

간외담관암의 수술 후 방사선치료 성적

인제대학교 의과대학 부산백병원 방사선종양학과

최영민·조흥래

목적 : 간외담관암 환자들의 수술 후 방사선치료 성적을 조사하여, 방사선치료의 역할과 생존율에 영향을 주는 인자들을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1991년 10월부터 2001년 7월까지 간외담관암으로 근치적 절제술 후에 방사선치료를 받은 21명을 대상으로 하였다. 환자들의 연령은 39~75세(중앙값 61세)였고, 남여의 비는 16:5였다. 근위부 담관암이 14명이었고, 원위부 암이 7명이었다. 수술 후 조직 검사에서 미세 병변이 19명에서 남았고, 림프절 전이가 7명에서 관찰되었다. AJCC 병기는 I, II, III 기가 각각 10, 10, 1명이었다. 총방사선량은 4,500~6,300 cGy의 범위(중앙값 5,040 cGy)였고, 추적 조사 기간은 20~81개월(중앙값 57.5개월)이었다.

결과 : 3년, 5년 생존율이 각각 41.0%, 29.3%였고, 3년, 5년 무병 생존율은 각각 41.6%, 29.7%였다. 생존율에 영향을 주는 변수로 연령, 성별, 종양의 위치, 분화도, 수술 후 미세 병변의 잔존 유무, 신경 침범, T 병기, N 병기, 병기, 방사선량, 화학요법 유무 등을 조사하여서, 단변량 분석에서 T 병기와 병기가 유의하였지만($p < 0.05$), 대상 환자의 수가 적어서 의미를 주기에는 제한이 있었다. 12명(57.1%)에서 재발이 발생되었는데, 국소 부위가 5명, 원격 전이가 4명, 국소 및 원격 전이가 동반된 경우가 3명이었고, 원격 전이 부위로는 간이 6명, 뼈가 1명이었다. 급성 부작용으로 2, 3도 백혈구 감소증이 각각 1명에서 발생되었고, 만성 부작용으로 2도 소화성 궤양이 4명에서 발생되었으나, 모두 보조적 치료로 회복되었다.

결론 : 간외담관암 환자들에서 근치적 절제술 후의 방사선치료는 심각한 부작용의 발생 없이 적용 가능하며, 수술 후 방사선치료의 효과와 예후 인자의 분석을 위해서는 보다 많은 환자들을 대상으로 전향적인 연구가 요구된다.

핵심용어 : 간외담관암, 수술 후 방사선치료

서론

간외담도부위암(extrahepatic biliary tract cancer)은 비교적 드문 종양으로 2000년 한국중앙암등록사업에 의하면 담낭을 제외한 간외담도부위암이 전체 암 등록 건수의 약 1.5%이었고, 그 중 간외담관암이 67.8%, 바터팽대부위암이 30.3%이었다.¹⁾ 간외담관암은 국소적으로 상당히 진행되기 전에는 원격 전이가 흔하지 않고,^{2,3)} 수술이 불가능한 경우에도 대부분 담관 폐쇄로 인한 간 기능 장애나 감염으로 사망하므로,^{4,5)} 수술로 국소 병소를 완전하게 제거하는 것이 주된 치료법이다. 그러나 담관은 해부학적으로 주변 장기들에 아주 근접되어 있고, 방사선 소견에 의한 담관암의 범위보다 조직 검사에서 병변이 확장된 경우가 많아서,^{2,6)} 근치적인 수술이 불가능한 경우가 흔하고 수술을 하더라도 미세 병변이 남는

경우가 많다. 예전에 비하여 영상 진단 기술과 수술 방법이 많이 발달되었음에도 불구하고, 수술은 전체 환자의 20~50%에서만 시도되고 있다.⁷⁻⁹⁾ 그리고 수술의 정도에 따라서 환자의 예후가 결정되는데, 생존기간의 중앙값이 수술로 완전 제거가 된 환자들은 26~60개월인데 비하여, 수술 후에 미세 병변이 남아있는 환자들은 11~25개월이고, 수술이 불가능한 환자들은 평균생존기간이 진단 후 6개월에서 1년 정도로 불량하다.⁷⁻¹²⁾ 그러므로 간외담관암 환자들에서 치료 성적을 향상시키기 위해서는 수술 후 효과적인 보조 치료법의 개발이 절실하다.

본 연구에서는 간외담관암으로 근치적 절제술 후에 방사선치료를 받았던 환자들의 치료 성적을 분석하여 방사선치료의 역할과 예후 인자들을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1991년 10월부터 2001년 7월까지 담낭을 제외한 간외담관암으로 부산백병원에서 근치적 절제술 후에 방사선치료를 받은 25명을 대상으로 하였다. 방사선치료는 수

이 논문은 2002년 11월 8일 접수하여 2003년 2월 10일 채택되었음.

책임저자: 최영민, 인제대 부산백병원 방사선종양학과
Tel: 051)890-6691, Fax: 051)891-1751
E-mail: cymin@nownuri.net

술 후 조직 소견에서 담관 주위의 연부 조직, 주변 장기, 혈관 등으로의 침범, 림프절 전이, 잔존 병변 등이 있었던 경우에 하였는데, 본 연구에서는 1,800 cGy 후 치료를 거부하였던 1명, 추적조사가 되지 않았던 1명, 신경내분비암종이었던 1명, 수술 당시 간 전이가 있었던 1명 등을 제외한 21명을 대상으로 후향적 분석을 하였다. 환자들의 연령은 39~75세(중앙값 61세)였고, 남자가 16명(76.2%), 여자가 5명(23.8%)이었다(Table 1).

종양이 간문부, 상부 및 중부 담관에서 발생한 근위부 담관암이 14명(66.7%)이었고 십이지장과 췌장 위치에서 발생한 원위부 담관암이 7명(33.3%)이었으며, 근위부 담관암 환자들에게는 간문부담관절제술과 간담관공장문합술, 원위부 담관암 환자들에게는 Whipple씨 수술을 각각 시행하여 육안적인 병소는 모두 제거하였다. 수술 후 조직 검사에서는 미세 병변이 19명(90.5%)에서 남았고, 림프절 전이가 7명(33.3%)에서 있었으며, 신경 조직 침범이 9명(42.9%)에서 관찰되었다. 2002년도 AJCC 병기 분류법에 의하면 1기가 10명(47.6%), 2기가 10명, 3기가 1명(4.8%)이었다.

방사선치료는 수술 후 4~6주에 6 또는 10 MV 선형가속기를 이용하여 매일 180 cGy씩 분할 조사하였다. 총방사선량은 4,500~6,300 cGy 범위로 중앙값이 5,040 cGy이었는데, 총방사선량이 중앙값 이하였던 환자가 14명이었고 중앙값보다 많았던 환자가 7명이었다. 원발 병소 뿐만 아니라 인접한 림프절의 주행 부위를 방사선치료에 포함하였고, 5명에서는 전후 이문 대향 조사, 나머지 16명에서는 전후좌우 4문 조사를 하였다. 치료계획용 전산화 단층촬영은 하지 않았고, 수술 전에 검사한 담관조영술, 전산화 단층촬영, Magnetic Resonance Cholangiopancreatography 등을 이용하여 원발 병소와 림프절의 위치를 확인하였고, 수술 소견, 수술 후 담관조영술, 모의치료 중에 경구 복용한 위장관 조영제 소견 등을 참고하여 수술 후의 해부학적인 위치 변화와 잔존 병변의 위치를 확인하였다. 원발 병소에서 2 cm의 여유를 두고 방사선 조사야를 정하였는데, 특히 호흡에 의한 위치 변화를 고려하여 상하(craniocaudal) 방향으로는 0.5 cm의 여유를 추가하였다. 전이가 확인된 림프절은 모두 치료 부위에 포함하였고, 간문부, 췌장주위, 대동맥주위 등의 림프절들을 치료하기 위하여 말단 방향으로 2번 요추의 하단이나 3번 요추의 중간 위치까지 포함하였다.

모든 환자들에서 수술 전과 방사선치료 전 및 도중에는 화학요법을 하지 않았으나, 방사선치료의 종료 후에 9명은 유지요법으로 doxifluridine (furtulon[®]) 200 mg을 하루 3번씩 매일 600 mg을 경구 복용하였다.

추적조사는 치료 종료 후 1년 동안은 매달, 2년부터는 3개월, 5년 후로는 6개월마다 하였고, 방문할 때마다 이학적, 간기능, CEA, CA-19-9 등을 검사하였다. 증상이 있거나 검사에 이상이 있었던 환자들은 복부 초음파, 전산화 단층 촬영 및 증상에 따른 검사 등을 추가로 하였으며, 수술 후 5년 동안은 이상 소견이 없더라도 6개월마다 초음파 검사를 하였다. 생존하고 있는 환자들의 추적조사 기간은 20~81개월(중앙값 57.5개월)이었다.

환자들의 생존율과 무병생존율은 수술 받은 날을 기준으로 하여 Kaplan Meier 법으로 산출하였고, 생존율에 영향을

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics	n
Age (year)	
Range (median)	39~75 (61)
<61	10
≥61	11
Sex	
Male	16
Female	5
Tumor location	
Proximal	14
Distal	7
Tumor differentiation	
Well	11
Moderately	7
Poorly	1
Unknown	2
Resection margin	
Positive	19
Negative	2
Neural invasion	
Positive	9
Negative	12
T stage	
1	2
2	12
3	6
4	1
N stage	
0	14
1	7
Stage	
I	10
II	10
III	1
Dose of radiotherapy (cGy)	
Range (Median)	4,600~6,300 (5,040)
≤5,040	14
>5,040	7
Chemotherapy	
Yes	9
No	12

주는 변수들은 log rank 검사를 이용하여 단변량 분석을 하였다.

결 과

1. 생존율

3년, 5년 생존율이 41.0%와 29.3%로 생존기간의 중앙값은 26개월이었고, 3년, 5년 무병생존율은 41.6%와 29.7%로 무병생존기간의 중앙값이 22개월이었다(Fig. 1). 생존기간의 중앙값까지는 생존율이 무병생존율보다 높았으나, 그 후로는 차이가 없었다. 재발 외에 생존율에 영향을 주는 인자들을 배제한 분석에서는 상행성 담관염에 의한 패혈증으로 5, 7개월에 사망한 2명과 식도암으로 50개월에 사망한 1명 때문에, 3년, 5년 무재발생존율이 46.8%와 40.1%로 생존율보다 높았으나, 무재발생존기간의 중앙값은 24개월로 생존기간의 중앙값과 차이가 없었다. 21명의 대상 환자들 중에서 생존하고 있는 6명의 추적조사기간은 20~81개월의 범위(중앙값 57.5개월)였다.

2. 치료 실패 양상

21명의 환자들 중에서 12명(57.1%)에서 재발이 발생되었는데, 원발 병소나 주변 림프관 주행 부위의 국소 재발이 5명(41.7%)이었고, 원격 전이가 4명(33.3%)이었으며, 국소 재발과 원격 전이가 동반된 경우가 3명(25%)이었다. 원격 전이 부위로는 간 6명, 뼈 1명이었다. 따라서 재발된 12명 중 11명에서 국소 부위 및 간에서 재발이 발생되었으므로, 대부분의 재발(91.7%)이 원발 병소의 인근에서 발생되었다(Table 2).

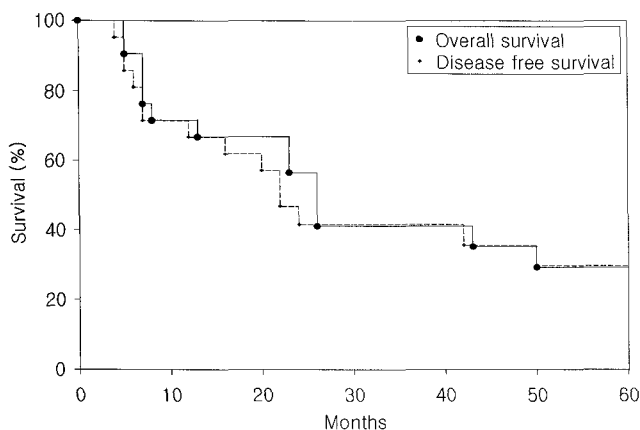


Fig. 1. Survival curves for extrahepatic bile duct cancer patients receiving radiotherapy after curative resection

3. 예후인자

생존율에 영향을 주는 변수들을 알아보기 위하여, 연령, 성별, 종양의 위치, 분화도, 수술 후 미세 병변의 잔존 유무, 신경 침범, T 병기, N 병기, 병기, 방사선량, 화학요법 유무 등을 분석하였다. 단변량 분석에서 생존율과 무병생존율에 영향을 주는 변수로 T 병기와 병기가 통계적으로 유의하였으나($p < 0.05$), 각 변수들의 항목별 대상 환자 수가 적어서 실재적인 의미를 부여하기에는 제한이 있었다(Table 3).

4. 부작용

RTOG 부작용 범주에 따라서 부작용을 분석하였다. 급성 부작용으로 중등도(2도)와 심각한(3도) 백혈구 감소증이 방사

Table 2. Patterns of Failure

Site of recurrence	n (%)
Locoregional	5 (41.7)
Distant†	4 (33.3)
Locoregional + distant*	3 (25.0)

*Sites of distant failure: liver (6), bone (1)

Table 3. Analysis of Prognostic Factors Affecting Overall Survival and Disease Free Survival by Univariate Analysis

Variables (n)	OS* (p value)	DFS† (p value)
Age (year)		
<61/≥61 (10/11)	0.6066	0.6984
Sex		
Male/Female (16/5)	0.4576	0.4083
Tumor location		
Proximal/Distal (14/7)	0.9629	0.8330
Tumor differentiation		
Well/Moderately/Poorly/Unknown (11/7/1/2)	0.4472	0.0806
Resection margin		
Positive/Negative (19/2)	0.5715	0.6096
Neural invasion		
Yes/No (9/12)	0.4293	0.4212
T stage		
1/2/3/4 (2/12/6/1)	0.0186	0.0001
N stage		
0/1 (14/7)	0.4413	0.3195
Stage		
I/II/III (10/10/1)	0.0086	0.0000
Radiotherapy dose		
≤5,040/>5,040 (14/7)	0.4655	0.6901
Chemotherapy		
Yes/No (9/12)	0.3941	0.3696

*Overall survival, †Disease free survival

Table 4. Results of Curative Resection with Postoperative Radiotherapy in Extrahepatic Bile Duct Carcinoma : Review of Literature

Study	Treatment	n	Median survival (month)	p	
Gonzalez, et al. (14)* 1990	Surgery	17	8.3	0.0005	
	Surgery + XRT [†]	38	19		
Schoenthaler, et al. (9) 1994	Surgery	15	16	0.0109 [§] 0.0005 [§]	
	RM [‡]	Negative	6		39
		Positive	9		11
	Surgery + XRT	6	21.5		
Pitt, et al. (15) [¶] 1995	Surgery + CP	6	61	0.0005 [§]	
	Surgery	17	20		
Kamada, et al. (16) 1996	Surgery + XRT	14	20		
	RM	Positive	26		18
		Negative	33		27.1
Present study	Surgery + XRT				
	RM	Positive	19		26
		Negative	2		23

*Microscopic tumor infiltration was found in the resection margins from 51 patients, [†]radiotherapy, [‡]microscopic resection margin, [§]resection margins of all patients were positive, p value was obtained from the comparison with surgery alone patients having a positive resection margin, ^{||}charged particle helium and/or neon radiotherapy, [¶]microscopic tumor infiltration was found in the resection margins of 70% of patients

선치료 중에 1명씩 발생되었고, 심각한 백혈구 감소증이 발생되었던 환자는 약 1주일 동안 방사선치료가 중단되었으나, 보조적인 치료로 모두 회복되었다. 만성 부작용으로는 4명에서 중등도(2도) 소화성 궤양이 내시경으로 관찰되었으나 모두 내과적으로 치료되었고, 이 환자들에서 총방사선량의 범위는 5,040~6,300 cGy (중앙값 5,580 cGy)였다. 이외에는 방사선치료로 인한 2도 이상의 급, 만성 부작용은 발생되지 않았다. 수술로 인한 급성 부작용은 없었으나, 수술 후 5개월과 7개월에 수술의 만성 부작용으로 생각되는 상행성 담관염에 의한 패혈증으로 2명이 사망하였다.

고안 및 결론

간외담관암의 수술 결과를 분석한 여러 연구들에서 생존기간의 중앙값과 5년 생존율이 완전 절제된 경우에는 26~60개월과 19~56%, 미세 병변이 남은 경우에는 11~25개월과 0~13%로 수술의 완전성 여부에 따라서 예후의 차이가 보고되고 있다.⁷⁻¹²⁾ 하지만 간외담관암은 인접 장기들과의 조밀한 해부학적인 특성 뿐만 아니라, 담관이나 담관 주위 조직에서 길이 방향으로 근위부는 2 cm, 원위부는 1 cm까지 침습하는 특성이 있으므로,¹³⁾ 20~30%의 환자들에서만 수술적인 절제가 가능하고, 수술을 하더라도 미세 병변이 남는 경우가 많다. 그러므로 간외담관암 환자들은 수술을 받더라도 병변이 완전하게 제거되기 어렵고, 잔존 병변이 있는 경우에는 예후도 불량하므로, 치료 성적을 향상시키기 위한 수술

후의 효과적인 보조치료가 필요하다.

Gonzalez 등¹⁴⁾은 다기관들(European Organization for Research and Treatment of Cancer)로부터 수집한 간외담관암 환자들의 자료를 분석한 후향적 연구에서, 근치적 절제술을 받았던 55명 중 수술만 받았던 17명은 생존기간의 중앙값이 8.3개월인데 비해, 수술 후에 방사선치료를 받았던 38명에서는 19개월로 향상되었다고 보고하였다($p=0.0005$). Schoenthaler 등⁹⁾도 간외담관암에 대한 후향적 연구에서 근치적 수술만 받았던 환자들에 비하여 수술 후에 방사선치료나 양성자치료를 받았던 환자들에서 생존기간의 중앙값이 향상되었음을 보고하였는데, 특히 수술 후 미세 병변이 남았던 환자들에서는 생존기간의 중앙값이 수술만 받았던 경우에는 11개월이었으나, 수술 후에 방사선치료를 받았던 경우에는 21.5개월이었고($p=0.0109$), 수술 후에 양성자치료를 받았던 경우에는 61개월이었으므로($p=0.0005$), 수술 후 미세 병변이 남은 환자들에게 방사선치료를 추가하여 생존율을 향상시켰다고 보고하였다. 그러나 Pitt 등¹⁵⁾은 근치적 절제술만 하였던 환자들과 수술 후에 방사선치료를 추가하였던 환자들을 비교한 연구에서 생존기간의 중앙값이 각각 20개월로 차이가 없었으므로, 수술 후 방사선치료가 생존율의 향상에 도움이 되지 않는다고 보고하였다. 아직까지는 근치적 절제술을 받은 간외담관암 환자들에 대한 수술 후 방사선치료의 적용에 다소 논란이 있지만, 여러 연구들에서 근치적 절제술만 받은 환자들에 비하여 수술 후에 방사선치료를 부가한 환자들에서 생존율이 향상됨을 보고하고 있으므로, 수술 후 방사선치료가

많이 시도되고 있다.

Kamada 등¹⁶⁾은 간외담관암의 방사선치료에 대한 연구에서, 수술 후에 방사선치료를 받은 환자들의 생존기간의 중앙값이 미세 병변이 남았던 경우는 18개월인데 비하여, 완전 제거된 경우에는 27.1개월이었다고 보고하였다. 그리고 미세 잔존 병변의 위치가 담관 주위 조직이었던 경우에는 생존기간의 중앙값이 10.1개월이었지만, 근위부 담관의 절제면이었던 경우에는 29.1개월로 향상되어 수술로 완전 제거되었던 환자들의 27.1개월보다도 높았다고 보고하였다. 따라서 수술 후 근위부 담관의 절제면에 미세 병변이 남은 경우에는 방사선치료를 추가함으로써 생존율을 향상시킬 수 있다고 주장하였다. 본 연구에서는 대부분의 환자들(90.5%)이 수술 후에 미세 병변이 남아서 수술 후 미세 병변의 잔존 유무에 따른 비교를 할 수는 없었지만, 수술 후 미세 병변이 남았던 환자들에서 생존기간의 중앙값과 5년 생존율이 26개월과 26.8%로 문헌 보고에서 수술만 받은 환자들의 결과보다 높았고, 수술 후에 미세 병변이 잔존하였음에도 불구하고 4명의 환자가 5년 이상 추적조사된 것을 고려할 때, 수술 후 미세 병변이 남은 간외담관암 환자들에게 방사선치료가 생존율의 향상에 도움이 되는 것으로 생각된다(Table 4).

간외담관암의 수술 후 예후 인자로는 미세 병변의 잔존 유무 외에 발생 부위(근위부 대 원위부 담관), 림프절 전이 유무 등이 보고되고 있다.^{12, 17~20)} Nakeeb 등¹²⁾은 간외담관암을 근위부 담관암과 원위부 담관암으로 나누어서 비교한 연구에서 수술적 절제율이 각각 56%, 91%였고, 수술 후 5년 생존율이 각각 11%, 28%로 근위부 담관암보다 원위부 담관암의 치료 성적이 좋았다고 보고하였다. 그러나 Nagorney 등¹⁸⁾은 수술로 완전 제거가 된 경우에는 담관암의 발생 부위에 따른 생존율의 차이가 없었다고 보고하였다. 본 연구에서도 근위부 담관암(14명)과 원위부 담관암(7명)으로 나누어 분석하였지만, 5년 생존율이 각각 28.6%, 28.9%로 차이가 없었다. 간외담관암 환자들에서 림프절 전이는 약 1/3에서 발생되고, 림프절 전이가 있는 환자들의 예후가 불량하다고 보고되고 있는데,^{19, 20)} 본 연구에서도 21명 중의 7명(33.3%)에서 림프절 전이가 관찰되었으나, 림프절 전이 유무에 따른 생존기간의 중앙값과 5년 생존율은 각각 23개월과 28.6%, 26개월과 28.6%로 차이가 없었다.

본 연구에서는 방사선량에 따른 생존율에 차이가 없었지만, Kraybill 등²¹⁾은 수술 후 방사선치료에 대한 연구에서 총 방사선량이 40 Gy 미만이었다는 환자들에 비하여 40 Gy 이상이었다는 환자들에서 생존율이 향상되었음을 보고하였다. 또한 절제불가능한 간외담관암에 대한 여러 연구들에서도 외부방

사선치료에 관내근접치료를 추가하여 방사선량을 증가시키므로써 생존율의 향상과 5년 이상의 장기생존이 보고되고 있다.^{22~24)} Alden 등²²⁾은 외부방사선치료와 관내근접치료를 이용한 연구에서 55 Gy 이상 치료받은 환자들이 55 Gy 미만으로 치료받은 환자들에 비하여 2년 생존율과 생존기간의 중앙값이 향상되었고, 방사선량의 증가에 따라서 생존율이 향상되는 경향이 있음을 보고하였다. 그리고 Bouras 등²⁵⁾도 국소 진행된 간외담관암에서 입체조형방사선치료로 60 Gy 방사선을 조사하여 심각한 부작용 없이 고식적인 효과가 있었다고 보고하였다. 그러나 Gonzalez 등²⁶⁾은 외부방사선치료에 관내근접치료를 부가하여 총방사선량을 증가시킨 경우에 오히려 생존율이 감소되었다고 보고하였는데, 이 연구에서는 일반적인 방사선치료가 아니고 1.1 Gy를 하루에 세번씩 다분할 조사를 하였다. 그러므로 국소방사선량의 증가 효과를 검증하기 위해서는 보다 많은 환자들을 대상으로 전향적으로 관내근접치로나 입체조형방사선치료 등을 이용한 연구가 이루어져야겠다.

담관암은 세포의 특성상 화학요법에 대한 내인성 반응율이 낮고, 혈관조영술이나 전산화 단층 촬영에서 혈류 분포가 감소되어서 저산소 세포(hypoxic cell)의 분획이 크고, 조직 검사에서도 간질에 섬유조직이 풍부하게 관찰되므로, 화학요법에 대한 반응이 좋지 않을 것으로 예상된다. 간외담관암의 화학요법에 관한 연구는 대부분 적은 수의 환자들을 대상으로 하였고, 연구된 수도 많지 않았으므로, 아직까지는 적절한 화학요법 제제의 동정이 어렵다. 본 연구에서도 9명에서 유지요법으로 doxifluridine을 매일 600 mg씩 복용하였지만, 대상 환자의 수가 적고, 소하기 종양에서의 일반적인 사용량인 800~1,200 mg보다 적은 농도를 사용하였으므로, 향후 보다 많은 환자들을 대상으로 세심한 연구가 요구된다. 지금까지의 많은 연구들에서는 5FU가 기본 제제로 많이 사용되었고, 이외에 methotrexate, leucovorin, mitomycin C, adriamycin, cisplatin, interferon 등이 단독이나 복합적으로 이용되었다. 부분관해와 완전관해를 포함한 반응율이 단일 약제를 이용하였을 때에는 4.9%였으나, 여러 약제들을 복합적으로 이용하였을 경우에는 27.0% 정도로 보고되고 있으므로,²⁷⁾ 화학요법의 반응율을 향상시키기 위해서는 보다 많은 환자들을 대상으로 단일 화학요법보다는 복합 화학요법이 많이 연구되어야겠다. 그리고 간동맥을 이용한 국소적 화학요법의 반응율이 전신 화학요법보다 높았다는 연구들도 있었지만, 대상 환자의 수가 적어서 아직은 비교할 수 없다.^{28, 29)}

간외담관암은 성장 속도가 빠르지 않고 원격 전이보다는 국소적인 침습이 특징으로, 근치적 절제술을 받은 환자일지

라도 원발 병소와 주위 림프절에서의 국소적인 재발이 치료 실패의 주된 원인이다. 본 연구에서도 재발한 12명 중에서 국소 재발이 41.7%, 국소 재발과 원격 전이가 동반된 경우가 25%로 국소 재발이 재발의 66.7%를 차지하였다. 따라서 근치적 절제술 후의 치료 실패를 줄이기 위해서는 국소 제어율을 향상시키는 치료법의 개발이 요구된다.

본 연구에서 방사선 치료에 의한 부작용으로 사망된 환자는 없었고, 부작용들의 대부분도 경과 관찰이나 보조적인 치료로 심각한 후유증 없이 회복되었다. 하지만 만성 부작용으로 중등도의 소화성 궤양이 4명에서 발생되었던 것을 고려하여 볼 때, 적절한 방사선량과 방사선치료 부위의 선정에 대하여 보다 신중하여야 할 것으로 생각된다. 그리고 방사선 치료 중에 심각한 백혈구 감소증이 1명에서 발생되어 약 1주일간 방사선치료가 중단되었는데, 본 연구에서 이용된 방사선조사야에 포함된 골수의 부피를 고려해 볼 때 방사선치료로 인하여 심각한 백혈구 감소증이 발생할 가능성은 높지 않을 것으로 예상되므로, 방사선치료보다는 수술 후의 전신 상태 저하로 인하여 발생되었거나, 인지되지 못하였던 경도의 백혈구 감소증이 방사선치료로 일시적으로 악화되었던 것으로 생각된다.

이상의 결과들을 볼 때 간외담관암 환자들에게 근치적 절제술 후에 시행한 방사선치료는 심각한 부작용을 유발하지 않았고, 문헌 보고에서의 수술만 받았던 환자들보다 생존율도 향상되었으므로, 수술 후에 방사선치료를 추가하는 것이 타당하다고 생각되며, 방사선치료의 효과와 예후 인자들을 검증하기 위해서는 향후 보다 많은 환자들을 대상으로 연구가 되어야겠다. 그리고 향후 정상 조직의 손상을 증가시키지 않으면서 방사선치료의 효과를 증대시키기 위하여, 관내근접치료, 입체조형방사선치료, 화학요법 등을 이용한 연구가 요구된다.

참 고 문 헌

1. Korea Central Cancer Registry. Annual report of the Korea central cancer registry program, Ministry of Health and Welfare, 2002
2. Bosma A. Surgical pathology of cholangiocarcinoma of the liver hilus (Klatskin tumor). *Semin Liver Dis* 1990;10:85-90
3. Kopelson G, Galdabini J, Warshaw AL, Gunderson LL. Patterns of failure after curative surgery for extra-hepatic biliary tract carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:413-417
4. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, Arishima T, Hashimoto M. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma in-

cluding hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer* 1977;39:232-246

5. Jarnagin WR, Koea JB, Klimstra DS. Cancers of the biliary tract: Staging, technique, and pathology. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Tepper JE, eds. *Gastrointestinal oncology: Principals and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2002:615-643
6. Weinbren K, Mutum SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* 1983;139:217-238
7. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998;228:385-394
8. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg* 1996;224:628-638
9. Schoenthaler R, Phillips TL, Castro J, Efrid JT, Better A, Way LW. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. The University of California at San Francisco experience. *Ann Surg* 1994;219:267-274
10. Benjamin IS. Surgical possibilities for bile duct cancer: standard surgical treatment. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 4):239-242
11. Hadjis NS, Blenkharn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 1990;107:597-604
12. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-473
13. Shimada H, Niimoto S, Matsuba A, Nakagawara G, Kobayashi M, Tsuchiya S. The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall. *Int Surg* 1988;73:87-90
14. Gonzalez GD, Gerard JP, Maners AW, et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the proximal bile duct (Klatskin tumor). *Semin Liver Dis* 1990;10:131-141
15. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, Coleman J, Piantadosi S, Yeo CJ, Lillemore KD, Cameron JL. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995;221:788-797
16. Kamada T, Saitou H, Takamura A, Nojima T, Okushiba SI. The role of radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer: an analysis of 145 consecutive patients treated with intraluminal and/or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:767-774
17. Alden ME, Waterman FM, Topham AK, Barbot DJ, Shapiro MJ, Mohiuddin M. Cholangiocarcinoma: clinical significance of tumor location along the extrahepatic bile duct. *Radiology* 1995;197:511-516
18. Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1993;128:871-879
19. Fong Y, Blumgart LH, Lin E, Fortner JG, Brennan MF. Outcome of treatment for distal bile duct cancer. *Br J Surg* 1996;83:1712-1715

20. **Wade TP, Prasad CN, Virgo KS, Johnson FE.** Experience with distal bile duct cancers in U.S. Veterans Affairs hospitals: 1987~1991. *J Surg Oncol* 1997;64:242-245
21. **Kraybill WG, Lee H, Picus J, et al.** Multidisciplinary treatment of biliary tract cancers. *J Surg Oncol* 1994;55:239-245
22. **Alden ME, Mohiuddin M.** The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:945-951
23. **Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al.** Combined modality treatment in unresectable extrahepatic biliary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:913-919
24. **Milella M, Salvetti M, Cerrotta A, et al.** Interventional radiology and radiotherapy for inoperable cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Tumori* 1998;84:467-471
25. **Bouras N, Caudry M, Saric J, et al.** Conformal therapy of locally advanced cholangiocarcinoma of the main bile ducts. *Cancer Radiother* 2002;6:22-29
26. **Gonzalez GD, Gouma DJ, Rauws EA, van Gulik TM, Bosma A, Koedooder C.** Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 4):215-220
27. **Todoroki T.** Chemotherapy for bile duct carcinoma in the light of adjuvant chemotherapy to surgery. *Hepatogastroenterology* 2000;47:644-649
28. **Smith GW, Bukowski RM, Hewlett JS, Groppe CW.** Hepatic artery infusion of 5-fluorouracil and mitomycin C in cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Cancer* 1984; 54:1513-1516
29. **Kemeny N, Daly J, Reichman B, Geller N, Botet J, Oderman P.** Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;107: 459-465

Abstract

Treatment Outcome of Postoperative Radiotherapy in Extrahepatic Bile Duct Cancer

Youngmin Choi, M.D. and Heunglae Cho, M.D.

Department of Radiation Oncology, Pusan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose : To evaluate the efficacy of radiotherapy, and the factors affecting survival in patients of extrahepatic bile duct cancer, by analyzing the results of postoperative radiotherapy.

Materials and Methods : Between October 1991 and July 2001, 21 patients with extrahepatic bile duct cancer, who received radiotherapy after a radical resection, were retrospectively reviewed. The patients' ages ranged from 39 to 75 years, with a median of 61 years, and a male to female ratio of 16 to 5. The numbers of patients with proximal and distal bile duct cancer were 14 and 7, respectively. From the postoperative pathological examination, 19 of the patients were found to have microscopic residues, and 7 to be lymph node positive. Patients with AJCC stages I, II and III were 10, 10 and 1, respectively. The total radiation dose administered was 4,500~6,300 cGy, with a median dose of 5,040 cGy. The follow up period was 20~81 months, with a median of 57.5 months.

Results : The overall and disease free survival rates at 3 and 5 years were 41.0 and 29.3%, and 41.6 and 29.7%, respectively. The influences of age, sex, tumor location, differentiation, microscopic residue, neural invasion, T and N stage, the stage itself, the dose of radiation and chemotherapy, on survival were evaluated. The T stage and the stage itself were found to be significant from a univariate analysis ($p < 0.05$), but the degree of significance was limited by the small number of patients. A recurrence occurred in 12 patients (57.1%), 5 in locoregional sites, 4 in distant sites and 3 in a combination of locoregional and distant sites, and the sites of distant metastasis were the liver, 6, and the bone, 1. Grade 2 or 3 acute leucopenias occurred in 2 patients and grade 2 chronic peptic ulcers occurred in 4, who were all recovered by conservative management.

Conclusion : Postoperative radiotherapy is feasible in extrahepatic bile duct cancer, with tolerable toxicity, but prospective studies, with a large patient enrollment, are needed for the evaluation of the effects of postoperative radiotherapy and the related prognostic factors.

Key Words : Extrahepatic bile duct cancer, Postoperative radiotherapy