

국소 진행성 담도계 악성 종양에서
항암 화학 방사선 병합 요법의 효과

연세대학교 대학원

의 학 과

이 승 우

국소 진행성 담도계 악성 종양에서
항암 화학 방사선 병합 요법의 효과

지도교수 박 승 우

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 12월

연세대학교 대학원

의 학 과

이 승 우

이승우의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2007년 12월

감사의 글

이 논문을 작성하는 1년여의 연구 기간 동안 저를 학문의 길로 이끌어 주시고, 아울러 전공의 수련과 바른 삶의 길에 멋진 Mentor가 되어주신 박승우 교수님께 우선 감사를 드립니다. 또한 연구 계획과 수행 및 진료에 어려움이 있을 때 항상 아낌없는 가르침을 주신 김경식 교수님과 박미숙 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 전공의 수련과 학업 및 연구를 병행하는 것이 만만치 않은 일이었지만, 여러 소화기 내과 교수님, 선배님들과 정재현, 이영주 선생님을 포함한 수련 동기들의 은혜 덕분에 무사히 석사 논문을 완성할 수 있었습니다. 이 논문 이후에도 보다 나은 연구와 진료를 위해 정진하며, 항상 노력하는 자세를 잊지 않겠습니다.

끝으로, 저에게 변함없는 신뢰와 용기를 주시는 부모님과 하느님께 이 논문을 드립니다.

저자 씀

차례

국문요약.....	1
I. 서론.....	3
II. 대상 및 방법.....	6
1. 연구 대상.....	6
2. 연구 방법.....	9
가. 치료 방법.....	9
나. 치료 효과의 판정 및 치료 독성 평가.....	11
다. 통계 분석.....	12
III. 결과.....	14
1. 대상 환자의 임상적 특성.....	14
2. 치료 효과.....	17
3. 생존 기간.....	18
4. 치료의 독성.....	22
5. 방사선 치료의 순응도.....	23
6. 예후 인자 및 기타 분석.....	24
IV. 고찰.....	25
V. 결론.....	32
참고문헌.....	34
영문요약.....	38

그림 차례

Figure 1. Flow design of the study.....	15
Figure 2. Kaplan–Meier estimates for overall survival rate of all patients.....	19
Figure 3. Kaplan–Meier estimates for overall survival rate of Extrahepatic CC.....	20
Figure 4. Kaplan–Meier estimates for overall survival rate of Intrahepatic CC.....	20
Figure 5. Kaplan–Meier estimates for overall survival rate of GB cancer.....	21
Figure 6. Kaplan–Meier estimates for overall survival rate between chemotherapy.....	21

표 차례

Table 1. Patient exclusion criteria·····	7
Table 2. Definition of ‘Locally advanced’ in each disease·····	9
Table 3. The clinical characteristics of the patients·····	16
Table 4. Response rate of concurrent chemoradiotherapy·····	18
Table 5. Overall survival rate of treatment group·····	19
Table 6. The incidence of toxicity during concurrent chemoradiotherapy·····	22
Table 7. The radiotherapy compliance·····	23
Table 8. The multivariate survival analysis with relative risk·····	24

<국문요약>

국소 진행성 담도계 악성 종양에서 항암 화학 방사선 병합 요법의 효과

배경: 담도계 악성 종양(Biliary tract cancer)은 간내 담도(intrahepatic bile ducts) 또는 간외 담도(extrahepatic bile ducts)의 상피 세포에서 기원한 담관암(cholangiocarcinoma) 및 담낭암으로 구분되며, 가장 중요한 예후 인자는 수술을 통한 완전한 절제가 이루어졌는가 이다. 담도계 악성 종양 중 타 장기로의 전이가 없고, 종양이 주간문맥 등의 주요 혈관을 침범하였거나 또는 2차 담관 분지까지 위치하여 근치적 절제가 불가능한 국소 진행성 담도계암인 경우에는 표준 치료로 항암 화학 방사선 병합 요법(concurrent chemoradiotherapy) 또는 지지 요법(supportive care)을 시행하고 있다. 그러므로 본 연구자는 근치적 절제가 불가능한 국소 진행성 담도계암 환자를 대상으로 항암 화학 방사선 병합 요법의 효과를 알아보고자 후향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 의무 기록을 통하여 1995년 1월 1일부터 2006년 12월 31일 사이에 연세대학교 의료원 신촌 세브란스 병원에서 담도계암을 진단 받은 1787명의 환자를 대상으로 하여 수술이

불가능한 국소 진행성 담도암 환자 230명을 선별하였다. 이 중 24명을 제외한 206명에서, 항암 화학 방사선 병합 요법 또는 지지 요법을 받은 환자의 치료 효과와 부작용을 분석하였다.

결과: 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행한 110명 중 RECIST 기준에 따른 전체 중앙 반응율은 20.9%이며 중앙 생존 기간은 10.30개월로, 지지 요법을 받은 환자들의 3.67개월과 비교하여 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 지지 요법과 비교한 각 세부 질환 별 중앙 생존 기간은 간의 담도암은 20.00개월과 3.67개월($p < 0.01$), 간내 담도암 11.37개월과 2.97개월($p < 0.01$), 담낭암은 6.63개월과 4.00개월($p = 0.30$) 이었다. 3도 이상의 혈액학적 치료 독성으로는 혈소판 감소증이 13예(11.8%), 백혈구 감소증 8예(7.2%), 열성 백혈구 감소증 2예(1.8%), 빈혈 6예(5.4%) 이었고, 비 혈액학적 독성은 오심이 6예(5.5%), 구토 및 설사가 각각 2예(1.8%) 확인되었다. 치료 독성과 연관된 사망은 없었다.

결론: 수술적 절제가 불가능한 국소 진행성 담도암에서 항암 화학 방사선 병합 요법을 통해 생존율의 향상을 도모할 수 있으며, 그 치료 독성은 높지 않은 것으로 사료 된다.

핵심 되는 말: 담도암, 담관암, 항암 화학 방사선 병합 요법, 담낭암, 국소 진행성

국소 진행성 담도계 악성 종양에서 항암 화학 방사선
병합 요법의 효과

<지도교수 박 승 우>
연세대학교 대학원 의학과

이 승 우

I. 서론

담도암의 발생 빈도는 일반적으로 매우 낮지만 서구의 0.3% 보다 동양권에서는 높은 발생율을 보인다. 2002년도 한국 중앙 암 등록 사업 연례 보고서에 의하면 등록된 전체 암 환자(99,025명)중 간의 담도암 및 담낭암이 차지하는 비율은 약 2.8%(2,754명)이었다¹. 담도암은 이처럼 비교적 드문 질환이며 초기에 무증상인 경우가 많고 조기 진단 방법이 용이하지 않아 진단 당시 근치적 절제는 소수의 환자에서만 가능하다². 또한 원격 전이가 없는 경우라도 담도에 다발성으로 발생하거나 혹은 전반적인 침윤을 보이는 경우가 많고, 주변의 주요 혈관을 흔히 침범하여 수술이 불가능한 경우가 대부분이며, 종양의 해부학적인 위치상 충분한 종양-유리 절제연(tumor-free resection margin)을 확보하기 어려워 수술 후에도 재발이 흔

하다³. 한편 담도계 세포 검사의 양성률이 떨어지며, 많은 수술 적
응 예에서 간절제 혹은 췌장 절제가 필요 하는 등 수술적 접근의
어려움이 있고, 수술 전후의 보조치료, 고식적 항암치료 및 방사선
치료에 표준 요법이 없어 치료에 어려움이 많다^{4,5}. 담도암의 가장
중요한 예후 인자는 수술을 통한 완전 절제 가능성 여부이나 간내
담도암의 5년 생존율은 5% 미만, 간의 담도암의 5년 생존율은 남녀
각각에서 15.1%, 17.3%로 보고되고 있고 간내 담도암의 경우에는
근치적 절제술 후에도 중앙 생존 기간은 12~28개월로 보고되는 등
예후가 매우 불량하다^{6,7}.

근치적 절제가 불가능한 진행성 담도암에서 사용하는 항암제의
경우는 그 효과가 정립되지 않아 보고에 따라 다양한 항암제가 사
용되고 있다. 5-Fluorouracil (5FU), Gemcitabine, Cisplatin,
Oxaliplatin, Mitomycin C, Epirubicin 등의 약제가 단독 혹은 병용
되어 사용되었으나 대부분의 연구에서는 20%이하의 부분 반응을
나타내는 것으로 보고되고 있다⁸.

과거에 담도암은 방사선 췌에 반응성이 적다고 알려져 있었으나,
1977년 Kopelson 등이 문헌 고찰을 통해 방사선 치료가 간의
담도암의 국소 진행을 제어할 수 있음을 시사한 이래, 수술을
시행하지 못한 진행성 담도암에서 방사선 치료로 생존율을
향상시킬 수 있음이 보고된 바 있다⁹.

한편, 국소 진행성 담도암에서는 항암 화학 치료와 방사선 치료를 병합하는 여러 연구가 있다. 항암 화학 방사선 병합 요법의 이론적인 근거는 항암 화학 치료가 잠재성 전이 (subclinical metastasis) 에 효과적일 뿐만 아니라, 방사선 치료의 효과를 증진시키는 방사선 감작 물질(radiosensitizer)로 작용한다는 것이다. 또한 전체 치료 기간이 짧으며, 항암 치료와 방사선 치료의 상승 효과를 통해 거대 종양에서 치료 효과를 기대할 수 있다^{10,11}. 이에 따라, 수술적 절제가 불가능한 국소 진행성 담도암에서 항암 화학 방사선 병합 요법이 널리 시행되고 있으나 치료 효과에 대해서는 이견이 있으며 한국인에서는 치료 성적에 대한 보고가 없다¹².

따라서 치료 효과와 부작용에 따른 장기 생존율과 예후에 대한 연구가 필요하며 본 연구에서는 최근 11년간 단일 기관에서 진행성 담도암을 진단받은, 이전에 발표되었던 문헌들 보다 더 많은 환자와 기간을 대상으로 항암 화학 방사선 병합 요법의 효과와 안정성에 대해 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

1995년 1월 1일부터 2006년 12월 31일 사이에 연세대학교 의료원 신촌 세브란스 병원에서 담도계암을 진단 받은 모든 환자를 대상으로 후향적 연구를 수행하였다. 이 환자들의 영상학적 검사 결과 및 의무 기록을 분석하여 국소 진행성 담도암 환자를 선별하였다. 국소 진행성 담도암 환자 중에서 초 치료로서 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행 받은 환자들과 지지 요법을 시행 받은 환자들을 대상으로 인구학적 특성과 혈청학적 검사 및 영상학적 검사 결과를 분석하였고, 이 환자들의 항암 화학 치료 약제 및 치료 기간과 방사선 조사량을 평가하였으며, 각각의 치료에 따른 부작용 및 최종 생존 기간을 확인하였다. 담도암은 간내 담도암, 간의 담도암 및 담낭암으로 구분하였다. 바터 팽대부에서 발생한 종양은 제외되었고, 담관 합류부(biliary confluence)를 침범한 클라스킨 종양은 포함하였다. 환자는 병리 조직학적으로 담도의 선암이 확인되거나 담즙에서 선암이 확인 되어야 하나, 병리 조직학적 확진이 되지 않은 환자에서는 영상 검사 소견을 포함하여 임상 소견과 추적 검사를 통하여 악성 종양을 진단 하였다.

전체 담도암 환자군 중 이전에 개복 수술, 방사선 조사, 항암 화학 요법을 받은 경우와 공존하는 악성 종양이 있는 경우에는

연구 대상에서 제외되었다. 또한 생존율에 영향을 줄 수 있는 경우인 75세 이상의 고령 또는 전신 상태가 불량하여 ECOG (Eastern cooperative oncology group) 3이상인 경우는 제외하였다. 한편 동반된 내과적 질환으로 인하여 생존율에 영향을 받을 수 있는 경우도 제외하였으며 이는, 과거 6개월 이내에 심근경색증, 울혈성 심부전 및 판막 질환 등 심장 질환 및 조절되지 않는 고혈압의 병력이 있거나 활동성 세균 감염증이 있는 경우, 조절이 어려운 대사성 질환이 있는 경우 및 천식, 간경변과 말기 신부전으로 신대체 요법을 받아야 하는 경우 이었다(Table1).

항암 화학 방사선 병합 요법을 받은 환자들은 모두 치료에 동의하였고, 치료 전 심장, 간, 신장 및 골수 기능이 정상이었으며, 진단 시 시행한 전산화 단층 촬영에 계측이 가능한 병소가 있었다.

Table 1. Patient exclusion criteria

Old age; > 75years old
Poor performance status: ECOG 3,4
Prior liver or abdomen surgery
Prior radiotherapy or chemotherapy due to other malignancy
Combined other malignancy
Ongoing infection
Co-morbid disease : Untreated hypertension, bronchial asthma, ESRD
Biliary cirrhosis

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESRD, End-stage renal disease.

국소 진행성 담도암은 타 장기로 전이가 없으며 종양이 주간문맥을 침범하였거나 2차 담관 분지까지 위치하여 근치적 절제가 불가능한 간내 담관암, 간외 담관암, 담낭암으로 공통적으로 정의한다. 또한 환자가 주요 수술을 받을 의학적 또는 신체적 조건이 허락되지 않는 경우 및 간경변이 있는 경우에는 담도암의 근치적 절제가 불가능하다. 이러한 환자 요인을 배제하면서, 다음의 조건을 충족하면 국소 진행성 담도암으로 규정 하였다.

근치적 절제가 불가능한 국소 진행성 간내 담도암 또는 간외 담도암은 원발 병소가 담관의 2차 분지까지 양측으로 진행된 경우, 주간문맥을 침범한 경우, 한측 간엽의 위축되며 반대측 간문맥 분지가 종양에 둘러싸인 경우, 한측 간엽이 위축되며 반대측 2차 담관 분지로 종양이 침범한 경우, 한측 2차 담관 분지에 종양이 있으며 반대측 간문맥이 종양에 둘러싸인 경우이다.

국소 진행성 담낭암을 규정하는 가장 중요한 인자는 근치적 절제인 ‘R0 절제’의 불가능 여부이다. 또한 주담관 합류 부위에 종양이 침범하였거나 좌측 간동맥을 포함한 혈관 침범이 있는 경우, 수술적 절제 불가능한 주변 장기 침범이 있는 경우도 국소 진행성 담낭암으로 정의하였다(Table 2)^{6,13}.

Table 2. Definition of 'Locally advanced' in each disease

Without metastatic disease

Rule out distant metastases – Lung, liver, peritoneum etc.

Intrahepatic and Extrahepatic cholangiocarcinoma

Tumor extension to secondary biliary radicles bilaterally

Encasement or occlusion of the main portal vein proximal to its bifurcation

Atrophy of one hepatic lobe with contralateral portal vein branch encasement or occlusion

Unilateral tumor extension to secondary biliary radicles with contralateral portal vein branch encasement or occlusion

Gallbladder carcinoma

Advanced carcinoma : Impossible 'R0 resection' disease

Hilar bile duct involvement

Vascular invasion: Involvement of the proper or left hepatic artery,

Unresectable portal vein involvement

Unresectable surrounding organs invasion : omentum, hepatic flexure of the colon, parietal abdominal wall, antrum of the stomach

Jarnagin et al. *Semin Liver Dis* 2004;24: 189-99

Sikora et al. *J Surg Oncol* 2006;93: 670-81

2. 연구 방법

가. 치료 방법

외과적 절제가 불가능한 국소 진행성 담도암으로 진단 받은 후
항암 화학 방사선 병합 요법에 동의한 환자들을 치료군으로 하였고,

환자 또는 환자의 가족이 항암 화학 방사선 병합 요법에 동의하지 않아 지지 요법을 시행한 군을 대조군으로 설정 하였다.

항암 화학 방사선 병합 요법에서 항암 화학 치료는 5FU 또는 Gemcitabine 기반으로 구분 하였다. 1999년까지는 5FU를 기본으로 하여 치료하였고, 2000년 이후에는 환자 상태에 따라 선택적으로 Gemcitabine이 사용되었다. 항암 화학 방사선 병합 치료 기간 중 매주 혈액 검사를 시행하여 최저기 혈액 수치를 측정하였다. 혈액 검사 결과 3도 이상의 백혈구 감소증이 발생한 경우 GM-CSF 또는 G-CSF를 호중구가 $1000/\mu\text{l}$ 이 넘을 때까지 매일 주사 하였다. 최저기 호중구 수치가 $500/\mu\text{l}$ 이하 또는 혈소판 수치가 $25,000/\mu\text{l}$ 이하로 감소한 경우에는 다음 주기의 Gemcitabine 용량을 10%감량하였다. 또 호중구 감소성 발열이나 혈소판 감소로 인한 출혈이 있었을 때에는 다음 주 투약시의 Gemcitabine 용량을 25% 감량하였다.

외부 방사선 치료는 종양과 주변 림프절에 180cGy씩 총 4500~5400cGy를 종양의 중앙 부위에 처방하였다. 방사선 치료의 중단은 3도 이상의 혈액학적 또는 위장관 독성이 발생하였을 때, 10% 이상의 체중 감소가 있을 경우에 또는 환자가 중단을 요구하거나 중단할 합당한 이유가 있는 경우로 하였다. 단 중단은 가능한 1-2주 미만으로 최소화하도록 하였다.

나. 치료 효과의 판정 및 치료 독성 평가

국소 진행성 담도암의 진단 시에 모든 환자에서 복부 전산화 단층 촬영이 시행되었고, 항암 화학 방사선 병합 요법의 종료 4주 내에 치료 반응을 평가하기 위한 복부 전산화 단층 촬영을 하였다. 치료 반응 평가는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST)기준에 준하여 완전 반응은 모든 표적 병변이 소실되는 경우, 부분 반응은 모든 표적 병변의 가장 긴 직경의 합이 기저치의 가장 긴 직경의 합과 비교하여 최소 30% 이상 감소하는 경우로 적용하였다. 치료 반응은 최소 4주 이상 지속되어야 하며 진행성 병변은 표적 병변의 가장 긴 직경의 합이 치료 시작 이후의 가장 긴 직경의 합의 최소치와 비교하여 최소 20%이상 증가하거나 또는 1개 이상의 새로운 병변이 나타나는 경우, 안정성 병변은 치료 시작 이후의 가장 긴 직경의 합이 최소치와 비교하여 부분 반응에 해당하는 감소가 없고 진행성 병변에 해당하는 증가가 없는 경우로 정의하였다¹⁴.

기타 생존율에 영향을 주는 요인으로 AJCC(American Joint Committee on Cancer) 6판에 따른 종양의 TNM 병기 및 수행 상태를 설정하였으며, CA 19-9, CEA 종양 표지 인자와 관련된 생존율의 변화를 조사하였다.

항암 화학 방사선 병합 요법과 연관된 부작용은 NCI (National Cancer Institute)의 Common terminology criteria for adverse effect 3.0의 기준에 따라 1도에서 4도까지 구분하여 평가하였다. 3도 이상의 의미 있는 독성은 혈액학적 독성으로 백혈구 감소증, 열성 백혈구 감소증, 빈혈 및 혈소판 감소증을 조사하였고, 비 혈액학적 독성으로 오심, 구토, 설사, 구내염의 정도를 평가하였다. 치료는 독성이 1도까지 회복되었을 때 다시 시작하였고 백혈구가 $1,000/\mu\text{l}$ 미만이나 혈소판이 $50,000/\mu\text{l}$ 미만일 경우에는 방사선 치료를 중단하고 이를 초과할 때까지 휴식하였다.

다. 통계 분석

모든 자료의 통계 분석은 SPSS 13.0 (Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였고, 치료 결과 분석은 전체 생존율(overall survival rate)과 무진행 생존율 (Progression free survival rate)로 평가하였다. 생존율은 간내 담도암, 간외 담도암, 담낭암을 각각 구분하여 비교하였고, 항암 화학 치료 약제의 종류에 따라 다시 평가하였다. 연구결과의 측정치는 기술적 측정 결과 및 범주형 자료에 관하여 평균 \pm 표준편차 또는 빈도 및 percent로 표시하였다. 각 군간의 통계학적 비교는 이산형 변수는 chi-square test, 연속형 변수는 independent samples t-test를 이용하였다.

생존 기간은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 계산하였고 p -value 및 각 stage내에서의 비교는 Log-rank에 근거를 두었다. 위험 인자 분석은 Cox regression analysis를 시행하였으며 생존율과 위험 인자간의 관련성을 평가하였다. 유의 수준은 95%의 신뢰 구간 내에서 p -value가 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의 하다고 판정하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

조사 기간 동안 연세대학교 의과대학 신촌 세브란스 병원에서 담도암을 진단 받은 환자는 1787명이었으며 각각 담낭암 554명, 간내 담도암 816명 간외 담도암 417명 이었다. 이들 환자의 의무 기록 및 영상학적 검사, 혈청학적 검사를 분석한 결과 수술이 불가능한 국소 진행성 담도암에 해당하는 환자는 230명(12.9%) 이었다. 이 중 117명의 환자에서 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행하였고 113명은 지지 요법을 받았다. 국소 진행성 환자 전체에서 제외 기준 (Table 1)에 해당되는 환자는 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행 받은 군에서 7명, 지지 요법을 시행한 군에서 17명으로 이들을 연구 대상에서 제외하였다. 결국 총 110명의 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행 받은 환자와 96명의 지지 요법을 받은 환자를 대상으로 통계 분석을 시행하였다(Figure 1).

치료군 환자들의 평균 연령은 58.50 ± 10.38 세(28세~75세) 이었고 남녀 비는 1:0.69 (65:45) 이었다. 대조군 환자들의 평균 연령은 62.80 ± 8.53 세(40세~75세, $p < 0.01$) 이었으며 남녀 비의 차이 및 수행 상태에 따른 통계학적인 유의성은 없었다(Table 3). 또한 혈청학적 검사 결과 두 치료군에서 백혈구, 혈색소의 차이 외에 혈소판, 총 빌리루빈, CEA, CA19-9는 유의한 차이를 보이지 않았다.

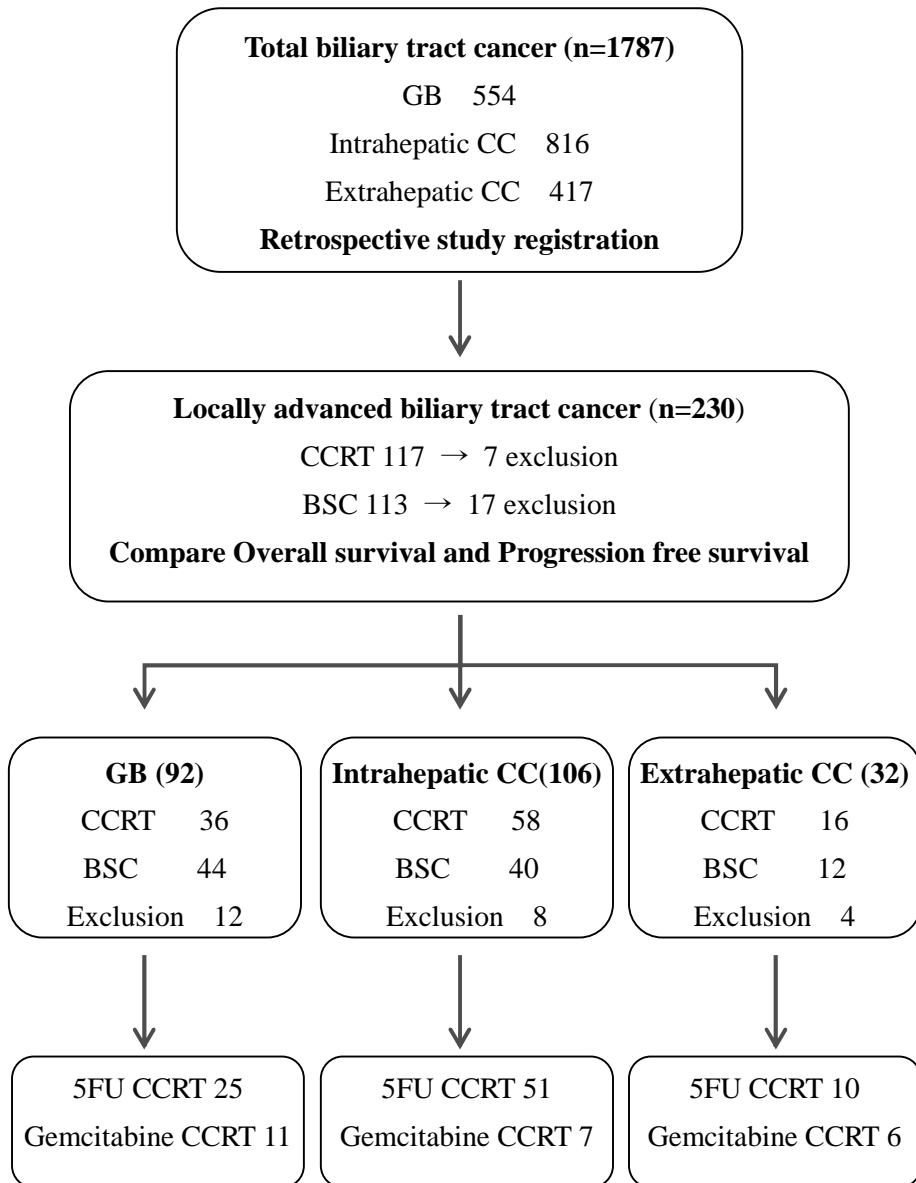


Figure1. Flow design of the study. Abbreviations: CC, Cholangiocarcinoma; CCRT, Concurrent chemoradiotherapy; BSC, Best supportive care; 5FU, 5-Fluorouracil.

Table 3. The clinical characteristics of the patients

Characteristics	CCRT group	BSC group	p-value
Eligible patients	110	96	
Age, years			
Median	58.50 ± 10.38	62.80 ± 8.53	< 0.01
Range	28~75	40~75	
Sex (Male : Female)	65 : 45	46 : 50	0.09
ECOG scale			0.61
0	5 (4.5%)	4 (4.2%)	
1	44 (40.0%)	45 (46.9%)	
2	61 (55.5%)	47 (48.9%)	
Laboratory findings			
WBC (/μl)	7,622 ± 2,274	8,774 ± 4,095	0.01
Hemoglobin (g/dl)	12.2 ± 1.5	11.6 ± 1.6	0.02
Platelets (× 10 ³ /μl)	268 ± 87	277 ± 115	0.51
T.bilirubin (mg/dl)	6.6 ± 7.9	5.4 ± 7.4	0.27
CA 19-9 (U/ml)	1561.9 ± 3512.8	2400.9 ± 5561.3	0.19
CEA (ng/ml)	32.51 ± 82.34	98.15 ± 548.50	0.24
Tumor stage			0.01
T2	13 (11.8%)	1 (1.0%)	
T3	76 (69.1%)	76 (79.2%)	
T4	21 (19.1%)	19 (19.8%)	
Nodal stage			0.03
N0	15 (13.6%)	25 (26.0%)	
N1	95 (86.4%)	71 (74.0%)	

Abbreviations: CCRT, Concurrent chemoradiotherapy; BSC, Best supportive care; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; WBC, White blood cell. Datas are expressed as Mean ± SD or n (%).

2. 치료 효과

항암 화학 방사선 병합 요법을 시행한 환자 110명 중 방사선 조사 1주 후 치료를 거부한 1명을 제외하고 109명에서 종양 반응 평가를 시행 하였다. 치료를 거부한 1명은 일상 수행 능력의 악화로 치료를 거부하였다. 항암 화학 방사선 병합 요법을 종료한 환자 중 완전 반응은 없었으며 부분 반응 23명(20.9%), 안정성 병변 77명(70%), 진행성 병변 9명 (8.2%)으로 전체 종양 반응율은 20.9%이었다. 각 질환 별로 담낭암 환자 36명에서 부분 반응은 5명(13.9%)이었고, 안정성 병변 25명(69.4%)이었으며 진행성 병변은 5명(13.9%)이었다. 간내 담도암 환자 58명에서 부분 반응은 10명(17.2%)이었고, 안정성 병변 44명(75.9%)이었으며 진행성 병변은 4명(6.9%)이었다. 간외 담도암 환자 16명에서 부분 반응은 8명(50%)이었고, 안정성 병변 8명(50%)이었으며 진행성 병변은 관찰되지 않았다 (Table 4).

Table 4. Response rate of concurrent chemoradiotherapy

Response	GB cancer (n= 36)		Intrahepatic CC (n= 58)		Extrahepatic CC (n= 16)	
	n	%	N	%	n	%
CR	0	0	0	0	0	0
PR	5	13.9	10	17.2	8	50
Total response (CR+PR)	5	13.9	10	17.2	8	50
Stable disease	25	69.4	44	75.9	8	50
Progressive disease	5	13.9	4	6.9	0	0
Not assessed	1	2.8	0	0	0	0

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; GB, Gallbladder; CC, Cholangiocarcinoma.

3. 생존 기간

항암 화학 방사선 병합 요법을 받은 전체 환자의 중앙 생존 기간은 10.30개월이었고, 이는 지지 요법을 받은 환자들의 3.6개월과 비교하여 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 세부 질환 별로 간외 담도암은 항암 화학 방사선 병합 치료군에서 20.00개월이었고, 지지 요법군에서 3.67개월이었다($p < 0.01$). 간내 담도암에서는 각각 11.37개월과 2.97개월 이었고($p < 0.01$), 담낭암에서는 6.63개월과 4.00개월로 차이를 보였으나 통계학적인 유의성은 나타내지 못하였다($p = 0.30$). 항암 화학 방사선 병합 치료군의 중앙 무진행

생존 기간은 7.5개월이었다. 평가 기간 동안 총 206 명의 환자 중 195명이 사망하였다 (Table 5).

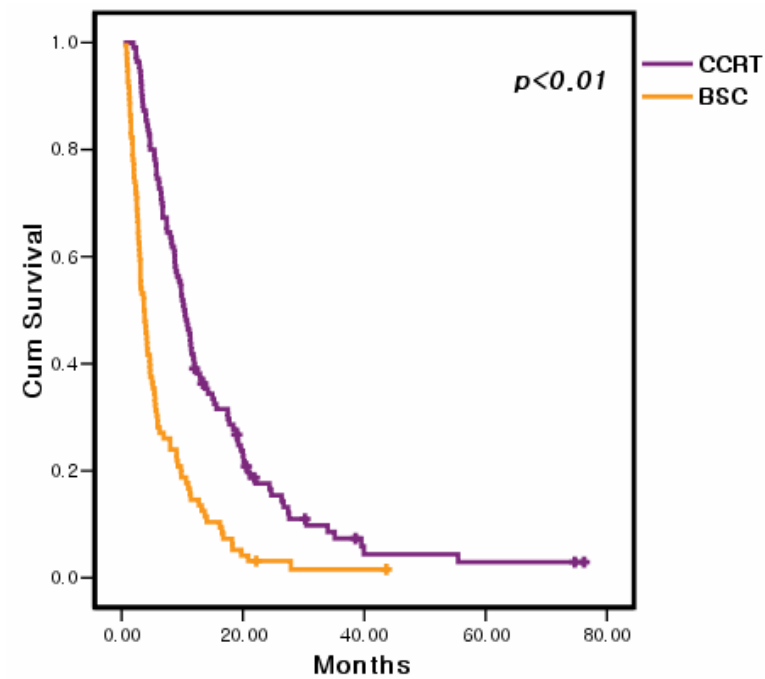


Figure 2. Kaplan-Meier estimates for overall survival rate of all patients.

Table 5. Overall survival rate of treatment group

	CCRT	N	BSC	N	P-value
Median survival months					
Extrahepatic CC	20.00	16	3.67	12	<0.01
Intrahepatic CC	11.37	58	2.97	40	<0.01
Gallbladder cancer	6.63	36	4.00	44	0.30
Overall	10.30	110	3.67	96	<0.01

Abbreviations: CCRT, Concurrent chemoradiotherapy; BSC, Best supportive care;

CC, Cholangiocarcinoma.

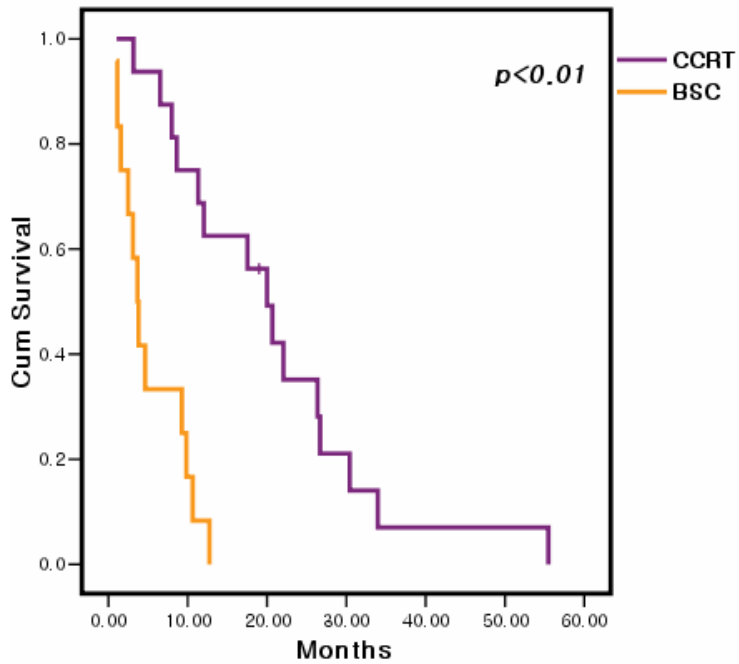


Figure 3. Kaplan-Meier estimates for overall survival rate of Extrahepatic CC.

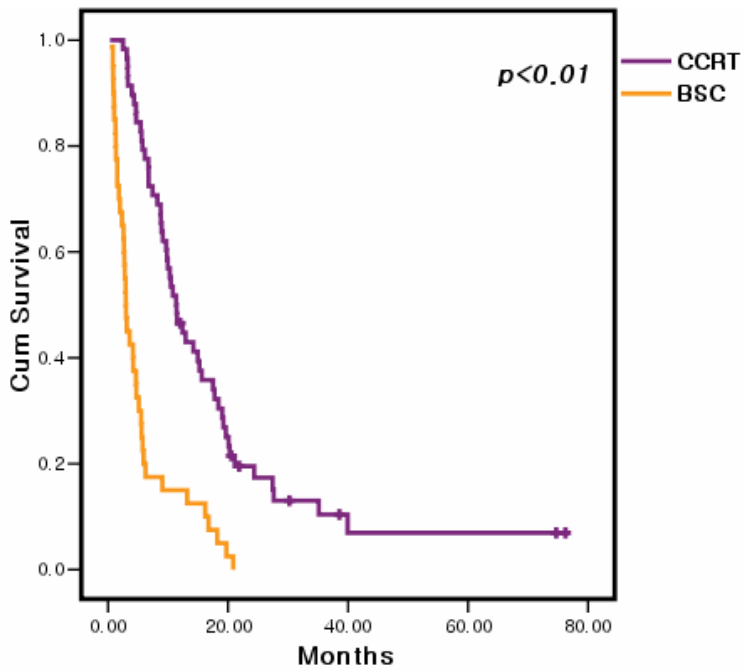


Figure 4. Kaplan-Meier estimates for overall survival rate of Intrahepatic CC.

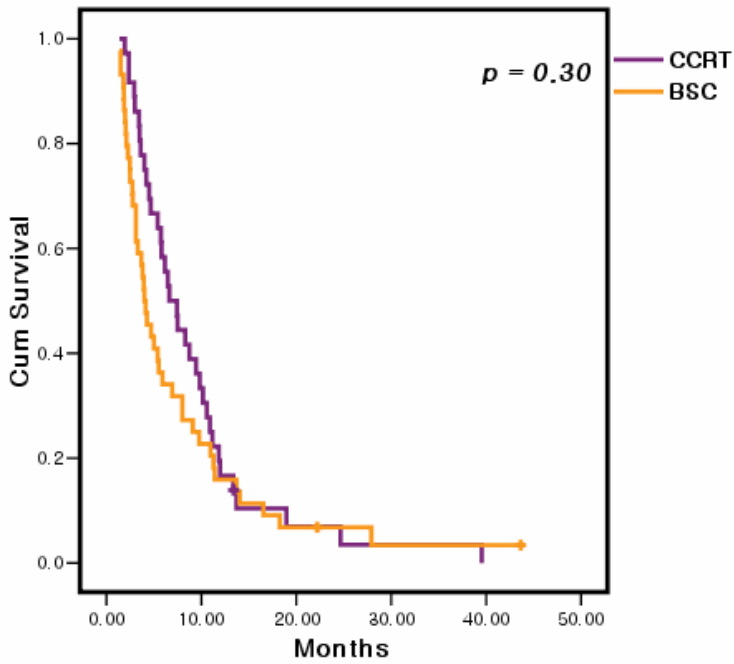


Figure 5. Kaplan-Meier estimates for overall survival rate of GB cancer.

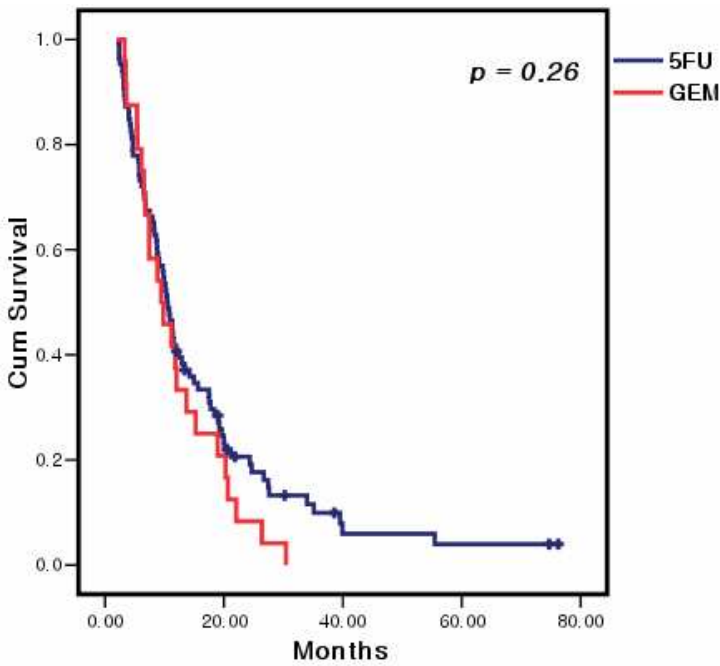


Figure 6. Kaplan-Meier estimates for overall survival rate between chemotherapy.

4. 치료의 독성

항암 화학 방사선 병합 요법을 시행한 110명에서 치료로 인한 사망은 없었고 3/4도의 혈액학적 독성은 호중구 감소증 7.2%, 빈혈 5.4%, 혈소판 감소증 11.8%이었고 열성 호중구 감소증은 1.8%였다. 비 혈액학적 독성은 대부분 2도 이하로 경미하였으며, 3도의 오심이 5.5%에서 확인되었다(Table 6).

Table 6. The incidence of toxicity during concurrent chemoradiotherapy

<i>NCI CTC v3.0 adverse effect</i>	Grade 2 Number (%)	Grade 3 Number (%)	Grade 4 Number (%)
Hematologic toxicity			
Neutropenia	13 (11.8)	4 (3.6)	4 (3.6)
Febrile neutropenia	-	2 (1.8)	0
Anemia	27 (24.5)	5 (4.5)	1 (0.9)
Thrombocytopenia	11 (10.0)	12 (10.9)	1 (0.9)
Non-hematologic toxicity			
Nausea	35 (31.8)	6 (5.5)	0
Vomiting	9 (8.2)	2 (1.8)	0
Diarrhea	9 (8.2)	2 (1.8)	0
Oral mucositis	2 (1.8)	0	0

Abbreviations: NCI, National Cancer Institute; CTC, Common terminology criteria.

5. 방사선 치료의 순응도

담낭암과 간내 담도암 환자에서 각각 1명이 계획된 방사선 치료를 마치지 못하였다(Table 7). 항암 화학 방사선 병합 치료와 관련된 부작용으로 방사선 치료가 중단된 경우는 담낭암 6명(16.7%), 간내 담도암 9명(15.5%), 간외 담도암 2명(13%) 이었다. 평균 중단 기간은 각각 8.5일, 10.4일, 9.5일 이었다.

Table 7. The radiotherapy compliance

Radiation parameters	GB cancer	Intrahepatic CC	Extrahepatic CC
Incompletion of planned fraction			
Number (%)	5 (13.9)	1 (1.7)	0 (0)
Median total radiation fraction	25	25	25
Times (range)	4~25	21~30	25~28
Median total radiation dose	4500	4500	4500
Gy (range)	720~4500	3780~5400	4500~5400
Median overall treatment time	36	36.5	38
Days (range)	5~58	31~59	31~58
Radiotherapy break before completion			
Number (%)	6 (16.7)	9 (15.5)	2 (13)
Mean duration of treatment break	8.5	10.4	9.5
Days (range)	5~16	6~17	3~16

Abbreviations: GB, Gallbladder; CC, Cholangiocarcinoma.

6. 예후 인자 및 기타 분석

전체 생존율의 향상과의 관련 인자를 확인하기 위한 단변량 분석에서 항암 화학 방사선 병합 요법의 시행 유무, 진단시 종양의 T 병기(Tumor stage) 및 N 병기(Node stage)가 통계적인 유의성을 보였다. 다변량 분석에서도 항암 화학 방사선 병합 요법의 여부($p < 0.01$, RR 2.84, 95% CI 2.06-3.91) 및 진단시 N 병기($p = 0.01$, RR 1.68, 95% CI 1.15-2.46)와 진단시 T병기($p = 0.03$, T2와 T3, RR 1.34, 95% CI 0.73-2.46; T2와 T4, RR 2.08, 95% CI 1.07-4.04) 가 예후 인자로 관찰 되었다(Table 8).

Table 8. The multivariate survival analysis with relative risk

	Univariate	Multivariate	Relative risk
CCRT	<0.01	<0.01	2.84
Tumor stage (T)	0.01	0.34	1.34 (T2-T3)
		0.03	2.08 (T2-T4)
Node stage (N)	0.03	0.01	1.68

Abbreviations: CCRT, Concurrent chemoradiotherapy. Multivariate analysis was investigated by Cox regression.

IV. 고찰

담도암의 대부분은 담낭, 간내 담관, 간의 담관을 따라 분포하는 상피 세포에서 기원하는 선암이며, 진단시 근치적 절제가 가능하면 수술적 치료를 시행하는 것이 원칙이다¹⁵. 수술적 제거가 불가능한 국소 진행성, 전이성 또는 재발한 담도암 환자들에서는 고식적인 치료를 목적으로 한다. 이에 따라 이용되는 치료 방법은 방사선 요법, 항암 화학 방사선 병합 요법, 동맥 내 항암 요법, 또는 전신 항암 화학 요법이다. 그러나 일반적으로 이러한 치료에도 불구하고 대부분의 환자들은 진단 후 1년 이내에 사망한다¹⁶.

담도암은 발생하는 위치상 주요 담관 합류 부위(Biliary confluence)를 침범하는 경우가 40~60%로 가장 많고, 20~30%는 하부 담도에서 발생하며 10% 정도는 간내 담도에서 기원하는 말초성 담도암(peripheral cholangiocarcinoma)으로 분류된다³. 예후는 간내 담도암보다 종양이 간외부 쪽에 있을수록 좋은데 이것은 생물학적인 차이라기 보다 치료의 접근성 때문으로 보여진다¹⁷.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice Guidelines in Oncology - V.1. 2007 에 의하면, 절제 불가능한 국소 진행성 담도암의 진단시 표준 치료는 항암 화학 방사선 병합 요법 또는 지지 요법이다. 또한 간내 담도암과 간의

담도암에서는 환자의 상태에 따라 일부에서 항암 화학 단독 요법을 시행할 수 있다. 항암 화학 방사선 병합 요법에서 항암제를 사용하는 목적은 원격 전이를 유발하는 암세포를 감소시키거나 또는 방사선 감작 물질로 작용하여 국소 조절을 향상 시키는 효과를 기대하기 때문이다.

그러나, 현재까지 항암 화학 방사선 병합 요법에 대한 치료 성적에 대한 보고는 제한적이며, 항암 및 방사선 치료의 용량이나 기간이 표준화 되지 않고 있다. 외부 방사선 치료 성적 보고는 Crane CH.등이 52명의 간외 담도암 환자를 대상으로 연구하여 외부 방사선 조사량을 늘리면 평균 생존 기간의 향상을 기대할 수 있으나, 치료와 관련된 독성이 증가한다고 보고하였다. 또한 5FU 동시 치료가 동시 치료가 독성 반응을 증가시키지 않는다고 보고하여, 국소 진행성 담도암에서 방사선 치료와 항암 화학제 병합 요법의 연구가 필요함을 제시하였다¹⁸.

이에, Deodato F.등은 절제 불가능한 17명의 담도암 환자 및 5명의 수술 후 잔류암 환자를 대상으로 39.6~50.4 Gy의 외부 방사선 조사를 시행하고 5FU 1000mg/m²/day로 4일간 투여하여 평균 반응을 28.6%, 중앙 생존 기간 23개월의 치료 결과를 보고하였다¹⁹.

본 연구 결과 국소 진행성 담도암에서 항암 화학 방사선 병합

요법을 시행한 환자의 전체 중앙 반응율은 20.9%이었고, 이는 간의 담도암 50%, 간내 담도암 17.2%, 담낭암 13.9%로 구분되었다. 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행한 전체 환자의 중앙 생존 기간은 10.30개월로, 지지 요법을 받은 환자들의 3.60개월과 비교하여 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 세부 질환 별로 간의 담도암(20.00개월, 3.67개월, $p < 0.01$)과, 간내 담도암(11.37개월, 2.97개월, $p < 0.01$)에서는 생존 기간의 차이가 통계학적인 유의성을 보였으며, 담낭암에서는 6.63개월과 4.00개월의 차이를 나타냈으나 통계학적인 유의성은 없었다($p = 0.30$). 항암 화학 방사선 병합 치료군의 중앙 무진행 생존 기간은 7.5개월이었다. 결국, 간의 담도암 및 간내 담도암에서는 지지 요법에 비하여 항암 화학 방사선 병합 요법이 유의한 생존율의 향상을 가져오므로, 환자가 항암 화학 방사선 병합 치료를 시행할 수 있는 여건이 된다면 수술 불가능한 국소 진행성 담도암 진단시에 항암 화학 방사선 병합 요법을 권유하는 것을 향후 치료 지침으로 규정할 수 있을 것이다. 다만 담낭암에서는 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행하는 것이 반드시 생존 기간을 증가시킨다고 확증할 수 없으므로, 치료 방법의 선택에 환자 개인의 상황에 따라 신중을 기해야 할 것이다. 또한 항암 화학 방사선 병합 치료 시에 적절한 항암 화학제 및 방사선 용량 조절에 대해 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가

계획되어야 할 것이다.

한편 근치적 절제가 불가능한 진행성 담도암에서의 항암 화학 치료는 다양한 연구 결과에 따라 항암제가 선택되어 사용되고 있다. 기존에 사용하던 5FU 외에 Gemcitabine, Mitomycin C²⁰, 5FU와 Gemcitabine의 병용²¹, Oxaliplatin 의 단독 사용²² 등 항암제 사용은 점차 다양화 되고 있으나 대부분 중양 반응율은 20% 정도로 보고되고 있다²³.

최근에는 molecular targeted agent로 Erlotinib (Tarceva[®])이 Epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor 1 (EGFR/HER1) tyrosin kinase를 선택적으로 차단하여 42명의 진행성 담도암 환자에서 생존 기간을 연장시켰다고 보고되는 등 담도암에서 항암 화학 치료는 그 약제가 다양화 되고 있다²⁴.

현재 국소 진행성 담도암에서 항암 화학 방사선 병합 요법 시에 사용하는 항암제는 크게 5FU 또는 Gemcitabine 기반으로 나눌 수 있으며, 전통적으로 사용하던 5FU에 비해 Gemcitabine이 치료와 연관된 독성이 심하지 않고 치료 효과는 비슷한 것으로 보고되고 있다. Gallardo JO.등은 26명의 진행성 담낭암 환자를 대상으로 매주기 1,8,15일째에 1,000mg/m²의 Gemcitabine을 정주하여 중양 생존 기간 30주 이었고, 치료 독성은 경미한 것으로 보고하였다²⁵. 이후 Knox JJ.등이 보고한 바에 따르면 45명의 진행성 담도암

환자에서 매 주기마다 14일간 650mg/m²의 Capecitabine 경구 투약과 1일과 8일째에 각각 1,000mg/m²의 Gemcitabine을 주사한 결과 중앙 생존기간 14개월이며 3도 이상의 치료 독성은 20%이내의 경미한 것으로 병합 요법의 효과를 보고하였다²⁶.

본 연구 결과에서 5FU를 사용한 86명의 치료군에서 중앙 생존 기간은 10.47개월 이었고, Gemcitabine을 사용한 24명의 치료군에서의 중앙 생존 기간은 9.43개월로 5FU 치료군에서의 생존 기간이 더 길었으나 양 치료군의 통계학적인 유의성은 없었다 ($p=0.26$). 단, Gemcitabine이 국소 진행성 담도암 환자에서 임상적인 적용이 시작된 것이 2000년 이후이므로, 5FU에 비하여 현재까지 충분한 치료 용량에 대한 임상적인 자료가 부족하였다. 또한 5FU와 Gemcitabine 외에 다른 항암 화학제를 방사선 병합 요법으로 사용하는 것은 실험실 결과를 기반으로 하여, 진행성 담도암 환자에서의 치료 효과 및 치료 독성을 확인하여 신중한 약제 선택과 치료 주기 및 용량 결정이 되어야 할 것이다.

본 연구 결과 5FU 또는 Gemcitabine을 이용한 항암 화학 병합 치료와 연관된 치료 독성은, 3도 이상의 혈액학적 독성이 호중구 감소증 7.2%, 빈혈 5.4%, 비 혈액학적 독성은 오심이 5.5%이었다. 방사선 치료가 중단되었던 경우는 총 15예(15.5%)로 조사되었으나 대부분의 환자에서 계획된 치료를 종료할 수 있었고 치료 독성으로

인한 사망은 없었다. 결국 기존의 임상 보고와 비교하면 5FU 또는 gemcitabine을 투약하며 평균 45Gy의 방사선 조사를 시행하는 병합 치료를 통하여, 치료 독성은 경미하고 또한 유의하게 생존율을 증가하는 효과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

기존의 연구 보고와 비교하여 본 연구 결과의 의의는 연구 대상 환자군의 숫자가 가장 많았으며, 동시대에 또 다른 치료 방법 중의 하나로 알려진 지지 요법군과 생존율 비교를 하였다는 것이다. 또한 간의 담도암, 간내 담도암, 담낭암으로 담도암의 세부 질환을 구분하여 각 진단 별로 생존율 분석을 시행하였고 사용 항암 화학제에 대한 비교를 한 것이다. 물론 연구 진행이 후향적인 분석이었다는 것은 한계점이나 질환이 발생 빈도가 매우 낮으며, 또한 수술적 절제가 불가능한 국소 진행성인 환자는 더욱 숫자가 적기 때문에 전향적 분석 및 임상 시험의 어려움으로 작용하는 문제점이 동시에 있다. 또한 항암 화학 방사선 병합 요법만으로 완전 반응이 유도된 환자가 없어, 항암 화학 방사선 병합 요법 이후에도 지속적인 항암 화학 치료나 수술적인 접근이 필요하다는 치료 한계가 있었다.

현재까지도 항암 화학 방사선 병합 치료 시에 항암 화학 요법의 약제의 종류 및 용량 결정은 치료자의 경험적인 측면에 의한 경우가 많다. 그러나 향후에는 수술이 불가능한 국소 진행성

담도암을 진단시에 환자 상태가 항암 화학 방사선 치료에 금기증이 아니라면 지지 요법은 피해야 할 것이며, 표준화된 치료 계획을 확립하여 주의 깊게 항암 화학 방사선 병합 치료를 진행해야 할 것이다. 또한 새로운 항암 화학제를 사용하는 활발한 다기관 임상 시험과 다양한 치료 방법의 심도 있는 연구가 필요할 것이다.

V. 결 론

11년간 단일 기관에서 진행성 담도암을 진단 받은 환자 1787명 중 후향적 연구를 시행하여 근치적 절제가 불가능한 국소 진행성 담도암 환자 230명을 선별하였고, 제외 기준에 해당하는 24명 외에 총 206명에서 항암 화학 방사선 병합 요법과 지지 요법의 치료 효과를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행한 110명의 전체 중앙 반응율은 20.9%이며 중앙 생존 기간은 10.30개월 이었고, 지지 요법을 받은 96명의 환자들의 중앙 생존 기간은 3.67개월로 유의한 생존 기간의 증가를 나타냈다($p < 0.01$).

2. 항암 화학 방사선 병합 요법과 지지 요법을 비교하여 각 세부 질환별 중앙 생존 기간은 간의 담도암은 20.00개월과 3.67개월($p < 0.01$), 간내 담도암 11.37개월과 2.97개월($p < 0.01$), 담낭암은 6.63개월과 4.00개월($p = 0.30$) 이었다.

3. Cox regression analysis를 통한 위험 인자의 다변량 분석 결과, 항암 화학 방사선 병합 요법의 여부($p < 0.01$, RR 2.84, 95% CI 2.06-3.91) 및 진단시 N 병기($p = 0.01$, RR 1.68, 95% CI 1.15-2.46)와 진단시 T병기($p = 0.03$, T2와 T3, RR 1.34, 95% CI 0.73-2.46; T2와 T4, RR 2.08, 95% CI 1.07-4.04) 가 예후 인자이었다.

4. 3도 이상의 혈액학적 치료 독성으로는 혈액학적 독성에서 혈소판 감소증이 11.8%, 비 혈액학적 독성은 오심이 5.5%이었고, 치료 독성과 연관된 사망은 없었다.

이상의 결과로 수술적 절제가 불가능한 국소 진행성 담도암에서 항암 화학 방사선 병합 요법을 시행하면 생존율이 증가되며 그 치료 독성은 경미하므로, 향후 지지 요법은 환자의 상태가 항암 화학 병합 요법을 시행 못하는 경우에만 적용되어야 할 것이다.

참고 문헌

1. 보건복지부. 한국 중앙 암등록 사업 연례 보고서. 2002.
2. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1655-67.
3. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz J et al. Staging, Resectability, and Outcome in 225 Patients With Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-19.
4. Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997;40:671-7.
5. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary Tract Cancers. *N Engl J Med* 1999;341:1368-78.
6. Jarnagin WR, Shoup M. Surgical Management of Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:189-99.
7. Shaib YH, El-Serag HB. The Epidemiology of Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115-25.
8. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896-902.
9. Vallis KA, Benjamin IS, Munro AJ, Adam A, Foster CS, Williamson RCN et al. External beam and intraluminal radiotherapy for locally advanced bile duct cancer: role and tolerability. *Radiother Oncol* 1996;41:61-6.

10. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, Gunderson LL, Donohue J, Pitot H et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:167-75.
11. Morganti AG, Trodella L, Valentini V, Macchia G, Alfieri S, Smaniotto D et al. Concomitant Gemcitabine (Gemzar®) and Extended Nodes Irradiation in the Treatment of Pancreatic and Biliary Carcinoma: A Phase I Study. *Onkologie* 2003;26:325-9.
12. Shin HS, Seong J, Kim WC, Lee HS, Moon SR, Lee IJ et al. Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Intl J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:105-12.
13. Sikora SS, Singh RK. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: Nihilism to optimism. *J Surg Oncol* 2006;93:670-81.
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
15. Heron DE, Stein DE, Eschelman DJ, Topham AK, Waterman FM, Rosato EL et al. Cholangiocarcinoma: The Impact of Tumor Location and Treatment Strategy on Outcome. *Am J Clin Oncol* 2003;26:422-8.

16. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
17. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: A Spectrum of Intrahepatic, Perihilar, and Distal Tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-75.
18. Crane CH, Macdonald KO, Vauthey JN, Yehuda P, Brown T, Curley S et al. Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:969-74.
19. Deodato F, Clemente G, Mattiucci GC, Macchia G, Costamagna G, Giulianti F et al. Chemoradiation and brachytherapy in biliary tract carcinoma: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:483-8.
20. Raderer M, Hejna MHL, Valencak JB, Kornek GV, Weinlander GS, Bareck E et al. Two Consecutive Phase II Studies of 5-Fluorouracil/Leucovorin/Mitomycin C and of Gemcitabine in Patients with Advanced Biliary Cancer. *Oncology* 1999;56:177-80.
21. Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, Burgart L, Cera PJ, Flynn PJ et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005;103:111-8.
22. Androulakis N, Aravantinos G, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N,

Tselepatiotis E et al. Oxaliplatin as First-Line Treatment in Inoperable Biliary Tract Carcinoma. *Oncology* 2006;70:280-4.

23. Ishii H, Furuse J, Yonemoto N, Nagase M, Yoshino M, Sato T. Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. *Oncology* 2004;66:138-42.

24. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G et al. Phase II Study of Erlotinib in Patients With Advanced Biliary Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3069-74.

25. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yanez M, Gamargo C et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:1403-6.

26. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332-8.

<Abstract>

The effect of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of
locally advanced biliary tract cancer

Seung Woo Yi

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Seung Woo Park)

Background: Biliary tract cancer (BTC) is aggressive cancer with median survival time rarely exceeding 6 months. According to NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice Guidelines in Oncology – V.1. 2007, the most appropriate treatment for locally advanced unresectable BTC is concurrent chemoradiotherapy (CCRT) or best supportive care (BSC). The primary objectives of this study were to evaluate the response rate and overall survival of CCRT in patient with locally advanced unresectable BTC compared with BSC; secondary objectives included toxicities.

Methods: One thousand seven hundred eighty-seven BTC patients were retrospectively enrolled from January 1995 to December 2006 at Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea. And two hundred eleven eligible locally advanced unresectable BTC patients were

investigated; GB cancer 80 patients, Intrahepatic CC 98 patients, Extrahepatic CC 28 patients. Response was defined according to RECIST criteria. Survival was calculated from initiation of diagnosis until death.

Results: Of the 110 patients evaluable for efficacy, objective overall response rate was 20.9%. The median overall survival was 10.30 months (range, 1.93-76.23; 95% CI, 8.67-11.93) in CCRT group and 3.60 months (range, 0.07-22.20; 95% CI, 2.83-4.37) in BSC group ($p<0.01$). In a subgroup analysis, extrahepatic CC was 20.00 months in CCRT and 3.67 months in BSC ($p<0.01$), intrahepatic CC was 11.37 months in CCRT and 2.97 months in BSC ($p<0.01$), GB cancer was 6.63 months in CCRT and 4.00 months in BSC ($p=0.30$). The most common grade 3/4 hematologic toxicities were thrombocytopenia (11.8% of patients) and neutropenia (7.2%). The most common grade 3/4 nonhematologic toxicities were nausea (5.5%) and vomiting (1.8%), diarrhea (1.8%) without treatment-related mortality.

Conclusion: Patients with locally advanced biliary tract cancer who received concurrent chemotherapy based with 5-fluorouracil(5-FU) or gemcitabine showed better survival than those who received best supportive care. Gemcitabine-based or 5-FU- based CCRT showed similar survival advantages.

Key words: Biliary tract cancer, Cholangiocarcinoma, CCRT, GB cancer, Locally advanced