

비수술적 항암치료의 전망 -Radiotherapy-

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과

김 중 훈

서 론

2002년도 중앙암등록사업연례보고서에 따르면 췌장암은 전체 암발생의 2.4%를 차지하지만 사망원인통계연보에 의한 사망분율은 4.6%, 통계청사망원인 통계에서는 1988년 935명이던 사망자수가 2002년 2881명으로 집계되어 치사율이 매우 높은 동시에 최근 10여년 사이에 급격한 증가양상을 보이는 대표적인 질환 중 하나이다. 이러한 췌장암의 치료는 아쉽게도 지난 20여년 사이에 크게 발전된 면모를 보이지 못하고 있는데 가장 큰 이유는 효과적인 조기 진단 방법의 부재와 더불어 치료측면에서 획기적인 발전이 없었던 점을 들 수 있다. 그러나 치료성적을 향상시키기 위한 노력은 부단히 이루어져 왔고 그 내용이 점차 구체화되고 있다는 사실이다. 본 글에서는 방사선치료와 관련하여 이러한 노력이 어떠한 형태로 발전되어 왔으며 어떠한 결과를 가져올 수 있는지를 살펴보고자 하며, 이해를 돕기 위하여 췌장암을 크게 다음 세 가지로 분류하여 이야기를 전개하고자 한다. 즉 병리학적 소견을 필요로 하는 AJCC 병기 시스템보다는 일반적으로 임상에서 가장 많이 쓰이는 분류인 절제가능(resectable), 국소진행 절제불능(localized unresectable), 전이성(metastatic)의 세 가지로 나누고 국소치료인 방사선치료가 역할이 있을 것으로 생각되는 수술 후 보조치료로서의 방사선치료와 절제 불가능한 국소진행병변에 대한 방사선치료의 역할에 대하여 논의하고자 한다.

수술 후 보조치료로서의 방사선치료(Adjuvant Radiotherapy)

췌장암의 수술 후 재발 부위에 대한 연구들을 보면 대상 환자 및 수술 방법에 따른 차이는 있으나 국소재발이 전체 환자의 50% 정도에서 관찰되고, 간 및 복막 전이 역시 30~40%에서 나타나는 것으로 보고되고 있으며 이들이 단독으로 발견되기도 하지만 중복되어 발견

되는 것이 대다수를 차지한다(Griffin 등, 1990; Whittington 등, 1991). 즉 Adjuvant therapy는 local 및 systemic effect 모두를 갖추는 것이 필요한 조건임을 의미하며 따라서 local adjuvant therapy인 방사선치료와 systemic therapy인 항암제가 함께 사용되는 것이 필요하다고 볼 수 있다. 현재까지 보고된 수술 후 보조 치료에 대한 3상 연구들은 GITSG (Kaiser 등, 1985), EORTC (Klinkenbijn 등, 1999), ESPAC-1 (Neoptolemos 등, 2001, 2004)의 세 개가 있는데 이 연구들의 결과는 해석하기에 따라 약간씩 다른 의미로 받아들여지고 있다(표 1).

표 1. Randomized trials on adjuvant treatment for resectable pancreatic cancers

Author (year)		No. of patients	Median survival (Mo)	p-value
GITSG (1985)	Surg.+chemoRT	21	21	0.03
	Surgery alone	22	11	
EORTC (1999)	Surg.+chemoRT	60	171	0.099
	Surgery alone	54	12	
ESPAC-1 (2004)	Surg.+chemo	146	20	0.011
	Surgery alone	139	16	

가장 먼저 발표된 GITSG의 경우 Whipple's 수술 후 별도의 보조치료 없이 관찰한 군과 20Gy의 방사선치료와 5-FU를 동시에 투여하는 형식으로 2회 시행 후 2년간 5-FU를 정기적으로 투여한 군으로 나누어 결과를 비교하였는데 보조치료를 시행한 군에서 중앙생존값(11 Mo vs. 21 Mo, p=0.03)과 무병생존율(9 Mo vs. 11 Mo, p=0.01)이 증가됨을 보고하였다. (Kaiser 등, Arch Surg 1985; GITSG, Cancer 1987) 이 결과에 대하여 방사선치료와 항암제의 병용효과인지 아니면 2년간의 maintenance chemotherapy의 역할인지에 대하여는 논란이 있었으나 보조치료를 시행함으로써 생존이 증가한다는 것을 보고한 최초의 3상 연구로서 이 후 미국등에서는 표준적인 치료로서 방사선치료와 항암제의 병용의 근거가 되는 연구였다. 수술 후 보조치료에 관한 두 번째 연구는 EORTC의 연구로서 GITSG에서와 같이 수술 후 관찰군과 보조치료군으로 나누어 연구를 진행하였는데 큰 차이점은 2년간의 항암제 사용을 하지 않고 방사선치료와의 동시투여만 시행하였고 방사선치료기간 중 지속적인 투여를 함으로써 방사선민감제로서의 효과를 높이려한 시도였다(Klinkenbijn 등, 1999). 이 연구에서도 보조치료를 시행한 군에서 중앙생존값이 높게 관찰되었으나(12 Mo vs. 17 Mo., p=0.099) 그 차이가 통계적인 의미에는 도달을 못하여 아쉬움을 남긴 결과였다. 이것에 대한 해석 역시 의견이 분분한데, 실제로는 효과가 있었으나 환자수가 적어 통계적 의미에 도달하지 못한 underpowered study라는 의견과, 실제 효과가 없었던 negative study라는 의견이 그것이다. 이

후 미국에서는 방사선치료와 항암제의 병용이 표준적인 치료라는 전제하에 항암제를 gemcitabine등으로 교체하여 사용하는 RTOG 97-04 등의 연구가 진행되었고(그림 1), 유럽에서는 ESPAC-1연구를 통하여 항암제와 방사선치료의 역할에 대한 비교 연구가 진행되었다.

ESPAC-1은 수술만 시행한 군(Op), 수술 후 항암제와 방사선치료를 동시에 시행한 군(CRT), 항암제만 시행한 군(Ch), 항암제와 방사선치료 후 항암제 추가 시행한 군(CRT+Ch)의 네 군으로 나누어 치료를 시행한 결과, 항암제만을 시행한 군에서는 월등하게 생존율이 증가되었으나 항암제와 방사선치료를 함께 시행한 군에서는 수술만 시행한 군보다 오히려 낮은 생존율을 보인 것으로 보고하였다(그림 2).

이에 대하여는 아직까지 왜 그런 결과가 나왔는가에 대한 명확한 답변이 없어 많은 사람이 궁금해하던 것에 대한 해답을 주지는 못한 결과였다(Neoptolemos 등, 2001, 2004).

이러한 3상 임상연구 외에도 방사선치료의 효율을 높이기 위한 2상 연구들이 있어왔으나 대부분 특정 환자들을 대상으로 시행한 연구였기에 보편적인 결과로 보기는 어려운 상황이다.

Arm 1: Chemotherapy (5-FU) - Chemoradiation (RT+5-FU) - Chemotherapy (5-FU)
 Arm 1: Chemotherapy (Gem) - Chemoradiation (RT+5-FU) - Chemotherapy (Gem)

그림 1. RTOG 97-04 Study design.

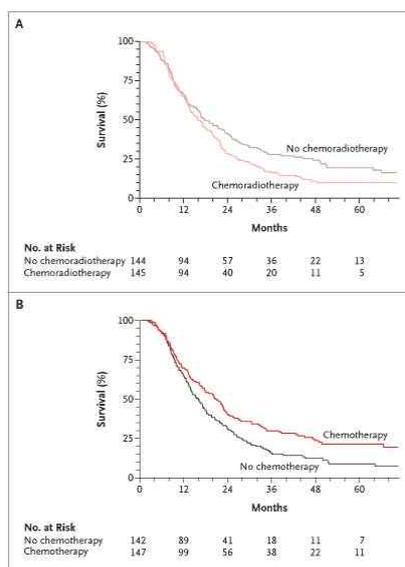
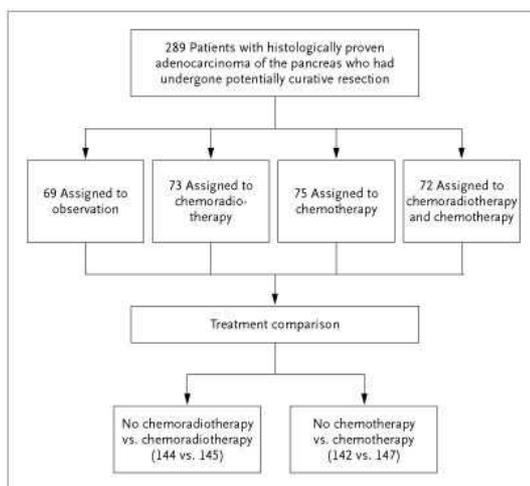


그림 2. ESPAC-1의 2x2 study design과 결과.

현재 미국에서는 방사선치료와 5-FU의 사용을 전후하여 gemcitabine을 사용하는 것과 5-FU를 사용하는 것을 비교하는 RTOG-9704 연구를 진행하고 있어 기존의 5-FU보다 더 우수한 결과를 얻을 수 있을지 주목되고 있으며 유럽에서는 ESPAC-1결과를 바탕으로 방사선치료는 시행하지 않고 항암제만 사용하되 역시 gemcitabine을 사용하는 것과 5-FU를 비교하는 ESPAC-3연구를 진행하고 있는 중이다.

국소 진행된 절제 불가능한 췌장암에서의 방사선치료(Definitive Radiotherapy)

절제불가능한 췌장암의 치료에 있어 현재까지 표준이 되고 있는 것은 방사선치료와 5-FU를 포함한 항암제의 병용이다(표 2). 여러 3상 임상연구에서 방사선 또는 항암제의 단독 치료보다는 두 가지를 병용 시 의미 있게 생존율이 증가한다는 것을 알 수 있으나 전반적인 중앙 생존값이 10개월 이하로서 아직은 만족할만한 성적이라고 할 수 없는 상황이다. 이러한 가운데 최근 화제가 되고 있는 것은 단연 gemcitabine의 등장이다. 1997년 Burris 등이 clinical benefit response (CBR)의 개념을 도입하여 gemcitabine이 기존의 5-FU보다 우수함을 보고한 이후, gemcitabine은 표준적인 항암제 치료로 자리매김하고 있다. 또한 gemcitabine이 방사선민감제로서의 효과가 매우 높은 점을 이용하여 방사선치료와 함께 사용하는 여러 가지 연구가 이루어졌다. 수술 후 보조치료에서와 마찬가지로 5-FU보다 월등한 치료 성적을 보이기도 하였으나 아직까지는 적절한 방사선량과 gemcitabine의 용량이 결정되었다고 보기는 어려운 상태이다. 두 가지 치료를 병용 시 독성이 강하게 나타나 이 두 가지를 어떻게 조합하는 것이 좋은 것인가에 관하여 아직 연구가 진행되고 있어 임상에서 일반적으로 사용되기까지는 좀 더 시간이 걸릴 전망이다.

표 2. Randomized trials on combined modality treatment for unresectable pancreatic cancers

	No. of Pts	RT	Chemo	Med S (Mo)	2yr SR (%)	p-value
Mayo	32	35~40	-	6.3	9	< 0.05
	32	35~40	FU	10.4	5	
GITSG	25	60 (spl)	-	5.5	1	<0.01
	83	40 (spl)	FU	8.3	10	
	86	60 (spl)	FU	11.3	10	
GITSG	24	-	SMF	8	19	<0.02
	24	54	FU/SMF	10.5	41	
ECOG	44	-	FU	8.2	18	NA
	47	40	FU	8.3	10	

참 고 문 헌

1. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990;66:56-61
2. Whittington R, Bryer MP, Haller DG, et al. Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1137-43
3. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903
4. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-82
5. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-85
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess, J, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
7. Moertel CG, Childs DSJr, ReitemeierRJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-7
8. Gastrointestinal Tumor Study Group. Comparative therapeutic trial of radiation with or without chemotherapy in pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1643-7
9. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-5
10. Klassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. 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;3:373-8
11. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15: 2403-13.