대한방사선종양학회지 2003;21(1):35~43

속발성 담도부 종양에 의한 담도 폐쇄에서 고선량률 관내 근접치료

고려대학교 의과대학 방사선종양학교실

윤원섭 · 김태현 · 양대식 · 최명선 · 김철용

목 적 : 속발성 담도부 종양에 의한 담도 폐쇄로 방사선치료를 시행한 환자 중 고선량률 관내 근접치료를 시행한 환자를 대상으로 생존기간, 고식적 치료 효과, 예후인자, 치료에 수반된 부작용을 조사하여 방사선치료의 유용성에 대해 분석하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1992년 12월부터 2001년 8월까지 속발성 담도부 종양에 의한 담도 폐쇄가 발생한 24명의 환자를 대상으로 후향적인 연구를 하였다. 환자의 연령은 35세부터 82세(중앙 연령 58.5세)였다. 대상 환자를 원발 종양 부위에 따라 분류해 보면 위암이 12명, 담낭암이 6명, 간암이 3명, 췌장암이 2명, 대장암이 1명이었다. 환자의 중앙 추적조사기간은 7.2개월(3~76개월)이었다. 외부방사선치료는 24명 중 18명에서 시행하였으며 매일 1.8~2.5 Gy씩 주 5회 분할치료를 하였고 30~61.2 Gy (중앙값 50 Gy)의 방사선량이 조사되었다. 고선량률 관내 근접치료는 주당 2회에서 3회를 치료하였고 16명의 환자는 일일분할선량을 3 Gy로, 8명의 환자에서는 분할선량을 2.5 Gy로 하루 2회 시행하는 방법으로 치료하였다. 고선량률 관내 근접치료의 총조사선량은 9~30 Gy (중앙값 15 Gy)이었다.

결 과 : 대상 환자 24명 중 22명은 추적기간 중 사망하였다. 환자의 중앙 생존 기간은 7.3개월이었고 6개월 이상 생존한 환자는 13명(54.2%), 1년 이상 생존한 환자는 5명(20.8%)이었다. 단일변량분석에서 1년 이상 생존에 영향을 준 유의한 인자는 총 방사선량(50 Gy 이상)(p=0.0200)이었고 다변량분석에서도 총 방사선량(50 Gy 이상)(p=0.0337)이 유의성을 보였다. 추적조사 기간 동안 5명의 환자에서 방사선치료로 인한 담도염이 의심되었다. 1명의 환자에서 치료 후 7개월에 혈액담즙증(hemobilia)이 발생하였으나 이는 방사선치료에 의한 후기 합병증보다는 종양의 국소적인 진행에 의한 천공으로 생각되었다.

결 론 : 담도의 배액술을 시행한 후 고선량률 관내 근접치료를 시행할 경우 기존의 배액술만 시행한 환자에 비해 생존기간의 연장이 기대되었고 고선량률 관내 근접치료를 외부방사선치료에 추가할 경우 추가 방사선량은 효과적으로 조사할 수 있었고 예후인자인 총 방사선량을 늘릴 수 있었다. 외부방사선치료 및 고선량률 관내 근접치료에 따른 부작용은 대증 요법에 의해 효과적으로 조절되어 안전한 치료였다.

핵심용어 : 속발성 담도부 종양, 담도 폐쇄, 관내 근접치료

서 론

악성 종양에 의한 담도 폐쇄의 경우 경피적 담도 배액술이 흔히 시행된다. Pollack 등[1]은 26명의 악성 종양 환자를 포함한 41명의 담도 폐쇄 환자에게 경피적 담도 배액술을 시행하여 54%의 환자에서 2 mg/dL/day 이상의 혈중 총빌리루빈의 감소 효과 및 증상 경감 효과를 보고했고 Nakayama 등[2]은 84명의 악성 종양 환자를 포함한 104명의 환자에서 이를 시행하여 평균 20.4 mg/dL의 총 빌리루빈 수치가 1개월 후 4.1 mg/dL로 떨어지는 효과를 보고했다. 하지만 담도 배액술만을 시행하였을 때 중앙 생존기간은 약 2~5개월 정도로 보고되어 불량한 예후를 보였다. 이는 종양의 성장으로 담도의 협착이 발생하고 이에 따른 간기능 부전 및 패혈증 등의 합병증에 의한 것으로 종양에 대한 근본적인 치료가 필요함을 시사하였다.

원발성 담도 종양에서 근치적 수술은 가장 효과적인 치료법이나 진단 후 절제술을 시행할 수 있는 경우는 약 20~50 % 내외로 한정된다. 또한 수술을 시행한 환자 중 20~40%에서는 완전 절제가 시행되지 못하며 수술 후에도 국소 재발이나 주변 장기로 전이의 가능성이 있어 예후는 좋지 않으며 중앙 생존기간은 11개월에서 38개월 정도로 보고되고 있다.[3~6] 수술이 불가능한 경우 고식적 목적의 방사선치료를 시행한다. 방사선치료는 외부방사선치료만을 시행하는 경우도 있으나 방사선치료로 인한 부작용의 가능성을 줄이며 보다 많은 방사선량의 조사를 위해 관내 근접치료 또는 수술 중 방사선치료를 외부방사선치료에 추가하여 시행하고 있다.

원발성 종양 외에도 위암, 대장암, 유방암, 흑색종, 폐암,

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

책임저자 : 김철용, 고려대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel : 02)920-5516, Fax : 02)927-1419
E-mail : kcyro@korea.ac.kr

림파선종 등에서도 담도 주변부인 간문맥계 임파선 전이가 발생하고 이로 인한 담도 폐쇄가 보고되고 있다.[7] 특히 우리나라는 위암의 발병율이 높아 이로 인한 속발성 담도 폐쇄가 발생하는 경우가 종종 있다. 또한 담도의 주변 장기인 담낭, 췌장, 간, 십이지장에 종양이 발생하여 국소적인 침윤 및 임파선 전이에 의해 담도 폐쇄가 발생하기도 한다. 이런 경우에 근치적 수술은 불가능한 경우가 많고 대부분의 경우 방사선치료에 의한 국소 치료를 시행하거나 항암화학요법을 추가하게 된다.

이전에는 관내 근접치료로 저선량률 관내 근접치료를 시행하였으나 최근 들어 고선량률 관내 근접치료가 도입되어 이에 의한 치료를 시행하는 기관이 늘어나고 있다. 고선량률 관내 근접치료는 종전의 저선량률 관내 근접치료에 비해 ① 현재 배액술을 위해 삽입된 관을 치료에 이용하여 병변에 접근할 수 있고, ② 치료의 시간이 수분 정도로 짧아 오랜 시간 선원 유도 도관의 삽입으로 인한 합병증의 가능성을 줄일 수 있고, ③ 외래를 통한 치료가 가능하여 환자가 편안하고 안전하며 경제적인 치료를 받을 수 있으며, ④ 시술자가 방사선에 노출되는 것을 막을 수 있으며, ⑤ 재현성이 우수하여 보다 정밀한 치료를 시행할 수 있으며, ⑥ 병의 진행 정도에 따른 최적화된 치료 범위를 잡을 수 있는 장점이 있다.[8]

본 연구는 속발성 담도부 종양에 의한 담도 폐쇄로 경피적 담도 배액 카테터를 삽입한 상태에서 방사선치료로 고선량률 관내 근접치료를 시행하였던 환자를 대상으로 생존기간, 고식적 치료 효과, 예후인자, 수반된 부작용을 조사하여 방사선치료의 유용성에 대해 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

고려대학교 의료원에서 1992년 12월부터 2001년 8월까지 속발성 담도부 종양에 의한 담도 폐쇄가 발생하여 경피적 담도 배액 카테터가 삽입된 상태에서 고선량률 관내 근접치료가 시행된 24명의 환자를 대상으로 후향적인 연구를 하였다(Table 1). 환자의 연령은 35세부터 82세로 중앙연령은 58.5세였다. 남자가 14명, 여자가 10명이었다. 환자의 주증상은 황달(75%)이 가장 많았으며 그 외에 상복부의 통증(41.7%) 및 복부 불편감(8.3%), 피로감(4.2%)의 증상이 있었다. 환자들의 임상수행능력은 Karnofsky performance scale (KPS)를 기준으로 하였고 70 이상인 환자는 15명(62.5%)이었고 70 미만인 환자가 9명(37.5%)이었다. 대상 환자를 원발 종양의 부위에 따라 분류해 보면 위암이 12명(50%), 담낭암이 6명(25%), 간암이 3명(12.5%), 췌장암이 2명(8.3%), 대장암이 1명(4.2%)이었다. 위암 및 대장암에 의한 경우는 모두가 근치적 수술 후 임파선의 재발에 의한 담도 폐쇄였고 이외에 간암에 의한 담도 폐쇄 중 1명이 담도 주변부 임파선 전이에 의한 것이었다. 담낭암에 의한 6명과 췌장암에 의한 2명, 간암에 의한 2명은 원발성 종양의 담도 침윤에 의한 담도 폐쇄가 발생하였다.

환자들은 이학적 검사, 일반 혈액 검사 및 종양표지물 검사, 단순 X-선 촬영, 복부 전산화 단층 촬영, 복부 초음파 촬영, 경피적 담도 조영술, 내시경적 담도 조영술 등을 시행하였다. 위암에 의한 경우에서 4명은 조직학적 확진이 가능하였다. 담낭암에 의한 환자 중 3명은 담낭절제술을 시행하였다. 병리학적 검사상 1명은 현미경적 잔존암 상태였고 1명은 육안적 잔존암 상태였다. 1명은 수술 후 4개월만에 재발한 환자였다. 나머지 3명은 담낭에 대한 조직검사만 시행하였다. 간암, 췌장암, 대장암에 의한 경우에는 모두 조직학적 확진을 하였다. 조직학적 확진이 된 환자 중 간암은 모두 간세포

Table1. Patients' Characteristics

Sex	Male	14
	Female	10
Age (years)	Median	58.5
	Range	35~82
Primary tumor site	Stomach	12
	Gallbladder	6
	Liver	3
	Pancreas	2
	Colon	1
Location of obstruction	Upper	12
	Mid	5
	Lower	7
Length of obstruction (cm)	<4	15
	≥4	9
Type of obstruction	Direct invasion	10
	Lymphadenopathy	14
KPS*	≥70	15
	<70	9
Hemoglobin level (mg/dL)	≥10	18
	<10	6
Total bilirubin level (mg/dL)	≥10	14
	<10	10
Radiation dose EBRT† (n=18)	Median	50 Gy
	Range	40~61.2 Gy
	Fraction size	1.8~2.5 Gy
HDR-ILB† (with EBRT: without EBRT, n=6)	Median	15 : 27.5 Gy
	Range	9~25 : 15~30 Gy
	Fraction size	3 Gy q.d. (n=16) 2.5 Gy b.i.d. (n=8)

*Karnofsky performance scale
†External beam radiation therapy
†High-dose-rate intraluminal brachytherapy

암으로 진단되었고 나머지는 모두 선암으로 진단되었다.

4명의 환자에서는 치료 전에 이미 담도부 외의 전이 소견이 있었다. 3명의 환자에서는 간전이, 1명은 복막내 전이 소견이 있었다. 또 간암 환자 중 2명, 담낭암 환자 중 3명, 췌장암 환자 2명은 원발 종양이 조절되지 않는 상태였다. 환자의 중앙 추적조사기간은 7.2개월(3~76개월)이었다.

외부방사선치료는 24명 중 18명에서 시행하였으며 10 MV X-선을 사용하여 매일 1.8~2.5 Gy씩 주 5회 분할치료를 하였고 폐쇄된 담도 및 주변부의 임파선을 치료범위에 모두 포함하여 약 2 cm 정도의 여유를 두었다. 30~61.2 Gy의 방사선량이 조사되었으며 중앙값은 50 Gy였다. 30~40 Gy의 방사선량이 조사된 후에는 주변의 간, 소장, 신장, 척수 등을 보호하기 위하여 치료범위를 축소하여 추가 선량을 조사하였다. 외부방사선치료를 시행하지 못한 6명의 환자 중 2명은 이전에 외부방사선치료를 시행한 후 재발한 환자였고 4명은 고령 및 낮은 임상수행능력으로 지속적인 외부방사선치료를 시행하기 어려운 경우였다.

원격조작 후장진 장치(Remote Aferloading System)에 의한 고선량률 관내 근접조사치료는 이리디움(iridium)-192 선원을 사용하였다. 10 French 이상의 경피적 담도 배액 카테터가 시술된 상태에서 이를 통해 선원을 유도하는 도관을 삽입하였다. 처음 치료 시 전면 및 측면의 X-선 촬영을 통하여 도관의 위치를 확인하였고 이후의 치료는 X-선 투시기를 통하여 처음 치료 시 도관의 위치를 재현하였다. 방사선량은 선원으로부터 1~1.5 cm 반경에 처방하였으며 병변으로부터 근위부와 원위부에 약 2 cm의 여유를 두고 표적용적을 잡았다. 환자는 일주일에 2회에서 3회 치료하였고 16명의 환자는 일일 분할선량을 3 Gy로 하였고 8명의 환자에서는 분할선량을 2.5 Gy로 하루 2회 시행하는 방법으로 치료하였다. 고선량률 관내 근접치료의 총조사선량은 9 Gy에서 30 Gy로 고선량률 관내 근접치료만을 시행한 환자의 경우 중앙 조사선량은 27.5 Gy (15~30 Gy)였고 외부방사선치료를 같이 시행한 경우의 중앙 조사선량은 15 Gy (9~25 Gy)였다.

통계학적 처리는 Kaplan-Meier 법을 이용하여 생존율을 계산하였고 생존율에 대한 비교는 Log-rank test로 하였다. 생존율에 영향을 미치는 인자는 Cox 모형에 의한 분석을 통하여 하였다. 통계학적 유의성은 $p<0.05$로 하였다. 생존기간은 방사선치료가 시행된 시작일을 기준으로 하였다.

결 과

1. 생존율 및 고식적 치료의 효과 분석

대상 환자 24명 중 22명은 추적기간 중 사망하였다. 환자의 중앙 생존기간은 7.3개월이었다. 6개월 이상 생존한 환자는 13명(54.2%)이었고 1년 이상 생존한 환자는 5명(20.8%)이었다(Fig. 1). 외부방사선치료와 관내 근접치료를 모두 시행한 18명 환자의 중앙 생존기간은 7.8개월이었고 관내 근접치료만 시행한 6명의 중앙 생존기간은 5.0개월이었다. 원발 종양이 위암이었던 12명의 중앙 생존기간은 7.8개월(4.6~15.7개월)이었다. 6개월 생존율은 66.7%였고 1년 생존율은 16.7%였다. 담낭 종양에 의한 환자의 중앙 생존기간은 10.2개월이었고 6개월 생존율은 66%, 1년 생존율은 33%였다(Fig. 2). 이중 현미경적 잔존암으로 방사선치료를 시행한 1명의 환자는 76

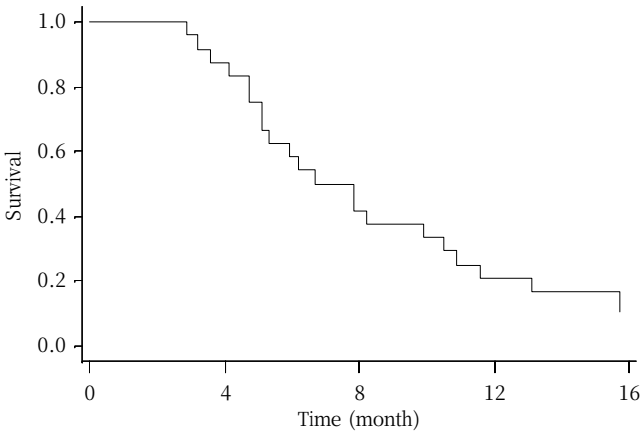

Fig. 1. Overall survival of the patients with secondary malignant biliary obstruction.

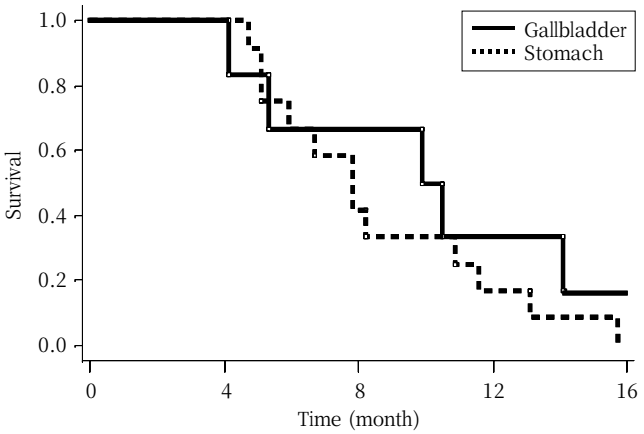

Fig. 2. Overall survival of the patients with secondary malignant biliary obstruction by primary tumor site.

개월까지 재발 소견 없이 생존 상태였다. 간암의 경우에는 각각 2.9, 4.6, 17.4개월까지 생존하였고 췌장암의 경우에는 3.2, 6.2개월, 대장암의 경우에는 3.6개월 생존하였다. 전체 환자의 중앙 생존기간인 7.3개월 중 입원 치료 없이 외래를 통한 추적검사가 가능한 중앙 생존기간은 6.3개월이었다.

치료 후 경피적 담도 조영술에서 담도 폐쇄의 소견이 없고 총 빌리루빈 수치가 정상으로 회복된 환자에서 카테터를 제거한 후 metalic stent를 담도 내에 삽입하였다. 24명 중 10명은 이를 시행할 수 있었는데 이 중 7명은 외부방사선치료와 고선량률 관내 근접치료를 함께 시행한 환자였고 나머지 3명은 관내 근접치료만을 시행한 환자였다. 환자의 진단 시의 총 빌리루빈 수치는 2.6~40.9 mg/dL (중앙값 8.85 mg/dL)였고 경피적 담도 배액술을 시행한 후 방사선치료 전의 총 빌리루빈수치는 0.8-18.2 mg/dL (중앙값 5.6 mg/dL)로 감소하였다. 방사선치료 후 1개월을 전후로 하여 시행한 총 빌리루빈 수치는 0.5~3.3 mg/dL (중앙값 1.45 mg/dL)로 감소하는 양상을 보였고 17명의 환자에서 총 빌리루빈은 2 mg/dL 이하로 감소하였다(Table 2).

방사선치료가 종결된 후 5명의 환자에서 다른 전신적 전이 소견이 확인되었다. 1명은 골전이, 1명은 상쇄골부 임파선 전이, 2명은 복막내 전이, 1명은 대장 전이였다. 사망환자 22명 중 21명은 원발성 종양의 악화, 담도 폐쇄 및 전이에 따른 합병증으로 사망하였고 1명은 종양의 악화 소견은 없었으나 폐렴으로 사망하였다.

2. 예후인자 분석

방사선치료를 시행한 환자의 생존기간에 대한 예후인자의 평가는 나이, 성별, 진단 시 혈중 빌리루빈 수치, 고선량률 관내 근접치료 직전의 혈색소 수치, 임상수행능력(KPS), 담도 폐쇄의 유형(림파선 전이, 직접 침윤), 담도 폐쇄의 길이, 담도 폐쇄가 발생한 위치, 총 방사선량에 대해 시행하였다(Table 3). 단일변량분석상 1년 이상의 생존에 영향을 준 유의한 인자는 총 방사선량(50 Gy 이상)(p=0.0200)이었다(Fig. 3). 고선량률 근접치료 직전의 혈중 헤모글로빈 수치(10 mg/dL 이상)(p=0.0580)는 유의성은 없었으나 근접한 결과를 보였다(Fig. 4). 다변량분석에서는 총 방사선량(50 Gy 이상)이 유의성을 보였다(p=0.0133). 또한 1년 이상 생존한 모든 환자는 50 Gy 이상의 방사선량을 조사 받았다(Fig. 5).

Table 2. Summary of Patients with Biliary Obstruction by the Secondary Malignant Biliary Tumor

Case	Sex/Age	Primary site	Hb* level (mg/dL)	EBRTD† (Gy)	ILBD† (Gy)	Survival time (month)	PTBD§ catheter removal after RT‖	Bilirubin level after RT‖ (mg/dL)	Side effect
1	M/69	Stomach	13.6	50	15	6.7	○	Normal¶	–
2	M/40	Stomach	11.3	50	15	5.9	–	High¶	○
3	F/35	Stomach	10.2	30	9	5.1	–	High	○
4	M/58	Stomach	11.8	50	15	11.6	–	Normal	–
5	M/60	Stomach	11.2	50	15	10.9	○	Normal	–
6	F/77	Gallbladder	9.9	–	25	9.9	–	Normal	–
7	F/55	Gallbladder	12.8	50	20	14.1	–	Normal	–
8	M/67	Colon	11.1	–	30	3.6	–	High	–
9	F/82	Gallbladder	9.8	–	30	5.3	○	Normal	–
10	F/51	Liver	9.5	–	30	4.6	–	Normal	–
11	M/56	Gallbladder	11.9	45	20	10.5	○	Normal	○
12	M/52	Stomach	11.3	45	15	5.1	–	High	○
13	F/63	Stomach	10.2	45	12	13.1	–	Normal	–
14	M/63	Stomach	12.7	50	15	15.7	○	Normal	–
15	M/48	Stomach	11.8	45	15	7.8	–	High	–
16	F/66	Stomach	9.6	–	15	8.3	○	Normal	–
17	F/55	Gallbladder	12.2	45	15	76.9	○	Normal	–
18	F/59	Gallbladder	13.2	50	12	4.1	–	Normal	–
19	M/60	Pancreas	10.2	50	15	6.2	–	Normal	–
20	M/57	Stmach	11.4	50	15	7.8	○	Normal	–
21	M/55	Pancreas	9.9	–	15	3.2	○	High	–
22	M/60	Stomach	9.6	61.2	15	4.7	–	Normal	○
23	M/54	Liver	12.8	50.4	25	17.4	○	High	–
24	F/60	Liver	12.7	45	15	2.9	–	Normal	–

*Hemoglobin, †External beam radiation therapy dose, †High-dose-rate intraluminal brachytherapy dose, §Percutaneous transhepatic biliary drainage, ‖Radiation therapy, ¶Normal bilirubin level ≤2 mg/dL, High bilirubin level >2 mg/dL

Table 3. Comparison of Prognostic Factors between Patients Surviving More or Less than 1 Year after Radiation Therapy

Factor	Less than 1 year (N=19)		More than 1 year (N=5)		p value*
	Number	%	Number	%	
Age (year)					0.7816
60≤	9	81.8	2	18.2	
60>	10	76.9	3	23.1	
Sex					0.7208
Male	12	85.7	2	14.3	
Female	7	70	3	30	
Type of obstruction					0.5617
Lymphadeopathy	12	85.7	2	14.3	
Direct invasion	7	70	3	30	
Total bilirubin (mg/dL)					0.3351
≥10	11	78.6	3	21.4	
<10	8	80	2	20	
Hemoglobin (mg/dL)					0.0580
≥10	13	72.2	5	27.8	
<10	6	100	0	0	
KPS†					0.4801
≥70	12	80	3	20	
<70	7	78.8	2	22.2	
Length of obstruction (cm)					0.8107
<4	12	80	3	20	
≥4	7	78.8	2	22.2	
Location of obstruction					0.8276
Upper	9	75	3	25	
Mid	5	100	0	0	
Lower	5	71.4	2	28.6	
Total radiation dose (Gy)					0.0200
≥50	12	70.6	5	29.4	
<50	7	100	0	0	

*Univariate analysis, †Karnofsky performance scale

3. 방사선치료기간 분석

경피적 담도 배액술이 시행되고 1일에서 69일(중앙값 13일)이 지나서 방사선치료를 시작하였다. 외부방사선치료의 기간은 17일에서 55일(중앙값 29일)이었고 고선량률 관내 근접치료의 기간은 7일에서 16일(중앙값 10일)이었다. 외부방사선치료 및 고선량률 관내 근접치료를 함께 시행한 환자 18명 중 2명의 환자는 외부방사선치료 직후 10 French 이상의 카테터의 삽입이 불가능했고 외부방사선치료 2달 만에 폐쇄의 호전이 있어 고선량률 관내 근접치료를 시행하였고 나머지 16명에서는 외부방사선치료 후 1주일 이내에 고선량률 관내 근접치료가 시행되었다.

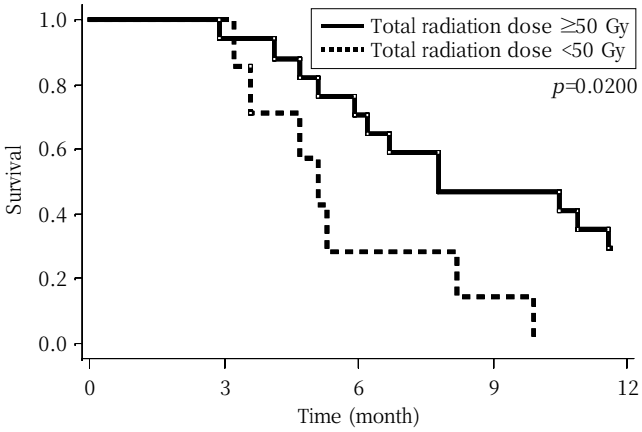

Fig. 3. Overall survival of the patients with secondary malignant biliary obstruction by total radiation dose.

4. 치료 순응도 및 합병증 분석

방사선치료 기간 중 방사선치료로 인한 급성 부작용은 오심, 구토, 식욕부진, 간헐적인 복부 통증, 복부 불편감이 있었으나 이는 모두 보존적인 치료로 해결되었고 심각한 정도의 급성 부작용은 나타나지 않았다. 방사선치료 중 17명의 환자는 체중 감소가 3 kg내로 유지되었으며 체중 감소가 3 kg 이상 있었던 경우는 7명이었다. 치료로 인한 급성 부작용

으로 치료가 1주일 이상 중단된 환자는 1명이었다. 24명의 환자 중 14명의 환자는 입원 치료 없이 외래를 통하여 방사선치료를 시행할 수 있었고 10명의 환자에서는 입원 상태에서 방사선치료를 하였다.

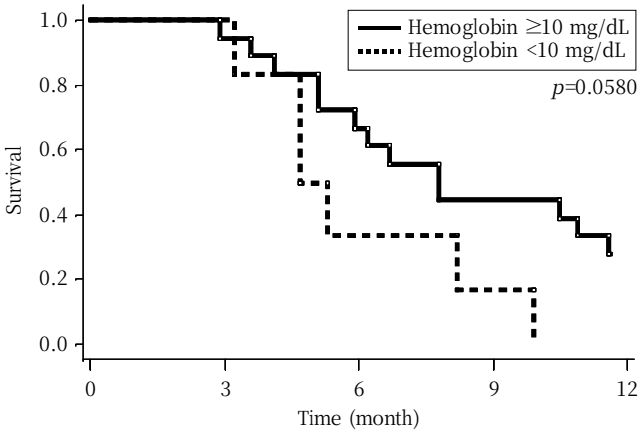

Fig. 4. Overall survival rate of the patients with secondary malignant biliary obstruction hemoglobin level.

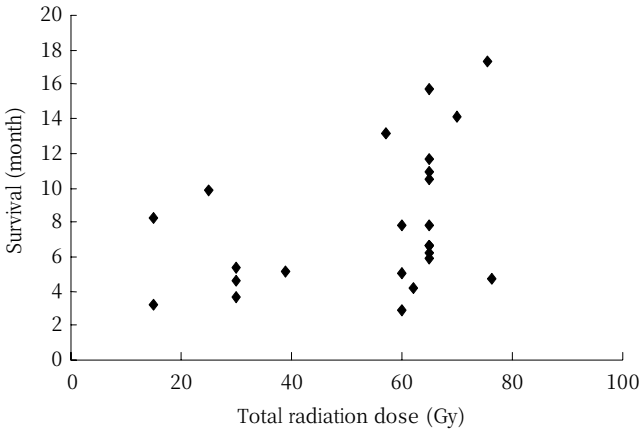

Fig. 5. Survival distribution by total radiation dose. *One patient who survived 76 month with 60 Gy of radiation dose was excluded in the graph above.

고선량률 관내 근접치료 중 계획된 조사량이 조사되지 못한 경우는 3명이었는데 1명은 삽입된 경피적 담도 배액 카테터의 위치가 변화하여서 3회 치료를 받았고 2명은 임상수행능력의 저하로 인해 각각 3회 및 4회의 치료를 시행하였다.

추적조사기간 동안 합병증으로 5명의 환자에서 방사선치료로 인한 담도염의 증상이 있었다. 이들은 외부방사선치료와 고선량률 관내 근접치료를 모두 시행한 환자였고 모두 내과적인 치료를 통하여 호전되었다. 1명의 환자에서 치료 후 7개월에 혈액담즙증(hemobilia)이 발생하였으나 이는 방사선치료에 의한 후기 합병증보다는 원발 종양의 국소적인 진행에 의한 천공으로 생각되었다. 그 외에 십이지장 및 위장, 소장의 궤양이나 천공의 심각한 만성 합병증은 발생하지 않았다.

고안 및 결론

원발성 담도암에서 담도 배액술을 시행한 후 방사선치료를 추가로 한 결과를 살펴보면 중앙 생존기간이 연장되는 것으로 나타났다. 연구에 따라 선량은 다르나 외부방사선치료와 관내 근접치료를 병행할 경우 45~50 Gy의 외부방사선량에 20~25 Gy 정도의 관내 근접치료선량을 추가 조사하였고 관내 근접치료만을 시행하였을 경우 30~45 Gy 정도를 조사하였다. 중앙 생존기간은 12개월 정도로 평가되었다(Table 4).[9~14]

담낭암의 경우에 담도내로 암이 침윤된 경우가 많아 근치적 수술이 가능한 경우는 25% 정도로 낮고 수술을 하더라도

Table 4. Intraluminal Brachytherapy Results of Primary Bile Duct Cancer

Authors	Patients number	EBRTD* (Gy)	ILBD† (Gy)	Median survival (month)	Survival rate (%)	Complication
Fletcher, et al.[9]	19	–	44.7	11	47 (1 year)	Cholangitis (47%)
Hayes Jr., et al.[10]	4	No comment	–	9.9	–	Cholangitis (43%)
	2	–	58.8, 63.5	13.8, 11.9	–	–
	8	41~60.2	13.1~58	13.2	–	Cholangitis (62%)
Alden, et al.[11]	24	46	25	12	30 (2 years)	1 patient
	24	–	–	5.5	–	–
Eschelman, et al.[12]	11	Median 45 Range 25~56	Median 25 Range 15~31	18	27.3 (2 years)	–
Foo, et al.[13]	24	50.4	20	12.8	18.8 (2 years)	Gastric ulceration (41.7%)
Bruha, et al.[14]	17 (Klatskin's)	–	30	15.2	27 (2 years)	No serious complication
	4 (papilla vateri)	–	30	7.9	50 (2 years)	

*External beam radiation therapy dose, †Intraluminal brachytherapy dose

담낭 절제술 및 담도 우회술 등의 제한된 수술만이 가능하게 되고 이후 추가적인 치료를 필요로 한다.[15] Chun 등[16]이 23명에 대한 외부방사선치료의 결과를 보고한 바에 따르면 전체 환자의 중앙 생존기간은 11개월이었고 III기 종양에서는 14개월, IV기 종양에서는 5개월이었다. 담낭암으로 관내 근접치료를 시행한 결과를 살펴보면 Buskirk 등[17]은 3명의 환자에서 45 Gy의 외부방사선량에 관내 근접치료로 20~25 Gy를 추가조사 하였다. 환자는 각각 5.5, 6, 9개월 생존하여 예후는 불량하였다. Bruha 등[14]은 11명의 환자를 대상으로 30 Gy의 관내 근접치료를 시행하였고 중앙 생존기간은 7개월, 1년 생존율은 18%로 나타났다. Kurisu 등[18]은 수술 후 잔존암에 대한 외부방사선치료 및 관내 근접치료를 시행한 환자에 대하여 보고하였는데 18개월 현재 재발 없이 생존 상태였다. 본 연구의 결과에서도 이와 유사한 소견으로 수술 후 현미경적 잔존암이 있었던 환자의 경우에는 76개월까지 재발 없이 생존하고 있었으며 이 환자를 제외한 육안적 잔존암이 있는 환자를 대상으로 할 경우의 담낭암에 의한 담도 폐쇄 환자의 중앙 생존기간은 9.9개월이었다.

위암의 림파선 재발은 본 연구에서 가장 흔한 속발성 담도 폐쇄의 원인이었다. 본 연구의 대상이 되었던 12명은 위암의 근치적 절제술이 시행된 후 7개월에서 10년 사이에 재발하였는데 10명은 수술 후 보조적인 항암화학요법을 추가로 하였던 환자였다. 12명 중 위암의 근치적 수술에 대한 조직학적 분석이 가능하였던 경우는 10명이었는데 이중 9명은 육안적 종양의 크기가 5 cm 이상이었고 T3 이상, N2-3의 조직학적 소견을 보여 처음 진단부터 위암의 병기가 높았었다. 국소적으로 재발한 위암의 치료에 대하여 Shchepotin 등[19]이 보고한 바에 따르면 대상환자 75명 중 52.3%에서는 수술로 절제가 가능하였으며 25.3%에서는 고식적인 우회술이 시행되었으며 21.4%에서는 수술이 불가능하였다. 우회술이 시행된 경우와 수술이 불가능한 경우의 생존기간은 각각 3.1개월과 4.5개월이었다. 이에 따르면 재발한 위암은 다시 절제술이 불가능한 경우엔 이후의 치료에 한계가 있었고 생존율이 단축되었다. 이는 향후 진행된 위암에서 수술 후 방사선치료 및 항암화학요법 등을 통하여 위암의 재발방지를 위한 연구가 지속되어야 할 것임을 시사하였다. Kim 등[20]은 9명의 위암으로 인한 간외 담도계 전이 환자를 치료하였는데 4명은 외부방사선치료만을 시행하였고 5명은 외부방사선치료에 고선량률 관내 근접치료를 추가하였다. 외부방사선량과 근접조사선량은 각각 45~55 Gy, 15 Gy였다. 중앙 생존기간은 9개월이었다. 반면 치료를 시행하지 않은 환자 11명의 중앙 생존기간은 2개월이어서 7개월 정도 생존기간 연장의 효과를 보였다. 이는 본 연구에서 12명의 위암으로 인한 담도 폐쇄 환자를 대상으로 시행한 중앙 생존기간인 7.8개월과 크게 다르지 않았다.

그 외에 본 연구와 유사한 환자군을 대상으로 방사선치료를 한 결과를 살펴보면 Eschelman 등[12]은 원발성 담도암 외에 이차적 원인에 의한 담도 폐쇄가 있는 11명(담낭암 3명, 췌장암 3명, 대장암 2명, 폐암 1명, 신장암 1명, 충수암 1명)에 대한 방사선치료의 결과를 분석하였다. 각각 25 Gy와 45 Gy의 관내 근접치료선량과 외부방사선량이 조사되었고 생존기간은 2~9개월로 중앙 생존기간은 5개월이었다. Kay 등[21]이 연구한 외부방사선치료로 간외 폐쇄성 황달 환자 59명(위암 21명, 간외담도계암 15명, 췌장암 12명, 기타 종양 11명)을 치료한 결과에 따르면 방사선량은 10.8~55.8 Gy (중앙값 37.8 Gy)였고 중앙 생존기간은 7.8개월로 나타났다.

위의 결과를 종합해 보면 담도의 원발성 종양에 의해 치료를 받은 환자의 중앙 생존기간은 대략 11~18개월이었는데 비하여 속발성 전이에 의한 담도 폐쇄의 경우엔 중앙 생존기간이 5~10개월로 예후가 더 불량한 것으로 나타났다. 이것은 속발성 원인에 의한 경우에 담도 폐쇄 뿐만 아니라 또 다른 전신적 전이 등의 소견이 나타날 확률이 많고 이로 인한 합병증의 가능성이 증가하기 때문일 것이라 생각되었다.

1년 이상의 생존에 유의하게 평가된 예후인자로는 50 Gy 이상의 방사선량이 조사된 경우였다. 또 총 방사선량을 생물학적 유효선량으로 환산하여 보았을 때 총 방사선량과의 차이는 5% 이내로 총 방사선량을 기준으로 하였을 때와 차이를 보이지 않았다. 앞으로 더욱 다양한 방사선 조사방법을 통한 최적의 방사선량에 대한 평가가 지속되어야 할 것이다. 혈중 헤모글로빈은 환자의 전반적인 상태 및 방사선에 대한 민감도를 간접적으로 평가할 수 있는 인자로 유의성은 없었으나 치료 시 고려할 인자로 생각되었다. 대상 환자가 24명으로 적었던 것은 예후인자의 평가에 한계점으로 작용하였다. 다른 연구에서도 예후인자에 대한 평가를 언급하였는데 Kay 등[21]이 악성종양으로 인한 담도 폐쇄에서의 외부방사선치료 결과에 따르면 35 Gy 이상의 방사선량이 조사된 환자, 치료 중 통증에 대한 반응이 좋았던 환자, 임상수행능력(KPS)이 70 이상인 환자에서 유의한 생존기간의 연장이 있었다. 담도암의 관내 근접치료에 대한 연구에서 Alden 등[11]과 Foo 등[13]은 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 발견하지 못하였다.

본 연구에서 대상이 된 환자는 대체로 치료에 잘 견디었다. 외부방사선치료를 시행한 18명 중 14명은 비교적 높은 분할선량인 2.5 Gy를 조사하였으나 치료 중 1주일 이상 치료

를 중단한 환자는 없었으며 4명의 환자에서 4 kg 이상의 체중감소가 있었다. 고선량률 관내 근접치료에서도 8명은 비교적 높은 분할선량인 2.5 Gy씩 하루 두번 치료를 시행하였음에도 치료에 잘 견디어 치료를 중단한 경우는 없었다. 하지만 환자의 생존기간이 짧아 외부방사선치료와 고선량률 관내 근접치료로 인한 만성 합병증에 대한 평가는 충분히 이루어지지 않았다.

속발성 종양에 의한 담도 폐쇄 환자에서 담도의 배액술을 시행한 후 방사선치료를 시행할 경우 기존의 배액술만 시행한 환자에 비해 생존 연장의 효과가 기대되었고 고선량률 관내 근접치료를 외부방사선치료에 추가할 경우 추가 방사선량을 효과적으로 조사할 수 있었고 예후인자인 총 방사선량을 늘릴 수 있었다. 또한 외부방사선치료 및 고선량률 관내 근접치료에 의한 부작용과 급성 합병증은 대증 요법에 의해 효과적으로 조절되어서 안전한 치료였다.

그러나 생존기간이 1년 이상인 경우가 흔치 않았고 전반적인 예후는 불량하였다. 향후 항암화학요법 등과의 병합치료를 통해 치료 효과를 증강시키는 방법을 모색해야 하겠다.

참 고 문 헌

1. **Pollock TW, Ring ER, Oleaga JA, Freiman DB, Mullen JL, Rosato EF.** Percutaneous decompression of benign and malignant biliary obstruction. Arch Surg 1979;114:148-151
2. **Nakayama T, Ikeda A, Okuda K.** Percutaneous transhepatic drainage of biliary tract. Technique and results in 104 cases. Gastroenterology 1978;74:554-559
3. **Tompkins RK, Thomas D, Wile A, Longmire Jr. WP.** Prognostic factors in bile duct carcinoma. Analysis of 96 cases. Ann Surg 1981;194:447-457
4. **Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R.** What constitutes long term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? Cancer 1997;79:26-34
5. **Fortner JG, Vitelli CE, Maclean BJ.** Proximal extrahepatic bile duct tumors. Analysis of a series of 52 consecutive patients treated over a period of 13 years. Arch Surg 1989;124:1275-1279
6. **Reding R, Buard JL, Lebeau G, Launois B.** Surgical management of 552 carcinomas of the extrahepatic bile duct (gallbladder and periampullary tumors excluded). Results of the French surgical association survey. Ann Surg 1991;213:236-241
7. **Lokich JJ, Kane RA, Harrison DA, McDermott WV.** Biliary tract obstruction secondary to cancer: Management guidelines and selected literature review. J Clin Oncol 1987;5:969-981
8. **Nori D, Nag S, Rogers D, Vikram B.** Remote afterloading high dose rate brachytherapy for carcinoma of the bile duct. In : Nag S eds. High dose rate brachytherapy : A textbook. 1st ed. New York: Futura publishing Co. 1994:331-338
9. **Fletcher MS, Brinkley D, Dawson JL, Nunnerley H, Williams R.** Treatment of hilar carcinoma by bile drainage combined with internal radiotherapy using ^{192}iridium wire. Br J Surg 1983;70:733-735
10. **Hayer Jr JK, Sapozink MD, Miller FJ.** Definitive radiation therapy in bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:735-744
11. **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
12. **Eschelman DJ, Shapiro MJ, Bonn J, et al.** Malignant biliary duct obstruction: Long term experience with gianturco stents and combined-modality radiation therapy. Radiology 1996;200:717-724
13. **Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, Buskirk SJ.** External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:929-935
14. **Bruha R, Petrtyl J, Kubecova M et al.** Intraluminal brachytherapy and selfexpandable stents in nonresectable biliary malignancies - The question of long-term palliation. Hepatogastroenterology 2001;48:631-637
15. **Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH.** Gallbladder cancer : Comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. Ann Surg 2000;232:557-569
16. **Chun HC, Lee MZ.** External beam radiotherapy for carcinoma of the extrahepatic biliary system. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 1996;14:129-136
17. **Buskirk SJ, Gunderson LL, Adson MA, et al.** Analysis of failure following curative irradiation of gallbladder and extrahepatic bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:2013-2023
18. **Kurisu K, Hishikawa Y, Taniguchi M, et al.** High dose rate intraluminal brachytherapy for post operative residual tumor of gallbladder carcinoma : a case report. Radiat Med 1991;9:241-243
19. **Shchepotin I, Evans SRT, Shabahang M, et al.** Radical treatment of locally recurrent gastric cancer. The American Surgeon 1995;61:371-376
20. **Kim GE, Shin HS, Seong JS, et al.** The role of radiation treatment in management of extrahepatic biliary tract metastasis from gastric carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:711-717
21. **Kay CS, Jang HS, Kim SH, et al.** The palliative radiation therapy in malignant extra-hepatic biliary obstruction. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 1999;17:209-216

대한방사선종양학회지 2003;21(1):35~43

Abstract

High-Dose-Rate Intraluminal Brachytherapy for Biliary Obstruction by Secondary Malignant Biliary Tumors

Won-Sup Yoon, M.D., Tae-Hyun Kim, M.D., Dae-Sik Yang, M.D.
Myung-Sun Choi, M.D. and Chul-Yong Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Purpose : To analyze the survival period, prognostic factors and complications of patients having undergone high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDR-ILB) as a salvage radiation therapy, while having a catheter, for percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD), inserted due to biliary obstruction caused by a secondary malignant biliary tumor.

Methods and Materials : A retrospective study was performed on 24 patients having undergone HDR-ILB, with PTBD catheter insertion, between December 1992 and August 2001. Their median age was 58.5, ranging from 35 to 82 years. The primary cancer site were the stomach, gallbladder, liver, pancreas and the colon, with 12, 6, 3, 2 and 1 cases, respectively. Eighteen patients were treated with external beam radiation therapy and HDR-ILB, while six were treated with HDR-ILB only. The total external beam, and brachytherapy radiations dose were 30~61.2 and 9~30 Gy, with median doses of 50 and 15 Gy, respectively.

Results : Of the 24 patients analyzed, 22 died during the follow-up period, with a median survival of 7.3 months. The 6 and 12 months survival rates were 54.2 (13 patients) and 20.8% (5 patients), respectively. The median survivals for stomach and gallbladder cancers were 7.8 and 10.2 months, respectively. According to the univariate analysis, a significant factor affecting survival of over one year was the total radiation dose (over 50 Gy) (p=0.0200), with all the patients surviving more than one year had been irradiated with more than 50 Gy. The acute side effects during the radiation therapy were managed with conservative treatment. During the follow-up period, 5 patients showed symptoms of cholangitis due to the radiation therapy.

Conclusion : An extension to the survival of those patients treated with HDR-ILB is suggested compared to the median historical survival of those patients treated with external biliary drainage. A boost radiation dose could be effectively given, by performing HDR-ILB, which is a prognostic factor. In addition, the acute complications of radiation therapy were effectively controlled by conservative management, and it could be regarded as a safe treatment.

Key Words : Secondary biliary tumor, Biliary obstruction, Intraluminal brachytherapy