35%)로 높았는데 이 중 절반 이상이 원발성 담낭암이고 60% 가량이 이형성과 관련되어 있어, 원발성 경화성 담관염에서 기저의 만성 염증이 담관뿐만 아니라 담낭에서도 종양 형성에 영향을 끼침을 추정할 수 있다.<sup>118,119</sup>

동남아시아에서 담도암의 유병률이 다른 지역에 비해 높는데(100,000명당 113명), 이는 간 흡충인 *Opisthorchis viverrini*와 *Clonorchis sinensis*의 높은 감염률과 관련성이 높다.<sup>3,120</sup> 이들 간 흡충은 주로 간내 담도와 간의 담도에 살며, 담낭과 췌장에서는 드물게 발견된다. 간 흡충 장기 감염에 의해 담도 상피세포에 만성 염증이 유발되고 담도의 섬유화, 반흔화가 진행되면서 발암과정이 진행하게 된다.<sup>121</sup> 태국에서 진행된 환자대조군 연구에서는 전체 담도암 환자의 2/3에서 간 흡충 감염력이 있었고, 간 흡충 감염력이 있을 시 담도암의 위험도가 5배까지 증가하였다.<sup>122</sup>

간결석증(hepatolithiasis)은 오래 전부터 간내 담관암의 주요 위험인자로 여겨져 왔다.<sup>123,124</sup> 간결석증 환자의 4-11%에서 간내 담관암이 발생하며, 특히 한국과 중국 등 동아시아에서 연관성이 명확히 밝혀져 있다.<sup>125-127</sup> 담낭암 역시 담석과 관련된 만성 염증에 의해 발생하는 것으로 여겨지지만, 20년 간 누적 발생률은 1%에 불과하다. 하지만 만성 담낭염 동반 시, 담낭염이 없는 사람에 비해 담낭암 발생이 3배 가까이 증가하며, 특히 담낭암의 위험성은 담석의 크기와 유병기간, 도자기 담낭(porcelain gallbladder) 유무와 관계 있는 것으로 알려졌다.<sup>128</sup>

담췌관 합류 이상(pancreaticobiliary maljunction, anomalous union of biliopancreatic ducts, PBM)은 십이지장 바깥에서 담관과 췌관이 만나는 경우로, 담즙과 췌액이 섞인 채



**Fig. 3.** Overview of tumorigenesis of biliary tract cancer. Chronic inflammation from primary sclerosing cholangitis (PSC), liver flukes, hepatolithiasis and pancreaticobiliary maljunction (PBM) induce several inflammatory mediators and signaling pathways, which contribute to development and progression of biliary tract cancer.

NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species; IL-6, interleukin-6; TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; PDGF, platelet-derived growth factor.

로 장기간 담도 내에 정체되면서 만성 염증을 유발, 담관암의 발생을 증가시킨다.<sup>6</sup> 담췌관 합류 이상이 동반된 환자 중 14.8%에서 담낭암, 4.9%에서 담관암이 발생하였으며, 특히 담도 확장이 동반되지 않은 경우 담낭암 발생률이 36.1%까지 증가하였다.<sup>6</sup> 특히 암이 발생하지 않은 담도 상피세포에서도 K-ras, p53 유전자 변이가 동반되어 있어, 담낭과 담도 전체에서 담췌관 합류 이상으로 인한 만성 염증이 발암 과정을 유발하는 것으로 생각된다(Fig. 3).<sup>6,129</sup>

## 2) 실험적 증거

(1) 사이토카인: TNF- $\alpha$ 는 TGF- $\beta$ , IL-6, platelet-derived growth factor (PDGF) 등과 함께 담도 세포의 증식을 유발한다.<sup>130</sup> 또한 담도암 세포에서 Snail 발현증가와 E-cadherin 억제를 통해 epithelial-mesenchymal 변환 진행을 촉진시킨다.<sup>131</sup>

IL-6은 담관암 발생에서 중추적인 역할을 하는 전염증성 사이토카인으로, 주로 암 세포와 기질 면역세포로부터 분비되어 암 세포 생존에 기여한다.<sup>132,133</sup> 간내 담도암의 약 50%에서 STAT3 과발현이 관찰되며,<sup>134</sup> IL-6는 JAK/STAT3 신호전달 경로 활성화를 통해 항세포사멸 단백질 Bcl2 family 중 하나인 myeloid cell leukemia sequence-1 (Mcl-1)의 발현을 유도한다.<sup>135,136</sup> Rb 단백질 발현 저하, 내인성 IL-6 억제제인 suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3)의 epigenetic silencing 등의 기전을 통해 지속적인 IL-6/STAT3 활성화가 유지되며, 담도암 세포의 증식과 세포 사멸 저항성에 크게 기여한다.<sup>137,138</sup> 또한 IL-6는 promotor methylation과 유전자 발현 조절을 통해 암 세포에서 EGFR과 같은 세포 증식과 관련된 유전자 발현을 증가시키는 역할도 한다.<sup>139</sup>

최근 환자 담도암 조직에서 IL-8, MMP9, 신생혈관 형성의 관련성을 조사한 연구가 있었는데, IL-8가 과발현될수록 MMP9 발현 및 신생혈관 형성이 증가하였고, 이는 환자의 짧은 생존기간과도 유의미한 관계가 있었다.<sup>140</sup>

TGF- $\beta$  신호전달의 하위 매개체인 SMAD4 비활성화가 간내 담관암 환자의 35%, 간의 담관암 환자의 50%에서 보였다.<sup>141</sup> 실험적으로 TGF- $\beta$  중화항체를 간경화 모델 생쥐에 주입하였을 때, 간 섬유화를 줄이고 담관암의 발생을 줄여주는 결과를 보여주었다.<sup>142</sup> 또한 간의 담관암에서 cadherin switch로 인한 epithelial-mesenchymal 변환에도 관련되어 있었다.<sup>143</sup>

담관암 세포에서 분비된 PDGF-D는 cancer-associated fibroblast (CAF)의 PDGFR $\beta$  수용체에 결합, Rho GTPase과 JNK 활성화를 통해 섬유모세포의 종양 주변 기질의 이동을 관장한다.<sup>144</sup> 암 세포 주변의 CAF에서 분비된 PDGF는 HH 신호전달 경로를 통하여 TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)에 의한 세포 독성으로부터 담관암 세포를 보호하는 역할을 한다.<sup>145</sup>

(2) 수용체: EGFR 신호전달 경로 역시 일부 염증과 관련된 담관암 발생 과정에 기여한다.<sup>146</sup> 담도암 세포에서 지속적으로 EGFR이 활성화되어 있으며, EGFR kinase 억제제로 처리하였을 때 담도암 세포에서 COX-2 발현이 감소하고 세포 증식이 억제된다.<sup>147</sup> 또한 EGFR family 중 하나인 ErbB-2 과발현 시 담도 구조를 따라 암이 발생하게 된다.<sup>148</sup>

HGF와 그 수용체인 c-Met는 담도암에서 과발현되어 있으며, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K)/AKT, STAT3, MAPK 신호전달 경로 발현을 증가시켜 암의 침습과 전이를 조절한다.<sup>149-151</sup> 또한 c-Met 과발현은 ErbB-2 활성화와도 관련되어 있다.<sup>152</sup>

(3) 전사인자: 일부 동물 실험 연구에서 담도암에서 NF- $\kappa$ B의 과발현과 함께, COX-2, iNOS, caspases, Bcl-2, Bcl-xL, c-Myc, cyclin D1, MMP9 등 세포 증식과 세포사멸과 관련된 염증 매개 물질들이 증가하였음을 보여주었다.<sup>153</sup>

담관암 세포주 실험에서 JAK/STAT3 신호전달 경로를 인위적으로 억제하였을 때, 암 세포의 집락 형성능력 저하와 세

포 주기 정지(cell cycle arrest)가 관찰되었다.<sup>154</sup>

(4) **유발 효소:** 간 흡충(*O. viverrini*)과 nitrosamine 노출을 이용한 담관암 생쥐 실험에서 여러 사이토카인이 iNOS의 발현을 증가시키고, 이로 인해 증가된 NO는 담도 세포의 DNA 손상 및 DNA 복구 효소 기능을 억제함을 보여주었다.<sup>155</sup>

COX-2가 담도암 세포에서 과발현 시, EGFR, MAPK, IL-6 등을 매개로 담관세포의 증식을 유도한다.<sup>156</sup> COX-2에 의해 생성된 PGE<sub>2</sub>가 EP1 수용체에 결합, 상호작용을 통해 EGFR, AKT 신호전달 경로를 활성화하여 담도암 세포의 증식 및 진행을 유도하는 기전을 바탕으로 한다.<sup>157</sup>

담도암에서는 MMP1, MMP2, MMP3, MMP9 등이 강하게 발현되어 있으며, 암 세포의 침습성과 관련이 있다.<sup>158</sup>

#### 4. 항염증 약제

췌장암, 담관암을 포함한 종양의 발암 과정에 다양한 염증 반응이 관여하고 있으며 그 기저 메커니즘이 밝혀지고 있음에도 불구하고, 아직까지 염증반응을 억제하는 항염증 약제를 통해 환자의 임상 결과를 향상시켰다는 명백한 근거는 없는 상황이다. 현재까지 항염증 약제의 개발 현황에 대해 간략히 살펴보고자 한다.

췌장암의 경우, oxidative stress를 줄일 수 있는 항산화제(anti-oxidant agent) 복용이 췌장암 발생을 낮출 수 있는지에 대해 조사하였지만 아직 명확한 결론은 도출하지 못한 상황이다.<sup>159</sup> 최근 대규모 전향적 코호트 연구에서는 vitamin C와 E, selenium을 많이 복용한 참여자에서 췌장암 발생이 감소하였다는 결과를 보여주었다.<sup>160</sup> 다른 연구에서도 selenium을 복용하였을 때 췌장암이 뚜렷이 감소됨을 보여주기도 하였다.<sup>161</sup> 담관암의 경우, 실험적으로 selenium이 간내 담관암의 발생을 억제한다는 보고 정도만 있다.<sup>162</sup>

유전자 조작 생쥐를 이용한 췌장암 실험 연구에서 aspirin이 NF- $\kappa$ B 신호전달 경로를 억제하여 PanIN의 발생과 진행을 의미 있게 줄여준다는 결과를 보여주었다.<sup>163-165</sup> 하지만 역학적 조사를 통해 NSAIDs와 췌장암 발생에 관해 조사하였지만 일관된 결과를 보여주지 못하였고, 이 중 aspirin의 경우는 연구에 따라 췌장암 위험도를 증가, 혹은 반대로 감소시킨다는 보고를 하였다.<sup>166,167</sup> 최근 매일 aspirin 복용한 군과 aspirin을 복용하지 않은 군을 비교한 여러 무작위 시험 결과들을 종합하여 분석한 결과에서는, aspirin이 5년간의 추적관찰기간 동안 췌장암에 의한 사망률을 의미 있게 줄이는 결과를 보여주기도 하였다.<sup>168</sup>

Aspirin 사용과 간의 담관암 발생 사이의 관련성에 대해 중국에서 시행한 대규모 환자대조군 연구에서는 의미 있는 상관관계를 보여주지 못하였지만, 영국에서 시행된 간내담관암 발생에 대한 연구에서는 aspirin이 간내 담관암 발생을 줄여

주었다.<sup>169,170</sup> 최근 대규모 전향 코호트 분석에서 남자에서 aspirin 사용이 간내 담관암 발생을 감소시켰다는 결과를 보여주기도 했다.<sup>171</sup>

COX-1/2 inhibitor (sulindac), COX-2 inhibitor (celecoxib, nimesulide) 등을 이용한 실험 연구에서는 췌장암과 담관암의 발생과 진행을 억제할 수 있다는 결과를 보여주었다.<sup>172-175</sup> 하지만 실제 췌장암 환자를 대상으로 gemcitabine과 celecoxib를 병합하는 요법에 대한 2상 임상연구 결과, 뚜렷한 임상 경과 호전을 보여주지 못했다.<sup>176</sup> 국소 진행성 췌장암 환자에서 방사선 치료와 celecoxib를 병합하는 다른 2상 임상연구에서도 특이할 만한 치료효과 개선을 보여주지는 못했다.<sup>177</sup> 담도암 환자에서 COX inhibitor 사용에 대한 임상결과 보고는 현재까지 없으며, 일부 연구가 진행 중에 있다(NCT01111591).

최근 항 IL-6 단클론항체인 situximab에 대한 1/2상 임상연구가 발표되었다. 9명의 췌장암을 포함한 K-ras 변이를 동반한 진행성, 난치성 고형암(난소암, 대장암 및 기타) 84명 환자를 대상으로 진행되었지만, 의미 있는 치료 효과를 보여주지 못했다.<sup>178</sup>

앞서 언급하였듯이 정상 조건에서는 TGF- $\beta$ 가 발암과정을 억제하는 기능을 가지지만, 암 발생 후기 단계에서는 오히려 암 증식, 침습, 전이, 혈관 생성 등 발암과정을 조장하는 기능을 하게 된다. 이에 최근 다양한 TGF- $\beta$  신호전달 경로를 억제하는 다양한 저분자 억제제(small molecule inhibitor)들이 개발되었고(SD208, LY2109761, SP600125 등), 췌장암과 담관암 실험에서 암 세포에 항암제 전달을 증가시키고, 원격 전이를 방해하고 암 줄기 세포의 재생을 억제하는 등 의미 있는 항암 효과를 보여주었다.<sup>179-183</sup> 현재 일부 췌장암 환자를 대상으로 1/2상 임상시험이 진행 중이다(NCT01746004, NCT00781053, NCT0373164).

NF- $\kappa$ B 억제제 암 성장과 전이를 억제하는 새로운 치료 목표가 될 수 있다. 일부 실험 연구에서 gemcitabine과 함께 NF- $\kappa$ B 신호전달 경로를 억제하였을 때 암 세포의 증식과 혈관생성을 줄이고 세포자멸을 유도하는 항암효과를 보여주었다.<sup>88</sup> 이를 바탕으로 췌장암에서 약리학적 NF- $\kappa$ B 억제제의 일종인 26s proteasome inhibitor (bortezomib)에 대한 2상 임상연구가 진행되었다. 전이성 췌장암환자 44명에서 bortezomib 단독군과 gemcitabine과 bortezomib을 병합한 군을 비교하였을 때 임상결과에 유의미한 차이를 보여주지 못하였다.<sup>184</sup>

식용 식물 추출 성분의 일종인 커큐민(curcumin), 케르세틴(querctetin), 제니스테인(genistein) 등이 NF- $\kappa$ B를 억제하여 췌장암 및 담도암에서 항암효과를 보여주었다.<sup>153</sup> 하지만 실제 진행성 췌장암 환자 21명을 대상으로 커큐민의 항암효과를 연구한 2상 임상연구 결과, 일부의 환자(2명)에서 유의미한 항암효과를 보였지만 나머지 대부분 환자에서 효과 없음을



보고한 바 있다.<sup>185</sup>

췌장암과 담관암에서 STAT3의 활성화가 발암 과정에 중요한 역할을 함이 알려지고, 이러한 암 세포에서의 지속적인 STAT3 활성화가 상위 신호전달 체계에 있는 타이로신 키나제 JAK과 SRC family나 EGFR에 의해 주로 조절됨이 밝혀짐에 따라, 현재 STAT3의 상위단계에 대한 억제제가 개발되어 연구 중에 있다. SRC 억제제인 AZD0530 (saracatinib)의 경우, 2012년 국소 진행성/전이성 췌장암 환자에서 gemcitabine과 병합요법으로 진행한 1/2상 임상연구 결과가 발표되었는데, 뚜렷한 치료 효과 향상은 보여주지 못했다.<sup>186</sup> 최근에는 JAK1/JAK2 inhibitor인 ruxolitinib의 전이성 췌장암에 대한 2상 임상연구 결과가 발표되었다. Gemcitabine에 실패한 전이성 췌장암 환자에서 capecitabine과 ruxolitinib을 병합한 군 64명과 대조군 63명을 1:1로 비교하였을 때, 전체 overall survival에서는 의미 있는 차이가 없었지만, 전심 염증이 동반된(C-reactive protein  $\geq$  13 mg/L) 하위집단(subgroup) 분석에서는 ruxolitinib을 병용하였을 때 2.7 vs. 1.8개월 (hazard ratio 0.47,  $p=0.011$ )로 의미 있는 생존기간 연장을 보여주었다.<sup>187</sup>

NFAT 억제제로 대표적인 것으로 면역억제제로 널리 쓰이는 cyclosporine A와 FK506이 있다. 하지만 이 약제들은 많은 부작용이 있고 장기간 복용 시 오히려 암 발생이 증가하기 때문에 암 예방이나 치료로 사용하기에는 적절하지 않다. NFAT의 내인성 활성 인자인 glycogen synthase kinase-3 (GSK-3)에 대한 억제제가 최근 염증과 관련된 여러 전사 인자들, NF- $\kappa$ B, NFAT, STAT 등의 조절에 중추적인 역할을 하는 것으로 밝혀져, 췌장암 및 여러 암종에서 그 효과에 대한 연구가 진행되고 있다.<sup>188,189</sup>

## 결 론

염증 반응이 췌장암과 담관암의 발암 과정에 중추적 역할을 하고 있음이 여러 임상 연구와 실험 결과를 통해 알려지고 있다. TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, TGF- $\beta$  등의 사이토카인, NF- $\kappa$ B, STAT3, NFAT, 등의 전사인자, iNOS, COX-2, MMP 등의 유발효소까지 다양한 단계에서 발암 과정과 염증 관련 물질들이 서로 관여하고 있음이 밝혀지고 있다. 특히 여러 실험 연구에서 염증 관련 신호전달 경로를 억제하였을 때 암 세포의 발생과 진행을 효과적으로 억제할 수 있음을 보여주어, 향후 췌장암과 담관암 분야에서 새로운 치료법 개발이 기대된다.

## REFERENCES

- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
- Whitcomb DC. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G315-G319.
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:173-184.
- Bergquist A, Ekborn A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-327.
- Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol* 2008;14:666-674.
- Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, Ishihara S. Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:159-169.
- Huang MH, Chen CH, Yen CM, et al. Relation of hepatolithiasis to helminthic infestation. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:141-146.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998;280:1036-1037.
- Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW, Kleeff J. Tumor micro-environment and progression of pancreatic cancer. *Exp Oncol* 2010;32:128-131.
- Baumgart S, Ellenrieder V, Fernandez-Zapico ME. Oncogenic transcription factors: cornerstones of inflammation-linked pancreatic carcinogenesis. *Gut* 2013;62:310-316.
- Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002;296:1634-1635.
- Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009;9:361-371.
- Zhong Z, Wen Z, Darnell JE Jr. Stat3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6. *Science* 1994;264:95-98.
- Shuai K, Ziemiecki A, Wilks AF, et al. Polypeptide signalling to the nucleus through tyrosine phosphorylation of Jak and Stat proteins. *Nature* 1993;366:580-583.
- Frank DA. STAT3 as a central mediator of neoplastic cellular transformation. *Cancer Lett* 2007;251:199-210.
- Cao X, Tay A, Guy GR, Tan YH. Activation and association of Stat3 with Src in v-Src-transformed cell lines. *Mol Cell Biol* 1996;16:1595-1603.
- Gasche JA, Hoffmann J, Boland CR, Goel A. Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering DNA methylation in oral cancer cells. *Int J Cancer* 2011;129:1053-1063.
- Kim SY, Kang JW, Song X, et al. Role of the IL-6-JAK1-STAT3-Oct-4 pathway in the conversion of non-stem cancer cells into cancer stem-like cells. *Cell Signal* 2013;25:961-969.
- Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:2502-2512.
- Kleeff J, Korc M. Up-regulation of transforming growth factor (TGF)-beta receptors by TGF-beta1 in COLO-357 cells. *J Biol Chem* 1998;273:7495-7500.
- Massagué J, Blain SW, Lo RS. TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000;103:295-309.
- Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997;390:465-471.

23. Kleeff J, Maruyama H, Friess H, Büchler MW, Falb D, Korc M. Smad6 suppresses TGF-beta-induced growth inhibition in COLO-357 pancreatic cancer cells and is overexpressed in pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255: 268-273.
24. Kleeff J, Ishiwata T, Maruyama H, et al. The TGF-beta signaling inhibitor Smad7 enhances tumorigenicity in pancreatic cancer. *Oncogene* 1999;18:5363-5372.
25. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009;19:156-172.
26. Brierie B, Moses HL. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and inflammation in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:49-59.
27. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:331-344.
28. Braun DA, Fribourg M, Sealson SC. Cytokine response is determined by duration of receptor and signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation. *J Biol Chem* 2013;288:2986-2993.
29. Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS Jr. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding. *J Biol Chem* 1999;274: 31868-31874.
30. Hamidullah, Changkija B, Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:11-21.
31. Kundu N, Fulton AM. Interleukin-10 inhibits tumor metastasis, downregulates MHC class I, and enhances NK lysis. *Cell Immunol* 1997;180:55-61.
32. Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B. Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin Cancer Res* 2001;7:709-723.
33. Zeng L, O'Connor C, Zhang J, Kaplan AM, Cohen DA. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines. *Cytokine* 2010;49:294-302.
34. Chen Z, Hagler J, Palombella VJ, et al. Signal-induced site-specific phosphorylation targets I kappa B alpha to the ubiquitin-proteasome pathway. *Genes Dev* 1995;9:1586-1597.
35. Hayden MS, Ghosh S. NF-κB in immunobiology. *Cell Res* 2011; 21:223-244.
36. Takahashi M, Mutoh M, Ishigamori R, Fujii G, Imai T. Involvement of inflammatory factors in pancreatic carcinogenesis and preventive effects of anti-inflammatory agents. *Semin Immunopathol* 2013;35:203-227.
37. Farrow B, Evers BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2002;10:153-169.
38. Bollrath J, Greten FR. IKK/NF-kappaB and STAT3 pathways: central signalling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis. *EMBO Rep* 2009;10:1314-1319.
39. Serfling E, Berberich-Siebelt F, Avots A, et al. NFAT and NF-kappaB factors-the distant relatives. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1166-1170.
40. König A, Fernandez-Zapico ME, Ellenrieder V. Primers on molecular pathways—the NFAT transcription pathway in pancreatic cancer. *Pancreatol* 2010;10:416-422.
41. Shou J, Jing J, Xie J, et al. Nuclear factor of activated T cells in cancer development and treatment. *Cancer Lett* 2015;361: 174-184.
42. Schmidt HH, Walter U. NO at work. *Cell* 1994;78:919-925.
43. Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:G626-G634.
44. Yang GY, Taboada S, Liao J. Induced nitric oxide synthase as a major player in the oncogenic transformation of inflamed tissue. *Methods Mol Biol* 2009;512:119-156.
45. Agarwal S, Reddy GV, Reddanna P. Eicosanoids in inflammation and cancer: the role of COX-2. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:145-165.
46. Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol* 2010;20:161-168.
47. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-1437.
48. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:349-358.
49. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-446.
50. Miron N, Miron MM, Milea VG, Cristea V. Proinflammatory cytokines: an insight into pancreatic oncogenesis. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2010;69:183-189.
51. Schmiegel W, Roeder C, Schmielau J, Rodeck U, Kalthoff H. Tumor necrosis factor alpha induces the expression of transforming growth factor alpha and the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:863-867.
52. Means AL, Meszoely IM, Suzuki K, et al. Pancreatic epithelial plasticity mediated by acinar cell transdifferentiation and generation of nestin-positive intermediates. *Development* 2005; 132:3767-3776.
53. Sawai H, Okada Y, Funahashi H, et al. Integrin-linked kinase activity is associated with interleukin-1 alpha-induced progressive behavior of pancreatic cancer and poor patient survival. *Oncogene* 2006;25:3237-3246.
54. Sawai H, Okada Y, Funahashi H, et al. Interleukin-1alpha enhances the aggressive behavior of pancreatic cancer cells by regulating the alpha6beta1-integrin and urokinase plasminogen activator receptor expression. *BMC Cell Biol* 2006;7:8.
55. Melisi D, Niu J, Chang Z, et al. Secreted interleukin-1alpha induces a metastatic phenotype in pancreatic cancer by sustaining a constitutive activation of nuclear factor-kappaB. *Mol Cancer Res* 2009;7:624-633.
56. Xu D, Matsuo Y, Ma J, et al. Cancer cell-derived IL-1α promotes HGF secretion by stromal cells and enhances metastatic potential in pancreatic cancer cells. *J Surg Oncol* 2010;102: 469-477.

57. Apte RN, Krelm Y, Song X, et al. Effects of micro-environment and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions. *Eur J Cancer* 2006;42:751-759.
58. Greco E, Basso D, Fogar P, et al. Pancreatic cancer cells invasiveness is mainly affected by interleukin-1beta not by transforming growth factor-beta1. *Int J Biol Markers* 2005;20:235-241.
59. Verma G, Bhatia H, Datta M. Gene expression profiling and pathway analysis identify the integrin signaling pathway to be altered by IL-1 $\beta$  in human pancreatic cancer cells: role of JNK. *Cancer Lett* 2012;320:86-95.
60. Yang YM, Ramadani M, Huang YT. Overexpression of Caspase-1 in adenocarcinoma of pancreas and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2828-2831.
61. Huang C, Yang G, Jiang T, Huang K, Cao J, Qiu Z. Effects of IL-6 and AG490 on regulation of Stat3 signaling pathway and invasion of human pancreatic cancer cells in vitro. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:51.
62. Feurino LW, Zhang Y, Bharadwaj U, et al. IL-6 stimulates Th2 type cytokine secretion and upregulates VEGF and NRP-1 expression in pancreatic cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2007;6:1096-1100.
63. Miyamoto Y, Hosotani R, Doi R, et al. Interleukin-6 inhibits radiation induced apoptosis in pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* 2001;21:2449-2456.
64. Wolf JS, Chen Z, Dong G, et al. IL (interleukin)-1alpha promotes nuclear factor-kappaB and AP-1-induced IL-8 expression, cell survival, and proliferation in head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2001;7:1812-1820.
65. Takamori H, Oades ZG, Hoch OC, Burger M, Schraufstatter IU. Autocrine growth effect of IL-8 and GROalpha on a human pancreatic cancer cell line, Capan-1. *Pancreas* 2000;21:52-56.
66. Miyamoto M, Shimizu Y, Okada K, Kashii Y, Higuchi K, Watanabe A. Effect of interleukin-8 on production of tumor-associated substances and autocrine growth of human liver and pancreatic cancer cells. *Cancer Immunol Immunother* 1998;47:47-57.
67. Farrow B, Sugiyama Y, Chen A, Uffort E, Nealon W, Mark Evers B. Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. *Ann Surg* 2004;239:763-769; discussion 769-771.
68. Li M, Zhang Y, Feurino LW, et al. Interleukin-8 increases vascular endothelial growth factor and neuropilin expression and stimulates ERK activation in human pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2008;99:733-737.
69. Villanueva A, García C, Paules AB, et al. Disruption of the anti-proliferative TGF-beta signaling pathways in human pancreatic cancer cells. *Oncogene* 1998;17:1969-1978.
70. Ellenrieder V, Hendler SF, Ruhland C, Boeck W, Adler G, Gress TM. TGF-beta-induced invasiveness of pancreatic cancer cells is mediated by matrix metalloproteinase-2 and the urokinase plasminogen activator system. *Int J Cancer* 2001;93:204-211.
71. Simeone DM, Pham T, Logsdon CD. Disruption of TGFbeta signaling pathways in human pancreatic cancer cells. *Ann Surg* 2000;232:73-80.
72. Friess H, Yamanaka Y, Büchler M, et al. Enhanced expression of transforming growth factor beta isoforms in pancreatic cancer correlates with decreased survival. *Gastroenterology* 1993;105:1846-1856.
73. Friess H, Yamanaka Y, Büchler M, et al. Enhanced expression of the type II transforming growth factor beta receptor in human pancreatic cancer cells without alteration of type III receptor expression. *Cancer Res* 1993;53:2704-2707.
74. Hahm KB, Im YH, Lee C, et al. Loss of TGF-beta signaling contributes to autoimmune pancreatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1057-1065.
75. Liu K, Qin CK, Wang ZY, Liu SX, Cui XP, Zhang DY. Expression of tumor necrosis factor-alpha-induced protein 8 in pancreas tissues and its correlation with epithelial growth factor receptor levels. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:847-850.
76. Lakshmikesari A, Radhakrishna R, Bhanumathi A, et al. Expression of epidermal and transforming growth factors in pancreatic cancer. *Oncol Rep* 1996;3:963-966.
77. Huang B, Zhao J, Unkeless JC, Feng ZH, Xiong H. TLR signaling by tumor and immune cells: a double-edged sword. *Oncogene* 2008;27:218-224.
78. Ochi A, Graffeo CS, Zambirinis CP, et al. Toll-like receptor 7 regulates pancreatic carcinogenesis in mice and humans. *J Clin Invest* 2012;122:4118-4129.
79. Ikebe M, Kitaura Y, Nakamura M, et al. Lipopolysaccharide (LPS) increases the invasive ability of pancreatic cancer cells through the TLR4/MyD88 signaling pathway. *J Surg Oncol* 2009;100:725-731.
80. DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- $\kappa$ B and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev* 2012;246:379-400.
81. Steinle AU, Weidenbach H, Wagner M, Adler G, Schmid RM. NF-kappaB/Rel activation in cerulein pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:420-430.
82. Karin M. The NF-kappa B activation pathway: its regulation and role in inflammation and cell survival. *Cancer J Sci Am* 1998;4 Suppl 1:S92-S99.
83. Huang H, Liu Y, Daniluk J, et al. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2013;144:202-210.
84. Maniati E, Bossard M, Cook N, et al. Crosstalk between the canonical NF- $\kappa$ B and Notch signaling pathways inhibits Ppar $\gamma$  expression and promotes pancreatic cancer progression in mice. *J Clin Invest* 2011;121:4685-4699.
85. Daniluk J, Liu Y, Deng D, et al. An NF- $\kappa$ B pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice. *J Clin Invest* 2012;122:1519-1528.
86. Ling J, Kang Y, Zhao R, et al. KrasG12D-induced IKK2/ $\beta$ /NF- $\kappa$ B activation by IL-1 $\alpha$  and p62 feedforward loops is required for development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2012;21:105-120.
87. Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2001;107:135-142.
88. Kong R, Sun B, Jiang H, et al. Downregulation of nuclear factor-kappaB p65 subunit by small interfering RNA synergizes

- with gemcitabine to inhibit the growth of pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2010;291:90-98.
89. Scwabas GM, Fujioka S, Schmidt C, Fan Z, Evans DB, Chiao PJ. Restoring apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting the nuclear factor-kappaB signaling pathway with the anti-epidermal growth factor antibody IMC-C225. *J Gastrointest Surg* 2003;7:37-43; discussion 43.
  90. Miyatsuka T, Kaneto H, Shiraiwa T, et al. Persistent expression of PDX-1 in the pancreas causes acinar-to-ductal metaplasia through Stat3 activation. *Genes Dev* 2006;20:1435-1440.
  91. Corcoran RB, Contino G, Deshpande V, et al. STAT3 plays a critical role in KRAS-induced pancreatic tumorigenesis. *Cancer Res* 2011;71:5020-5029.
  92. Lesina M, Kurkowski MU, Ludes K, et al. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2011;19:456-469.
  93. Fukuda A, Wang SC, Morris JP 4th, et al. Stat3 and MMP7 contribute to pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and progression. *Cancer Cell* 2011;19:441-455.
  94. Mancini M, Toker A. NFAT proteins: emerging roles in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2009;9:810-820.
  95. Müller MR, Rao A. NFAT, immunity and cancer: a transcription factor comes of age. *Nat Rev Immunol* 2010;10:645-656.
  96. Buchholz M, Schatz C, Wagner M, et al. Overexpression of c-myc in pancreatic cancer caused by ectopic activation of NFATc1 and the Ca<sup>2+</sup>/calcineurin signaling pathway. *EMBO J* 2006;25:3714-3724.
  97. Koenig A, Linhart T, Schlegelmann K, et al. NFAT-induced histone acetylation relay switch promotes c-Myc-dependent growth in pancreatic cancer cells. *Gastroenterology* 2010;138:1189-1199.e1-2.
  98. Saqui-Salces M, Merchant JL. Hedgehog signaling and gastrointestinal cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010;1803:786-795.
  99. Kelleher FC. Hedgehog signaling and therapeutics in pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2011;32:445-451.
  100. Elswa SF, Almada LL, Ziesmer SC, et al. GLI2 transcription factor mediates cytokine cross-talk in the tumor microenvironment. *J Biol Chem* 2011;286:21524-21534.
  101. Tian H, Callahan CA, DuPree KJ, et al. Hedgehog signaling is restricted to the stromal compartment during pancreatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4254-4259.
  102. Nolan-Stevaux O, Lau J, Truitt ML, et al. GLI1 is regulated through Smoothed-independent mechanisms in neoplastic pancreatic ducts and mediates PDAC cell survival and transformation. *Genes Dev* 2009;23:24-36.
  103. Kasper HU, Wolf H, Drebber U, Wolf HK, Kern MA. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in pancreatic adenocarcinoma: correlation with microvessel density. *World J Gastroenterol* 2004;10:1918-1922.
  104. Takahashi M, Mutoh M, Shoji Y, et al. Transfection of K-rasAsp12 cDNA markedly elevates IL-1beta- and lipopolysaccharide-mediated inducible nitric oxide synthase expression in rat intestinal epithelial cells. *Oncogene* 2003;22:7667-7676.
  105. Araki Y, Okamura S, Hussain SP, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 expression by the Wnt and ras pathways. *Cancer Res* 2003;63:728-734.
  106. Sheng H, Shao J, Dubois RN. K-Ras-mediated increase in cyclooxygenase 2 mRNA stability involves activation of the protein kinase B1. *Cancer Res* 2001;61:2670-2675.
  107. Hennig R, Ding XZ, Tong WG, et al. 5-Lipoxygenase and leukotriene B(4) receptor are expressed in human pancreatic cancers but not in pancreatic ducts in normal tissue. *Am J Pathol* 2002;161:421-428.
  108. Hennig R, Grippo P, Ding XZ, et al. 5-Lipoxygenase, a marker for early pancreatic intraepithelial neoplastic lesions. *Cancer Res* 2005;65:6011-6016.
  109. Yip-Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2000;21:139-146.
  110. Yamamoto H, Itoh F, Iku S, et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human pancreatic adenocarcinomas: clinicopathologic and prognostic significance of matrilysin expression. *J Clin Oncol* 2001;19:1118-1127.
  111. Crawford HC, Scoggins CR, Washington MK, Matrisian LM, Leach SD. Matrix metalloproteinase-7 is expressed by pancreatic cancer precursors and regulates acinar-to-ductal metaplasia in exocrine pancreas. *J Clin Invest* 2002;109:1437-1444.
  112. Jones LE, Humphreys MJ, Campbell F, Neoptolemos JP, Boyd MT. Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in pancreatic cancer: increased expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor survival. *Clin Cancer Res* 2004;10:2832-2845.
  113. Broomé U, Olsson R, Löf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-615.
  114. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ, Wittmann J, Pereira SP. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1051-1058.
  115. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1205-1211.
  116. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;50:158-164.
  117. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2000;31:7-11.
  118. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, Petrovic LM, Gores GJ. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138-1142.
  119. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol* 2007;31:907-913.
  120. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangio-

- carcinoma. *Br J Surg* 2002;89:962-970.
121. Haswell-Elkins MR, Satarug S, Tsuda M, et al. Liver fluke infection and cholangiocarcinoma: model of endogenous nitric oxide and extragastric nitrosation in human carcinogenesis. *Mutat Res* 1994;305:241-252.
  122. Parkin DM, Srivatanakul P, Khlat M, et al. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 1991;48:323-328.
  123. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1049-1055.
  124. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115-125.
  125. Sheen-Chen SM, Chou FF, Eng HL. Intrahepatic cholangiocarcinoma in hepatolithiasis: A frequently overlooked disease. *J Surg Oncol* 1991;47:131-135.
  126. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1716-1720.
  127. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008;14:632-635.
  128. Csendes A, Becerra M, Rojas J, Medina E. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: a prospective study of 592 cases. *J Gastrointest Surg* 2000;4:481-485.
  129. Beltrán MA. Pancreaticobiliary reflux in patients with a normal pancreaticobiliary junction: Pathologic implications. *World J Gastroenterol* 2011;17:953-962.
  130. Al-Bahrani R, Abuetafah Y, Zeitouni N, Sergi C. Cholangiocarcinoma: risk factors, environmental influences and oncogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 2013;43:195-210.
  131. Techasen A, Namwat N, Loilome W, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) stimulates the epithelial-mesenchymal transition regulator Snail in cholangiocarcinoma. *Med Oncol* 2012;29:3083-3091.
  132. Park J, Tadlock L, Gores GJ, Patel T. Inhibition of interleukin 6-mediated mitogen-activated protein kinase activation attenuates growth of a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology* 1999;30:1128-1133.
  133. Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, Kaufmann SH, Gores GJ. Interleukin-6 contributes to Mcl-1 up-regulation and TRAIL resistance via an Akt-signaling pathway in cholangiocarcinoma cells. *Gastroenterology* 2005;128:2054-2065.
  134. Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 2013;144:829-840.
  135. Isomoto H, Kobayashi S, Werneburg NW, et al. Interleukin 6 up-regulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2005;42:1329-1338.
  136. Meng F, Yamagiwa Y, Ueno Y, Patel T. Over-expression of interleukin-6 enhances cell survival and transformed cell growth in human malignant cholangiocytes. *J Hepatol* 2006;44:1055-1065.
  137. Zheng T, Hong X, Wang J, et al. Gankyrin promotes tumor growth and metastasis through activation of IL-6/STAT3 signaling in human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014;59:935-946.
  138. Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, et al. Sustained IL-6/STAT3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology* 2007;132:384-396.
  139. Wehbe H, Henson R, Meng F, Mize-Berge J, Patel T. Interleukin-6 contributes to growth in cholangiocarcinoma cells by aberrant promoter methylation and gene expression. *Cancer Res* 2006;66:10517-10524.
  140. Sun Q, Li F, Sun F, Niu J. Interleukin-8 is a prognostic indicator in human hilar cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:8376-8384.
  141. Chuang SC, Lee KT, Tsai KB, et al. Immunohistochemical study of DPC4 and p53 proteins in gallbladder and bile duct cancers. *World J Surg* 2004;28:995-1000.
  142. Ling H, Roux E, Hempel D, et al. Transforming growth factor  $\beta$  neutralization ameliorates pre-existing hepatic fibrosis and reduces cholangiocarcinoma in thioacetamide-treated rats. *PLoS One* 2013;8:e54499.
  143. Araki K, Shimura T, Suzuki H, et al. E/N-cadherin switch mediates cancer progression via TGF- $\beta$ -induced epithelial-to-mesenchymal transition in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2011;105:1885-1893.
  144. Cadamuro M, Nardo G, Indraccolo S, et al. Platelet-derived growth factor-D and Rho GTPases regulate recruitment of cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2013;58:1042-1053.
  145. Fingas CD, Bronk SF, Werneburg NW, et al. Myofibroblast-derived PDGF-BB promotes Hedgehog survival signaling in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2011;54:2076-2088.
  146. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;145:1215-1229.
  147. Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, Bronk SF, Werneburg NW, Gores GJ. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol* 2004;41:808-814.
  148. Kiguchi K, Carbajal S, Chan K, et al. Constitutive expression of ErbB-2 in gallbladder epithelium results in development of adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001;61:6971-6976.
  149. Lai GH, Radaeva S, Nakamura T, Sirica AE. Unique epithelial cell production of hepatocyte growth factor/scatter factor by putative precancerous intestinal metaplasias and associated "intestinal-type" biliary cancer chemically induced in rat liver. *Hepatology* 2000;31:1257-1265.
  150. Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, et al. Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2011;105:131-138.
  151. Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor and the Met system as a mediator of tumor-stromal interactions. *Int J Cancer* 2006;119:477-483.
  152. Radaeva S, Ferreira-Gonzalez A, Sirica AE. Overexpression of C-NEU and C-MET during rat liver cholangiocarcinogenesis: A link between biliary intestinal metaplasia and mucin-producing cholangiocarcinoma. *Hepatology* 1999;29:1453-1462.
  153. Prakobwong S, Khoontawad J, Yongvanit P, et al. Curcumin decreases cholangiocarcinogenesis in hamsters by suppressing

- inflammation-mediated molecular events related to multistep carcinogenesis. *Int J Cancer* 2011;129:88-100.
154. Aneknan P, Kukongviriyapan V, Prawan A, Kongpetch S, Sripa B, Senggunprai L. Luteolin arrests cell cycling, induces apoptosis and inhibits the JAK/STAT3 pathway in human cholangiocarcinoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:5071-5076.
  155. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000;60:184-190.
  156. Yoon JH, Higuchi H, Werneburg NW, Kaufmann SH, Gores GJ. Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression via the epidermal growth factor receptor in a human cholangiocarcinoma cell line. *Gastroenterology* 2002;122:985-993.
  157. Han C, Wu T. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 promotes human cholangiocarcinoma cell growth and invasion through EP1 receptor-mediated activation of the epidermal growth factor receptor and Akt. *J Biol Chem* 2005;280:24053-24063.
  158. Prakobwong S, Yongvanit P, Hiraku Y, et al. Involvement of MMP-9 in peribiliary fibrosis and cholangiocarcinogenesis via Rac1-dependent DNA damage in a hamster model. *Int J Cancer* 2010;127:2576-2587.
  159. Leung PS, Chan YC. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:135-165.
  160. Banim PJ, Luben R, McTaggart A, et al. Dietary antioxidants and the aetiology of pancreatic cancer: a cohort study using data from food diaries and biomarkers. *Gut* 2013;62:1489-1496.
  161. Han X, Li J, Brasky TM, et al. Antioxidant intake and pancreatic cancer risk: the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *Cancer* 2013;119:1314-1320.
  162. Kise Y, Yamamura M, Kogata M, et al. Inhibition by selenium of intrahepatic cholangiocarcinoma induction in Syrian golden hamsters by N'-nitrosobis(2-oxopropyl)amine. *Nutr Cancer* 1991;16:153-164.
  163. Fendrich V, Chen NM, Neef M, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor enalapril and aspirin delay progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and cancer formation in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer. *Gut* 2010;59:630-637.
  164. Zhang Z, Rigas B. NF-kappaB, inflammation and pancreatic carcinogenesis: NF-kappaB as a chemoprevention target (review). *Int J Oncol* 2006;29:185-192.
  165. Sclabas GM, Uwagawa T, Schmidt C, et al. Nuclear factor kappa B activation is a potential target for preventing pancreatic carcinoma by aspirin. *Cancer* 2005;103:2485-2490.
  166. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1168-1171.
  167. Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:22-28.
  168. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
  169. Burr NE, Talboys RJ, Savva S, et al. Aspirin may prevent cholangiocarcinoma: a case-control study from the United Kingdom. *Dig Dis Sci* 2014;59:1567-1572.
  170. Liu E, Sakoda LC, Gao YT, et al. Aspirin use and risk of biliary tract cancer: a population-based study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1315-1318.
  171. Petrick JL, Sahasrabudhe VV, Chan AT, et al. NSAID Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8:1156-1162.
  172. El-Rayes BF, Ali S, Sarkar FH, Philip PA. Cyclooxygenase-2-dependent and -independent effects of celecoxib in pancreatic cancer cell lines. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1421-1426.
  173. Guerra C, Collado M, Navas C, et al. Pancreatitis-induced inflammation contributes to pancreatic cancer by inhibiting oncogene-induced senescence. *Cancer Cell* 2011;19:728-739.
  174. Eibl G, Reber HA, Wente MN, Hines OJ. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide induces apoptosis in pancreatic cancer cells independent of COX-2. *Pancreas* 2003;26:33-41.
  175. Yeh CN, Chiang KC, Juang HH, S et al. Reappraisal of the therapeutic role of celecoxib in cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2013;8:e69928.
  176. Dragovich T, Burris H 3rd, Loehrer P, et al. Gemcitabine plus celecoxib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: results of a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2008;31:157-162.
  177. Morak MJ, Richel DJ, van Eijck CH, et al. Phase II trial of Uracil/Tegafur plus leucovorin and celecoxib combined with radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2011;98:261-264.
  178. Angevin E, Tabernero J, Elez E, et al. A phase I/II, multiple-dose, dose-escalation study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20:2192-2204.
  179. Melisi D, Ishiyama S, Sclabas GM, et al. LY2109761, a novel transforming growth factor beta receptor type I and type II dual inhibitor, as a therapeutic approach to suppressing pancreatic cancer metastasis. *Mol Cancer Ther* 2008;7:829-840.
  180. Ostapoff KT, Cenik BK, Wang M, et al. Neutralizing murine TGFβR2 promotes a differentiated tumor cell phenotype and inhibits pancreatic cancer metastasis. *Cancer Res* 2014;74:4996-5007.
  181. Herberich S, Sawyer JS, Stauber AJ, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:4479-4499.
  182. Gaspar NJ, Li L, Kapoun AM, et al. Inhibition of transforming growth factor beta signaling reduces pancreatic adenocarcinoma growth and invasiveness. *Mol Pharmacol* 2007;72:152-161.
  183. Lin Y, Zhang B, Liang H, et al. JNK inhibitor SP600125 enhances TGF-β-induced apoptosis of RBE human cholangiocarcinoma cells in a Smad-dependent manner. *Mol Med Rep*

- 2013;8:1623-1629.
184. Alberts SR, Foster NR, Morton RF, et al. PS-341 and gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) randomized phase II study. *Ann Oncol* 2005;16:1654-1661.
  185. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4491-4499.
  186. Renouf DJ, Moore MJ, Hedley D, et al. A phase I/II study of the Src inhibitor saracatinib (AZD0530) in combination with gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 2012;30:779-786.
  187. Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. *J Clin Oncol* 2015;33:4039-4047.
  188. Mamaghani S, Patel S, Hedley DW. Glycogen synthase kinase-3 inhibition disrupts nuclear factor-kappaB activity in pancreatic cancer, but fails to sensitize to gemcitabine chemotherapy. *BMC Cancer* 2009;9:132.
  189. Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). *Trends Immunol* 2010;31:24-31.
  190. Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function. *Mol Cancer* 2004;3:26.