

절제 불가능한 췌장암의 고식적 방사선치료 결과

가톨릭대학교 강남성모병원 방사선종양학과

유미령 · 윤세철 · 김연실 · 정수미

목 적: 췌장암은 진단 시 절제 불가능한 진행된 병변을 갖는 경우가 많으므로 방사선치료 시 고식적 증상완화의 효과 및 예후를 알아보고 영향을 미치는 인자에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법: 1984년 3월부터 2005년 2월까지 가톨릭대학교 강남성모병원에서 통증완화를 위한 고식적 방사선 치료를 받은 절제 불가능한 췌장암 환자 중 추적조사가 가능한 37명을 대상으로 치료결과 및 관련인자에 대하여 후향적 분석을 시행하였다. 환자의 성별은 남자 22명(59.5%), 여자 15명(40.5%)이었으며, 연령은 30세에서 80세 사이로 중앙값 57세였다. 진단 시 12명(32.4%)에서 간전이와 있었고, 22명(59.5%)에서 임파절 전이가 있었다. 방사선 치료는 중앙 및 주변 임파절에서 1~2 cm 범위까지 3,240~5,580 cGy (중앙값 5,040 cGy)를 조사하였으며, 30명(81%)에서 항암화학요법을 병행하였는데 5-FU (fluorouracil) 단독을 투여한 경우가 21명이었고, 9명에서는 gemcitabine이 단독으로 또는 5-FU와 함께 투여되었다. 추적관찰기간은 1개월에서 44개월이었으며, 생존율 및 예후인자의 분석은 Kaplan-Meier 방법 및 Log-rank test를 이용하였다.

결 과: 전체환자의 평균 생존기간은 11개월, 중앙 생존기간은 8개월이었으며, 1년 생존율은 20%였다. 전체 환자 중 33명에서 치료에 대한 반응을 평가할 수 있었는데, 7명(21.2%)에서 양호, 22명(66.7%)에서 보통의 반응을 보여 87.9%의 증상완화율을 나타냈다. 방사선치료의 부작용은 경증 및 중등도의 오심, 구토, 소화불량이 14명(37.8%)에서 나타났으나 치료의 중단을 요하는 중증의 부작용은 관찰되지 않았다. 항암화학요법은 방사선치료와 병행여부에 따라 생존율이나 증상의 고식정도에는 차이가 없는 것으로 나타났으며($p>0.05$), 약제의 종류에 따라 gemcitabine 약제가 추가된 군에서 중앙생존기간이 12개월로 5-FU를 단독으로 투여한 군의 5.5개월보다 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p>0.05$). 예후에 영향을 미치는 인자로는 환자의 카르노프스키 활동도, 간전이 유무가 관련이 있는 것으로 나타났으며($p<0.05$), 이외에 성별, 나이, 병변위치, 임파선 전이유무, CA 19-9 수치는 관련이 없는 것으로 나타났다($p>0.05$).

결 론: 절제 불가능한 췌장암 환자에 있어서 방사선치료는 고식적 증상완화에 효과적이며, gemcitabine과 같은 항암화학요법과 더불어 다른 새로운 약제와 함께 생존율 향상에 역할을 할 것으로 기대되므로 앞으로 이에 대한 많은 연구가 필요할 것이다.

핵심용어: 절제 불가능한 췌장암, 방사선치료, 고식적 증상완화

서 론

2004년 우리나라 암사망률을 원발병소별로 살펴보면 폐암이 20.6%로 가장 많고 다음으로는 위암(17.4%), 간암(16.9%), 대장암(9.1%), 췌장암(4.7%)의 순으로, 췌장암이 다섯 번째로 사망률이 높은 암으로 보고되고 있다.¹⁾

췌장암은 진단 시 전이된 병변을 가지고 있는 경우가 많고 극발성 임상경과를 밟기 때문에 높은 사망률을 나타내며,²⁾ 전체 중앙생존기간이 3~5개월이고 5년 생존율이 3%에 불과하다.^{3,4)} 약 5~25%의 환자에서 절제가 가능하여 이들의 중앙생존기간이 13개월에서 20개월이고,⁵⁾ 40~45%의 환자에서는 전이암을 가지고 있어 3~6개월의 훨씬 짧은 중앙생존기간을 갖는다.⁶⁾

이와 같이 절제 불가능한 전이성 병변을 갖는 췌장암 환자에서는 완치가 불가능하고 치료의 목적이 고식적 증상완화이므로 이들은 회로수술, 담관 삽입술, 방사선치료, 항암화학요법, 또는 신경절단술 등에 의해 증상완화가 시도

이 논문은 2006년 9월 27일 접수하여 2006년 11월 20일 채택되었음.
책임저자: 유미령, 강남성모병원 방사선종양학과
Tel: 02)590-1568, Fax: 02)3476-1365
E-mail: mrryu@catholic.ac.kr

되고 있다.⁷⁾

본 연구에서는 절제 불가능한 췌장암에 있어서 통증완화를 위한 고식적 방사선치료의 효과 및 예후를 알아보고 결과에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1984년 3월부터 2005년 2월까지 가톨릭대학교 강남성모병원에서 통증완화를 위한 고식적 방사선치료를 받은 절제 불가능한 췌장암 환자 중 추적조사가 가능한 37명을 대상으로 치료결과 및 관련인자에 대하여 후향적 분석을 시행하였다.

환자의 성별은 남자 22명(59.5%), 여자 15명(40.5%)이었으며, 연령은 30세에서 80세 사이로 평균 57세였다. 37명 중 30명(81%)에서 병리학적 진단이 가능하였으며 나머지 7명(19%)은 복부 초음파검사, 복부 컴퓨터 단층촬영 또는 경피 경간 담관조영술(percutaneous transhepatic cholangiography)이나 내시경적 췌담관 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)을 시행하여 임상적으로 진단을 내렸다. 종양의 위치는 두부가 21명(56.8%), 체부 및 미부가 16명(43.2%)이었으며, 진단 시 12명(32.4%)에서 간전이

가 있었고 22명(59.5%)에서 임파절 전이가 있었다(Table 1).

전체 환자 중 16명(43.2%)에서 폐쇄성 황달의 증상완화를 위해 회로수술이나 담관 삽입술을 시행하였으며 30명(81.1%)에서 고식적 방사선치료와 함께 항암화학요법을 병행하였다.

방사선치료는 6, 10 MV X-ray를 사용하여 1일 1.8 Gy씩 주 5회, 총 3,240~5,580 cGy (중앙값 5,040 cGy)를 3문 또는 4문 조사법으로 종양 및 주변 임파절로부터 1~2 cm 범위까지 포함하여 치료하였다. 또한 항암화학요법은 주로 5-FU (500~1,000 mg/m²)가 사용되었으며 5-FU 단독을 투여한 경우가 21명이었고 9명에서는 gemcitabine (1,000 mg/m²) 이 단독으로 또는 5-FU와 함께 투여되었으나 기간이나 투여간격, 횟수는 환자에 따라 다양하였다.

Haslam 등⁸⁾이 제시한 방법을 이용하여 방사선치료 후 증상의 고식정도를 양호(Good), 보통(Fair), 반응 없음(None)으로 평가하였으며(Table 2), 부작용도 경증(mild), 중등도(moderate), 중증(marked)의 세 단계로 분류하였다(Table 3).

방사선치료 후 생존기간은 치료 개시일로부터 사망일까지로 계산하였으며, 추적조사기간은 1개월에서 44개월로 중앙 추적조사 기간은 7.5개월이었다. 생존율 및 예후인자의 분석은 Kaplan-Meier 방법 및 Log-rank test를 이용하였으며, 치료방법에 따른 반응을 및 중앙생존 기간의 분석은

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics		No. of patients (%)
Sex	Male	22 (59.5)
	Female	15 (40.5)
Age	≤60	20 (54.1)
	>60	17 (45.9)
KPS*	60	2 (5.4)
	70	26 (70.3)
	80	9 (24.3)
Location	Head	21 (56.8)
	Body, Tail	16 (43.2)
Histology	Adenocarcinoma	30 (81.1)
	Not proven	7 (18.9)
CA 19-9 (u/mL)	Unknown	8 (21.6)
	Normal (0~37)	4 (10.8)
	Elevated (>37)	25 (67.6)
Liver metastasis	Yes	12 (32.4)
	No	25 (67.6)
LN metastasis	Yes	22 (59.5)
	No	15 (40.5)
Surgery	Bypass surgery or stent	16 (43.2)
	Explorapartomy & biopsy	5 (13.5)
	None	16 (43.2)
Chemotherapy	5-FU alone	21 (56.8)
	Gemcitabine	9 (24.3)
	None	7 (18.9)
Total		37 (100)

*KPS: karnofsky performance status

Table 2. Criteria for Symptomatic Palliation

Good: at least 2 of the following
Complete relief of pain, sustained for at least 4 weeks
Weight gain not due to ascites or edema
Relief of obstructive symptoms and jaundice
Decrease in size of mass, if palpable
Fair: one of the following
Partial relief of pain, sustained for at least 4 weeks
Arrest of weight-losing tendency, with restored appetite
Clearly improved energy and activity level
None: No reversal of adverse symptoms or signs

Table 3. Criteria of Morbidity

Mild	Transient nausea and/or diarrhea, or anorexia, not requiring symptomatic medication
Moderate	More persistent nausea, diarrhea, anorexia and vomiting, requiring medication but not demanding unplanned interruption in the treatment schedule
Marked	Symptoms severe enough to force unplanned interruption or cancellation of irradiation

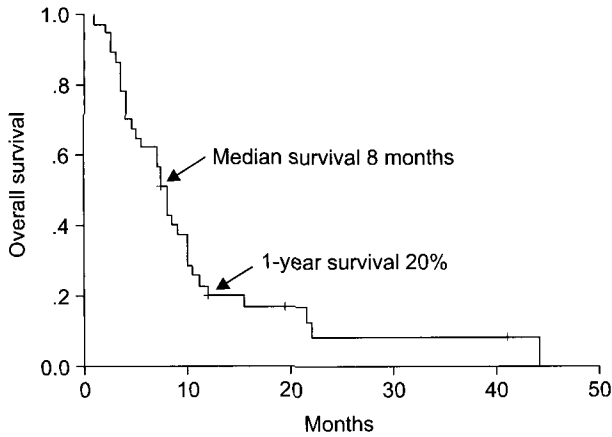


Fig. 1. Overall survival for 37 patients.

Chi 자승법을 이용하여 분석하였다.

결 과

전체 환자의 평균 생존기간은 11개월, 중앙 생존기간은 8개월이었으며 1년 생존율은 20%였다(Fig. 1). 예후에 영향을 미치는 인자로는 환자의 카르노프스키 활동도, 간전이 유무가 관련이 있는 것으로 나타났으며($p < 0.05$), 이외에 성별, 나이, 병변위치, 임파선 전이유무, CA 19-9 수치는 관련이 없는 것으로 나타났다($p > 0.05$)(Table 4).

전체 환자 중 33명에서 치료에 대한 반응을 평가할 수 있었는데 7명(21.2%)에서 양호, 22명(66.7%)에서 보통의 반응을 보여 87.9%의 증상 완화율을 나타냈다.

방사선치료의 부작용은 경증 및 중등도의 오심, 구토, 소화불량이 14명(37.8%)에서 나타났으나 치료의 중단을 요하는 중증의 부작용은 관찰되지 않았다.

방사선치료는 조사선량에 따라 치료에 대한 반응에 차이가 없는 것으로 나타났으며($p > 0.05$), 조사영역 크기에 따라서도 결과에 차이가 없는 것으로 나타났다($p > 0.05$)(Table 5). 항암화학요법은 방사선치료와 병행여부에 따라 생존율이나 증상의 고식 정도에는 차이가 없는 것으로 나타났으며($p > 0.05$), 약제의 종류에 따라 gemcitabine 약제가 추가된 군에서 중앙생존기간이 12개월로 5-FU를 단독으로 투여한 군의 5.5개월보다 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p = 0.0514$)(Table 5).

고 찰

절제 불가능한 국소 진행된 췌장암에서 방사선치료와 항암화학요법은 생존율의 향상을 기대할 수 있으나 대부

Table 4. Prognostic Factors for Overall Survival

Prognostic factors	No. of patients	Median survival (months)	p value
Sex	Male 22	7.5	0.6572
	Female 15	8	
Age	≤60 20	5	0.1107
	>60 17	10	
KPS	≤70 28	2.5	0.0046
	>70 9	8.5	
Location	Head 21	7	0.8286
	Body, Tail 16	8	
CA 19-9	≤37 u/mL 4	3.5	0.8702
	>37 u/mL 25	8.5	
	Unknown 8	4.5	
Liver metastasis	Yes 12	3.5	<0.0001
	No 25	10	
LN metastasis	Yes 22	8	0.7731
	No 15	7.5	
Chemotherapy	Yes 30	8	0.9900
	No 7	7.5	

Table 5. Response and Survival by Treatment Methods

Treatment methods	Response		Median survival (months)	p value
	Good/fair	None		
RT dose	<50 Gy 9	2	4.5	0.9679
	≥50 Gy 20	2	8	
RT field	<1,000 cm ³ 15	4	7	0.1420
	≥1,000 cm ³ 14	0	8.5	
Chemotherapy regimen	5-FU alone 16	2	5.5	0.0514
	Gemcitabine 8	1	12	
	None 5	1	7.5	

분은 사망에 이른다. 따라서 이러한 환자에서는 높은 사망률 때문에 삶의 질이 무엇보다 중요한 치료의 목표가 되어 왔다.²⁾

외부방사선치료를 단독으로 또는 항암화학요법과 병행하여 사용 시 35~65%의 환자에서 통증의 완화, 체중감소와 폐쇄성 증상의 향상이 보고되어 왔다.^{8~11)} Thoson 등¹²⁾은 췌장암 환자 대부분에서 진단 시 원격전이나 국소적으로 진행된 상태이기 때문에 치료가 고식적이며 적절한 통증 완화와 췌장기능 저하의 치료가 치료의 주요부분이 되어야 한다고 주장하였다. 본 연구에서도 87.9%의 환자에서 증상의 양호 또는 보통의 반응을 보여 방사선치료가 증상의 고식에 효과가 있음을 입증하였다.

본 연구에서 사용된 방사선 조사량은 중앙값이 50.4 Gy로 대부분에서 통상분할 조사법이 사용되었으나 최근 Wong

등¹³⁾은 국소 진행된 췌장암의 고식적 치료에 단기간 적은 방사선양(30 Gy/10회)을 사용하여 통상분할 조사법과 유사한 생존율과 국소 진행률, 원격 전이율을 얻음으로써 이러한 조사량의 방사선치료와 함께 정맥 내 동시항암화학요법을 추천하였다. 또한 방사선조사방법도 본 연구에서는 기존의 통상적인 3분, 4분 조사법을 사용하였으나 최근에는 최첨단장비를 이용한 정위방사선조사가 도입되고 있다. 그러나 결과는 아직 분분한 상태이다.^{14,15)}

항암화학요법은 1995년까지도 생존율에 향상을 가져온다는 연구가 거의 없었으며 어떠한 무작위 연구에서도 복합 항암화학요법이 5-FU 단독사용 시보다 우월하다는 결과는 없었다.

그러나 3개의 작은 무작위 연구결과에서 복합 항암화학요법이 대증요법에 비해 생존율의 향상을 가져올 수 있음을 보여줌으로써 새로운 인식의 변화를 가져왔으며,^{16,17)} 특히 무교차 내성 약제인 gemcitabine이 개발되면서 많은 임상효과를 발휘하였다. Gemcitabine은 deoxycytidine analogue로 deoxycytidine kinase에 의해 active triphosphate metabolite로 전환되며 세포 내에서 자체적으로 활성화를 유도한다. 이 약제는 비소세포 폐암, 췌장암뿐 아니라 최근에는 난소암과 비호치킨 씨 임파종에서도 항암효과가 입증되었다.⁷⁾ 많은 환자를 대상으로 하는 3상 연구결과들을 보면 반응률은 15~25%, 중앙생존기간은 5~6.7개월, 1년 생존율은 18%로 다른 단독 약제에 비해 항상 우월한 것으로 나타났으며,^{18,19)} 현재 gemcitabine 단독사용이 적당한 전신상태를 갖는 전이성 췌장암환자에 있어서 가장 최적의 치료로써 증상조절과 생존율의 향상과 더불어 수용 가능한 독성을 갖는 것으로 알려지고 있다.⁷⁾ 본 연구에서는 gemcitabine을 단독 또는 5-FU와 함께 사용 시 5-FU 단독에 비해 중앙생존기간이 긴 것으로 나타나 gemcitabine 사용에 대한 긍정적인 뒷받침이 될 수 있겠으나 사용된 약제 용량이나 기간에 있어 표준화가 이루어지지 않아 본 연구에서 결론을 내리기에는 다소 미비하다고 할 수 있다.

최근 EGF (epidermal growth factor) inhibitor나 angiogenesis inhibitor 등 여러 targeted agent에 대한 관심이 높아지면서 이에 대한 연구들이 널리 진행되어오고 있으나,²⁰⁾ 아직까지 임상 적용되기에는 이른 단계이며, 앞으로 좀 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

진행된 췌장암에서 치료결과에 영향을 미치는 인자로 진단 시 활동도, 항암화학요제(gemcitabine) 등이 보고되고 있으며,²¹⁾ 본 연구에서도 카르노프스키 활동도와 간전이 유무가 예후에 관련이 있는 것으로 나타나 치료 시 환자의 전신상태가 매우 중요함을 알 수 있었다.

결론적으로 절제 불가능한 췌장암 환자에 있어서 방사선치료는 고식적 증상 완화에 효과적이며, gemcitabine과 같은 항암화학요법과 더불어 다른 새로운 약제와 함께 생존율 향상에 역할을 할 것으로 기대되므로 앞으로 이에 대한 많은 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Central Cancer Registry Center Ministry of Health and Welfare, Korea. Annual report of the central cancer registry in Korea 2004
2. Willett CG, Czito BG, Bendell JC, Ryan DP. Locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23:4538-4544
3. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. Br J Surg 1995;82: 111-115
4. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47
5. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 1993;165: 68-73
6. Evans DB, Abbruzzese JL, Willett CG. Cancer of the pancreas. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer-principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:1126-1161
7. Goldstein D, Carroll S, Apte M, Keogh G. Modern management of pancreatic carcinoma. Intern Med J 2004;34: 475-481
8. Haslam JB, Cavanaugh PJ, Stroup SL. Radiation therapy in the treatment of irresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer 1973;32:1341-1345
9. Moertel CG, Childs DS, Reitmeier RJ, Colby MY, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 1969;2:865-867
10. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. Cancer 1985;56: 2563-2568
11. Dobelbower RR, Borgelt BB, Strubler KA, Kutcher GJ, Suntharalingam N. Precision radiotherapy for cancer of the pancreas: technique and results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980;6:1127-1133
12. Thoson BNJ, Banting SW, Gibbs P. Pancreatic cancer: current management. Austr Fam Phys 2006;35:212-216
13. Wong AA, Delclos ME, Wolff RA, et al. Radiation dose considerations in the palliative treatment of locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. Am J Clin Oncol 2005;28: 227-233
14. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic car-

- cinoma. *Radiother Oncol* 2005;76:48-53
15. Choi CW, Kim MS, Cho CK, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer treated by stereotactic radiation therapy. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2006;24:11-20
 16. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:882-885
 17. Glimelius B. Chemotherapy in the treatment of cancer of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:235-241
 18. Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3296-3302
 19. Li C, Chao Y, Chi K, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:98-104
 20. Moore MJ. Pancreatic cancer: what the oncologist can offer for palliation. *Can J Gastroenterol* 2002;16:121-124
 21. Brasiunas V, Brasiuniene B, Juozaityte E, Barauskas G. Evaluation of clinical factors and treatment results in patients with advanced pancreatic cancer. *Medicina (Kaunas)* 2004;40:1074-1080

Abstract

The Results of Palliative Radiation Therapy in Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer

Mi-Ryeong Ryu, M.D., Sei-Chul Yoon, M.D., Yeon-Sil Kim, M.D. and Su-Mi Chung, M.D.

Department of Radiation Oncology, Kangnam St. Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the treatment results and prognostic factors of palliative radiation therapy in the patients with unresectable advanced pancreatic cancer.

Materials & Methods: Thirty-seven evaluable patients with unresectable advanced pancreatic cancer who were treated by palliative radiation therapy for pain relief at the Department of Radiation Oncology, Kangnam St. Mary's hospital, the Catholic University of Korea between March 1984 and February 2005 were analysed retrospectively. There were 22 men and 15 women. Age at diagnosis ranged from 30 to 80 (median 57) years. Twelve patients (32.4%) had liver metastases and 22 patients (59.5%) had lymph node metastases. Radiation therapy was delivered to primary tumor and regional lymph nodes with 1~2 cm margin, and total dose was 3,240~5,580 cGy (median 5,040 cGy). Chemotherapy with radiotherapy was delivered in 30 patients (81%) with 5-FU alone (21 patients) or gemcitabine (9 patients). The follow-up period ranged from 1 to 44 months. Survival and prognostic factors were analysed using Kaplan-Meier method and log-rank test respectively.

Results: Overall mean and median survival were 11 and 8 months and 1-year survival rate was 20%. Among 33 patients who were amenable for response evaluation, 7 patients had good response and 22 patients had fair response with overall response rate of 87.9%. Mild to moderate toxicity were observed in 14 patients with nausea, vomiting, and indigestion, but severe toxicity requiring interruption of treatment were not observed. Chemotherapy didn't influence the survival and symptomatic palliation, but the group containing gemcitabine showed a tendency of longer survival (median 12 months) than 5-FU alone group (median 5.5 months) without statistical significance ($p > 0.05$). The significant prognostic factors were Karnofsky performance status and liver metastasis ($p < 0.05$). Age, sex, tumor location, lymph node metastasis, and CA 19-9 level did not show any prognostic significance ($p > 0.05$).

Conclusion: Radiation therapy was effective for symptomatic palliation in the patients with unresectable advanced pancreatic cancer and would play an important part in the survival benefit with gemcitabine or other targeted agents.

Key Words: Unresectable pancreatic cancer, Radiation therapy, Symptomatic palliation