

간문부 담도암에서 수술 후 방사선 치료의 결과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학교실*, 일반외과학교실[†], 중양내과학교실[‡]

이유선* · 박재원* · 박진홍* · 최은경* · 안승도* · 이상욱* · 송시열* · 이승규[†] · 황 신[†] · 이영주[‡]
박광민[†] · 김기훈[†] · 안철수[†] · 문덕복[†] · 장흥문[†] · 류민희[†] · 김태원[†] · 이재련[†] · 김종훈*

목적: 수술 후 방사선치료를 시행한 간문부 담도암 환자를 대상으로 생존율, 재발양상, 예후 인자, 치료 부작용을 분석하여 방사선 치료의 결과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 98년 1월부터 2008년 3월까지 서울아산병원에서 근치적 또는 고식적 절제술 후 방사선 치료를 시행 받은 총 39명의 환자 중 총 방사선 조사량이 30 Gy 이상이었던 38명의 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 대상 환자들의 연령은 28~72세(중양 연령, 59세)였으며, 남자가 23명 여자가 15명이었다. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 활동도는 모두 2 이하였다. AJCC에 따른 병리적 병기 1기, 2기는 각각 15명(40%), 23명(60%)이었다. 수술은 완전 절제가 시행된 경우는 9명(24%), 절제연 양성인 경우는 29명(76%)이었다. 동시 항암화학요법은 30명(79%)에서 시행되었다. 방사선치료는 원발 종양이 있던 부위와 주변 림프절에 조사하였으며, 1회 선량은 1.8 Gy 또는 2 Gy로, 총 방사선량은 35~61 Gy (중양값, 59.4 Gy)였다. 대상 환자들의 추적 관찰 기간은 6~45개월(중양값, 14개월)이었다. 대상 환자의 생존을 분석은 Kaplan-Meier 법, 예후 인자 분석은 log-rank 법을 사용하였다.

결과: 전체 환자의 3년 생존율은 30%, 3년 무진행 생존율은 8%이었으며, 중양생존기간은 28개월이었다. 생존율에 유의하게 영향을 준 예후 인자는 종양의 분화도($p=0.003$)였고, 무진행 생존율에 유의하게 영향을 준 예후 인자는 혈관-림프 침범($p=0.0307$), 종양의 분화도($p=0.0245$), 수술 후 CA 19-9 ($p=0.0172$)이었다. 완전 절제가 시행된 환자 9명의 3년 생존율은 34%로서 불완전 절제가 시행된 환자 29명의 20%보다 높았으나 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.3067$). 최초 재발 양상은 국소 재발 18명(47%), 원격전이는 16명(42%)이었다. 치료에 연관된 EORTC Grade 3 이상의 급성 부작용은 관찰되지 않았으며, 만성 부작용으로는 십이지장 궤양에 의한 출혈이 2명(5.1%)에서 발생하였다.

결론: 본 연구에서는 완전 절제가 시행된 경우와 절제연 양성인 경우에서의 생존율이 유의한 차이를 보이지 않아 방사선 치료의 국소재발 억제 효과가 있었을 가능성을 시사하였으나, 환자수가 적고 수술 단독군과의 비교가 이루어지지 않아 결론을 내리기는 어려웠다. 게다가 완전 절제 수술 후 방사선 치료를 시행한 군에서도 높은 국소 재발률을 보여, 향후 항암제와의 병용치료 및 정밀 방사선 치료 등을 통한 국소 제어율을 높이기 위한 연구가 필요하다.

핵심용어: 간문부 담도암, 수술, 방사선 치료

서 론

간외 담도암은 비교적 드문 질환으로, 국내 암 등록 통계상 2003~2005년 쓸개 및 기타 담도암의 발생분율은

2.9%이다. 간외 담도암은 담도를 둘러싸고 있는 상피세포에서 발생하는 암으로써 간문부 담도암과 원위부 담도암으로 나눌 수 있다.¹⁾ 이 중 간문부 담도암은 전체 담도암의 65~70%를 차지하고 있으며,^{2,3)} 수술적 완전 절제가 가장 효과적인 근치적 치료로 알려져 있으나²⁾ 진단 당시에 수술적 절제가 가능한 경우는 40~50% 정도로 보고되고 있으며,³⁾ 병변이 간내 담도를 포함하기 때문에 완전 절제를 시행하기가 어렵다.

수술을 시행하더라도 5년 생존율은 10~20%, 중양생존

이 논문은 2009년 6월 3일 접수하여 2009년 10월 15일 채택되었음.
책임저자: 김종훈, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학교실

Tel: 02)3010-4427, Fax: 02)486-7258
E-mail: jhkim2@amc.seoul.kr

기간은 8~24개월의 저조한 성적을 보인다.^{2~4)} 이는 수술 시행 후 국소재발이 50% 이상에서 발생하는 것에서 기인한다.^{5,6)} 따라서 효과적인 국소 제어를 위하여 수술 후 방사선 치료를 시행하는 연구들이 진행되어 왔으나 수술 후 방사선 치료가 이득이 있는지에 대한 결론은 아직 내리지 않은 상태이다.

이에 저자는 수술적 절제 후 방사선 치료가 시행된 간문부 담도암 환자를 대상으로 생존율, 국소 제어율, 재발 양상, 부작용을 평가하여 수술 후 방사선 치료의 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 1월부터 2008년 3월까지 서울아산병원에서 근치적 또는 고식적 절제술 후 방사선 치료를 시행 받은 총 39명의 환자 중 총 방사선 조사량이 30 Gy 이상이었던 38명의 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였다.

대상 환자들의 연령은 28~72세(중앙 연령, 59세)였으며, 남자가 23명 여자가 15명이었다(Table 1). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 활동도는 모두 2 이하였다. 8명(21%)의 환자에서는 담관 절제술만 시행되었으며, 30명(79%)의 환자는 간 절제술을 동반한 담관 절제술을 받았다. AJCC 병기 6th ed.에 따른 병리적 병기 1기, 2기는 각각 15명(40%), 23명(60%)이었다. 수술은 완전 절제가 시행된 경우(R0)는 9명(24%), 절제연 양성인 경우는 25명(66%), 불완전 절제가 시행된 경우(R2)는 4명(10%)이었다.

모든 환자에서 삼차원 입체 조형 방사선 치료계획을 이용하여 수술 후 방사선 치료가 시행되었다. 15 MV X-선을 사용하여 1일 1.8 Gy 또는 2 Gy를 조사하였다. 총 방사선량은 주변의 정상 장기가 받는 방사선량을 고려하여 처방하였으며, 35~61 Gy(중앙값, 59.4 Gy)였다. 원발 종양이 있었던 부위와 간문맥 림프절, 간십이지장 림프절, 복강 축 림프절을 임상표적체적으로 하였으며 이에 1 cm의 여유를 더하여 계획용표적체적으로 정하였다. 완전 절제가 시행된 경우 총 45 Gy 또는 50 Gy를 조사받았고, 불완전 절제가 시행된 환자의 경우 원발 종양 부위에 5 Gy 또는 10 Gy를 추가로 조사받았다.

동시항암화학방사선 치료를 시행받은 환자는 30명(79%)이었다. Capecitabine 1,650 mg/m²을 1일 2회 분할투여한 환자가 15명, Tegafur/uracil 300 mg/m²을 1일 1회 투여한 환자가 10명, 5-FU 375 mg/m²을 방사선 치료 기간 중 4주 간격으로 3일간 2회 투여한 환자가 5명이었다.

재발 양상은 간 절제면과 담관장관 접합부, 간 문맥 부

Table 1. Patients Characteristics

| Characteristics | No. (%) | |
|------------------------------|------------------------------------|---------|
| Gender | Male | 23 (60) |
| | Female | 15 (40) |
| Age (yr) | <60 | 20 (53) |
| | ≥60 | 18 (47) |
| T stage | T1 | 10 (26) |
| | T2 | 9 (24) |
| | T3 | 19 (50) |
| N stage | N0 | 26 (68) |
| | N1 | 12 (32) |
| TNM stage | I | 15 (40) |
| | II | 23 (60) |
| ECOG* performance status | 0 | 1 (3) |
| | 1 | 29 (76) |
| | 2 | 8 (21) |
| Bismuth classification | I | 4 (11) |
| | II | 8 (21) |
| | III | 17 (45) |
| | IV | 9 (23) |
| Concurrent chemotherapy | Yes | 30 (79) |
| | Capecitabine | 15 (39) |
| | Tegafur/uracil | 10 (26) |
| | 5-FU | 5 (13) |
| Preoperative CA 19-9 | No | 8 (21) |
| | ≤37 U/ml | 13 (34) |
| | >37 U/ml | 24 (63) |
| Postoperative CA 19-9 | Unknown | 1 (3) |
| | ≤37 U/ml | 27 (71) |
| | >37 U/ml | 10 (26) |
| LVI [†] | Unknown | 1 (3) |
| | Positive | 13 (34) |
| PNI [‡] | Negative | 25 (66) |
| | Positive | 29 (76) |
| Tumor differentiation | Negative | 9 (23) |
| | Grade 1 | 11 (29) |
| | Grade 2 | 22 (58) |
| | Grade 3 | 4 (11) |
| Extent of surgery | Unspecified | 1 (2) |
| | LL [§] +BDR | 5 (13) |
| | LL+S1 [¶] +BDR | 11 (29) |
| | RL [#] +BDR | 7 (19) |
| | RL+S1+BDR | 7 (18) |
| Tumor status after resection | BDR | 8 (21) |
| | R0 | 9 (24) |
| | R1 | 25 (66) |
| | R2 | 4 (10) |

*Eastern Cooperative Oncology Group, [†]lymphovascular invasion, [‡]perineural invasion, [§]left lobectomy, ^{||}bile duct resection, [¶]segmentectomy of segment 1, [#]right lobectomy

위의 재발, 주변 림프절이 재발된 경우를 국소재발로 정의하였다. 또한 환자의 계획용표적체적과 국소 재발 부위를 비교하여, 방사선 조사야 내의 재발인지 조사야 외의 재발인지를 분석하였다.

급성 치료 부작용은 방사선 치료 기간 중 주 1회 환자 진찰 후 기록된 차트 자료를 바탕으로 EORTC/TOG

Acute radiation morbidity scoring criteria ver. 3.0을 사용하여 평가하였다. 만성 치료 부작용은 치료 종료 후 3개월 이후의 진료 기록을 바탕으로 확인하였다.

방사선 치료 후 생존 기간은 수술일로부터 사망일까지로 계산하였으며, 추적 관찰기간은 6~45개월(중앙값, 14개월)이었다. 수술일로부터 국소 재발이 발생한 기간까지를 무국소진행기간으로 정의하였고, 수술일로부터 국소 재발 또는 전이가 발생한 기간까지를 무진행기간으로 계산하였다. 추적 관찰은 방사선 치료 종료 후 1개월부터 2년까지는 3개월 간격으로 그 이후부터는 6개월 간격으로 외래 추적 관찰하였다. 통계는 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 대상 환자의 생존율 분석은 Kaplan-Meier 법, 단변량 예후 인자 분석은 log-rank 법, 다변량 예후 인자 분석은 Cox 회귀분석을 사용하였다.

결 과

1. 최초 치료 실패 양상

전체 환자 중 25명에서 치료 실패가 관찰되었고, 그 중 9명에서는 국소 재발만 나타났고 7명은 전이만 관찰되었으며 9명은 국소 재발과 전이가 동시에 나타났다(Table 2). 국소 재발을 보인 18명(47%) 중 11명의 환자는 간 절제면에서 재발하였고, 1명은 담관장관 접합부에서, 4명은 간문부에서 재발하였고, 담관장관 접합부와 주변 임파선에 동시에 재발한 환자가 1명, 간 절제면과 주변 임파선에 동시에 재발한 환자가 1명이었다. 이 중 방사선 조사야 내에서의 국소 재발은 17명, 조사야 외에서의 국소 재발은 1명이었다.

최초 재발 양상을 절제연 양성(R1, R2)인 환자와 음성(R0)인 환자군을 나누어 비교하여 보았다. 절제연 양성인 환자 29명 중 15명(52%)에서 국소 재발되었고, 절제연 음성인 환자 9명 중 3명(33%)에서 국소 재발되었으며, chi-square test 상 통계적인 차이는 없었다.

원격전이를 보인 환자는 총 16명(42%)으로 복막 전이가

Table 2. Site of First Treatment Failure

| Site | R0* N=9 | R1 [†] , R2 [‡] N=29 | All patients (%) N=38 |
|--------------------------|------------|---|-----------------------------|
| Local recurrence only | 1 | 8 | 9 (24) |
| Distant metastasis only | 2 | 5 | 7 (18) |
| Local+distant metastasis | 2 | 7 | 9 (24) |

*no residual tumor, [†]microscopic residual disease, [‡]macroscopic residual disease

10명으로 가장 많았으며, 간에서 7명, 복벽에서 1명이 재발하였다.

2. 생존율

3년 전체 생존율은 30%였고 중앙 생존 기간은 28개월이었다(Fig. 1). 전체 환자의 3년 무국소진행 생존율(locregional progression free survival)은 28%였고 3년 무진행 생존율(progression free survival)은 8%이었다(Fig. 2).

R0 군과 R1 군의 전체 생존율을 비교하여 보았을 때, 2년 전체 생존율은 각각 69%, 41%였고 3년 전체 생존율은 34%, 20%였으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 3, p=0.307).

방사선량 조사가 55 Gy 미만이었던 환자 16명과 55 Gy 이상이었던 환자 22명의 3년 전체 생존율은 각각 28%,

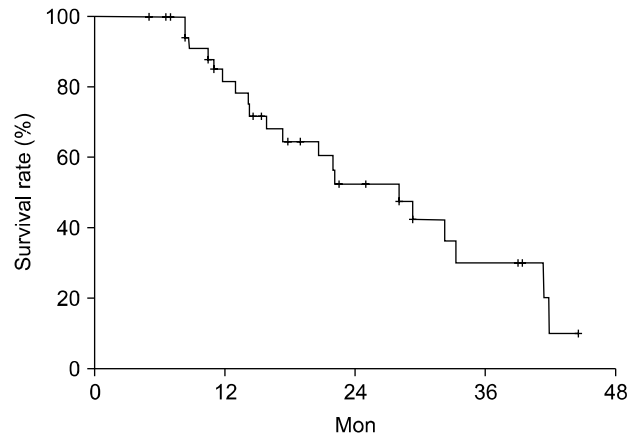


Fig. 1. The 3-yr overall survival rate was 30% in all patients.

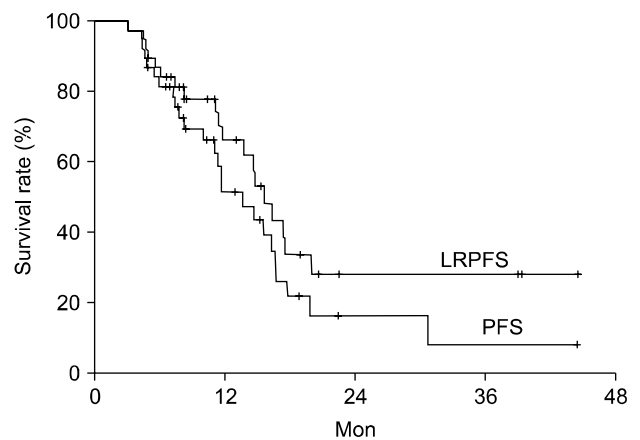


Fig. 2. The 3-yr locoregional progression free survival (LRPFS) rate and 3-yr progression free survival (PFS) rate were 29% and 8%, respectively.

32%로 통계적 의미는 없었으며(p=0.528), 무국소진행 중앙 생존기간은 각각 14.7개월, 15.6개월이었으나 역시 통계적 의미는 없었다(p=0.333).

3. 예후 인자

단변량 분석상 임파선 전이와 종양의 분화도가 전체 생

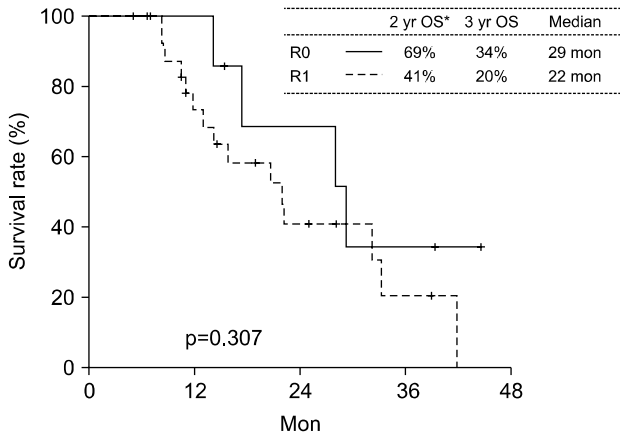


Fig. 3. The 3-yr overall survival rate was 34% in R0 patients and 20% in R1 patients. There were no statistically significant differences in survival between the 2 groups (p=0.307).

존율에 유의한 예후 인자로 분석되었다(p=0.047, p=0.001) (Table 3). 수술 후 CA 19-9은 무국소진행 생존율에 유의한 예후 인자였다(p=0.009). 종양의 분화도, 혈관림프절 침범, 수술 후 CA 19-9은 무진행 생존율에 유의한 예후 인자로 나타났다(p=0.025, p=0.031, p=0.017).

다변량 분석을 시행한 결과, 종양의 분화도만이 전체 생존율에 유의한 영향을 미치는 예후 인자였다(p=0.003) (Table 4).

4. 부작용

치료와 연관된 급성 부작용으로는 22명(58%)의 환자가 Grade 2 이하의 오심을 보였고 17명(45%)의 환자가 Grade 2 이하의 소화 불량을 경험하였다. 그 외에 Grade 3 이상의

Table 4. Multivariate Analysis of Prognostic Factors

| Factors | p-value | HR* | 95% CI† |
|------------------------|---------|------|----------|
| N0‡ vs. N1§ | 0.110 | 2.2 | 0.8~5.9 |
| Grade 1, 2 vs. Grade 3 | 0.003 | 11.6 | 2.3~58.8 |
| RM (-) vs. RM(+) | 0.180 | 2.4 | 0.7~8.6 |

*hazard ratio, †confidence interval, ‡lymph node negative, §lymph node positive, ||resection margin

Table 3. Univariate Analysis of Prognostic Factors

| Factors | No. | 3 yr OS* (%) | p-value | 3 yr LRPFS† (%) | p-value | 3 yr PFS‡ (%) | p-value | |
|------------------|----------|--------------|---------|-----------------|---------|---------------|---------|-------|
| Age | <60 | 20 | 35 | 0.385 | 19 | 0.5217 | 10 | 0.976 |
| | ≥60 | 18 | 27 | | 46 | | 0 | |
| T stage | T1 | 10 | 15 | 0.276 | 34 | 0.4262 | 20 | 0.292 |
| | T2 | 9 | 53 | | 30 | | 15 | |
| | T3 | 19 | 37 | | 27 | | 0 | |
| N stage | N0 | 26 | 38 | 0.047 | 33 | 0.3998 | 10 | 0.646 |
| | N1 | 12 | 15 | | 0 | | 0 | |
| Stage | I | 15 | 29 | 0.287 | 42 | 0.1632 | 28 | 0.206 |
| | II | 23 | 34 | | 18 | | 0 | |
| Preop CA19-9 | ≤37 U/ml | 13 | 32 | 0.301 | 38 | 0.5453 | 16 | 0.179 |
| | >37 U/ml | 24 | 31 | | 23 | | 0 | |
| Postop CA 19-9 | ≤37 U/ml | 27 | 34 | 0.085 | 38 | 0.0097 | 12 | 0.017 |
| | >37 U/ml | 10 | 22 | | 0 | | 0 | |
| Grade | Grade 1 | 11 | 29 | 0.001 | 27 | 0.3079 | 24 | 0.025 |
| | Grade 2 | 22 | 34 | | 27 | | 9 | |
| | Grade 3 | 4 | 0 | | 0 | | 0 | |
| Resection margin | Positive | 29 | 29 | 0.402 | 22 | 0.2762 | 8 | 0.153 |
| | Negative | 9 | 34 | | 54 | | 21 | |
| LVI§ | Positive | 13 | 17 | 0.195 | 21 | 0.3127 | 0 | 0.031 |
| | Negative | 25 | 39 | | 32 | | 12 | |
| PNI | Positive | 29 | 31 | 0.957 | 24 | 0.6277 | 9 | 0.349 |
| | Negative | 9 | 26 | | 42 | | 17 | |

*overall survival, †locoregional progression free survival, ‡progression free survival, §lymphovascular invasion, ||perineural invasion

부작용은 없었다(Table 5).

만성 부작용으로는 2명의 환자에서 십이지장 출혈이 발생되었다. 이 환자들의 조사량은 분할선량 2 Gy로 총 방사선 조사량은 60 Gy였으며, 한 명의 환자에서는 십이지장 시작부에서부터 10 cm 길이에 걸쳐서 계획용표적체적에 십이지장이 포함되었고, 다른 한 명의 환자는 3 cm 길이에 걸쳐서 계획용표적체적에 십이지장이 포함되었다. 환자들은 수혈과 궤양에 대한 약물 치료 후에 회복되었다.

고안 및 결론

간의 담도암 환자에서 근치적 절제술 후 부가적인 방사선 치료의 효과에 대해서는 현재까지 무작위 전향적 연구 결과는 보고된 것이 없으며 소규모의 후향적 연구들에서 상반된 결과들이 보고되어 있다(Table 6). Pitt 등⁷⁾은 근치적 또는 고식적 절제가 시행된 50명의 환자를 대상으로 14명의 방사선 치료 군과 17명의 수술 단독군을 비교 분석하였다. 이 중 근치적 절제 후 방사선 치료를 받은 군과 받지

않은 군을 비교하였을 때 양 군 모두 중앙생존기간은 20개월, 평균 생존 기간은 23.9±4.0 대 24.5±3.3개월로 통계적인 차이는 없었다. 그러나 이 연구에서는 근치적 절제 시행 시 육안적 잔존 종양이 있었던 경우가 상당수였다고 보고하고 있으나 정확한 수치는 제시하지 않고 있어, 방사선 치료의 효과가 저평가되었을 가능성이 있다. Sagawa 등⁸⁾은 수술 후 방사선 치료를 받은 39명과 받지 않은 30명을 비교하였을 때 3년 생존율이 40.9%, 33.3%로 통계적 차이는 없었으나(p=0.554), 병기가 III, IVa로서 R0 절제가 된 환자 10명에서는 방사선 치료가 생존을 향상에 이득이 있었음을 보고하였다(p=0.042). 근치적 수술 후 방사선 치료를 시행한 다른 후향적 연구들에서도 의미 있는 생존을 향상이 보고된 바 있다.^{3,4,9~16)} Todoroki 등¹²⁾은 R1인 환자에서 수술 후 방사선 치료를 받은 환자군이 수술만 시행받은 환자군보다 5년 생존율이 높다고 보고하였고(33.9% vs. 13.5%), Gerhards 등¹⁴⁾은 71명의 수술 후 방사선 치료를 받은 환자군이 수술만 시행받은 20명의 환자군보다 생존을 향상이 있음을 보고하였다(중앙생존기간 24개월 vs. 8개월). Kim 등¹⁵⁾은 수술 시행 후 R1인 환자에서 수술 후 방사선 치료를 시행한 경우 수술 단독군에 비하여 통계적으로 유의하게 3년 무병생존율이 증가한다고 하였다(25.0% vs. 18.2%). 본 연구에서는 수술 단독군과의 비교가 이루어지지 않았고 기존의 연구들과 환자의 특성이 달라 치료 성적을 단순 비교할 수는 없었으나, 기존의 연구들에 비하여 생존율이 좋지 않았던 이유는 예후가 좋지 않은 간문부의 담도암만을 대상으로 하였으며 완전 절제된 경우(R0)가 24%에 불과하였던 점 등이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

Table 5. Acute Complication*

| Complication | Grade 1 | Grade 2 | Total (%) |
|---------------------|---------|---------|-----------|
| Nausea | 14 | 8 | 22 (58) |
| Vomiting | 0 | 1 | 1 (3) |
| Heartburn/dyspepsia | 10 | 7 | 17 (45) |
| Neutropenia | 0 | 1 | 1 (3) |

*EORTC/RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria version 3.0

Table 6. Results of Adjuvant Radiotherapy for Extrahepatic Cholangiocarcinoma

| Study | Treatment | Residue status | No. | Results | Radiotherapy dose |
|-------------------------|---------------------|------------------|-----|-------------------------------|---|
| Pitt ⁷⁾ | Op*+RT [†] | R0 29%, R1 71% | 14 | Median OS [‡] 20 mon | 51~54 Gy |
| | Op | | 17 | Median OS 20 mon | |
| Gerhards ¹⁴⁾ | Op+RT | R0 [§] | 71 | Median OS 24 mon | 42~46 Gy±10 Gy |
| | Op | R0 | 20 | Median OS 8 mon | |
| Todoroki ¹²⁾ | Op+RT | R1 | 28 | 5 yr 33.9% | IORT [¶] 21 Gy+PORT [#] 43.6 Gy |
| | Op | R1 | 19 | 5 yr 13.5% | |
| Kim ¹³⁾ | Op+RT | R0 | 47 | 5 yr 36% | 40~45 Gy |
| | | R1 | 25 | 5 yr 35% | |
| | | R2 | 12 | 5 yr 0% | |
| Oh ¹⁷⁾ | Op+RT | R0 | 12 | 2 yr 53% | Median 45 Gy |
| | | R1 | 17 | 2 yr 40.7% | |
| This study | Op+RT | R0 | 9 | 3 yr 34% | Median 57.7 Gy |
| | | R1 | 25 | 3 yr 20% | |

*operation, †radiotherapy, ‡overall survival, §no residual tumor, ||microscopic residual disease, ¶intraoperative radiation therapy, #postoperative radiation therapy

더 나아가 거시적인 잔류 병변이 있는 경우(R2)가 아니라면 수술 후 방사선치료는 미세 잔류 병변의 제어에는 효과가 있을 가능성을 시사하는 연구 결과들도 다수 보고되고 있는데, Stein 등¹⁶⁾은 R0 환자 9명과 R1 환자 7명에서 수술 후 방사선 치료의 성적을 조사해 본 결과, 중앙생존기간이 21.5개월과 26개월로 통계적인 차이가 없음을 보고하였고, Oh 등¹⁷⁾은 임파선 전이가 없는 간외 담도암 환자에서 수술 후 방사선 치료를 시행한 결과, R0인 환자 12명과 R1인 환자 17명에서 생존율에 차이가 없음을 보고하였다. 이는 수술 후 절제연 양성이지만 거시적인 잔류 병변이 아닌 미세 병변이 있는 환자에서는 부가적인 방사선 치료를 시행함으로써 완전 절제가 이루어진 환자와 대등한 치료 효과를 얻을 수 있었을 가능성, 또는 차이는 존재하지만 환자 수가 적어 통계적인 의미가 관찰되지 않았을 가능성을 시사한다. 본 연구에서는 거시 병변이 있었던 환자를 제외하고 R0인 환자 9명과 R1인 환자 25명을 비교하였을 때 국소재발률이 각각 33%와 52%, 3년 생존율이 34%와 20%로 나타나 통계적인 의미는 없지만(p=0.307) R0군에서 더 우수한 결과를 보였다. 이것은 환자 수가 적어 통계적 의미가 약했을 가능성이 큰 것으로 생각되며 위에 언급한 두 가지 가능성 중 두 번째 가능성에 보다 부합된다고 볼 수 있다.

이러한 소견은 간외 담도암의 예후 인자에 대한 다변량 분석을 시행한 결과에서도 나타났는데 일반적으로 알려진 예후 인자들, 즉 수술 전 T병기, 임파선 전이, performance status, 종양의 위치, 수술적 절제의 정도 중에서^{4,13,17~20)} 가장 중요한 예후 인자로 생각되는 수술적 절제의 정도가 큰 의미를 가지지 못했고 종양의 분화도만이 생존율에 영향을 미치는 유의한 인자로 나타났다. 그러나 본 연구는 환자 수가 적고 후향적 연구라는 제한점이 있어 이것을 의미 있는 결과로 객관화하기는 어렵다.

방사선량과 치료 성적의 상관 관계에 대하여도 상반된 연구 결과들이 보고되었다. 방사선량과 치료결과 상관관계가 없다고 보고한 Kamada 등¹⁰⁾은 저선량 관내 방사선 치료와 외부 방사선 치료를 시행받은 간외 담도암 환자에서 세가지 방사선량(75~85 Gy, 85~95 Gy, 95~135 Gy)을 조사받은 환자들로 나누어 비교하였을 때 환자군 간의 생존율 차이는 없으며, 90 Gy 이상을 조사받은 환자들에서 소화기계 부작용이 더 증가하였음을 보고하였다. Urego 등¹¹⁾도 절제 불가능한 담도암 환자에서 40 Gy이하, 40~47.9 Gy, 48 Gy 이상을 조사받은 환자들을 비교하였을 때 방사선량 증가에 따른 생존율 향상은 관찰되지 않았다고 보고하였다. 그러나 이들과는 달리 Alden 등²¹⁾은 55 Gy 이상과

55 Gy 미만을 조사받은 환자에서 2년 생존율이 48%, 0%였고 중앙생존기간이 24개월, 6개월로 통계적인 차이가 있다고 보고하였으며, Todoroki 등¹²⁾은 근치적 절제술 후 R1 절제가 된 환자들에서 수술 중 방사선 치료와 수술 후 방사선 치료를 모두 받은 환자들에서 수술 중 방사선 치료만 받은 경우 또는 수술 후 방사선 치료만 받은 경우에 비하여 생존율이 향상되었다고 하였다. 따라서 현재까지의 연구들은 환자군의 특성이 다양하고 대상 환자수도 적어 방사선량과 생존율의 관계에 대하여는 명확한 결론을 내리기 어려운 실정이다. 본 연구에서는 기존의 연구들을 참고하여 55 Gy를 기준으로 생존율의 차이를 분석한 결과 3년 전체 생존율이 55 Gy 이상 조사받은 환자에서 더 높게 나타났다(28% vs. 32%) 통계적인 의미는 없었으며 수술 중 방사선치료를 시행하지 않고 수술 후 외부 방사선 조사만 이루어진 까닭에 방사선량의 범위가 40~61 Gy여서 방사선량에 따른 치료결과 차이가 통계적인 의미를 가지기는 어려웠을 것으로 생각된다.

간외 담도암의 항암제 효과에 대해서도 현재까지는 명확한 결론을 내리기 어렵다. 항암제 단독요법으로서 5-FU, Mitomycin C에 대한 연구들이 진행되었지만 10~20%의 낮은 반응율을 보였고,^{2,22)} 소규모의 환자를 대상으로 복합 항암요법을 사용한 연구들도 20~40%의 만족스럽지 못한 반응율을 보고하였다.^{22,23)} 반면 Glimelius 등²⁴⁾은 90명의 담도암과 췌장암 환자를 대상으로 5-FU, leucovorin±etoposide와 보조요법을 비교하는 무작위 연구를 진행하여, 항암요법을 시행한 군이 보조요법만 시행한 군에 비하여 4개월의 생존기간 향상을 보고하였지만 객관적으로 측정 가능하지 않은 종양의 경우도 포함하였기 때문에 반응율은 보고되지 않았으며 췌장암 환자들도 포함되었기에 담도암에 대한 성적으로 해석하기에는 어려움이 따른다. 본 연구에서는 79%의 환자에서 동시항암화학요법이 사용되었고, 3년 생존율은 단독방사선치료군이 0%, 동시항암화학요법군은 35%로 나타나, 통계적인 차이는 없었으나(p=0.512) 방사선과 항암제의 복합치료가 좀 더 우수한 결과를 가져올 수 있다는 가능성을 보여주었다. 그러나 본 연구가 후향적 분석이기에 항암제를 사용한 환자 대상이 명확히 정해지지 않았고 항암요법도 다양하게 사용되었기에 항암제 치료의 역할을 객관적으로 평가하기는 어려웠다.

본 연구에서 모든 환자들의 국소 재발 부위와 방사선 조사야를 비교 분석한 결과, 국소 재발이 발생한 18명 중 17명이 방사선 조사야 내의 국소 재발이었다. 이는 방사선 조사야의 설정은 적절하였으나 조사야 내에서의 국소 제거가 효과적이지 못하였음을 의미한다. 따라서 방사선량을

증가시키거나 방사선 민감제를 사용함으로써 국소 제어율을 높이는 시도가 필요하지만 방사선량을 증가시킬 경우 십이지장과 같은 주변 정상 장기에 조사되는 방사선량도 증가되기 때문에 부작용이 함께 증가될 수 있다. 따라서 세기 번조 방사선 치료나 영상 유도 방사선 치료 등을 이용하여 계획용표적체적의 준비여유를 줄인다면 부작용 문제를 좀 더 개선할 수 있지 않을까 기대한다. 또한 본 연구의 결과가 기존의 보고들에 비하여 비록 성적이 뛰어나지는 않으나 후향적 연구이며 포함된 환자들의 수술 특성을 고려할 때 완전절제 후 시행되는 순수한 의미의 보조적 방사선치료라기 보다는 불완전절제 후의 방사선치료의 결과 분석이 되었을 가능성이 높다고 해석된다.

본 연구에서는 완전 절제가 시행된 경우와 절제연 양성인 경우에서의 생존율이 유의한 차이를 보이지 않아 방사선 치료의 국소재발 억제 효과가 있었을 가능성을 시사하였으나, 환자수가 적고 수술 단독군과의 비교가 이루어지지 않아 결론을 내리기는 어려웠다. 또한 완전 절제 수술 후 방사선 치료를 시행한 군에서도 높은 국소 재발률을 보여, 향후 항암제와의 병용치료 및 정밀 방사선 치료 등을 통한 국소 제어율을 높이기 위한 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Ben-David MA, Griffith KA, Abu-Isa E, et al. External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:772-779
2. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51(Suppl. 6):V11-9
3. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-473
4. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 2002;132:555-563
5. 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
6. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:1689-1700
7. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Perihilar cholangiocarcinoma: postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995;221:788-797
8. Sagawa N, Kondo S, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Effectiveness of radiation therapy after surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Surg Today* 2005;35:548-552
9. Verbeek PC, Van Leeuwen DJ, Van Der Heyde MN,

- Gonzalez Gonzalez D. Does additive radiotherapy after hilar resection improve survival of cholangiocarcinoma? An analysis in sixty-four patients. *Ann Chir* 1991;45:350-354
10. 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
11. Urego M, Flickinger JC, Carr BI. Radiotherapy and multimodality management of cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:121-126
12. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:581-587
13. Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SW. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:414-419
14. Gerhards MF, van Gulik TM, Gonzalez Gonzalez D, Rauws EA, Gouma DJ. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003;27:173-179
15. Kim WC, Lee DH, Lee KY, et al. The role of postoperative radiation therapy in extrahepatic bile duct cancers. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2003;21:118-124
16. Stein DE, Heron DE, Rosato EL, Anne PR, Topham AK. Positive microscopic margins alter outcome in lymph node-negative cholangiocarcinoma when resection is combined with adjuvant radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2005;28:21-23
17. Oh D, Lim DH, Heo JS, et al. The role of adjuvant radiotherapy in microscopic tumor control after extrahepatic bile duct cancer surgery. *Am J Clin Oncol* 2007;30:21-25
18. Crane CH, Macdonald KO, Vauthey JN, et al. Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:969-974
19. Lee SG, Lee YJ, Park KM, Hwang S, Min PC. One hundred and eleven liver resections for hilar bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:135-141
20. 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
21. 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
22. Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998;34:977-986
23. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998;9:653-656
24. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600

Abstract

The Results of Postoperative Radiation Therapy for Perihilar Cholangiocarcinoma

Yu Sun Lee, M.D.*, Jae Won Park, M.D.*, Jin-hong Park, M.D.*, Eun Kyung Choi, M.D., Ph.D.*,
Seung Do Ahn, M.D., Ph.D.*, Sang-Wook Lee, M.D., Ph.D.*, Si Yeol Song, M.D., Ph.D.*,
Sung-Gyu Lee, M.D., Ph.D.[†], Shin Hwang, M.D., Ph.D.[†], Young-Joo Lee, M.D., Ph.D.[†],
Kwang-Min Park, M.D., Ph.D.[†], Ki-Hun Kim, M.D., Ph.D.[†], Chul-Soo Ahn, M.D., Ph.D.[†],
Deok-Bog Moon, M.D., Ph.D.[†], Heung Moon Chang, M.D., Ph.D.[†], Min-Hee Ryu, M.D., Ph.D.[†],
Tae Won Kim, M.D., Ph.D.[†], Jae-Lyun Lee, M.D., Ph.D.[†], and Jong Hoon Kim, M.D., Ph.D.*

Departments of *Radiation Oncology, [†]General Surgery, and [†]Medical Oncology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the results of postoperative radiotherapy in a case of perihilar cholangiocarcinoma by analyzing overall survival rate, patterns of failure, prognostic factors for overall survival, and toxicity.

Materials and Methods: Between January 1998 and March 2008, 38 patients with perihilar cholangiocarcinoma underwent a surgical resection and adjuvant radiotherapy. The median patient age was 59 years (range, 28 to 72 years), which included 23 men and 15 women. The extent of surgery was complete resection in 9 patients, microscopically positive margins in 25 patients, and a subtotal resection in 4 patients. The tumor bed and regional lymphatics initially received 45 Gy or 50 Gy, but was subsequently boosted to a total dose of 59.4 Gy or 60 Gy in incompletely resected patients. The median radiotherapy dose was 59.4 Gy. Concurrent chemotherapy was administered in 30 patients. The median follow-up period was 14 months (range, 6 to 45 months).

Results: The 3-year overall survival and 3-year progression free survival rates were 30% and 8%, respectively. The median survival time was 28 months. A multivariate analysis showed that differentiation was the only significant factor for overall survival. The 3-year overall survival was 34% in R0 patients and 20% in R1 patients. No statistically significant differences in survival were found between the 2 groups ($p=0.3067$). The first site of failure was local in 18 patients (47%). No patient experienced grade 3 or higher acute toxicity and duodenal bleeding developed in 2 patients.

Conclusion: Our results suggest that adjuvant RT might be a significant factor in patients with a positive margin following a radical resection. However, there was still a high locoregional recurrence rate following surgery and postoperative radiotherapy. Further study is necessary to enhance the effect of the adjuvant radiotherapy.

Key Words: Perihilar cholangiocarcinoma, Operation, Radiation therapy