췌 장 암
Pancreatic Cancer

송 시 영
연세의대 세브란스병원 내과
서울 서대문구 신촌동 134
Si Young Song, M.D.
Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital
E-mail : sysong@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma is the fourth to fifth leading cause of cancer death in the Western hemisphere with a median survival of less than 6 months. This highly aggressive cancer is characterized by invasive biology, rapid progression and profound resistance to treatment. Most pancreatic cancers are already unresectable at the time of diagnosis. Also, for the patients who undergo potentially curative resection, the 5-year survival is only 10~20%. Recently, the incidence of this fatal cancer has been increased remarkably in our country. It is time to start having a serious considerations to pancreatic cancer. Over the past few decades, a lot of trials were performed to improve survival and symptoms in patients with pancreatic cancer, and some improvements occur in patients who also receive chemotherapy and/or radiotherapy. But the impact on long-term survival has been minimal owing to the intense resistance to all extant treatments. Advances in pathological classification and cancer genetics have improved our descriptive understanding of this disease; however, important aspects of pancreatic cancer biology remain poorly understood. Factors associated with an increased risk of pancreatic cancer include smoking, chronic pancreatitis, diabetes, prior gastric surgery, and exposure to radiation or chemicals such as chlorinated hydrocarbon solvents. A number of syndromes are identified with an increased incidence of pancreatic cancer. Surgical operation has been the dominant procedure for treating pancreatic cancer. But, it is notoriously difficult to detect at its initial condition, and most pancreatic cancers are already unresectable at the time of diagnosis. Until now, gemcitabine has been established as a new standard for the treatment of unresectable pancreatic cancer in terms of clinical benefit response, time to progression, and survival. However their effects were modest. Advancement in the understanding of the biology of pancreatic cancer has helped identify several molecular targets for the development of novel therapies. Gene therapy and immunotherapy are currently in the spotlight as promising new methods for cancer cure. Many studies have revealed the potential of their therapy for the treatment of pancreatic cancer, and early clinical trials are taking place to evaluate the success of each therapy. A better understanding of pancreatic cancer biology will lead the way to more effective treatments, however, we should keep in mind that the single most important factor to improve the survival of pancreatic cancer patient is the early diagnosis in a radically resectable condition.

Keywords : **Pancreatic cancer; Early diagnosis; Treatment**
핵 심 용 어 : 췌장암; 조기진단; 치료

서 론

서양에서 췌장암은 암으로 인한 사망원인의 4~5위를 차지하고, 미국에서는 매년 28,000~32,000명 정도가 췌장암으로 사망할 정도로 드물지 않은 암이다. 그동안 우리나라에서는 위암이나 간암 등의 호발 소화기암에만 주된 관심이 기울여지면서 췌장암에 대한 인지도가 상대적으로 매우 낮았으나, 질병양상의 서구화로 발생빈도가 10년 전에 비해 2배 이상 증가했고 향후에는 그 발생빈도가 현저히 증가하여 2010년도에는 매년 4,000명 정도가 발생할 것으로 예상되는 췌장암에 대한 많은 관심이 필요하다.

췌장암이 가장 예후가 불량한 암의 하나임은 주지의 사실로, 2년 생존율이 10% 내외에 불과하고 병원 방문 당시에 이미 병이 진행되어 수술을 시행할 수 없는 경우가 90%에

달한다. 따라서 췌장암 환자의 대부분은 항암약물 또는 방사선 치료에 의존할 수 밖에 없으나 아직까지도 췌장암의 표준치료법으로 제시할 만한 뚜렷한 방법은 없다. 이러한 이유에서 서양에서는 "90년대의 도전" 이라는 목표를 설정하여 지난 10년간 췌장암의 치료법 개발을 위해 많은 노력을 기울여 왔으나 아직까지도 커다란 전환점이 절실히 필요하다.

우리나라에서 췌장암은 드문 암이며, 극히 불량한 예후를 보인다는 선입견은 췌장암 환자의 조기진단에 부정적인 영향을 미쳐왔고, 환자 및 보호자들은 물론 의사 역시 적극적인 치료 의지를 상실케 하는 중요한 원인이 되어 왔음도 부인할 수 없다. 그러나 향후 췌장암의 발생빈도가 증가할 것은 분명하며 췌장암의 조기진단을 위한 보다 적극적인 관심이 필요한 시점이 바로 지금부터가 아닌가 생각된다.

따라서 본 의학강좌에서는 췌장암을 조기에 발견하기 위해 생각해야 할 점들과 현재 행해지고 있는 치료법에 대하여 간략히 기술하고자 한다.

조기 췌장암이란 무엇인가?

조기 췌장암의 정의에 대해 견해 차이는 있으나 일반적으로 종양의 크기가 2 cm 이하이고, 종양이 췌장 내에 국한되어 있으며 피막 침윤이 없고, 림프절 전이가 없는 경우를 말한다. 그러나 이와 같은 조기 췌장암의 정의로는 조기위암에서와 같은 좋은 생존율을 보장할 수 없다는 데에 문제점이 있다. 보고자에 따라서는 종양의 크기가 2 cm 이하인 경우라도 이미 50% 이상에서 전이가 동반된다는 보고도 있기 때문에(1, 2), 종양의 크기가 1 cm 이하인 경우를 조기 췌장암으로 정의하자는 의견도 있다.

그러나 위의 어떤 정의를 조기 췌장암으로 정의하던지 실제 임상에서 조기 췌장암의 범주에 속하는 환자를 경험하기란 쉽지 않다. 본원 통계를 살펴볼 때에도 지난 15년간 조기 췌장암 범주에 드는 환자가 총 20여 예에 불과하다는 사실은 조기 췌장암 상태에서 발견되기가 얼마나 어려운지를 짐작케 한다. 일본에서는 췌장암 환자 중 절제술이 가능하였던 경우가 평균 35% 정도로 국내의 7~14%에 비교할 때 커다란 차이를 보이는데, 이 또한 우리도 췌장암을 조기에 진단하기 위해 보다 많은 관심과 노력이 필요함을 시사한다(3).

조기 췌장암의 예후는?

최근 새로운 종양표지자 및 영상 진단법의 개발로 췌장암의 발견율 및 절제율이 향상되기는 하였으나 아직까지 근치적 절제술 후 5년 생존율은 10~18% 정도로 다른 소화기암에 비하여 현저히 낮다(4). 췌장암의 병기 구분법은 일본과 서양(UICC)의 방법에 차이가 있지만, UICC 분류법에 의거할 때 제I병기의 경우(T1—2 N0 M0)는 림프절 전이 및 원격전이 없이 종양의 크기가 2 cm 이하(T1a), 종양의 크기가 2 cm보다 크고 췌장에 국한되어 있는 경우(T1b) 및 종양이 십이지장, 담관 또는 췌장 주변조직으로 침윤된 경우(T2) 모두를 포함하는데 이 때의 5년 생존율은 15~25% 정도로 전체 절제 췌장암의 5년 생존율에 비해 큰 차이를 보이지 않는다. 이는 비록 림프절 전이 및 원격전이가 없는 경우라도 종양의 크기가 생존율에 영향을 줄 수 있음을 시사한다. 반면에 제I 병기 췌장암이라 하더라도 영상학적 또는 절제된 조직의 병리학적 검사에서는 주변 림프절 전이를 확인할 수 없었지만 림프절에서 K—ras 유전자 돌연변이 여부를 확인하였을 때 22예 중 적어도 1개 이상의 림프절에서 돌연변이가 관찰되었던 경우가 16예(73%)나 되었다는 보고는 췌장암

의 극히 불량한 종양생물학적 특성을 짐작케 한다(5).

따라서 종양의 크기가 1 cm 이하이고 림프절 전이 및 원격전이가 없어야만 조기 위암에서와 같은 90% 이상의 높은 생존율을 기대할 수 있다. Ariyama 등은 77예의 근치적 절제술을 시행하였던 환자에서 종양의 크기가 1 cm 미만이었던 경우의 5년 생존율은 100%였고 이 때 모든 종양은 췌장실질 침윤 없이 췌관 내에 국한되어 있었으며 림프절 전이, 혈관침윤 및 perineural invasion이 없는 경우였다고 하였다(6).

췌장암의 고위험군은?

암이 발생할 가능성이 높은 대상을 추적 관찰함으로써 암을 조기에 발견할 수 있음은 췌장암에서도 동일하다. 췌장암이 발생하기 쉬운 요인에는 45세 이상, 장기간의 당뇨병력, 흡연력, 두경부, 폐 및 방광암의 과거력, 고지질식이 등이 있으며 최근에는 만성 췌장염 및 몇몇 유전질환에서 췌장암 발생률이 증가한다고 알려져 있다.

1. 만성 췌장염과 췌장암의 관계

최근 WHO에서는 만성 췌장염을 췌장암 발생의 고위험군으로 선정하였다. 일반적으로 만성 췌장염이 췌장암의 전암병소로 간주되는 이유로 첫째, 만성적인 췌장 염증으로 인해 췌세포의 손상 및 증식이 반복됨으로써 비정상적인 췌세포 증식이 초래되고, 둘째, 만성 췌장염의 발생빈도와 췌장암의 발생빈도가 서로 비례하여 증가하며, 셋째, 췌장암의 호발 연령대가 만성 췌장염에 비해 10~20년 후라는 점, 넷째, 췌장의 국소 특히 두부에서 만성 췌장염과 췌장암이 공존하는 경우가 흔하다는 근거들을 들고 있다.

만성 췌장염 환자에서 췌장암이 발생할 가능성은 약 3% 내외로 알려져 있는데, 1960부터 1989년까지 16개의 연구결과를 취합한 Niderau 등은 총 2,429명의 만성 췌장염 환자 중 86명(3.5%)에서 췌장암이 발생하였다고 보고하였다(7). 만성 췌장염 환자에서는 비단 췌장암의 발생률만 증가하는 것이 아니라 상부 호흡기 또는 상부 소화관 악성 종양의 발생빈도도 증가하는데, 이는 흡연 또는 알코올 등에 의한 복합적인 발암 원인에 기인하기 때문으로 생각하는 경향도 있다.

2. 췌장암의 유전적 소인

췌장암 환자 중 약 5~10%에서는 유전적 소인을 갖고 있다. 췌장암 환자 중 췌장암의 가족력이 있는 경우는 7.8% 정도로 일반인에서의 췌장암 발생률 0.6%에 비해 현저히 높은 빈도를 보인다(8, 9). 췌장암 발생률이 높다고 알려진 유전적 질환으로는 hereditary pancreatitis, ataxia−telangiectasia, hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma(HNPCC), Von Hippel−Lindau 증후군, familial atypical mole−multiple melanoma (FAMMM) 증후군 등을 들 수 있다.

Hereditary pancreatitis는 autosomal dominant 양상으로 유전되며 젊은 연령층에서 반복적인 췌장염 소견을 보이는 질환으로 비장정맥 및 간문맥의 혈전이 동반되는 경우가 빈번하고 췌장외 분비 기능부전, 당뇨병 및 가성 낭종과 같은 만성 췌장염의 합병증을 호소하는 경우도 흔하다(10). 췌장염은 평균 14세 정도에 처음으로 발병하며 췌장암이 발생하는 평균연령은 57세이고 70세까지 췌장암이 발생할 가능성이 40~75%에 이른다. Hereditary pancreatitis는 염색체 7q355에 위치한 cationic trypsinogen gene의 돌연변이에 기인할 것으로 추측되고 있으나, 이들 환자에서 췌장암 이외의 다른 암의 빈도는 증가하지 않는 것으로 미루어 췌장암의 발생 원인이 만성

췌장염 자체에 기인할 것이라는 견해도 있다(11~13).

HNPCC에서도 역시 췌장암의 빈도가 증가하는데, autosomal dominant 양상으로 유전되며 대장암과 함께 유방암, 자궁암, 난소암 및 췌장암이 잘 동반되며, nucleotide repeat를 안정시켜 주는 mismatch repair 유전자의 돌연변이에 의해 암이 발생된다고 알려져 있다. Von Hippel-Lindau 증후군에서 췌장암의 발생원인도 동일한 유전자 변이에 기인한다.

유방암의 발생과도 연관이 있는 BRCA2 유전자의 돌연변이도 췌장암 환자의 5~10%에서 동반된다고 알려져 있는데, 저자의 연구 결과 외국의 보고와는 많은 차이를 보여 우리나라에서는 매우 드물다.

췌장암의 조기진단법

증상이 없는 환자에서 선별검사를 통해 췌장암을 진단할 수 있는 효과적인 검사법은 불행히도 아직까지 없다.

임상적으로 췌장암을 의심해 보아야 하는 경우로는 40세 이상에서 최근 급격한 체중 감소(정상 체중의 10% 이상), 원인불명의 상복부 통증 및 요통, 막연한 소화불량(상부소화관 검사 정상), 최근 급격히 나타난 당뇨병, 혈청 및 소변의 amylase, elastase I 등의 췌효소가 상승된 경우 등을 들 수 있다. 이와 같은 환자들은 이미 진행암인 경우가 대부분이므로 엄밀한 의미에서 조기진단율을 높이기 위한 주지사항은 될 수 없다. 또한 특징적이지 않은 가벼운 소화기 증상으로 내시경검사 또는 초음파검사 등을 시행하고 별다른 이상 소견을 발견하지 못하였던 환자가 1~2개월 후에 췌장암으로 판명되는 경우를 드물지 않게 경험할 수 있다. 이는 결국 췌장암을 조기에 발견하기 위한 초기 진단법에 문제가 있음을 시사하며 비록 조기 췌장암의 범주는 넘어선 단계라도 환자가 병원을 방문했을 당시 보다 신속하고 정확한 진단을 내릴 수 있는 방안이 마련된다면 보다 적극적인 치료를 시행할 수 있는 기회를 높일 수 있을 것으로 생각된다.

1. 종양표지자검사

종양표지자는 암의 유무, 치료 반응 및 재발 여부 등을 확인하는 지표로 유용하게 사용되고 있다. 일반적으로 종양표지자가 증상이 없는 암환자의 선별검사를 위해 효과적으로 사용되기 위해서는 99% 이상의 특이도를 갖고 있어야 한다. 그러나 불행히도 췌장암의 조기진단을 위해 개발된 수 많은 종양표지자 중 아직까지 췌장암의 선별검사를 위한 적절한 종양특이 표지자는 없다.

최근 20년간 개발된 수 많은 종양표지자 중 췌장암에서 가장 인정을 받고 있는 표지자로는 CA 19-9을 들 수 있다. 몇몇 종양표지자가 CA 19-9와 유사한 민감도 및 특이도를 보인다고 알려져 있기는 하나 아직까지 CA 19-9가 가장 널리 사용되고 있다(표 1).

(1) CA 19-9

CA 19-9는 mucin과 연관된 sialylated Lewis 항원이다. 인체 대장암 세포를 주사한 mice에서 형성된 monoclonal 항체로 처음 규명되었으며 정상적으로 췌장, 담관, 담낭 및 위의 상피세포에 존재한다. Lewis a-b- 를 보이는 약 5%에서는 CA 19-9 항원을 합성하는 데 필요한 효소가 결핍되어 있기 때문에 CA 19-9의 특이도를 최대 95% 이상으로는 올릴 수 없다는 한계를 갖고 있다. 일반적으로 민감도는 70~90%, 특이도는 90% 정도로 알려져 있다.

일본 췌장연구회에서는 조기 췌장암의 진단을 위해 복부초음파 검사와 아울러 CA 19-9 및 elastase-1의 동시 측정이 조기 췌장암의 진단율을 높일 수 있다고 보고하였다(14). CA 19-9 상승 정도는 예후 및 절제 가능성

의 여부를 판단하는 데에도 도움이 되는데, 일례로 800~1,000 IU/ml 이상인 경우에는 단지 11% 정도에서만 절제가 가능하고, 수술 후 또는 항암치료 후 CA 19-9치가 현저히 감소하는 경우에서 예후가 양호하다. 또한 재발 판정에도 CA 19-9의 상승은 영상학적 소견보다도 먼저 나타난다고 알려져 있다.

이와 같은 측면에서 CA 19-9는 비교적 높은 민감도 및 특이도를 보이기는 하나 조기 췌장암을 발견하기 위한 선별검사로 이용되기에는 제약이 있다. CA 19-9는 췌장암 외에도 담관암, 위암 및 대장암에서도 양성을 보이며 급성 또는 만성 췌장염, 간염, 담관폐쇄 등의 양성 질환에서도 증가할 수 있으나 일반적으로 담관염 또는 간경변증을 제외한 양성 질환에서의 증가폭은 악성 종양에 비해 낮다.

(2) CEA

Carcinoembryonic antigen(CEA)는 태생기 중 대장에서 표현되는 단백질이다. 담관, 위 및 소장의 점액, 제대혈 및 양수에서 발견되며 지금까지 직장-대장암의 종양표지자로서 널리 알려져 왔다. 췌장암에서도 사용되고 있으나 cut off치를 5 ng/ml로 하였을 때 민감도 및 특이도는 58% 및 75% 정도에 불과하며, 특히 담관염, 만성 췌장염과 같은 양성 질환과 췌장암과의 감별시 특이도가 61%에 불과하기 때문에 효과적이지 못하다. 그러나 혈청 CEA 검사와는 달리 췌액에서의 CEA 검사는 조기 췌장암을 진단하는 데 유용하다는 보고도 있는데, 종양의 크기가 2 cm 이하인 경우 진단율은 83%이며 세포진 검사와 함께 시행하였을 때 진단의 정확도는 93%까지 증가한다는 보고도 있다(15).

(3) 최근들어 Amylin, CA 494, CAM 17.1 등 새롭고 다양한 종양표지자들이 속속 개발되어 그 유용성을 검증받고 있다. Amylin은 islet amyloid polypeptide로 췌장

표 1. Classification of pancreatic tumor markers

Category	Tumor markers
Complex glycoconjugates	CA 19-9, CA 125, CA 242, CA 72-4 (TAG-72), CA 494, CAM 17.1, CA 50, SPAN-1, DUPAN-2, TPA, TPS
Oncofetal proteins	CEA, AFP, POA
Tumor suppressor gene	p53
Oncogenes	K-ras
Enzymes	Elastase, Ribonuclease, Amylase, Lipase, Telomoerase, GT-II
Hormones and peptides	Amylin (IAPP), TATI, Insulin, Gastrin, Glucagon

소도 beta세포에서 분비되며 췌장암 환자에서 흔히 관찰되는 insulin 저항 또는 당뇨병 발생의 원인으로 작용할 수 있다고 생각되는 호르몬으로 종양표지자로서 amylin의 유용성에 대한 연구가 진행되고 있다. CA 494는 인체 대장암 세포를 BALB7c 백서에 주사하여 분리한 항원으로서 췌장암의 수동적 면역요법제로도 사용되고 있는데 췌장암 진단을 위한 민감도가 90%, 만성 췌장염과 비교한 특이도는 94% 정도로 알려져 있다. 또한 장점액 내 glycoprotein을 검출하는 monoclonal antibody인 CAM 17.1은 67~86%의 민감도와 90%의 특이도를 보이는 표지자이다.

(4) 분자생물학적 종양표지자

췌장암만큼 암유전자 또는 억제암유전자 등의 변이 빈도가 높은 악성 종양은 거의 없다. 일례로 K-ras 암유전자 변이는 췌장암의 90~95% 이상에서 관찰되고 이 외에도 p53 억제암유전자, p16, DPC4, BRCA2 등의 유전자 변이를 빈번히 관찰할 수 있다. 이와 같은 유전자 변이를 분자생물학적 방법으로 측정하여 췌장암의 조기진단에 이용하고자 하는 노력이 널리 시도되고 있는데, 아직

까지는 그 유용성에 대해 논란이 있으나 앞으로 이 분야로의 발전이 기대된다.

2. 췌장암의 영상진단

췌장암이 의심되어 영상검사를 시행한 후 병의 진행상태를 보고 당혹스러움을 느끼게 되는 경우가 드물지 않다. 또한 수 개월 전부터 간헐적인 오심, 심와부 불편감, 식욕부진 등과 같은 비특이적인 증상을 호소하여 상부소화관내시경, 종양표지자 검사, 복부초음파 검사, 생화학적 검사 등을 시행하여 별 다른 이상소견을 발견하지 못하고 지내던 중 2~3개월 후에 다른 병원에서 촬영한 검사상 췌장암이 의심된다는 이야기를 들었다는 환자도 종종 경험할 수 있다.

췌장암의 영상진단을 위해서는 복부초음파 검사, 전산화단층촬영, 내시경적 역행성 담췌관조영술(ERCP), 내시경초음파 검사, 혈관조영술, 자기공명영상법, PET(positron emission tomography) 등이 시행되고 있다. 그러나 이들 대부분의 검사들은 췌장암으로 이미 판명된 상태에서 보다 정확한 진단 또는 병기 결정을 위해 사용되며, 일차적인 선별검사를 위한 목적으로는 복부초음파 검사가 가장 널리 이용되고 있다. 그러나 우리나라 의료보험 제도상 다른 검사에서 암이 의심되는 소견이 관찰되기 전까지는 전산화단층촬영에 많은 제약이 따르는 현실에 비추어 단지 췌장암을 배제하겠다는 목적으로 바로 전산화단층촬영을 시행하기는 어려운 실정이며, 이는 실제 췌장암의 조기진단에 가장 저해가 되는 한 요인이다.

초음파검사를 통해 췌장종괴 또는 림프절 종대를 관찰하거나 담관 또는 췌관의 확장을 관찰하여 췌장암을 간접적으로 의심할 수 있다. 그러나 복부초음파 검사는 시술자 및 기기의 해상도에 따라 판단에 많은 차이가 있고, 장내 공기에 의해 췌장 체부 및 미부를 확인하기 어려운 경우가 빈번하며, 크기가 2 cm 이하인 종양을 관찰하기가 용이하지 않다는 커다란 단점이 있다. 이는 이미 초음파검사 자체의 능력이 조기 췌장암 범주에 드는 상태의 진단이 매우 어려움을 의미한다. 따라서 췌장암의 진단을 위해서는 복부전산화단층촬영이 필수적인데, 초음파 검사와는 달리 시술자에 따른 판단의 차이가 없고, 크기가 작은 종괴도 관찰이 가능하다는 장점이 있다. 더욱이 최근에는 복부전산화단층촬영시 Helical(Spiral) CT가 췌장암의 진단을 위한 가장 기본적인 검사법으로 인정받고 있다. Helical CT는 과거의 일반적인 CT와는 달리 단시간 내에 촬영이 가능하고 발전된 전산처리장치를 이용하여 2차원 또는 3차원 영상을 합성할 수 있으며 혈관상을 보다 정확히 관찰할 수 있기 때문에 크기가 작은 췌장암 진단에 가장 정확한 검사이다.

이 외에도 자기공명영상(MRI), 내시경초음파 검사, 방사선 동위원소를 이용한 영상촬영기법 등도 췌장암의 진단을 위해 사용되고 있다.

자기공명영상을 이용하여 췌관 또는 담관을 조영하는 촬영법(MRCP : Magnetic Resonance Cholangiopancreatography)은 췌관 및 담관을 관찰하는 데는 내시경적 역행성 담췌관 조영술을 대신할 수 있다는 장점이 있지만 췌장암 자체의 진단을 위해서는 Helical CT보다 선명한 영상을 얻을 수 없다는 문제점이 있다.

내시경초음파 검사 및 복강경하 초음파 검사의 유용성도 점차 강조되고 있다. 내시경초음파 검사는 림프절 전이 및 혈관침윤 등의 국소진행상태를 평가하는 데 매우 유용하며 최근 들어서는 내시경초음파 유도하 세침흡인술을 시행할 수 있게 되어 작은 병변의 조직학적 진단에 많은 도움을 주고 있다. 가족성 췌장암 환자의 추적을 위한 기본적인 검사법으로 Helical CT와 함께 유용하게 사용되고 있다. 한편 췌관 내로 초음파 탐촉자를 삽입하여

초음파 검사를 시행할 수 있는 검사법(IDUS : Intraductal pancreatic ultrasonography)은 20~30 MHz 주파수를 이용하여 췌관 내 종양을 포함한 췌관 내 병변을 관찰할 수 있으며 특히 췌관협착이 있는 경우 감별진단에 도움을 얻을 수 있다. 복강경하 초음파 검사는 보다 광범위한 병기 판정에 도움을 주며 특히 수술이 가능할 것으로 생각되는 환자에서 작은 복막 전이 또는 간 전이의 발견에 유용하게 사용될 수 있으나 조기진단을 위해 사용되기는 어렵다.

방사선동위원소를 이용한 영상진단법에는 18F-fluorodeoxyglucose PET scanning과 In-111-octreotide imaging법이 사용된다. 특히 최근 들어 PET의 유용성에 대해 많은 관심이 기울여지고 있는데 복부전산화단층촬영 등 통상의 진단법으로 발견되지 않는 복강 내 작은 병소의 확인, 복부 이외 장기로의 전이 여부 확인, 만성 췌장염과 췌장암과의 감별진단 등에 많은 도움을 얻을 수 있다. 더욱이 최근에 저자는 항암치료 후 효과 판정에 PET 검사가 복부전산화단층촬영보다 우수함을 보고하였는데(16), 이는 췌장암에서는 암세포 주변 섬유화(desmoplastic reaction)가 특징적이므로 항암치료의 반응을 판정하기 위해 복부전산화단층촬영에 의존하는 종양의 크기 판정은 정확하지 않을 수 있기 때문이다.

췌장암의 치료

췌장암은 치료방법을 고려할 때 절제가능형(resectable), 국소진행형(locally advanced) 및 말기 진행형(far advanced)의 3가지 유형으로 구분된다. 절제 가능형은 근치적 절제가 기본적인 치료법이며 수술 후 재발방지를 위하여 수술 전후 방사선요법 또는 항암약물요법이 시행되기도 한다. 국소진행형은 비록 원격전이는 없지만 암이 인접 주요장기를 침범하여 수술을 시행할 수 없는 경우로 항암화학요법 또는 방사선요법 단독 또는 병합요법이 널리 행해지고 있다. 말기 진행형은 간, 뼈 등으로의 원격전이가 동반된 경우로 항암약물치료가 기본적인 치료법이다.

췌장암에서도 근치적 절제술이 가장 확실한 치료법이나 진단 당시 이미 수술을 시행할 수 없을 정도로 진행된 경우가 대부분이며, 근치적 절제를 시행하더라도 빈번하게 재발을 하며, 수술을 시행할 수 없는 경우의 평균 생존기간이 6~12개월에 불과하고, 뚜렷이 효과적인 항암약제가 없다는 점은 췌장암 치료의 어려움을 반영하고 있다.

최근에는 비록 획기적인 수준은 아니지만 어느 정도 증상 호전을 기대할 수 있는 약제 및 치료법이 개발되어 전체 90% 가량을 차지하는 수술 불가능 췌장암 환자에게 그나마 '치료'라는 기회를 부여하게 되었다. 현재 췌장암에서의 항암화학요법은 단독 혹은 복합제제로서, 혹은 방사선 치료와 병용하여 다양한 방법들이 시도되고 있다. 그러나 아직까지는 대부분 임상연구단계에 있는 상태이며 현재 급속도로 발전하고 있는 분자생물학적 지식을 토대로 보다 근원적이며, 보다 암 특이성을 갖는 새로운 약제들이 개발될 것으로 기대된다.

1. 췌장암의 항암화학요법

그동안 췌장암 치료를 위한 항암요법제로는 다른 소화기암에서와 마찬가지로 thymidylate synthase를 억제하는 항대사물질인 5-fluorouracil(5-FU)이 가장 기본적인 약제로 사용되어 왔다. 그러나 5-FU를 근간으로 하는 항암약물요법은 보고에 따라 반응률에 많은 차이를 보이며, 생존율이나 임상증상의 호전에도 뚜렷한 효과를 보여주지 못했다. 5-FU 이외에도 doxorubicin, mitomycin C, cisplatin, streptozocin, paclitaxel 등 다양한

약제들이 단독 또는 병합으로 시도되었으나 이들 역시 5-FU 단독 사용의 경우와 별다른 차이가 없었으며, 결국 절제 불가능한 진행성 췌장암에서의 항암화학요법은 환자의 짧은 생존율, 남은 여생 동안 삶의 질 등을 고려할 때 극히 부정적인 평가를 받아오고 있다.

그러나 1990년대 초 pyrimidine계 항대사물질인 gemcitabine(Gemzar, Eli Lily, Indianapolis, IN, USA)이 개발되었는데, 5-FU에 비해 임상증상의 호전(clinical benefit response)과 경도의 생존율 향상 효과가 있다고 보고되었고, 1997년 미국 FDA에서는 진행성 췌장암의 일차 치료제로 공인하였다. 그러나 췌장암에서 gemcitabine의 공인은 지금까지 미국 FDA의 항암제 공인 역사상 유래가 없었던 일로, 항암약제의 항암효과 측면이 아닌 임상증상의 호전이라는 측면에서 공인된 최초의 약제이며, 이와 같은 측면은 췌장암에서 탁월할 항암효과를 보이는 약제의 개발이 얼마나 어려운지를 이야기해주고 있다.

Gemcitabine은 deoxycytidine 유도체로 세포 내에서 deoxycytidine 인산화효소에 의해 인산화되면서 활성화 형태를 갖추게 되며, 세포 내에 20배 가량의 농축 농도를 유지하게 되어 효과적인 항암효과를 나타낸다. DNA 가닥에 삽입되는 과정에 있어서 dCTP와 경쟁적으로 결합하며, ribonucleotide 환원효소를 억제하여 세포 내의 dNTP를 고갈시킴으로써 항암효과를 나타내게 된다. 인체 췌장암 세포에서 강력한 성장억제 효과를 보이며, 1상 임상연구에서 비교적 수용할 만한 부작용으로 기존의 다른 약제들에 비해 효과적인 치료효과를 보였다. 1997년 Burris 등은 다기관 3상 연구를 통해 126예의 췌장암 환자를 대상으로 gemcitabine과 5-FU의 효과를 비교하였는데, 비록 대상의 70% 이상이 4기의 진행성 췌장암 환자였지만 4.4개월의 중앙생존기간을 보인 5-FU 사용군에 비해 gemcitabine을 사용한 환자군에서는 5.7개월의 의미있는 생존기간 연장을 보고하였다. 1년 생존율 역시 5-FU군에서는 2%인 반면 gemcitabine군에서는 18%라는 의미있는 증가를 보였으며, 임상증상의 호전율은 5-FU 투여군 5%, gemcitabine 투여군 24%로 높은 호전율을 보고하였다. 그러나 두 군 모두 19개월 이상 생존한 환자는 없었다(17).

그러나 일반적으로 gemcitabine이 기존의 약제들에 비해 주목할 만한 효과를 보이기는 하나 여전히 10% 내외의 낮은 반응률과 대부분 1년을 넘지 못하는 중앙생존기간을 보임은 gemcitabine을 근간으로 한 보다 효과적인 병합요법의 개발이 필요함을 의미하며, 이를 위하여 5-FU, platinum계, irinotecan, docetaxel, capecitabine, 그리고 생물학적 제제인 trastuzumab나 cetuximab 등과의 병합요법이 시도되고 있다.

그 중 Gemcitabine과 5-FU 병합치료는 가장 많이 시도되었는데, 비록 5-FU 투여가 주입방법(일시 또는 지속적인 정맥 주입), 용량, 엽산의 병용 여부 등에 차이가 있지만 일반적으로 반응률, 생존율 및 임상양상의 호전 측면에서 gemcitabine 단독 치료에 비해 주목할 만한 효과는 얻지 못하였다.

Cisplatin이나 oxaliplatin같은 platinum제제와의 병합요법은 현재에도 많은 임상연구들이 진행되고 있다(표 2). Platinum제제는 DNA 가닥 내와 가닥 사이에 DNA 끼리의 교차 결합을 유도하여 구조의 변형을 초래하여 항암효과를 갖게 되는데, gemcitabine과 병합치료시 gemcitabine이 DNA 내에 삽입되어 platinum이 DNA와 복합체를 형성하는 과정을 촉진시킬 수 있고, DNA 재생과정에서도 platinum 단독 사용의 경우에 비해 DNA exonuclease의 기능을 효과적으로 억제시킬 수 있어서 platinum의 약물 저항성을 높이고 항암효과를 증진시킬

표 2. 진행성 췌장암 환자에서 Gemcitabine과 Platinum과의 병용 2상 임상연구 결과

병 용	환자수	반응률(%)	중앙생존기간(개월)	연구자
Gemcitabine`/`cisplatin	41	11	8.2	Heinemann, et al
	42	26	7.1	Philip, et al
	52	31	—	Colucci, et al
	16	31	9.6	Brodowicz, et al
Gemcitabine`/`oxaliplatin	64	29	—	Louvet, at al
Gemcitabine`/`cisplatin`/`epirubicin`/`5—FU	49	58	11	Reni, et al

수 있을 것으로 생각되고 있다. 아울러 이 두 약제의 병합은 폐암과 같은 고형암에서도 높은 효과가 관찰되었고, platinum제제 단독요법이 췌장암에서 어느 정도의 효과를 보였던 점을 배경으로 하여 이 두 약제의 병용 치료가 시도되고 있다. 저자의 경우에는 원격전이가 동반된 췌장암 환자에서 gemcitabine은 4주를 한 주기로, 1주일 간격으로 3주 연속 체표면적당 1,000 mg을 투여하고, cisplatin 역시 4주를 한 주기로 하여 체표면적당 80 mg을 정맥주사 하였을 때 반응률 40%, 평균반응기간 5.6개월, 중앙생존기간은 8.2개월로 별 다른 차이가 없었다. 신독성 및 백혈구 감소증 등의 부작용을 줄이고자 3세대 platinum제제인 oxaliplatin을 체표면적당 100 mg씩 투여하는 방법도 시도되었으며, 부분관해율은 26~31%, 6개월 생존율이 71%로 보고되었다.

이 외에도 2세대 topoisomerase 억제제인 irinotecan(CPT—11), taxene제제인 paclitaxel 및 docetaxel, fluoropyrimidine계 capecitabine(Xeloda), 항엽산제제 pemetrexed(ALIMTA), polyamine계, DNA 중합효소 억제제 Troxacitabine, Pectin 유도체인 GBC—590, Acylfulvenes 등이 진행성 췌장암에서 단독 혹은 gemcitabine과의 병합요법으로 시도되고 있다. 그러나 아직까지 췌장암에서 효과를 이야기하기에는 이르며 향후 보다 많은 연구 결과의 축적이 필요하다.

최근 급속한 분자생물학적 발전에 힘입어 발암과정, 암의 성장 및 전이에 중심적인 역할을 하는 다양한 인자들이 속속 규명되고 있으며, 이를 근거로 보다 선택적으로 종양을 억제하는 다양한 생물학적 제제들이 개발되고 있다. 일례로 epidermal growth factor receptor(EGFR) 억제제인 Trastuzumab이나 Cetuximab를 들 수 있다. 췌장암에서도 EGFR이 과발현되고 특히 HER—2/neu의 과발현이 암 발생 및 약물 저항성과 관련이 있다는 연구 결과는 EGFR을 표적으로 하는 단일 항체 개발의 필요성을 부각시켰으며, 최근 부작용으로 문제가 되고 있는 Iressa도 유사한 기전을 갖고 있다. 현재 췌장암에서도 단독치료로 1상 및 2상 연구가 진행되고 있으며 gemcitabine과의 병합치료도 시도되고 있다. 췌장암에서 빈번한 돌연변이를 보이는 p53, p16, DPC4 등의 종양억제 유전자 결함을 이용한 치료제, metalloprotease inhibitor, Cox—2 inhibitor, Ras 단백 억제제인 farnesyltransferase inhibitor, 항안드로젠 제제인 flutamide 등도 단독 내지는 gemcitabine과 병용 시도되고 있으며 그 효과도 주목해 보아야 할 것 같다.

아직까지 췌장암에서 생존율과 반응률을 현저히 상승시켜 줄 수 있는 뚜렷한 약제 및 병합요법은 없지만 최근 개발된 약제들이 나름대로 경도의 증세 호전, 생존기간 연장 및 반응률 증가를 보임은 진단과 함께 사망을 생각해야 할 정도로 불량한 예후를 보이는 췌장암에서 그나마 고무적이다.

2. 췌장암의 동시 화학방사선 치료

최근 췌장암에서 동시 화학방사선 치료가 점차 널리 시행되고 있으나 식도암이나 직장암에서 그 효과가 수술 효과에 근접하는 수준을 보여 표준치료로 인정되고 있는 것과는 달리 아직까지 췌장암에서 동시 화학방사선 치료에 대해서는 논란이 있다. 더욱이 절제 가능한 췌장암에서 수술 후 빈번히 관찰되는 재발을 억제하기 위해 동시 화학방사선 치료를 시행하는 것이 재발률을 과연 효과적으로 억제하는지, 효과적으로 억제한다면 수술 전, 수술 후 언제 시행해야 하는지, 방사선과 항암약물을 동시에 투여할 것인지 또는 단계적으로 투여할 것인지, 항암약제 및 방사선의 적절한 용량은 무엇인지 등에 대해서도 많은 논란이 있다.

일반적으로 항암약물요법 단독보다는 방사선 병합요법이 국소진행형 췌장암이나 절제가능 췌장암 환자에서 효과적이라는 사실은 인정되고 있으나 무작위화에 의한 연구가 부족하고, 대상환자의 수가 제한적이며, 추적관찰기간이 비교적 짧으며, 정확한 병기 판단을 위한 검사법에 차이가 있는 등 문제점이 있다.

1) 동시 화학방사선 치료 시도의 이론적 근거

동시 화학방사선 치료의 이론적 근거는 다음과 같다. 첫째 방사선 조사 영역에 포함되는 '원발암'의 경우는 방사선을 통해 치료하고 방사선 조사영역을 벗어난, 전이된 영역이나 입증되지는 않았지만 미세 전이의 가능성이 있는 경우를 위해 항암약물 치료를 시도한다는 각각의 독립적인 치료효과를 기대하여 접근한다는 측면을 들 수 있다. 둘째로, 두 치료의 독성이 독립적으로 존재하여 정상조직에는 큰 영향이 없이 각각의 최고 용량을 사용할 수 있다는 점이다. 셋째, 항암제를 'radiosensitizer', 'enhancer', 'potentiator' 등의 개념으로 병용하여 방사선 투사영역에서 직접적인 상호작용을 기대해 국소치료 실패의 흔한 원인 중의 하나인 방사선 저항성(radioresistance)을 극복하고자 함에 있다.

방사선에 노출된 암세포는 DNA에 손상을 받아 항암효과를 얻게 되나 이와 같은 방사선 치료효과는 몇가지 요인에 의해 저항성을 갖게 된다. 즉, 방사선 조사시 각 분획 사이기간 동안에 방사선에 민감한 세포들은 사멸하는 반면에, 일부 세포는 치명적인 손상에서 회복하게 되고, 방사선에 대해 저항성을 보이는 세포들(p53 돌연변이가 동반된 경우나 MDM2가 과발현된 경우 등)은 별다른 영향을 받지 않고 암 종괴 내에서 재분포를 이루게 된다. 또한 DNA 재생 유전자의 증폭으로 세포 내의 radical scavenger의 농도가 증가하거나, 방사선에 저항을 보이는 S기 세포 주기에 대부분의 세포들이 존재하게 되거나, Raf나 Ras와 같은 암유전자 단백의 활성화가 동반되게 된다. 또한 종양의 미세 환경인 pH나 산소 농도 등이 방사선 효과를 감소시키기도 한다. 따라서 이와 같은 제한점을 항암제의 사용으로 극복하려는 것이 동시 화학방사선 치료의 주된 목표이다.

2) 췌장암에서 동시 방사선화학 요법

췌장암에서 동시 화학방사선 치료를 시행하는 경우는 수술 가능한 췌장암 환자에서 수술 후 빈번히 발생하는 재발을 억제하기 위하여, 또는 수술이 불가능한 국소진행형(locally advanced) 췌장암의 치료를 목적으로 사용되고 있다. 췌장암은 수술이 가능하여 근치적 절제를 시행하더라도 재발이 빈번히 발생한다. 이는 췌장암의 종양생물학적 특성상 조기에 혈관 침윤 및 전이를 하고, 근치적 절제를 시행하더라도 절제 변연부에 종양세포가 남아있는 경우가 많으며, 수술 후 보조항암치료를 할 수 없는 경우가 빈번하기 때문이다. 특히 margin positive resec-

tion은 췌장암의 국소재발에 가장 중요한 요인으로 상장간막동맥 기시부에서 빈번히 발생한다.

절제 가능 췌장암 환자에서 동시 화학방사선 치료를 시행할 때 과거에는 주로 수술 후 보조요법이 시행되어 왔으나 최근에는 수술 전 치료에 대한 관심이 증가하고 있다. 췌장암에서 수술 전 동시 화학방사선 요법을 시행하는 이유는 Whipple 수술이라는 광범위한 절제가 시행되기 때문에 대부분 수술 후 환자들의 회복기간이 길고 적응이 어려워 바로 적극적인 항암치료를 수행하기가 어렵다는 점이 주된 이유이다. 아울러 췌장암에서는 수술 당시에는 영상학적 검사상 원격전이가 없고 종양이 췌장에만 국한되어 절제술을 시행하였으나 수술 후 조기에 간 등에 원격전이가 발견되는 경우를 흔히 경험할 수 있다. 이와 같은 이유는 복부전산화단층촬영과 같은 통상의 영상학적 검사로도 발견되지 않은 미소전이성 병변에 기인하며, 수술 전에 동시 화학방사선 치료를 일정기간 시행한 후 병기에 대한 재평가를 수행할 때 이와 같은 전이성 병변을 확인케 됨으로써 불필요한 수술을 줄일 수 있다는 장점도 들 수 있다. 또한 드물기는 하지만 국소진행형 췌장암으로 수술이 불가능한 상태로 판단되었으나 동시 화학방사선 요법 후 절제가 가능한 병변으로 전환되는 경우도 있을 수 있기 때문이다. 저자의 경우에도 국소진행형 췌장암으로 수술이 불가능하여 동시 화학방사선 치료를 시행한 후 수술이 가능한 경우로 전환된 2예를 경험한 바 있다.

아직까지 동시 화학방사선 요법의 표준치료법은 제시되지 못하고 있다. 방사선의 조사량, 방사선과 약물치료의 시점, 약제의 종류 및 투여방법 등 많은 문제점들이 해결되어야 할 전망이다. 그러나 과거와는 달리 최근 췌장암에 효과적인 몇몇 약제들이 소개되면서 이들 약제의 방사선 치료와의 병합치료에 대한 기대 역시 증가하고 있다.

지금까지 동시 화학방사선 요법을 위해 사용되었던 항암약제는 대부분 5-FU를 근간으로 한 연구 결과였다. 그러나 최근 들어 gemcitabine이 췌장암의 표준 항암약물로 사용되며, 아울러 전임상연구에서 gemcitabine이 강력한 radiosensitizer 효과가 있음이 규명된 이래 gemcitabine을 근간으로 하여 방사선 치료와 함께 단독으로 사용하거나 또는 다른 약제와 병합하여 사용하여 보다 효과적인 표준치료법을 개발하기 위한 연구들이 진행되고 있으며 그 결과가 기대된다. 저자는 1997년 1월부터 2001월 12월까지 48예의 절제 불가능한 국소 진행형 췌장암 환자를 대상으로 gemcitabine과 doxifluridine, 또는 paclitaxel과 doxifluridine를 방사선 요법(5주간, 4,500 cGy)과 병용하여 치료하였을 때 중앙생존기간이 각각 13개월과 15개월, 1년 생존율이 각각 50% 및 62.5%로 기존의 다른 치료법에 비해 현저히 높은 생존율을 관찰할 수 있었다(18).

그러나 아직까지 췌장암에서 항암화학요법 또는 동시 화학방사선 치료에 대해서는 향후 보다 많은 연구에 근거한 새로운 치료법 개발이 절실히 요망되고 있다. 아울러 치료 반응을 평가하는 데 있어서 desmoplastic reaction이 현저한 췌장암의 조직학적 특성상 전산화 단층촬영과 같은 종괴 크기만을 기준으로 한 평가방법에 대한 문제점, 황달, 통증과 같이 환자의 삶의 질을 저하시킬 수 있는 다양한 요인들에 대한 새로운 차원에서의 접근이 필요하다.

결 론

그러나 췌장암에서 무엇보다 중요한 것은 조기에 발견하여 근치적 절제술을 시행하는 길만이 완치를 기대할 수 있는 유일한 방법이며 보다 효과적인 조기진단법 개발을 위한 많은 노력이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Tsuchiya R, Tsunoda T. Tumor size as a predictive factor. Int J Pancreatol 1990 ; 7 : 117
2. Satake K, Nishiwaki H, Yokomatsu H. Surgical curability and prognosis : standard resection versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. Surg Gynecol Obstet 1992 ; 175 : 259
3. 이상주, 이용찬, 송시영, 정재복, 강진경, 박인서. 췌장암의 임상적 고찰 －생존율 및 예후관련인자를 중심으로－. 대한소화기병학회지 1994 ; 26 : 1010 - 20
4. Yamamoto M, Ohashi O, Saitoh Y. Japan pancreatic cancer resistry : Current status. Pancreas 1998 ; 16 : 238 - 42
5. Demeure MJ, Doffek KM, Komorowski RA, Wilson SD. Adenocarcinoma of the pancreas : detection of occult metastases in regional lymph nodes by a polymerase chain reaction－based assay. Cancer 1998 ; 83 : 1328 - 34
6. Ariyama J, Suyama M, Satoh K, Sai J. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreas 1998 ; 16 : 396 - 401
7. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Pancreas 1992 ; 7 : 66 - 86
8. Lynch HT. Genetics and pancreatic cancer. Arch Surg 1994 ; 129 : 266 - 8
9. Lynch HT, Fusaro L, Lynch JF. Familial pancreatic cancer. A family study. Pancreas 1992 ; 7 : 511 - 5
10. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. Gastroenterology 1992 ; 21 : 54 - 63
11. Ekbom A, McLaughlin JK, Karlsson B, Nyren O, Gridley G, Fraumeri JF, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer : A population－based study. J Natl Cancer Inst 1994 ; 86 : 625 - 7
12. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, DiFrancesco V, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 1993 ; 328 : 1433 - 7
13. McKusick VA. Mendelian inheritance in man, ed 9. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1990
14. Satake K, Takeuchi T, Homma T, et al. Ca 19－9 as a screening and diagnostic tool in symptomatic patients : The Japanese experience. Pancreas 1994 ; 9 : 703 - 6
15. Matsumoto S, Harada H, Tanaka J, Ochi K, Seno T, Kunichika K, et al. Evaluation of cytology and tumor markers of pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer at early stages. Pancreas 1994 ; 9 : 741 - 7
16. Bang SM, Chung HW, Park SW, Chung JB, Kang JK, Song SY, et al. The usefulness of 18 FDG－PET scan in determination of treatment response in pancreatic cancer. Gastroenterology 2003 ; 124(Suppl 1) : A - 188
17. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green HR, Rothenberg ML, Van Hoty DD, 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
18. Chung HW, Park JY, Kim SA, Shin Y, Park SW, Song SY, et al. Comparison of concurrent chemoradiation between paclitaxel/furtulon and gemcitabine/furtulon for the locally advanced pancreatic carcinoma. Gastroenterology 2002 ; 122(Suppl 1) : A - 337