

진행 췌장암환자에서 항암제 및 방사선병용치료와 온열치료의 효과

연세대학교 의과대학 외과학교실, 내과학교실¹ 방사선종양학과교실³ 및 연세암센터²

김명욱 · 이경희^{1,2} · 정재복¹ · 성진실³
이혜란^{1,2} · 최진혁^{1,2} · 정현철^{1,2} · 김우철³
금기창³ · 김주향^{1,2} · 노재경^{1,2} · 김병수²

=Abstract=

Concurrent Chemoradiotherapy of Locally Advanced Pancreatic Carcinoma and Effects of Hyperthermia

Myung Wook Kim, M.D., Kyung Hee Lee^{1,2}, M.D., Jae Bok Chung¹, M.D., Jin Sil Sung³, M.D.
Hye Ran Lee^{1,2}, M.D., Jin Hyuk Chio^{1,2}, M.D., Hyun Cheol Chung^{1,2}, M.D.
Woo Cheol Kim³, M.D., Ki Chang Keum³, M.D., Joo Hang Kim^{1,2}, M.D.
Jae Kyung Roh^{1,2}, M.D. and Byung Soo Kim², M.D.

Department of General Surgery, Internal Medicine¹, Radiational Oncology³ and
Yonsei Cancer Center², Yonsei University College of Medicine, Seoul Korea

The prognosis of pancreatic cancer is still poor in spite of advance in surgical treatment and parasurgical adjuvant management.

Eighteen patients with histologically confirmed locally advanced adenocarcinoma of the pancreas were received radiation(5000cGy)+5-FU. Patients were treated with 5-FU 200 mg/m² IV bolus, 1 hour before irradiation each day. In some patients, within 30 minutes after radiotherapy, hyperthermia was added to above protocol two times weekly. Median survival of total patients was 9.5months. Median survival with RT+5-FU was 12.7months from the date of treatment. Median survival with hyperthermia added group was 7.6months, but the survival difference was not significant statistically. The side effects were acceptable. There were no episodes of any life threatening toxicities.

Key Words: Pancreatic cancer, Multimodality tyreatment

서 론

췌장암은 한국 전체암 사망율의 3~4%를 차지하고 있는데¹⁾, 발생장소가 복막후강이라는 해부학적 구조때문에 증상 및 진찰소견으로만 췌장암을 조기에 발견하기는 어려우며 췌장암의 가능성을 생각 할때쯤 되면 이미 병은 수술이나 방사선치료, 화학요법등으로 치유

할 수 있는 한계를 넘어서 있는 경우가 많다. 췌장암은 진단당시 85%이상이 근치적절제가 불가능한 상태에서 발견되며, 수술적 절제가 가능한 경우라도 5년 생존율이 5%미만이다²⁾. 이와같이 불량한 췌장암의 예후를 개선하기 위하여 항암화학요법 및 방사선병용치료가 많이 시행되고 있다^{3,4)}.

췌장암에서 약물치료는 SMF(streptozocin, mitomycin-C, 5-fluorouracil), FAM(5-fluorouracil,

adriamycin, mitomycin)등이 시도되나 관해율은 13~43%로 낮고 반응군에서 생존기간의 연장도 수개월에 불과하다^{5~7)}.

1958년 Heidelberg등⁸⁾이 처음으로 animal tumor 모델에서 방사선 치료에 5-fluorouracil(5-FU)을 추가하여 종괴크기의 감소를 보고한 이래 Ver-mund등⁹⁾이 쥐의 육종에서 5-FU를 병용치료시 육종 크기의 감소와 생존기간이 약물 혹은 방사선 단독치료 시 보다 연장되는 것을 재확인 하였다. 또한 Moertel 등¹⁰⁾의 제 3상 임상실험에서 수술적 절제가 불가능한 위암, 췌장암, 대장암환자에서 5-FU와 방사선치료를 병용한 결과 단독 방사선 치료군보다 의미있는 생존율의 증가를 보여주었다.

암이 열에 약하다는 것은 1844년에 Bruns에 의한 조사에서 악성홍색종 환자가 단독(erysipelas)으로 수일간 40°C 이상 발열을 보인후 종양이 소실된 이래 8년간을 생존하였음을 보고하였고, 1866년 Busch등이 안면에 발생한 육종이 같은 방법으로 소실됨을 보고한이래, 최근 방사선 생물학의 발전에 따라 국소 온열요법의 유용성이 제시되었다¹⁰⁾. 이 같은 온열치료는 제 5의 암치료방법으로 지금까지 한국인에게 발생빈도가 높고 치유가 곤란한 간암과 위암등에 효과적인 것으로 보고되었다¹¹⁾. 저자들은 근치적 절제가 불가능한 국소진행성 췌장암환자를 대상으로 항암제(5-FU) 및 방사선 병용치료를 하였고 여기에 일부환자에게 온열요법의 치료효과를 보기위해 온열요법을 추가하여 관해율, 생존율 및 부작용을 분석하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1990년 11월부터 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원 및 연세암센터에서 국소적 진행성 췌장암으로 근치적 절제가 불가능한 환자 18명을 대상으로 하였다. 대상환자의 선정기준은 병리 조직학적으로 췌장암으로 확진받은 환자중 병변이 superior mesenteric artery 또는 celiac trunk, portal vein 및 주위장기에 침범하여 근치적 절제가 불가능한 환자, 환자수행상태가 ECOG기준의 3이하인 환자, 70세이하, 골수, 신장, 심폐기능이 정상이며, 다른 특별한 내과적 문제가 없는 환자를 대상으로 하였고, 췌장암의 원격전이

가 있는 경우 또는 과거에 항암치료를 받은 경우, 검사실 소견상 혈색소치($\leq 10\text{g/dl}$), 백혈구($\leq 4,000/\text{mm}^3$), 혈소판($\leq 100,000/\text{mm}^3$), BUN($\geq 25\text{ mg/dl}$), creatinine($\geq 1.5\text{ mg/dl}$), transaminase($\geq 100\text{ IU}$), bilirubin($\geq 3\text{ mg/dl}$)(폐쇄성 황달인 경우는 포함)등에서 이상이 있는 경우는 이 연구에서 제외시켰다.

2) 방법

췌장암의 병기를 확인하기위해 흉부 X선, 복부전산화단층촬영, 초음파검사, 전신골주사, 내시경적역행성 담췌관조영술 등을 시행하였다. 항암제 치료는 5FU 200 mg/m²을 매일 방사선치료 1시간전에 정맥 급속 주사를 시행하였다. 방사선치료는 하루 180cGy씩 주 5회로 5주간 합계 50Gy을 조사하는 것을 원칙으로 하였고, 온열요법은 고주파 온열 치료기인 Thermo-tron RF-8(Yamamoto Vinyter Co., 8MHz capacitive type)을 사용하여 주당 2회 시행하는 것을 원칙으로 하였으며, 방사선치료후 30분 이내에 30~60분씩 가온하였다. 온도를 측정하기 위한 병변부위에 sencer 주입은 하지 않았다. 이러한 치료는 췌장암이 진행하거나, 혹은 다른 중한 내과적 문제가 발생될때 까지 계속 진행하였고, 치료반응이 있는 환자는 방사선치료 종료후에도 5-FU를 500 mg/m²을 매주 1회 1년간 정맥주사하였다. 췌장암의 진행이 있는 경우, 환자의 수행상태가 2 score 혹은 H4일 경우, 혈청 생화학검사가 악화되는 경우는 계획된 치료를 중단하였다.

3) 추적검사

매주 치료 첫 날 일반혈액검사 및 생화학적검사를 시행하였고, 치료 1개월마다 복부초음파검사, CEA (carcino-embryonic antigen)검사를 시행하였다. 방사선치료전 1개월 및 종료 1개월후에 복부전산화 단층촬영검사를 시행하였고 역행성담도조영술(ERCP)과 내시경내초음파검사(EUS)는 필요한 경우 시행하였다.

4) 효과판정

치료 반응의 평가는 이학적검사, 흉부 X선, 복부전산화 단층촬영 및 초음파검사를 이용하여 측정가능한

병소의 변화를 관찰하여 정하였다. WHO 기준에 따라²⁾ 완전관해는 측정가능한 병변이 모두 소실된 경우로 하였고, 부분관해는 측정가능한 병변이 50%이상 감소하는 경우로 하였으며, 안정성병변은 측정가능한 병변이 50%이하 감소하거나 병변이 25%이하로 증가한 경우로 하였고, 진행성 병변은 측정 가능한 병변이 25%이상 증가 하였거나 새로운 병변이 생겼을 때 또는 수행상태가 2 score 이상 나빠졌을 때로 정의하였다. 생존기간은 약물치료 개시일부터 환자 사망할때까지로 하였고 관해지속기간은 관해유도시부터 진행성병변이 발생한 시점까지로 하였다. 치료에 따른 부작용의 관점은 WHO기준에 의해 grade 0~4로 구분하였다.

5) 통계처리

생존율은 Kaplan-Meier Method로, 유의성검정은 Log-rank Test로 하였다¹³⁾.

결 과

1) 환자의 임상적 특징

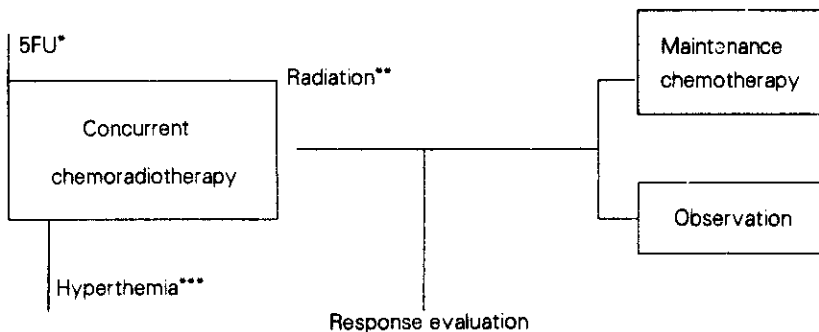
등록된 31명의 환자중 2명은 담도암으로 판명되어, 11명은 아무런 치료도 받지않아 제외시켰다. 나머지 18명은 특별한 부작용없이 치료를 시행하여 평가가 가능하였으며, 중앙연령은 57세(48~70)로 남자 15예(83%), 여자 3예(17%)로 남자군이 월등이 많았다.

2) 치료반응

평가가능한환자 18명의 중앙추적기간은 7.5개월(2~30개월)로서 완전관해는 관찰되지 않았고 부분관해는 6예(33%), 안정상태 7예(39%), 진행성병변 5예(28%)였고 부분관해의 중앙지속기간은 8.5개월(3~25개월), 중앙생존기간은 9.5개월(2~30개월)이었다 (Table 1, Fig. 2). CRT(chemoradiotherapy)치료환자와 일부환자에 시행한 CRHT(chemoradiotherapy + hyperthermia) 치료환자의 중앙생존기간은 12.7개월과 7.6개월로서 CRT군에서 중앙생존기간이 5개월정도 길었지만 통계적 유의성은 없었다. 일부환자에서 시행한 온열치료횟수는 1회가 2명, 2회가 2명, 4회가 1명, 5회가 1명, 6회가 1명, 10회가 1명으로서 다양하였으며 중앙치료횟수는 3회로 4회이상 받은 경우를 효과관점으로 가능할 때 4회이상 받은 4명의 중앙생존율은 8.5개월이고 4회이하일 경우 4개월로서 생존율의 증가는 있었지만 통계학적 유의성은 없었다.

3) 부작용

치료중 발생한 조혈계의 독성으로 백혈구의 감소중은 전체 환자들에서 백혈구감소증은 10예(grade 1~2)로서 CRHT 치료 환자에서 6예(grade 1~2), CRHT 환자에서는 4예(grade 1~2)이었고 적혈구의 감소는 전체환자에서 10예(grade 1~2)로서 CRT 치



* : 5FU 200 mg/m² through Monday to Friday 1 hour before irradiation each day

** : Radiation (total 5000 cGy) for 5wKs

*** : Hyperthermia : 30-60 minute/1 time, within 30 minute after RT

Fig. 1. Treatment schedule of the patients.

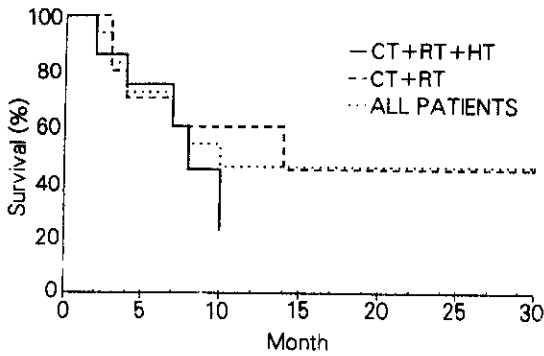


Fig. 2. Overall survival of the patients by the type of treatment.
 CT; chemotherapy, RT; radiotherapy, HT; hyperthermia

료 환자에서는 6예(grade 1~2), CRHT 치료 환자에서는 4예(grade 1~2), 혈소판감소는 CRHT 치료 환자에서만 1예(grade 1)에서 관찰되었고 비조혈계독성은 대부분 소화기증세로서 정도의 점막염, 정도의 오심구토를 보였고 설사는 CRHT 치료 환자에서 1예에서 grade 3의, 심한 설사를 보여 수액공급이 필요했던 것을 제외하면 대부분의 환자에서 특별한 치료없이 회복되어 수용할만 하였으며, 치료의 독성으로 인한 사망은 발생하지 않았다(Table 2).

고 찰

췌장암 현재 미국에서 한해에 2만명이 췌장암으로

Table 1. Responses to treatment

Responses	Total	CRT group	CRHT group
PR	6(33%)	3(30%)	3(37.5%)
SD	7(39%)	4(40%)	3(37.5%)
PD	5(28%)	3(30%)	2(25%)
MRD(month)	8.5(3~25)	13(10~25)	7(6~7)
OS(month)	9.5(2~30)	12.7(3~30)	7.6(4~10)

CRT group: chemotherapy+radiotherapy
 CRHT group: chemotherapy+radiotherapy+hyperthermia
 PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease
 MRD: median response duration, OS: overall survival

Table 2. Side effects of treatment

Side effects	Grade* of toxicity				CRT group	CRHT group
	I	II	III	IV		
Leukopenia	4	6	0	0	6(60%)	4(50%)
Thrombocytopenia	1	0	0	0	0(0%)	1(12.5%)
Anemia	7	3	0	0	6(60%)	4(50%)
Nausea & Vomiting	14	3	0	0	9(90%)	8(100%)
Diarrhea	2	0	1	0	2(20%)	1(12.5%)
Mucositis	2	0	0	0	1(10%)	1(12.5%)

CRT group: chemotherapy+radiotherapy
 CRHT group: chemotherapy+radiotherapy+hyperthermia
 *: WHO grade

사망하며 발생빈도가 4위를 차지하고 있고¹⁴⁾ 날로 그 발생빈도가 증가할 뿐만 아니라 그 사망율 순위도 높아지고 있다. 악성도가 높고 조기진단에 어려움이 있어 진단후 생존기간은 치료를 받지 않을 경우 평균 3~4개월로 보고 있다¹⁵⁾. 병변의 진행으로 근치적 절제술이 불가능한 궤장암의 치료는 주로 항암화학요법, 방사선치료 등이 시행되고 있지만 이들 치료를 단독으로 시행할때의 치료효과는 아직 미미한 실정이다.

1958년 Heidelberg 등⁸⁾이 처음으로 animal tumor 모델에서 방사선치료에 5-FU을 병용한 치료군과 동일량의 방사선치료에 placebo를 병용한 치료군과의 치료효과를 비교한 결과 5-FU를 병용한 경우 중앙생존기간이 10.4개월로서 방사선단독군의 중앙생존기간 6.3개월에 비하여 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보고하여 방사선과 5-FU의 병용치료가 방사선단독치료군보다 생존기간을 연장 시킬 수 있다고 보고하였고, 1980년 GITSG(gastrointestinal tumor study group)의 제 3상임상연구⁴⁾에서 고용량 방사선치료군(60 Gy)과 고용량 방사선치료와 5-FU을 병용한군과 저용량 방사선치료(40 Gy)와 5-FU을 병용한군과의 치료성적을 비교한결과 방사선 단독치료군의 중앙생존기간은 5.5개월이고 치료를 병용한군의 중앙생존기간은 10개월로서 방사선치료단독군보다 통계적으로 유의한 차이를 관찰하여 Moertel 등³⁾의 결과와 유사한 성적을 보였다. 그러나 저용량(40 Gy) 방사선치료와 5-FU을 병용한 치료군과 고용량(60 Gy) 방사선치료와 5-FU을 병용한 치료군과의 두군과의 생존기간의 차이는 없었다.

본 연구에서 방사선치료와 5-FU을 병용투여한 경우 중앙생존기간이 9.5개월이지만 온열치료를 추가한 환자를 제외하면 12.7개월로서 GITSG의 중앙생존기간 10개월에 비하여 약간의 차이를 보여주었지만 치료방법이 다르고 대상환자가 적으며 본 환자의 경우 대상환자의 일부에서 고식적 절제술을 시행하였기 때문에 직접적인 비교는 할 수가 없을 것 같다.

1866년 독일 Busch가 얼굴에 육종이 단독으로 발생한 열에 의해 치유됨을 보고함에 따라 온열 치료에 대한 기초적 연구가 활발히 진행되어 제 5의 암치료 방법으로까지 불리우고 있으며 지금까지 한국인에서 발생빈도가 높고 치유가 곤란한 간암과 위암에서 유효성이 제시되며¹¹⁾, 서등¹⁶⁾에 의하면 원발성간암환자 31

명에서 온열치료를 시도해본 결과 32.3%의 반응률을 보였고 특히 방사선치료와 병용하였을때 47.4%의 반응을 보고하였다. 온열요법에 의한 세포의 변화는 그 작용기전이 단백질의 변성에 의하는 것으로 세포를 42~43°C로 열처리시 세포의 생존율이 급격히 저하되었고 이는 인체에 적용가능한 온도영역이며 pH가 낮은 저산소 세포가 pH가 높은 호기세포보다 열에 약하므로 방사선저항이 큰 저산소 세포를 치료하는데 더욱 유리한 치료방법의 하나가 될 수 있다^{17,18)}. 또한 세포의 방사선감수성은 분열주기중 M기(DNA 분열기)에서 감수성이 높고 S기(DNA 합성기)에 감수성이 작지만 열에 대해서는 S기에서 감수성이 높으므로 방사선과 온열치료 병합요법시 상호보완적으로 중앙치료효과를 기대할 수 있다^{18,19)}.

저자들은 일부환자에서 온열요법을 병용하여 치료를 하였지만 온열치료를 받은 횟수가 환자에 따라 다양하였는데 중앙치료횟수는 3회였다. 이와같이 횟수가 다양했던것은 온열치료에 의한 환자의 compliance가 떨어진데에 그 요인이 있을 것으로 추정된다. 가온정도는 중앙내 온도측정기를 삽입하여 정확한 온도분포와 온도측정을 해야했지만 못하였고 온열치료의 효과는 치료군의 환자수가 적었기 때문에 알수가 없었다. 온도측정은 부작용을 최소화할 줄일 수 있는 비침습용 온도 측정소자를 개발하여 외부에서 체내중앙과 주위 조직의 온도분포를 볼수있어야 정확한 치료가 가능하여 치료효과를 향상 시킬 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 진행성 궤장암의 예후개선을 위하여 5-FU과 방사선 병용치료를 시행하여 기존의 연구와 유사한 결과를 보였지만 대상환자가 적었고 일부환자에서 시행한 온열치료를 추가한 환자들에서는 그렇지 않은 경우에 비하여 치료반응, 또는 생존기간에 유의한 기여를 하지 못하였는데 이러한 결과는 온열치료에 대한 환자의 compliance가 떨어지기 때문에 충분한 온열치료를 받지 못하여 또는 실제 온열치료자체가 궤장암의 억제에 효과적이지 못하기 때문에 초래되었을 가능성을 모두 생각할 수 있으나 이러한 가능성들은 추후 규명되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

1990년 11월부터 연세대학교 의과대학부속 세브란

스병원 및 연세암센터에 입원하여 병변의 국소진행으로 근치적 절제가 불가능한 췌장암환자를 대상으로 5-FU와 방사선병용치료를 시행하였고 일부 환자에는 온열치료를 추가하여 그 치료효과에 대하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 전체환자의 치료반응은 부분관해 6예(33%), 안정성병변 7예(39%), 진행성병변 5예(28%)로서 중앙반응기간은 8.5개월(3~25), 중앙생존기간은 9.5개월(2~30)이었다.

2) 항암제 및 방사선병용치료군에서 부분관해 3예(30%), 안정성병변 4예(40%), 진행성병변 3예(30%)로써 반응기간은 중앙값이 13개월(10~25개월)이었고 중앙생존기간은 12.7개월(3~30개월)이었다.

3) 온열요법을 추가한 군에서 부분관해 3예(37.5%), 안정성병변 4예(37.5%), 진행성병변(25%)로서 반응기간의 중앙값이 7개월(6~7개월), 중앙생존기간은 7.6개월(4~10개월)이었다.

4) 치료와 관련된 독성은 대부분의 환자에서 가역적이었으며 수용할만 하였다.

결론적으로 진행성췌장암에 5-FU와 방사선병용치료가 예후개선에 도움이 될것으로 생각되며 온열치료를 추가하는것은 환자의 예후개선에 도움되지 못하였지만 충분한 환자와 정확한 온도 측정방법으로 재연구가 시행되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 한국인 암등록 조사자료 분석보고서(1982. 7. 1~1987. 6. 30). 대한암학회지 21: 151, 1981
- 2) Brooks JR: Operative approach to pancreatic carcinoma. *Semina Oncol* 6: 357, 1978
- 3) Moertel CG, Child DS, Reitemeier RT: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 365, 1969
- 4) Gastrointestinal Tumor Study Group: Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 56: 2653, 1985
- 5) Wiggans RG, Wooley PV, MacDonald JS: Phase II trial of streptozotocin, mitomycin-C, and 5-fluorouracil(SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 41: 287, 1978
- 6) Smith FP, Stablein DM, Schein PS: L Phase II combination chemotherapy trial in advanced measurable pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 3: 150, 1984(abstr)
- 7) Bitran JD, Desser RK, Kozloff MF, Billing AA: Treatment pancreatic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 63: 2049, 1979
- 8) Geidelberger C, Griesbach L, Montag BJ: Studies on gluorinated pyrimidines. II. effect of transplanted tumors. *Cancer Res* 18: 305, 1958
- 9) Vermund H, Hodgett J, Ansfield FJ: Effects of combined irradiation and chemotherapy on transplanted tumor in mice. *Am J Roentgenol* 85: 559, 1961
- 10) Harisiadis L, Sung D, Kessarlis N, Hall FJ: Hyperthermia and low dose rate irradiation. *Radiology* 129: 195, 1978
- 11) Arcangeeli G, Cividalli A, Nervi C, Creton C: Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 9: 1125, 1983
- 12) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207, 1981
- 13) Kaplan FL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observation. *Am Stat Assoc J* 53: 457, 1958
- 14) Leon Gordis Dr PH, Ellen B, Gold: Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Surg* 8: 808, 1984
- 15) Devita JT, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 3rd ed., 1: 800. JB Lippincott, Philadelphia, 1989
- 16) 서창옥, 노준규, 성진실, 노재경, 김병수: 원발성 간암에 온열요법의 치료효과, 대한암학회지 20: 117, 1988
- 17) Hireaok M, Jo S, Dodo Y, Ono K, Takahashi M: Clinical results of radiofrequency hyperthermia combined with radiation in the treatment of radioresistant cancers. *Cancer* 54: 3898, 1984
- 18) Hynynen K, Watmough DJ, Mallard JP: The effect of thermal conduction during local hyperthermia induced by ultrasound: a Phantom study. *Br J Cancer* 45: 638, 1980
- 19) Shrivastav S, Kaelin WG, Joiniss WT, Jirtle R: Microwave hyperthermia and its effect on tumor blood flow in tras. *Cancer Res* 43: 6465, 1983