

절제 불가능한 췌장암의 동시항암화학방사선요법

연세대학교 의과대학 연세암센터 방사선종양학교실*, 내과학교실†, Brain Korea 21 의과학사업단

김용배* · 성진실* · 송시영† · 박승우† · 서창욱*

목적 : 절제 불가능한 췌장암은 예후가 불량하여 효과적인 치료법의 개발이 요망되고 있다. 본 연구에서는 Gemcitabine 또는 Paclitaxel과 5-Fluorouracil (5-FU)을 이용한 동시항암화학방사선요법을 시행하여 치료효과를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법 : 임상적으로 혹은 개복수술 소견 상 절제 불가능한 췌장암으로 진단받은 환자를 대상으로 Gemcitabine 또는 Paclitaxel과 5-FU을 이용한 동시항암화학방사선요법을 시행하였다. 방사선 치료는 원발병소와 주위 림프절을 포함하여 5주 동안 45 Gy를 조사하였다. 이 기간동안 Gemcitabine 1,000 mg/m² 또는 Paclitaxel 50 mg/m²의 매주 1회 주사 및 5-FU의 매일 경구 투여를 시행하였다. 추적관찰기간은 6개월에서 36개월이었으며, 생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하여 분석하였다.

결과 : 1999년 1월부터 2001년 11월까지 본 치료법이 시행된 경우는 54예였으며, 이중 계획된 치료를 종료한 42예를 분석하였다. 남녀 비는 30:12였고 중앙 연령은 60세였다. 총 54예 중 치료 중 원격전이나 암종증(carcinomatosis) 등으로의 진행 6명(50%), 시작시 불량한 전신수행 상태 4명(33.3%), 병변과 무관한 병발질환 1명(8.3%), 치료 거부 1명(8.3%) 등으로 총 12예에서 치료가 중단되었다. 42명의 환자 중 40예에서 반응 평가가 가능하였으며 완전 관해 1예, 부분 관해 24예로 관해율은 59%로 나타났다. 중앙 생존값은 12개월, 1년 생존율은 46.7%, 2년 생존율은 17.0%였다. Grade III 이상의 치료독성으로는 혈액학적 독성이 8예(19%), 오심, 구토 등의 비혈액학적 독성이 9예(20%)이었다. 이중 2명은 치료독성에 의한 상부 소화기 출혈로 사망하였다.

결론 : 절제 불가능한 췌장암에서 Gemcitabine 또는 Paclitaxel을 이용한 동시항암화학방사선요법은 관해율과 생존율에 있어서 효과적인 치료로 생각된다. 그러나 독성감소를 위한 연구가 또한 병행되어야 할 것으로 생각된다.

핵심용어 : 절제 불가능한 췌장암, 동시항암화학방사선요법, Gemcitabine, Paclitaxel

서론

췌장암은 우리나라 전체 암 발생 빈도의 2.2%를 차지하고 있다.¹⁾ 췌장암은 장기의 해부학적 특수성으로 인해 임상증상이나 이학적 소견이 특징적이지 않아 조기 진단이 매우 어렵다. 진단 당시에 이미 혈관 침범이나 주위 조직과의 유착이 심하여 절제 불가능한 경우가 80~90%에 달한다. 물론 근치적 수술이 가장 우선하는 치료법이지만 하나 시행된 경우에도 반수 이상에서 재발하며 5년 생존율이 약 10%에 불과하다. 절제 불가능한 경우에 보존적 치료 시에는 중앙생존기간이 3~4개월로 상당히 불량한 것으로 보고되었다.^{2~4)}

절제 불가능한 췌장암에 대한 치료는 일찌기 방사선 감작제로서 5-Fluorouracil (5-FU)를 사용한 동시항암화학방사선치

료가 시행되어 왔다. Mayo Clinic⁵⁾에서 방사선 단독 치료보다는 5-FU와 방사선치료를 병용함으로써 생존기간을 연장시킬 수 있음을 보고하였으며, 이후 Gastrointestinal Tumor Study Group^{6,7)}의 보고도 병용치료의 결과가 우수함을 입증하였으나 중앙생존기간은 10개월을 넘지 못하는 수준에 머무르고 있다.

최근에 많은 임상연구에서 새로운 약제가 도입되면서 췌장암의 항암화학요법에 대한 새로운 가능성이 제시되었다. 특히, Gemcitabine과 Paclitaxel은 5-FU보다 높은 반응율과 생존율을 보였으며, 작용기전이 세포의 deoxynucleotide triphosphate 저장량을 고갈시켜 세포주기를 교란시키거나(Gemcitabine)⁸⁾, 세포주기를 방사선에 민감한 G2, M기로 진행시키는 등(Paclitaxel)⁹⁾, 방사선 감작제로서의 가능한 기전이 밝혀짐에 따라 각종 암의 항암화학방사선치료에 유리한 약제로 평가 받고 있다.

본 연구에서는 절제불가능한 췌장암환자에서 Gemcitabine 또는 Paclitaxel을 이용한 동시항암화학방사선요법을 시행하여 치료효과를 분석하고자 하였다.

이 논문은 2002년 8월 21일 접수하여 2002년 11월 4일 채택되었음.

책임저자: 성진실, 연세의대 연세암센터 방사선종양학교실
Tel: 02)361-7631, Fax: 02)312-9033
E-mail: therapy@yumc.yonsei.ac.kr

대상 및 방법

1999년 1월부터 2001년 11월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 조직학적으로 췌장암이 확진된 환자를 대상으로 하였다. 개복술이나 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 또는 자기공명영상을 시행하여 혈관 침습, 주위 조직과의 유착이 심한 경우를 절제 불가능으로 판정하였다.

항암화학요법은 Gemcitabine 1,000 mg/m² (22명) 또는 Paclitaxel 50 mg/m² (20명)을 매주 방사선치료일 1, 8, 15, 22, 29일에 맞추어 정맥 주사하였고, 모든 환자에서 방사선 치료 기간 동안 매일 5-FU (Furtulon 600 mg/m², UFT 200 mg/m² 중 택일)를 경구 투여하였다. 방사선치료가 끝난 후에는 3주 연속 Gemcitabine과 Paclitaxel은 매주 하루, 5-FU는 매일 투여 후 1주 휴식 후 다시 반복하였다(Fig. 1). 방사선치료는 원발 종양과 주위 림프절에 2 cm의 여유를 추가한 표적 체적에 1.8 Gy를 분획선량으로 하여 총 25회 동안 45 Gy를 시행하였다. 10 MV 광자선을 이용한 다문조사 기법을 사용하였다. 치료계획은 2000년 4월 이전에는 전통적 모의치료조준기(conventional simulator)를, 그 이후에는 전산화단층모의치료조준기(Picker PQ5000 CT scanner, Phillips medical system, Cleveland, OH)를 이용하였다. 이를 통해 전신체적영상(volumetric image)을 얻었고 전산화단층촬영영상으로부터 재구성한 가상 현실 영상으로 가상모의치료(virtual simulation)를 시행하여 정

확한 해부학적 변위를 파악하여 선량체적간 히스토그램(dose volume histogram)을 구하여 정상조직을 최대한 보호하고자 하였다.

약제의 용량은 ANC (absolute neutrophil count) 1,000~1,799/ μ L 또는 혈소판 수치 75,000~99,000/ μ L으로 감소시 25%를 감량하였다. ANC 1,000/ μ L 미만 또는 혈소판 수치 75,000/ μ L 미만으로 감소시에는 혈액학적 지표상 회복시까지 화학요법을 생략하였다. 방사선치료는 ANC 500/ μ L 미만 또는 혈소판 수치 50,000/ μ L 미만으로 감소 시에는 중지하였다. 치료 독성은 Cancer and Leukemia Group B (CALGB) toxicity criteria 을 이용하여 등급화하였다. 비혈액학적 독성이 Grade 3 이상일 경우 화학요법과 방사선치료를 회복 시까지 중지하였고 치료 재개시 약제 용량을 25% 감량하였다.

동시항암화학방사선요법이 종료된 후 4주 후에 복부 CT를 시행하여 치료효과를 판정하였다. 완전관해는 치료 후 CT에서 종양의 증거가 없는 것으로 하였고, 부분관해는 CT상 종양의 최대 크기가 50% 이상 감소한 것으로 하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 법을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 환자 특성과 치료양상

절제 불가능한 췌장암으로 진단받은 환자 총 54예가 동시항암화학방사선치료를 시행받았으며, 치료를 종료한 환자 42명을 대상으로 분석을 시행하였다. 대상환자의 나이는 37세부터 73세까지였으며 중앙연령은 60세였다. 남녀비는 30 : 12였다. 방사선 치료 기간 중 동시 시행된 Gemcitabine 또는 Paclitaxel 항암화학요법은 1회부터 5회까지였으며, 계획된 5회를 채운 환자는 29명(70%)이었다. 방사선 치료 후 Gemcitabine 또는 Paclitaxel 유지화학요법(maintenance chemotherapy)의 시행 횟수는 0회부터 34회였고, 중앙값은 6회였다. 화학요법의 감량이나 중지율은 Gemcitabine은 31.5%, Paclitaxel은 20%였다. 방사선치료선량은 39.6 Gy에서 50.4 Gy까지 시행되었으며, 중앙값은 45 Gy였다(Table 1). 방사선요법의 선량 감량율은 Gemcitabine은 9%, Paclitaxel은 15%였다.

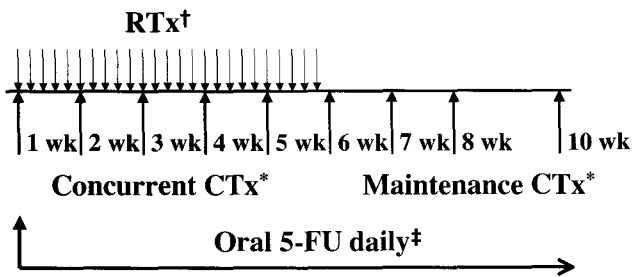


Fig. 1. Treatment scheme of concurrent chemoradiation using Gemcitabine or Paclitaxel for unresectable pancreatic cancer. *CTx : chemotherapy, †RTx : radiotherapy, ‡5-FU : 5-Fluorouracil.

Table 1. Clinical Profiles of Patients

Characteristics	Total (N=42)	Gemcitabine group (N=22)	Paclitaxel group (N=20)
Age (year, median, range)	60 (37~73)	60 (47~73)	60 (37~68)
Sex (M : F)	30 : 12	14 : 8	16 : 4
No. of concurrent chemotherapy (median, range)	5 (1~5)	5 (1~5)	5 (1~5)
No. of maintenance chemotherapy (median, range)	6 (1~34)	2 (2~22)	5 (1~34)
Radiation dose (Gy, median, range)	45 (39.6~50.4)	45 (39.6~45)	45 (41.4~50.4)

예정된 치료를 마치지 못한 12명은 치료 중 원격전이나 암종증(carcinomatosis) 등으로의 진행 6명(50%), 시작 당시 불량한 진전수행상태로 치료를 초기에 중단한 4명(33.3%), 병변과 무관한 병발질환 1명(8.3%), 치료거부 1명(8.3%) 등이었다.

2. 동시항암화학방사선요법의 독성

동시항암화학방사선요법 동안에 발생한 급성 독성은 Table 2에 요약되어 있다. 용량제한독성(dose-limiting toxicity)은 Grade 4 이상의 혈액학적 독성이나 Grade 3 이상의 비혈액학적 독성으로 정의하였는데, Gemcitabine의 경우 혈액학적 및 비혈액학적 독성이 모두 18%로 나타났고, Paclitaxel의 5%, 25%이었다. 이중 Paclitaxel 치료군 중 2명이 상부 소화기 출혈을 보여 내시경을 시행하였으며 치료독성으로 인한 것

Table 2. Acute Toxicity of Grade 3, 4 during Concurrent Chemoradiation

	Gemcitabine group (N=22)	Paclitaxel group (N=20)	Total (N=42)
Anemia	1	0	2 (4%)
Leukopenia	3	1	8 (19%)
Thrombocytopenia	0	0	0
Nausea	2	2	4 (9%)
Vomiting	2	1	3 (7%)
Diarrhea	0	0	0
Gastrointestinal bleeding	0	2	2 (4%)

Table 3. Treatment Response after Concurrent Chemoradiation

	Gemcitabine group (N=22)	Paclitaxel group (N=20)	Total (N=42)
Complete remission	1	0	1 (2%)
Partial remission	11	13	24 (57%)
Total	12 (54%)	13 (65%)	25 (59%)

로 판정하였고, 출혈로 사망하였다.

3. 치료반응

치료 반응 평가가 가능했던 환자는 40명이었으며, Table 3에 요약되어 있다. 완전 관해(complete remission)는 1명, 부분 관해(partial remission)는 24명으로 반응률은 59%였다. Gemcitabine 치료군과 Paclitaxel 치료군에서 반응률은 각각 54%, 65%로 두군간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 완전 관해를 보인 1명은 유지화학요법 7회 후 근치적 절제술을 시행하였고, 수술 검체에서 육안 소견상 병변은 없었고, 현미경 소견에서만 암종 세포가 관찰되었다(Fig. 2).

4. 치료 실패 양상과 생존율

치료 실패 양상은 원발 병소의 국소 진행 9명(21%), 간전이 8명(19%), 암종증 7명(17%), 폐 삼출액 1명(2%), 골전이 1명(2%) 등으로 나타났다. 생존율은 중앙생존기간은 12개월이었으며, 1년 생존율은 46.7%, 2년 생존율은 17.0%이었다(Fig. 3). Paclitaxel 치료군이 Gemcitabine 치료군보다는 다소 우수한 결과를 보였으나 의미 있는 차이는 없었다.

고안 및 결론

Gemcitabine은 여러 측면에서 방사선감작성을 증진한다. Gemcitabine 자체와 대사물이 ribonucleotide reductase를 억제함으로써 deoxynucleotide triphosphate (dNTP) pool의 교란(perturbation)을 유발한다. 대사물 중 하나인 dFdCTP (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine triphosphate)은 deoxycytidine triphosphate (dCTP)와 경쟁하여 방사선으로 인한 DNA 손상의 repair을 방해한다. 또 다른 대사물인 dFdCMP (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine monophosphate)는 DNA에 삽입되어 DNA 복제에 있어서 원 상태로의 복원에 지장을 유발한다.⁸⁾ Paclitaxel도 역시 널리 알려진 방사선감작제이다. 기전은 microtubular inhibitor로

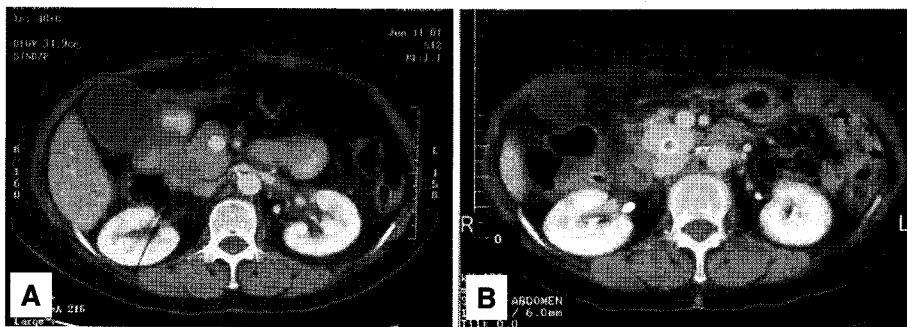


Fig. 2. Case illustration of a patient who had a locally advanced pancreatic tumor (A) and subsequently showed complete remission following chemoradiation (B).

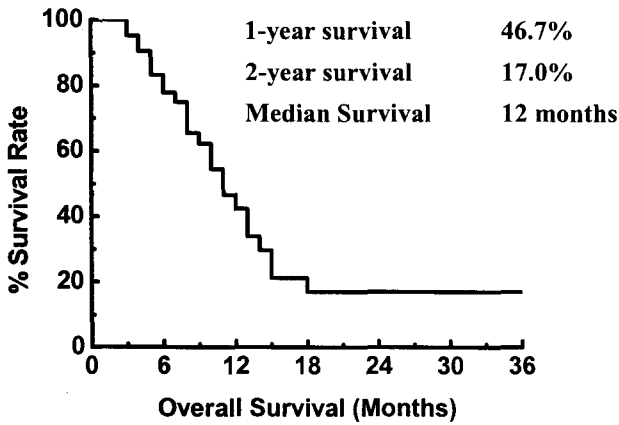


Fig. 3. Overall actuarial survival.

서 작용하여 세포주기에서 세포분열을 방해해 세포들을 방사선 민감도가 높은 G2/M phase로 동시화(synchronization)시킨다.⁹⁾ 이들 기전은 *in vitro* 및 *in vivo*에서 이미 증명된 바 있다. 이러한 생물학적 배경은 이미 각종 암의 항암화학방사선치료에 유용되고 있으며, 본 연구에서는 기존의 5-FU와 방사선치료에 Gemcitabine 또는 Paclitaxel를 병용하였다.

방사선치료에 Gemcitabine 또는 Paclitaxel과 5-FU를 병용함으로써 기존의 단독화학요법과 방사선치료의 병용시 보였던 10~30% 보다 높은 50~60%의 반응율을 보인 점은 희망적이다. 특히 치료 후 수술이 가능한 정도의 완전관해를 보인 환자가 있는 점이다. 이 환자 이외에도 동시항암화학요법 후 부분관해를 보였으나 유지화학요법 후 완전관해를 보인 환자가 2명이 있었으나, 수술이 시행되지 않았으며 각각 30개월, 22개월에 재발하였다. 따라서 완전관해를 보인 시점에서 수술을 시행하는 것이 완치의 가능성을 높인다고 할 수 있겠다. 생존율에 있어서도 기존의 보고에서 10개월 정도를 보였으나, 본 연구에서 12개월로 연장이 되었다.

하지만 그 세부적인 사항에 대해서는 아직 합의가 이루어지지 않았다. 그 중에서도 가장 논란의 여지가 많은 것은 방사선 선량, 조사범위, 약제 투여의 시기와 스케줄이다. 지금까지 여러 연구자에 의해 방사선 선량을 고정하고 약제용량을 올리거나 약제용량을 고정하고 방사선 선량을 올리는 등의 임상 연구가 이루어져 왔으나,^{10~12)} 각기 다른 약제용량, 방사선 선량, 약제 투여의 스케줄을 사용하여 상대적 비교가 쉽지 않다.

먼저 약제 투여의 시기와 스케줄은 임상 전 연구에서 보고자들에 따라 다소 이견이 있으나 Gemcitabine의 경우 방사선민감성을 올리기 위해서는 방사선치료전 수시간에서 72시간 전에 투여하는 것이 좋은 것으로 알려져 있다.^{13~15)} 약제

투여 스케줄은 주 한번(weekly), 주 두번(biweekly), 매일(daily) 투여를 비교한 결과에서 세가지 방법 모두에서 방사선민감성의 증가효과가 있으나 정상조직에 미치는 독성을 고려할 때 주 한 번이 가장 좋은 치료지수(therapeutic index)를 보이는 것으로 보고되었다.¹⁶⁾

방사선 조사의 범위와 약제용량의 수준은 서로 밀접한 관계가 있다. 기존의 전통적인 방사선 치료는 원발병소와 주위 림프절을 포함하는 범위를 표준으로 하였다. 따라서 조사범위가 커짐에 따라 약제용량의 수준은 낮추어졌다. 이런 경우 Gemcitabine은 200~400 mg/m²에서 최대허용용량(maximum tolerable dose, MTD)이 정해졌다.^{17~19)} 방사선 총선량은 30 Gy를 준 M. D. Anderson Cancer Center에서는 MTD가 350 mg/m²이었고, Spanish Cooperative Group에서는 45 Gy 이후 범위를 줄여 22.5 Gy를 추가조사시에는 MTD가 200 mg/m²로 낮았다. 조사범위가 넓으므로 약물의 용량은 방사선민감성을 증진시키는 수준에서 투여가 가능하였다. 반면, 조사범위를 원발종양에만 국한시켰을 때는 상대적으로 높은 용량에서의 약물 투여가 가능하였다. McGinn 등²⁰⁾은 Gemcitabine을 1,000 mg/m²로 고정시키고 분획선량을 1.6 Gy에서 0.2 Gy씩 증가시키어 시행한 선량증가연구에서 부작용과 생존율을 고려하였을 때 2.4 Gy를 분획선량으로 36 Gy까지 시행하는 것을 권하였다. 이는 생물학적으로 1.8 Gy씩 41.4 Gy에 해당하는 선량이다. Hoffman 등²¹⁾은 Gemcitabine을 700 mg/m²로 하여 1.8 Gy씩 50.4 Gy를 조사하였다. 따라서 방사선 조사야에서 췌장의 원발종양만을 포함하여 가급적 고선량을 주고, 주위 림프절의 준임상적인 종양(subclinical tumor)은 세포독성을 갖는 높은 용량으로 제어할 수 있는 가능성을 제시하였다.

Paclitaxel은 Gemcitabine 만큼 심도있는 연구가 이루어지지 않은 상태로 방사선요법과 병용에 대해서는 Safran 등^{22, 23)}에 의해 1기 임상연구를 통해 MTD가 알려져 있는 정도이다. 방사선조사면은 원발 병소와 주위 림프절을 포함하는 범위로 시행되었고, 이에 따른 MTD는 50~60 mg/m²의 수준으로 결정되었다. 반응율은 Gemcitabine보다 30~50%로 높고 치료독성은 다소 낮은 것으로 보고되어있다. 본 연구에서도 마찬가지로 유의한 차이는 없으나 반응율은 Gemcitabine보다 10% 정도 높았다. 앞으로 방사선치료와 병용시 사용 프로토콜에 대한 많은 연구가 필요하다.

본 연구에서는 방사선 조사면에서 주변 림프절까지 포함하고 고용량 화학요법이 시행되었다. Gemcitabine 치료군과 Paclitaxel 치료군에서 비슷한 정도의 치료독성으로 인한 치료 중단, 생략이 있었다. Paclitaxel을 사용한 2명의 환자에서 치료독성으로 인한 상부 소화기 출혈이 발생하였고, 이로 인하

여 사망하였다. 또한 치료 실패 양상에서도 국소진행과 원격 전이로 인한 실패가 많고, 생존율에 있어서도 중앙생존기간이 12개월로 기존의 보고보다 우월하나 만족할 만한 수준은 아니다. 방사선 요법과 화학요법, 두가지 모두 전략의 수정이 필요하다고 생각된다. 즉 방사선 치료계획 시 전산화단층 모의조건을 시행하고 해부학적 변위를 파악한 후 조사면에서 주변의 림프절을 제외하고 원발 종양만을 표적으로 적은 여유분을 주고 3차원입체조형치료나 세기변조방사선치료 등으로 종양을 최대한으로 국소 억제하면서 소화기 출혈과 같은 치명적인 독성을 최소화할 수 있는 새로운 치료기법의 도입이 필요하다고 하겠다. 또한 방사선보호제로 많은 임상 시험에서 효용성이 증명된 Amifostine과 같은 약제의 사용도 시도해 볼만하다. 화학요법에 있어서도 원격전이를 더 효과적 제어할 수 있도록 방사선치료와 관련하여 적절한 용량을 정하는 것이 중요하다. 또한 독성도 상당수에서 관찰되었고 치명적인 결과도 초래하였기 때문에 현재의 용량보다는 낮은 수준에서 용량이 정해야 한다. 또한 감량의 적절한 기준이나, 적극적인 지지요법(supportive care)을 통해 계획된 치료를 마칠 수 있도록 해야 한다.

최근에 새로운 약제들이 시도되어지고 있다. 이들 중 주목을 받는 것은 췌장암의 대부분에서 발견되는 ras oncogene의 변이와 관련하여 ras signaling을 억제하는 farnesyl transferase inhibitor이다. 이는 ras protein의 전사 후 farnesylation을 억제하여 ras protein의 기능을 억제하는 기전을 갖는다. 경구와 정주 투여 등의 방법으로 현재 1, 2기 임상연구가 진행 중이다.²⁴⁾

결론적으로 절제불가능한 췌장암에서 Gemcitabine 또는 Paclitaxel과 5-FU를 이용한 동시항암화학방사선요법은 관해율과 생존율의 향상을 보였으나 소수이지만 치명적인 독성을 보인 바, 앞으로 독성을 감소시킬 수 있는 방법 등에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Central Cancer Registry Center, Ministry of Health and Welfare, Korea. Annual report of the central cancer registry in Korea. 2000
2. Merrick III HW, Dobelbower RR. Aggressive therapy for cancer of the pancreas-dose it help? Gastroenterol Clin North Am 1990;19:935-962
3. Lee SJ, Lee YC, Song SY, et al. Clinical study on pancreatic cancer and its prognostic factors. Korean J Gastroenterol 1994;26:1010-1020
4. Whang YW, Chang HJ, Lee JK, et al. Survival and re-

currence pattern after curative resection of pancreatic cancer. Korean J Gastroenterol 2001;38:276-283

5. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MY, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 1969;2:865-867
6. 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
7. The 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;80:751-755
8. Lawrence TS, Eisbruch A, Shewach DS. Gemcitabine-mediated radiosensitization. Semin Oncol 1997;24(2, S7):24-28
9. Hak C, Rodriguez FF, Koester S, Hilsenbeck S, Von Hoff D. Investigation of Taxol as a potential radiation sensitizer. Cancer 1993;71:3774-8
10. Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 1999; 17:2208-2212
11. Kudrimoti M, Regine W, John W, et al. Concurrent infusional gemcitabine and radiation in the treatment of advanced unresectable GI malignancy: A phase I/II study. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;28:242a
12. Wong S, Oza AM, Brierley J, et al. Phase I study of gemcitabine and escalating dose radiation therapy in patients with pancreatic carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19: 268a
13. Milas L, Fujii T, Hunter NR, et al. Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. Cancer Res 1999;59: 107-114.
14. Lawrence TS, Chang EY, Hertel L, et al. Gemcitabine radiosensitizes human pancreatic cancer cells. Proc Am Assoc Cancer Res 1994;35:647
15. Huang NJ, Hittelman WN. Transient inhibition of chromosome damage repair after ionizing radiation by gemcitabine. Proc Am Assoc Cancer Res 1995;36:612
16. Mason KA, Milas L, Hunter NR, et al. Maximizing therapeutic gain with gemcitabine and fractionated radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1125-1135
17. Wolff R, Janjan N, Lenzi R, et al. Treatment related toxicities with rapid-fractionation external beam radiation and concomitant gemcitabine for locally advanced nonmetastatic adenocarcinoma of the pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:201
18. Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, et al. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in localized, unresectable pancreatic cancer. Eur J Cancer 1999;35:

S148-149

19. **Abad A, Arellano A, Brunet J, et al.** Gemcitabine plus radiotherapy in stage II-III pancreatic cancer: A phase I trial. *Ann Oncol* 1998;9:53
20. **McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al.** Phase I Trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4102-4208.
21. **Hoffman JP, McGinn CJ, Ross E, et al.** A Phase I Trial of preoperative gemcitabine and radiotherapy followed by postoperative gemcitabine for patients with localized, resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Invest* 1999;17:30-32
22. **Safran H, King TP, Choy H, et al.** Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997;15:901-907.
23. **Safran H, Moore T, Iannitti D, et al.** Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1275-1279
24. **Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD.** Ras protein farnesyltransferase: a strategic target for anticancer therapeutic development. *J Clin Oncol* 1999;17:3631

Abstract

Concurrent Chemoradiation for Unresectable Pancreatic Cancer

Yong Bae Kim, M.D.* , Jinsil Seong, M.D.* , Si Young Song, M.D.[†]
Seung Woo Park, M.D.[†] and Chang Ok Suh, M.D.*

*Department of Radiation Oncology, Internal Medicine[†], Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : To analyze the treatment results of concurrent chemoradiation with oral 5-FU plus Gemcitabine or Paclitaxel for unresectable pancreatic cancer.

Materials & Methods : The patients, who were diagnosed by imaging modalities or by exploratory laparotomy, were treated with concurrent chemoradiation. Radiotherapy was delivered to primary tumor and regional lymph nodes, and the total dose was 45 Gy. Patients received Gemcitabine 1,000 mg/m² or Paclitaxel 50 mg/m² weekly and oral 5-FU daily. The total number of cycles of chemotherapy ranged from 1 to 39 (median, 11 cycles). The follow-up period ranged from 6 to 36 months. Survival was analyzed using the Kaplan-Meier method.

Results : Fifty-four patients between Jan. 1999 to Nov. 2001 were included in this study. Forty-two patients who completed the planned treatment were included in this analysis. The patients' age ranged from 37 to 73 years (median, 60 years) and the male to female ratio was 30:12. Treatment was interrupted for 12 patients due to: disease progression for 6 (50%), poor performance status for 4 (33.3%), intercurrent disease for 1 (8.3%), and refusal for 1 (8.3%). Response evaluation was possible for 40 patients. One patient gained complete remission and 24 patients gained partial remission, hence the response rate was 59%. The survival rates were 46.7% and 17.0% at 1 year and 2 years, respectively with a median survival time of 12 months. Patients treated with Paclitaxel showed superior outcomes compared to those patients treated with Gemcitabine, in terms of both response rate and survival rate although this difference was not statistically significant. Grade III or IV hematologic toxicity was shown in 8 patients (19%), while grade III or IV non-hematologic toxicity was shown in 5 patients (12%).

Conclusion : Concurrent chemoradiation with oral 5-FU and Gemcitabine or Paclitaxel improves both the response rate and survival rate in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective study should be investigated in order to improve both the patient selection and the treatment outcome as well as to reduce the toxicity.

Key Words : Unresectable pancreatic cancer, Concurrent chemoradiation, Gemcitabine, Paclitaxel