

절제 불가능한 국소 진행된 췌장암에서 방사선치료의 결과분석

아주대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 중앙내과학교실†

장현수* · 강승희* · 김상원* · 전미선* · 조선미* · 임준철* · 오영택* · 강석윤†

목적: 국소적으로 진행된 절제 불가능한 췌장암에서 방사선치료 및 동시화학방사선치료에 대한 치료성과와 예후 인자를 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법: 1994년 1월부터 2008년 8월까지 절제 불가능한 국소 진행된 췌장암으로 진단받은 환자 중 30 Gy 이상의 방사선치료를 받은 51명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. AJCC 병기에 따라 IIA부터 III까지의 환자를 대상으로 하였다. 방사선치료는 중앙값 39 Gy를 조사하였고 38명에서 항암화학요법을 병행하였는데 cisplatin, 5-FU, gemcitabine을 단독 혹은 병합하여 사용하였다.

결과: 추적관찰기간은 2~40개월(중앙값 8개월)이었다. 전체 환자의 중앙생존기간, 1년, 2년 생존율은 각각 7개월, 15.7%, 5.9%이었다. 예후에 영향을 미치는 인자로 치료 전 CA19-9, 전신수행상태, 항암화학요법의 종류가 통계적인 유의성을 보여주었다. 동시화학방사선치료군의 중앙생존기간은 8개월, 방사선단독치료군은 6개월이었다. Gemcitabine 단독 및 gemcitabine을 포함한 조합으로 치료받은 환자의 중앙생존기간은 10개월로 방사선치료만 받은 환자와 유의한 차이를 보여주었다. 재발여부를 확인할 수 있었던 23명의 환자 중 18명에서 원격전이 발견되었고 4명의 환자에서 림프절전이가 있었다. 부분관해 혹은 안정병변을 보였던 환자 중 원발병소의 크기가 커진 환자가 14명이었다. 원격전이까지의 기간을 확인할 수 있었던 18명의 환자를 대상으로 CA19-9과의 상관관계를 분석한 결과, 치료 전 정상 CA19-9인 환자의 원격전이까지의 중앙기간이 20개월인 반면 200 U/ml 이상인 경우에는 2개월에 불과하였다.

결론: 절제 불가능한 국소 진행된 췌장암 환자에서 gemcitabine과 방사선치료의 병합요법이 생존을 증가에 효과가 있었다. 또한 치료 전 CA19-9의 상승 정도가 환자의 예후 및 치료방향을 결정하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

핵심용어: 췌장암, 동시화학방사선치료, 방사선치료, CA19-9

서론

췌장암은 해부학적 구조상 후복막에 위치하고 있어 초기에 증상이 나타나지 않기 때문에, 발견 당시에 이미 진행되어 있는 경우가 많고 5년 생존율이 4% 이내로 매우 불량하다.¹⁾ 일반적으로 췌장암의 근치적 절제가 생존율을 높일 수 있는 최선의 치료로 알려져 있지만,²⁾ 발병초기에 주위 혈관이나 타 장기로 침윤하는 췌장암의 특성 때문에 근치적 절제가 가능한 환자는 약 10~20%에 불과하다.³⁾

주요 혈관을 침범하여 절제가 불가능한 국소 진행된 췌

장암 환자는 약 40%에서 관찰되며,³⁾ 이런 경우 전신수행 상태가 좋은 환자에서는 동시화학방사선치료가 널리 사용되고 있다. 동반질환이 있거나 활동도가 떨어지는 경우 방사선 단독으로 치료받는 것이 일반적이다. 하지만 췌장암은 방사선치료 뿐만 아니라 항암화학약물에도 치료 반응이 좋지 않기 때문에, 동시화학방사선치료를 받더라도 중앙생존기간이 6~11개월에 불과하다.⁴⁾ 이에 치료성적을 높이기 위해 여러 조합의 방사선치료 및 항암화학요법이 연구되었고, 본원에서도 다양한 방사선치료 일정, 선량 및 항암화학약물 조합이 시도되었다.

본 연구에서는 절제 불가능한 국소 진행된 췌장암으로 진단받고 동시화학방사선치료 혹은 방사선 단독치료를 시행받은 환자들의 치료성과와 예후인자에 대하여 후향적으로 분석하였다.

이 논문은 2009년 8월 5일 접수하여 2009년 9월 4일 채택되었음.

책임저자: 강승희, 아주대학교병원 방사선종양학과

Tel: 031)219-5884, Fax: 031)219-5894

E-mail: shkang@ajou.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상

1994년 1월부터 2008년 4월까지 아주대학교병원에서 췌장암으로 방사선치료를 받은 179명의 환자 중 국소적으로 진행하여 근치목적의 절제가 불가능한 환자가 122명이었다. 진단 당시 이미 원격전이가 있었던 38명과 원격전이는 없었으나 30 Gy 미만의 방사선을 조사받은 33명을 제외하고 총 51명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 분석 시점에서 생존한 환자는 없었다.

28명의 환자에서 조직학적 진단이 가능하였고, 조직검사를 시행하지 못한 경우에는 복부전산화단층촬영, 복부초음파, 내시경 채담관조영술 등을 종합하여 진단하였다. 모든 환자에서 상장간막동맥 혹은 복강동맥을 침범하거나, 간문맥 혹은 상장간막정맥을 폐쇄한 모습이 관찰되었다. 13명의 환자가 치료 전에 수술을 시도하였으나 혈관침범이 확인되어 절제를 시행하지 못하였다.

2. 방법

방사선치료는 6 MV, 10 MV 혹은 15 MV X-선을 사용하였고 종양 및 국소림프절을 방사선치료범위에 포함시켰다. 21명의 환자에서 일회 1.8~2.0 Gy로 총 42.0~55.8 Gy를 조사하였고, 21명의 환자가 일회 2.5~3.0 Gy로 총 30~45 Gy의 치료를 받았다. 9명의 환자에서 일회 1.2~1.5 Gy씩 하루 두 번 총 33.25~60.0 Gy를 조사하였다. 대부분의 환자(47/51명)에서 3~4조사야로 방사선치료가 시행되었고, 전산화단층촬영 기반의 3차원 방사선치료계획이 시행된 환자는 18명이었다. 항암화학요법은 cisplatin, 5-FU, gemci-

tabine 단독 투여가 각각 15, 8, 7명에게서 시행되었고 그 외 8명의 환자에서 다양한 조합으로 치료되었다(Table 1). Cisplatin 단독투여는 일단위 10 mg/m²을 사용하였고 5-FU 단독투여 시에는 500~750 mg/m², gemcitabine 단독투여는 1,000 mg/m²을 주로 사용하였으나 기간, 간격, 횟수는 환자에 따라 다양하였다. 방사선치료가 끝난 후에도 16명의 환자가 다양한 조합의 항암화학요법을 추가로 시행받았다.

치료에 대한 반응평가는 치료가 끝난 뒤 1~2개월 후에 시행한 복부 전산화단층촬영에 근거하여 판단하였고 WHO 기준을 적용하였다.⁵⁾ 생존기간은 방사선치료가 시작된 날부터 환자가 사망할 때까지로 계산하였고 치료에 따른 부작용 판정은 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 분류에 의해 grade 0-4로 구분하였다.⁶⁾

3. 통계

SPSS ver. 12.0을 이용하여 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 산출하였고, 생존율에 영향을 미치는 예후인자들의 통계적 유의성은 Log-Rank 법으로 분석하였다. 모든 통계는 p값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의미가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 환자 특성

환자들의 연령분포는 47~75세로 중앙연령은 63세였고, AJCC 병기에 따라 IIA, IIB, III는 각각 9, 10, 32명이었다.

Table 1. Treatment Characteristics

	CCRT* (N=38)	RTx [†] (N=13)
Radiotherapy		
Total dose		
≤45 Gy / >45 Gy	24/14	10/3
Fraction scheme		
33.25~60 Gy/1.2~1.5 Gy, BID	8	1
42~55.8 Gy/1.8~2 Gy, QD	17	4
30~45 Gy/2.5~3 Gy, QD	13	8
Chemotherapy		
Cisplatin/FP [‡]	15/5	
Gemcitabine/GP [§] /GF	7/1/2	
5-FU alone	8	

*concurrent chemoradiotherapy, [†]radiotherapy, [‡]5-FU & cisplatin, [§]cisplatin & gemcitabine, ^{||}5-FU & gemcitabine

Table 2. Patient Characteristics

	CCRT* (N=38)	RTx [†] (N=13)
Age (yr)		
Range (median)	41~75 (62)	48~74 (65)
Sex (no.)		
M/F	35/3	5/8
Clinical stage		
IIA/IIB/III	7/7/24	2/3/8
Histologic feature		
Adenocarcinoma	17	10
Squamous cell carcinoma	1	0
Unknown	20	3
Location		
Head/Body/Tail	19/15/4	12/1/0
Performance status		
1/2/3	30/8/0	5/7/1
CA 19-9		
Normal/Elevated/Unknown	7/27/4	0/9/4

*concurrent chemoradiotherapy, [†]radiotherapy

전체환자의 췌장암 발생부위는 두부 31명, 체부 16명, 미부 4명이었는데 동시화학방사선치료군에서 두부 환자의 비율이 50% (19명)인 반면, 방사선단독치료군에서는 92.3% (12명)으로 높았다. 동시화학방사선치료군에서 78.9% (30명)의 환자가 Eastern cooperative oncology group (ECOG) 활동도 1이었으나 방사선단독치료군에서는 38.5% (5명)에 불과하였다. 주요 특성들은 Table 2에 기술되어 있다.

2. 생존율 및 예후인자 분석

추적관찰기간은 2~40개월(중앙값 8개월)이었고 모든 환자가 사망하였다. 전체 환자의 중앙생존기간, 1년, 2년 생존율은 각각 7개월, 15.7%, 5.9% 이었다. 동시화학방사선치료군의 중앙생존기간 및 1년, 2년 전체 생존율이 각각 8개월, 18.4%, 7.9%이었고 방사선단독치료군에서는 각각 6개월, 7.7%, 0%이었다.

치료가 끝난 후 1~2개월에 복부전산화단층촬영으로 방사선치료에 대한 원발부위의 치료반응을 평가할 수 있었던 33명의 환자 중 부분관해를 보인 환자가 3명(9.1%), 안정병변을 보인 환자가 26명(78.8%), 진행병변을 보인 환자는 4명(12.0%)이었다(Table 3). 치료 전 복부 통증이 있었던 40명의 환자 중 34명(85%)의 환자에서 방사선치료 후 통증의 감소를 경험하였다.

정기적으로 복부 전산화단층촬영을 시행한 23명의 환자를 대상으로 전체 치료실패 양상을 분석하였다. 부분관해 혹은 안정병변을 보였던 환자 중 원발병소의 크기가 커진 환자가 14명이었다. 18명에서 원격전이가 발견되었고 4명의 환자에서 림프절 전이가 있었다. 원격전이의 부위로는 복막이 9명, 간 7명, 복막과 간에 동시에 전이된 환자가 2명이었다.

환자의 생존기간에 영향을 줄 수 있는 여러 예후인자에 대해 단변량분석을 시행하였을 때 ECOG 활동도, 항암화학요법의 종류, 치료 전 CA19-9 수치가 통계적으로 의미있는 항목이었다(Table 4). ECOG 활동도가 1인 환자와 2 이상인 환자의 중앙생존기간은 각각 8개월, 5개월로 통계적인 유의성을 보여주었다(p=0.003). 또한 gemcitabine을 포함한 항암화학요법으로 치료받았을 때 10개월로 향상된 중

양생존기간을 보여주었고, 항암화학요법을 받지 않거나 gemcitabine을 포함하지 않은 조합으로 치료받은 환자의 6개월, 7개월과 비교하여 유의한 차이가 있었다(p=0.027)(Fig. 1). 하지만 gemcitabine을 포함한 조합과 cisplatin을 포함한 조합만을 비교하였을 때에는 유의한 차이를 보여주지 못했다(p=0.390). 이 때 gemcitabine과 cisplatin 병합으로 치료받은 한 명의 환자는 통계에 포함시키지 않았다.

치료 전 CA19-9 수치가 정상인 환자 7명에서 중앙생존기간이 13개월이었고, 200 U/ml 미만의 증가를 보인 환자 13명, 200 U/ml 이상인 환자 23명에서 각각 8개월, 6개월로 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다(p=0.012)(Fig. 2). 치료 전후에 CA19-9 검사를 시행한 18명의 환자를 대상으로 치료 후 수치의 변화에 따른 생존율을 분석해 본 결과, 치

Table 4. Univariate Analysis for Overall survival

	No. of patients	Median survival (months)	p-value
Age (yr)			
≤60/>60	19/32	8/5	0.422
Sex			
M/F	40/11	7/7	0.387
ECOG performance status			
1/2~3	35/16	8/5	0.003
Tumor location			
Head/Body&Tail	31/20	7/6	0.711
AJCC stage			
II/III	19/32	7/7	0.582
CA 19-9 (U/ml), initial			
Normal/38~<200/≥200	7/13/23	13/8/6	0.012
CA19-9 after treatment			
Decreased/Increased	12/6	10/5	0.072
Total radiation dose			
≤45 Gy/>45 Gy	34/17	7/7	0.957
Fraction dose			
1.2~1.5 Gy	9	8	0.610
1.8~2.0 Gy	21	7	
2.5~3.0 Gy	21	7	
Lymph node metastasis			
N0/N1	31/20	7/7	0.371
Treatment			
CCRT*/RTx† alone	38/13	8/6	0.042
Chemotherapy regimen			
Gemcitabine based/None	10/13	10/6	0.012
Cisplatin based/None	21/13	8/6	0.055
5-FU based/None	15/13	6/6	0.244
Gemcitabine/Cisplatin/5-FU	7/15/8	10/8/5	0.348
Gemcitabine based/Cisplatin based†	9/20	10/8	0.390
Gemcitabine based/Other regimens	10/28	10/7	0.062

*concurrent chemoradiotherapy, †radiotherapy, ‡one patient treated by gemcitabine and cisplatin was excluded in both arms

Table 3. Response to Radiotherapy

	CCRT* (N=29)	RTx† (N=4)
Partial remission	2	1
Stable disease	24	2
Progression	3	1

*concurrent chemoradiotherapy, †radiotherapy

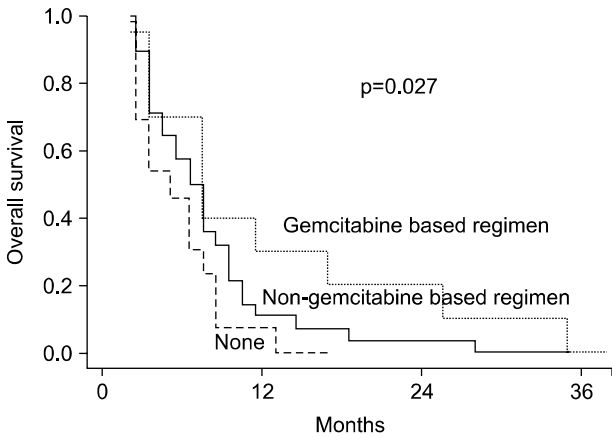


Fig. 1. Overall survival curves according to the chemotherapy regimen.

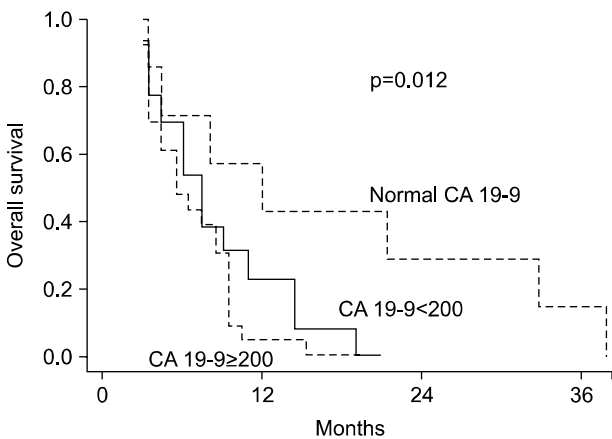


Fig. 2. Overall survival curves according to the level of CA19-9.

료 후 CA19-9이 증가한 환자 6명과 감소한 환자 12명의 중앙생존기간이 각각 5개월, 10개월로 차이를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.072$). 18명의 환자에서 원격전이까지의 기간을 확인할 수 있었는데 치료 전 CA19-9이 정상, 200 U/ml 미만의 상승, 200 U/ml 이상인 환자로 구분하여 원격전이까지의 기간을 분석한 결과 중앙값이 각각 20개월, 6.5개월, 2개월로 통계적으로 유의한 결과를 보여 주었다($p=0.003$)(Table 5).

3. 부작용

오심, 구토, 위염과 같은 상부위장관 독성이 32명의 환자에서 관찰되었고, 하부위장관 독성이 17명의 환자에서 발생하였다. 등급 3 이상의 위장관 독성은 6명에서 관찰되었다. 등급 3 이상의 혈액학적 독성은 5명의 환자에서 발생하였고, 이중 한 명의 환자에서 등급 4의 백혈구감소증이

Table 5. Duration to Distant Metastasis

CA19-9 (U/ml)	Median duration (months)	
Normal (n=5)	20	5, 11, 20, 24, 33
38 ~ <200 (n=4)	6.5	2, 5, 8, 15
≥200 (n=9)	2	1, 1, 1, 2, 2, 2, 8, 8, 8
p-value=0.003		

Table 6. Acute Toxicities during Treatment

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
All (n=51)				
Hematologic	7	8	4	1
Gastrointestinal	21	17	6	0
Worst overall	17 (33.3)	21 (41.2)	8 (15.7)	1 (1.9)
CCRT* (n=38)				
Hematologic	6	8	4	1
Gastrointestinal	16	12	5	0
Worst overall	11 (28.9)	16 (42.1)	8 (21.1)	1 (2.6)
RTx† (n=13)				
Hematologic	1	0	0	0
Gastrointestinal	5	5	1	0
Worst overall	5 (38.5)	5 (38.5)	1 (7.7)	0

*concurrent chemoradiotherapy, † radiotherapy

발생하였다(Table 6). 6명의 환자가 치료와 관련된 부작용에 의해 수일간의 치료중단을 경험하였으며, 치료 전 몸무게의 5% 및 10% 이상의 감소가 각각 21명, 7명에서 관찰되었다.

고안 및 결론

2002년 중앙 암등록 사업의 결과에 따르면 우리나라의 위장암 발생빈도는 2.4%로 높지 않지만 전 세계적으로 발병률이 증가하고 있는 추세이다.⁷⁾ 그러나 암 치료기술의 발전에도 불구하고 여전히 나쁜 예후를 보이고 있으며 많은 연구가 필요한 분야이다. Moertel 등⁸⁾ 및 Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)⁹⁾의 연구에서는 국소적으로 진행된 위장암 환자에 대해 방사선치료단독군과 5-FU의 동시화학방사선치료군의 치료성적을 비교하였는데, 중앙생존기간이 각각 5.5~6.3개월, 10~10.4개월로 동시화학방사선치료군에서 생존율의 증가를 보고하였다. 하지만 5-FU와 mitomycin C를 병용 투여한 ECOG 연구에서는 방사선 단독군과 비교하여 중앙생존기간이 각각 7.1개월, 8.4개월로 약간 향상된 결과를 보였으나 통계적으로 유의한 수준까지 이르지 못하였다.¹⁰⁾ 이후 최적의 조합을 찾기 위한 연구가 시행되었으나 기존의 5-FU 기반의 항암화학요법에

비해 생존율의 향상을 보여주지 못했다.^{11,12)}

현재 gemcitabine이 절제 불가능한 췌장암 치료의 표준약제로서 널리 사용되고 있다. 여러 연구에 의하면 gemcitabine을 이용한 동시화학방사선치료를 받은 환자들의 중앙생존기간은 8.3~14.8개월로 향상된 수치를 보여주었다.^{13~17)} Li 등¹⁷⁾은 gemcitabine 기반의 항암화학방사선치료를 받은 군과 5-FU 기반의 항암화학방사선치료를 받은 군을 비교하였는데 중앙생존기간이 각각 14.5개월, 6.7개월로 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다. 이 결과에 이어 gemcitabine에 5-FU 혹은 cisplatin을 병합한 연구가 진행되었으나 결론을 얻기에는 아직 많은 연구가 필요하다.^{18,19)} 본 연구에서는 기존의 연구들과 비슷한 생존율을 보였다. 방사선 단독으로 치료받은 환자들의 중앙생존기간은 6개월에 불과했던 반면, gemcitabine 단독 혹은 포함한 조합으로 치료한 환자들의 중앙생존기간은 10개월이었다. Gemcitabine을 포함하지 않은 조합으로 치료받았을 경우 중앙생존기간은 7개월이었다.

항암화학요법이 발달하면서 국소 진행된 췌장암에서 방사선치료의 역할에 대해 많은 논란이 있었다. 동시화학방사선치료가 항암화학요법 단독과 비교해서 생존율에는 향상이 없고 부작용만 높인다는 연구가 발표되었다.^{20,21)} Chauffert 등²⁰⁾은 gemcitabine 단독군과 5-FU, cisplatin 및 60 Gy의 방사선치료를 동시에 치료 후 gemcitabine으로 유지요법을 시행한 동시화학방사선치료군을 비교한 결과 중앙생존기간이 각각 13개월, 8.6개월로 gemcitabine 단독군에서 좋은 결과를 보여주었다. 하지만 Huguet 등²²⁾의 후향적 연구에서는 3개월의 gemcitabine이나 5-FU 기반의 항암화학요법 후 병변이 진행하지 않은 환자를 대상으로 항암화학요법 단독군과 동시화학방사선치료 군으로 구분하여 분석하였는데 중앙생존기간이 각각 11.7개월, 15개월이었고 무진행생존기간은 각각 7.4개월, 10.8개월이었다. 이는 잠재 원격전이 없는 경우 방사선치료의 추가가 국소제어뿐만 아니라 생존율 향상에도 도움이 될 수 있음을 시사한다. 이미 여러 연구에서 방사선치료의 추가가 국소제어를 향상시킨다는 결과를 보여주었다.^{20,23)} 현재 국소 진행된 췌장암의 치료로 gemcitabine 기반의 항암화학요법과 동시화학방사선치료 모두 널리 사용되고 있으며, 치료 시작시점에서 잠재 원격전이의 유무를 알 수 있다면 치료방법의 선택에 도움이 될 것으로 생각된다.

췌장암의 예후인자로서 연령, 전신수행상태, 연령, 병기, 림프절 전이, 항암화학요법의 종류 및 혈액학적 소견으로 CA19-9, CEA, LDH, 빌리루빈 등이 알려져 있다.^{24~27)} 본 연구에서는 단변량분석 결과 전신수행상태와 항암화학요

법의 종류, CA19-9이 통계적으로 유의하였다. 치료 전 CA19-9이 정상, 200 U/ml 미만 및 이상인 환자로 구분하여 분석한 결과 중앙생존기간이 각각 13개월, 8개월, 6개월로 통계적인 유의성을 보여주었다. 췌장암 환자의 생존율과 CA19-9의 관련성은 이미 여러 연구에서 보고하고 있지만 기준이 되는 CA19-9 수치는 연구마다 다양하다.^{28,29)} 일반적으로 전체 환자들의 CA19-9 수치의 중앙값을 기준으로 하였고 본 연구에서도 중앙값인 200 U/ml를 기준으로 분석하였다. Zieke 등³⁰⁾의 연구에 의하면 gemcitabine 치료 후 CA19-9 수치가 20% 이상 감소한 환자에서 향상된 생존율을 보여주었다. 본 연구에서도 방사선치료 전후 CA19-9 검사 결과가 있는 18명의 환자를 대상으로 감소한 군과 증가한 군을 비교하여 분석을 시행하였는데, 중앙생존기간이 각각 10개월, 5개월로 차이를 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.072$).

췌장암은 진단 시에 이미 40~50%의 환자가 원격전이가 있을 정도로 진행이 빠른 암이다.³⁾ 따라서, 진단 시에는 원격전이가 발견되지 않았다고 하더라도 이미 여러 장기로 미세침범이 되어 있을 가능성이 많다. 이에 대한 지표로서 CA19-9이 도움이 될 것이라고 생각했고, 그 가정 하에 본 연구에서는 CA19-9 수치와 원격전이하까지의 기간과의 상관성을 분석해보았다. 18명의 환자에서 원격전이하까지의 기간을 확인할 수 있었는데 치료 전 CA19-9 수치에 따라 원격전이하까지의 기간을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.003$). 대상 환자수가 적어 해석 상의 주의가 필요하지만 CA19-9와 원격전이하와의 연관성을 확인할 수 있었다. 따라서 치료 전 CA19-9의 수치가 높을 경우 보다 적극적인 치료를 고려해 보아야 할 것이다.

국소 제어율이 좋지 않은 췌장암에서 총선량의 증가가 이론적으로 합당하다. GITSG의 전향적 연구에 의하면 5-FU와 함께 40 Gy의 총선량으로 치료한 환자의 중앙생존기간은 8.4개월이었고, 60 Gy의 총선량으로 치료한 환자에서는 11.4개월로 통계적으로 유의한 결과를 보여주었다.⁹⁾ 본 연구에서는 총 방사선량과 일선량에 따른 생존율의 차이를 보이지 않았다. 본원에서는 병변이 혈관을 침범하는 것이 의심되는 경우에 분할선량을 줄이고 하루에 두 번 치료하는 분할방법을 선택하고 있으며, 그 외에 환자의 전신수행상태 및 견딜 정도에 따라 다양한 총방사선량과 분할선량을 사용하고 있다.

본원에서는 종양 및 국소 림프절을 방사선치료범위에 포함시켰으나 치료범위에 대해서는 논란이 많다. Murphy 등³¹⁾의 연구에 의하면 절제 불가능한 췌장암 환자에서 gemcitabine과 36 Gy의 방사선량으로 종양만을 치료한 결

과, 중앙생존기간은 11.2개월이었고 단지 5%의 환자에서만 림프절전이 관찰되었다. 국소 제어율을 높이기 위해서는 총선량의 증가가 필요하지만, 해부학적 구조상 방사선에 민감한 장기들이 가까이 위치하고 있기 때문에 쉽지 않다. 방사선치료범위의 축소가 총선량의 증가에 도움을 줄 것으로 생각되지만, 본 연구에서는 림프절전이가 발생한 환자가 18%로 원격전이 및 국소 제어율과 비교하여 상대적으로 적기는 하였지만, 방사선치료범위에 대해 어떤 결론을 내리기 위해서는 좀 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

본 연구는 후향적 연구이기 때문에 방사선치료의 분할 방법, 선량 및 항암화학요법의 조합이 다양하였고, 환자의 나이나 전신상태가 동일하였음에도 주치의의 판단에 따라 치료방법의 선택에 차이가 있었다. 일반적으로 방사선단독 치료군에서 전신상태가 좋지 않았고, 치료 전 개복을 시행한 환자가 6명(46.2%)으로 동시화학방사선치료군의 7명(18.4%)과 비교하여 높았다. 또한, 허혈성 심장질환이나 신기능저하와 같은 동반질환이 있는 경우가 상대적으로 많았다.

결론적으로 본 연구결과에 의하면 절제 불가능한 국소 진행된 췌장암에서 동시화학방사선치료가 생존율의 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되며 특히 gemcitabine을 포함한 조합이 효과적이었다. 총 방사선조사량 및 방사선 치료 분할방법에 따른 생존율의 차이는 확인할 수 없었다. 비록 대상 환자수는 적었지만 치료 전 CA19-9이 원격전이의 지표가 될 수 있는 가능성을 확인하였고, 이는 치료 전 CA19-9이 높을 경우 보다 적극적인 항암화학요법 및 표적 치료제와 같은 새로운 치료법이 필요함을 시사한다.

참 고 문 헌

1. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-1057
2. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996;223:273-279
3. Kelly DM, Benjamin IS. Pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 1995;6:19-28
4. Willett CG, Czito BG, Bendell JC, Ryan DP. Locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4538-4544
5. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214
6. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341-1346
7. Ministry of Health and Welfare. Annual Report of the Korean Central Cancer Registry. 2002
8. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-867
9. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-1710
10. Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1345-1350
11. 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
12. McCracken JD, Ray P, Heilbrun LK, et al. 5-Fluorouracil, methyl-CCNU, and radiotherapy with or without testosterone for localized adenocarcinoma of the exocrine pancreas: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1980;46:1518-1522
13. Kornek GV, Potter R, Selzer E, et al. Combined radiochemotherapy of locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma with mitomycin C plus 24-hour continuous infusional gemcitabine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:665-671
14. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293-1302
15. Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P, et al. Phase I trial of strictly time-scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:144-153
16. Wilkowski R, Thoma M, Heinemann V, et al. Radiochemotherapy with gemcitabine and cisplatin in pancreatic cancer: feasible and effective. *Strahlenther Onkol* 2003;179:78-86
17. Li CP, Chao Y, Chi KH, 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
18. Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol*

- 2000;18:3384-3389
19. **Haddock MG, Swaminathan R, Foster NR, et al.** Gemcitabine, cisplatin, and radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of the North Central Cancer Treatment Group Phase II Study N9942. *J Clin Oncol* 2007;25:2567-2572
 20. **Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al.** Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer: definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-1599
 21. **Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG.** Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:373-378
 22. **Huguet F, Andre T, Hammel P, et al.** Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-331
 23. **Park JH, Kim WC, Kim HJ, Gwak HK.** Comparing concurrent chemoradiotherapy to chemotherapy alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2009;27:64-70
 24. **Furukawa H, Okada S, Saisho H, et al.** Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma: a collective study. *Cancer* 1996;78:986-990
 25. **Ishii H, Okada S, Nose H, Yoshimori M, Aoki K, Okusaka T.** Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with systemic chemotherapy. *Pancreas* 1996;12:267-271
 26. **Tas F, Aykan F, Alici S, Kaytan E, Aydiner A, Topuz E.** Prognostic factors in pancreatic carcinoma: serum LDH levels predict survival in metastatic disease. *Am J Clin Oncol* 2001;24:547-550
 27. **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
 28. **Saad ED, Machado MC, Wajsbrot D, et al.** Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32:35-41
 29. **Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D.** CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005;93:740-743
 30. **Ziske C, Schlie C, Gorschluter M, et al.** Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer* 2003; 89:1413-1417
 31. **Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al.** Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:801-808

Abstract

The Results of Radiotherapy in Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer

Hyun Soo Jang, M.D.*, Seung-Hee Kang, M.D.*, Sang Won Kim, M.D.*, Mison Chun, M.D.*, Sun Mi Jo, M.D.*, Jun Chul Lim, M.D.*, Young Taek Oh, M.D.*, and Seok Yun Kang, M.D.[†]

*Department of Radiation Oncology, [†]Medical Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: We retrospectively studied the outcomes and prognostic factors of patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer who were treated with concurrent chemoradiotherapy (CCRT) or radiotherapy only.

Materials and Methods: Fifty-one patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer (stage IIA~III) who received radiotherapy (≥ 30 Gy) between January 1994 and August 2008 were reviewed retrospectively. The median radiation dose was 39 Gy. Chemotherapy consisted of gemcitabine, cisplatin, or 5-FU alone or in various combinations, and was administered concurrently with radiotherapy in 38 patients.

Results: The follow-up period ranged from 2~40 months (median, 8 months). The median survival, and the 1- and 2-year overall survival (OS) rates were 7 months, 15.7%, and 5.9%, respectively. Based on univariate analysis, the baseline CA19-9, performance status, and chemotherapy regimen were significant prognostic factors. The median survival was 8 months for CCRT, and 6 months for radiotherapy alone. The patients treated with gemcitabine-containing regimens had longer survival (median, 10 months) than the patients treated with radiotherapy alone ($p=0.027$). Twenty-three patients were available to evaluate the patterns of failure. Distant metastases (DM) occurred in 18 patients and regional recurrences were demonstrated in 4 patients. Local progression developed in 14 patients. We analyzed the association between the time-to-DM and the baseline CA19-9 levels for 18 evaluable patients. The median time-to-DM was 20 months for patients with normal baseline CA19-9 levels and 2 months for patients with baseline CA19-9 levels ≥ 200 U/ml.

Conclusion: CCRT with gemcitabine-based regimens was effective in improving OS in patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer. We suggest that the baseline CA19-9 level is valuable in determining the treatment strategy for patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic cancer, Concurrent chemoradiotherapy, Radiotherapy, CA19-9