

# 한국 췌장암 진료 가이드라인 2021: 근거기반 다학제적 접근

췌장암 진료 가이드라인 개발위원회

대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한복부영상의학회, 대한소화기암학회, 대한종양내과학회,  
대한췌장담도학회, 대한핵의학회, 한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회), 국립암센터

# 한국 췌장암 진료 가이드라인 2021

## 목차

1. 권고안 요약표	6
2. 서론 및 역학	10
3. 가이드라인의 목적	11
4. 대상인구집단	11
5. 목표 사용자와 의료환경	11
6. 가이드라인 개발집단	12
7. 환자의 관점과 선호도	12
8. 가이드라인 개발방법론	12
9. 국소성 췌장암의 분류 및 절제가능성 평가	16
10. 진단과 치료의 알고리즘	19
11. 권고문	20
A. 영상진단	20
1. 영상검사: 복부 초음파와 췌장 CT	20
2. 영상검사: 췌장 MRI	23
3. 영상검사: 흉부 CT	29
4. 핵의학검사: PET/CT	31
B. 내시경진단과 치료	42
5. 내시경진단: 초음파내시경	42
6. 내시경치료: 담관배액술	49
7. 내시경치료: 십이지장스텐트	56
C. 수술	58
8. 진단 복강경	59
9. 최소침습 췌장절제술	61
10. 확대림프절절제술	67
11. 혈관절제	70
D. 선행보조치료	77
12. 경계성 절제가능 또는 절제가능 췌장암에서의 선행보조치료	77
13. 선행보조치료 후 췌장 CT 추적검사	84
E. 수술 후 보조치료	87
14. 보조 항암치료	87
15. 보조 항암방사선치료	91

F. 국소진행성 췌장암의 치료 -----	94
16. 항암방사선치료-----	94
G. 방사선치료-----	101
17. 정위체부방사선치료 또는 입자선치료-----	101
18. 고식적 방사선치료-----	105
H. 고식적 항암치료 -----	107
19. 1차 항암치료-----	107
20. 2차 항암치료-----	111
12. 병리학적 진단-----	115
1) 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사-----	115
2) 췌장암 수술검체의 육안검사방법-----	115
3) 췌장종양의 병기표기-----	118
4) 조직학적 유형-----	120
5) 선행보조치료를 받은 절제술검체의 병리학적 종양반응도 평가-----	121
6) 면역화학검사-----	122
7) 췌장암에서의 PD-L1 발현 평가-----	122
13. 가이드라인 초안에 대한 독립적 외부검토-----	124
14. 가이드라인의 갱신계획 -----	125
15. 가이드라인 개발의 재정지원과 개발의 독립성-----	125
16. 이해상충의 선언과 관리 -----	125
17. 가이드라인 보급계획 및 접근성 -----	126
18. 실제 가이드라인 적용 여부 평가시스템-----	126
19. 부록 -----	128
1. 가이드라인 개발위원회 역할과 구성-----	128
2. 췌장암 절제수술 예정 환자를 대상으로 한 설문지 -----	131
3. 핵심질문과 PICO-----	132
4. 각 권고문의 근거표에 수록된 참고문헌 번호-----	137
5. 외부 자문위원회 역할과 구성-----	138
6. 외부검토 서식-----	139
7. 외부검토 결과 및 반영-----	142
8. 이해상충선언 양식-----	147
● 별첨: 첨부파일	
A. 검색식(워드파일)	
B. 문헌검색 결과 종합 선택서식(워드파일)	
C. 문헌검색 결과 종합 배제서식(엑셀파일)	
D. 문헌선택 흐름도(파워포인트 파일)	

- E. 질평가(엑셀파일)
- F. 근거표 서식(엑셀파일)

주: 이 가이드라인은 췌장암의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 현재까지의 의학적 증거들을 각 관련학회의 전문가들이 모여 검토한 후 근거를 기반으로 하여 의견을 정리한 것이다. 이에 대해 다른 견해가 있을 수 있으며, 각 환자 진료에서 최선의 선택은 처해진 여러 여건에 따라 차이가 있을 수 있다. 이 가이드라인은 췌장암에 대한 권고안으로 실제 진료에 유용하게 이용되기를 바라지만 규제를 의미하지는 않으며, 환자와 질병의 상태에 따라 의료인은 다양한 접근법과 치료법을 사용할 수 있다. 이 가이드라인은 법적 지위 및 구속력을 가지지 않으며, 실제 임상에서 이루어지는 환자의 치료결과에 대한 책임은 치료 담당자에게 직접 귀속되고 위원회는 그 책임을 지지 않는다. 이 가이드라인은 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한복부영상의학학회, 대한소화기암학회, 대한종양내과학회, 대한췌장담도학회, 대한핵의학학회, 한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회) (가나다 순)와 국립암센터에서 공동으로 제작하였으며 이들의 허락 없이 수정, 변형, 무단 전제될 수 없다. 이 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 이들 학회와 국립암센터에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 췌장암 진료 가이드라인 개발위원회에 연락을 요한다.

## 1. 권고안 요약표

표 1. 근거수준(level of evidence)에 대한 정의

기호	근거수준	정의
I	높음(high)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 연구디자인 (중재) 무작위배정임상시험 또는 비교군이 있는 관찰연구에서 도출된 결과들이다. (진단) 무작위배정임상시험 또는 단면 코호트 형태의 진단정확성 연구</li> <li>● 고려요소: 근거의 질평가에 방법론적 우려(concern)가 없고, 근거에 일관성이 있고, 근거의 정밀성이 충분하여 합성된 결과에 대한 신뢰도가 높다.</li> </ul>
II	보통 (moderate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 연구디자인: (중재) 무작위배정임상시험 또는 비교군이 있는 관찰연구에서 도출된 결과들이다. (진단) 무작위배정임상시험 또는 단면 코호트 형태의 진단정확성 연구</li> <li>● 고려요소: 근거의 질평가, 근거의 일관성 또는 근거의 정밀성에 약간의 우려가 있어 합성된 결과에 대한 신뢰도가 중등도이다.</li> </ul>
III	낮음(low)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 연구디자인: (중재) 비교군이 있거나 없는 관찰연구에서 도출된 결과들이다. (진단) 환자-대조군 설계의 진단정확성 연구</li> <li>● 고려요소: 근거의 질평가, 근거의 일관성 또는 근거의 정밀성에 심각한 우려가 있어 합성된 결과에 대한 신뢰도가 낮다.</li> </ul>
IV	매우 낮음 (very low)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 연구디자인: (중재) 비교군이 없는 관찰연구 또는 전문가 의견, 종설 등의 근거로 구성되어 있다. (진단) 환자-대조군 설계의 진단정확성 연구</li> <li>● 고려요소: 근거의 질평가, 근거의 일관성 또는 근거의 정밀성에 매우 심각한 우려가 있어 합성된 결과에 대한 신뢰도가 매우 낮다.</li> </ul>

표 2. 권고등급(strength of recommendation)에 대한 정의

기호	권고등급	설명
A	강한 권고 (strong recommendation)	해당 중재/검사의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상상황에서 강하게 권고한다.
B	조건부 권고 (conditional recommendation)	해당 중재/검사의 사용은 임상상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다.
C	권고하지 않음 (not recommended)	해당 중재/검사의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 시행하지 않을 것을 제안한다.
I	권고보류 (inconclusive)	해당 중재/검사의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실 또는 변이가 커서 중재 시행 여부를 결정하지 않는다.

표 3. 권고안 요약표

분야	권고안	근거수준	권고등급
영상진단	1. 췌장암이 의심되는 환자에서 췌장암을 검출하기 위해 시행할 검사로서 췌장 CT를 권고한다.	III	A
	2-1. 췌장암이 의심되는 환자의 췌장 CT에서 국소병변이 불분명한 경우 췌장 MRI를 고려한다.	III	B
	2-2. 췌장 CT에 췌장병변이 관찰되는 환자에서 감별진단이 필요한 경우 췌장 MRI를 고려한다.	II	B
	2-3. 간 전이가 의심되나 췌장 CT에서 불분명한 췌장암 환자에서 MRI를 권고한다.	II	A
	3. 췌장암환자에서 병기 및 치료방침의 결정을 위해 흉부 CT를 고려한다.	III	B
	4-1. 국소 췌장병변이 관찰되는 환자에서 악성 종양의 감별진단이 필요한 경우 PET/CT를 고려한다.	II	B
	4-2. 국소성 또는 원격전이가 의심되는 췌장암환자에서 병기 및 치료방침의 결정을 위해 PET/CT를 권고한다.	II	A
	4-3. 치료 후 재발이 의심되는 췌장암환자에서 재발진단 및 범위평가를 위해 PET/CT를 고려한다.	III	B

내시경진단과 치료	5-1. 췌장암이 의심되는 환자의 췌장 CT 또는 췌장 MRI에서 국소병변이 불분명한 경우 초음파내시경을 고려한다.	II	B
	5-2. 췌장 CT 또는 췌장 MRI에서 췌장 고형 병변이 관찰되는 환자에서 감별진단을 위해 병리진단이 필요한 경우 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직 검사를 권고한다.	II	A
	6-1. 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 가능 췌장암환자에서 수술 전 담관배액술이 필요한 경우 내시경 담관배액술을 고려한다.	II	B
	6-2. 폐쇄성 황달이 발생한 선행보조치료 예정인 췌장암환자에서 금속스텐트를 이용한 내시경 담관배액술을 고려한다.	II	B
	6-3. 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 불가능 췌장암환자에서 내시경 담관배액술을 고려한다.	II	B
	7. 절제수술 불가능 췌장암환자의 악성 위배출구 또는 십이지장폐쇄의 치료로 내시경 또는 투시 하의 스텐트삽입술을 고려한다.	II	B
수술	8. 임상소견과 양질의 영상검사로 판단한 절제가능 췌장암환자에서 개복술 전에 잠복전이를 확인하기 위한 진단 복강경을 고려한다.	III	B
	9. 절제가능 췌장암환자에서 최소침습 췌장절제술은 숙련된 외과의사에 의해 제한적으로 고려한다.	II	B
	10. 절제가능 췌두부암환자에서 췌십이지장절제술 시 확대림프절절제술은 권고하지 않는다.	I	C
	11-1. 문맥 또는 상장간막정맥을 침범한 췌장암환자에서 근치적 절제가 가능하면 문맥 또는 상장간막정맥절제를 고려한다.	III	B
	11-2. 상장간막동맥을 침범한 췌장암환자에서 상장간막동맥절제는 권고하지 않는다.	III	C
	11-3. 복강동맥을 침범한 췌장암환자에서 근치적 절제가 가능하면 복강동맥절제를 동반한 원위췌장절제술을 고려한다.	III	B
선행보조치료	12-1. 경계성 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암방사선치료를 권고한다.	II	A
	12-2. 경계성 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암치료를 권고한다.	III	A



	12-3. 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암방사선 치료를 고위험군에서 시행하는 것을 고려한다.	III	B
	12-4. 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암치료를 고위험군에서 시행하는 것을 고려한다.	IV	B
	13. 선행보조치료를 받은 췌장암환자에서 치료반응 평가 및 치료방침 결정을 위해 췌장 CT 추적검사를 권고한다	II	A
수술 후 보조치료	14. 절제수술한 췌장암환자에서 수술 후 보조 항암치료를 권고한다.	I	A
	15. 절제수술한 췌장암환자에서 수술 후 보조 항암방사선치료를 고려한다.	II	B
국소진행성 췌장암의 치료	16. 국소진행성 췌장암환자에서 항암방사선치료를 고려한다.	II	B
방사선치료	17-1. 선행보조 방사선치료 또는 국소진행성 췌장암 환자의 방사선치료로 정위체부방사선치료를 고려한다.	II	B
	17-2. 선행보조 방사선치료 또는 국소진행성 췌장암 환자의 방사선치료로 입자선치료를 고려한다.	III	B
	18. 전이성 췌장암환자에서 고식적 방사선치료를 고려한다.	III	B
고식적 항암치료	19. 수행능력이 좋은 전이성 췌장암환자에서 1차 항암제로 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합 항암치료를 권고한다.	I	A
	20. 전이성 췌장암환자에서 2차 항암치료는 1차 항암치료병력 및 수행능력 등의 임상상을 고려한다.	II	B

## 2. 서론 및 역학

췌장암은 우리나라에서 8번째로 흔한 암이며, 암 사망원인 중 5번째이다<sup>1</sup>. 현재까지 췌장암에 관한 국내외의 많은 새로운 연구결과와 치료법들이 발표되고 있다. 이를 토대로 여러 나라에서 가이드라인이 개발되었으나 각 가이드라인의 수용, 사용 및 효과성에 대한 수준은 국가마다 다르기 때문에 각 지역에 맞는 근거개발이 필수적이다. 최근 우리나라 현실을 반영할 수 있는 진단과 이에 맞는 치료법에 관한 많은 연구들이 발표되고 지식이 축적됨에 따라 새로운 연구결과에 근거한 대처방안들이 요구되고 있다. 하지만 국내 의료상황에 적합한 우리나라의 췌장암 진료 가이드라인은 아직 없는 실정이다. 이에 각 췌장암 관련학회의 최고 전문가들이 모인 개발위원회는 최근까지 알려진 국내외 새로운 연구결과들과 함께 국내 의료현실을 반영한 의견을 종합하여 췌장암 진료의 표준을 제시하고, 우리나라 실정에 맞는 임상 진료 가이드라인을 제정하는 바이다.

### 1) 발생률 및 유병률

우리나라에서 췌장암은 소화기 암종 중 위암, 간암, 대장암 다음으로 흔한 암이다. 2020년 한국 중앙암등록사업 연례보고서에 의하면 췌장암은 2017년도 악성 종양 등록건수(발생자수) 총 232,255명 중 7,032명(남자 3,733명, 여자 3,299명)으로 전체 암종 중 발생등록분율 3.0%, 8위(남자 3.1%로 7위, 여자 3.0%로 8위)를 차지하고 있다. 향후로도 수명연장 및 노령인구의 증가와 이에 따른 암종 발생증가로 지속적으로 증가하리라고 여겨진다. 2020년 통계청 자료에 의하면 2017년 발생률은 인구 10만 명 당 13.7(남자 14.6, 여자 12.9)이다. 2017년 5년 유병자수(기준년도의 다음해 1월 1일을 기준으로 이전 기간(1년, 2년, 5년, 9년 등) 동안 암을 진단받은 환자 중에서 생존해 있는 암환자수로 정의되며, 기준 년도에 암치료를 받고 있는 환자뿐 아니라 완치된 암환자도 포함)는 8,700명(남자 4,618명, 여자 4,082명)이며 5년 유병률은 인구 10만명 당 17.0(남자 18.1, 여자 15.9)이다<sup>1</sup>.

### 2) 사망률

2020년 통계청 자료에 의하면 2018년 사망자수는 6,036명(남자 3,193명, 여자 2,843명)이며, 사망률은 인구 10만명 당 11.8(남자 12.5, 여자 11.1)으로 남녀 공히 꾸준히 증가하고 있다. 또한 연령 별 사망자수는 고령에서 10만명 당 사망자수(사망률)가 급격히 증가한다.

### 3) 생존율

2013년부터 2017년까지 자료를 모은 2020년 한국 중앙암등록사업 연례보고서에 의하면 췌장암 발생자의 5년 상대생존율(관찰한 암환자와 동일한 연령층의 인구집단이 같은 관찰기간 동안 살아 있을 정도를 관찰생존율에 나누어 구한 것으로 암발생에 기인한 생존율을 의미하며 생존율 변동양상 비교나, 다른 인구집단의 생존율 비교에 사용함)은 12.2%(남자 11.8%, 여자 12.5%)로 10대 암종 중 남녀 모두에서 최하위를 차지하고 있다<sup>1</sup>.

### 4) 경제적 부담

우리나라에서 췌장암으로 인한 연간 경제적 부담은 2010년 총 618,000,000 US\$로서 2000년 304,000,000 US\$와 비교하여 큰 폭으로 증가하였다<sup>2</sup>.

#### ■ 참고문헌

1. Korean Central Cancer Registry. Annual report of Korean Central Cancer Registry (2017). 2020.
2. Lee KS, Chang HS, Lee SM, Park EC. Economic burden of cancer in Korea during 2000-2010.

### 3. 가이드라인의 목적

의학은 교과서에 실려 있는 내용만으로 현실에 적용할 수 있지는 않다. 교과서에 무엇이 가장 좋은 방법이고, 어떤 경우에 어떤 방법으로 처치해야 하는지 나와 있다 하더라도 의료현실에서는 환자와 관련된 모든 면을 감안하여 결정해야 한다. 이 가이드라인은 각 췌장암 관련학회의 최고 전문가들이 참여하여 진단과 치료에 관한 근거수준, 편익이 명백한 근거기반 권고안 및 특수 고려사항을 작성하였다. 이를 췌장암을 진단, 치료하는 일선 임상 의사들이 편하게 사용할 수 있도록 사용자 친화적으로 제공함으로써 보다 안전하고 효과적인 임상 의사결정을 할 수 있도록 도움을 주고자 한다. 또한 수련과정에 있는 전임의, 전공의 및 인턴 의사들의 교육에도 활용하고자 하며 이 가이드라인으로 해결되지 않은 영역을 찾아 추가연구를 통해 의문점을 해소하고자 한다. 최종적으로는 이 가이드라인을 통해 췌장암 진단과 치료의 표준이 널리 채택되어 췌장암환자의 생명연장이나 삶의 질 향상 및 국민의 건강관리 개선에 기여하고 한정된 보건의료 자원을 효율적으로 사용할 수 있도록 기여하는 것이 궁극적인 목표이다.

### 4. 대상인구집단

이 가이드라인은 우리나라 일반 성인들에게 적용되며, 대상 인구집단은 췌장암 진단 및 치료를 목적으로 의료기관에 내원하는 모든 환자를 대상으로 한다. 췌장에 생기는 종양 중 대부분을 차지하는 췌관선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma)의 진단과 치료 및 병리학적 분야에 대한 구체적이고 포괄적인 내용을 다루고 있다. 그러나 예방, 검진, 통증이나 영양 및 정신심리적 지지 등의 보존적 치료와 관련된 내용은 제외하였다. 또한 선암종 이외에 췌장의 신경내분비종양(neuroendocrine tumor), 낭성 종양(cystic tumor), 림프종(lymphoma) 및 전이암(metastatic cancer) 등은 제외하였다. 췌관선암종(이후 췌장암으로 약칭)이 의심되거나 진단을 받은 환자가 이 가이드라인의 주된 대상환자집단이다. 이 가이드라인에서의 치료는 처음 진단된 췌장암환자를 대상으로 한 초치료법이 핵심이나 초치료 후 잔존암, 진행암 또는 재발암에 대해서도 광범위한 검토와 논의를 하여 권고사항을 기술하여 실제 임상에서 좀 더 유용하게 사용될 수 있게 하였다.

### 5. 목표 사용자와 의료환경

이 가이드라인은 입원과 외래, 응급실을 포괄하여 우리나라 췌장암환자 진단과 치료를 일선에서 담당하고 있는 1, 2, 3차 의료기관 진료의사들 및 전임의, 전공의 및 인턴 의사들에게 유용한 임상정보와 방향을 제공하고자 하였다. 또한, 소화기내과 전문의, 외과 전문의, 종양내과 전문의, 방사선종양학과 전문의, 영상의학과 전문의, 핵의학과 전문의, 병리과 전문의 등에게 진료 가이드라인을 제시하고자 하며 수련과정 중의 전공의 또는 전임의 및 이들을 지도하는 교육자들에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 노력하였다. 실제 부딪히는 임상상황은 매우 다양한데 비해서 핵심질문에 대한 가이드라인은 매우 부분적이기 때문에 상세한 서술을 통해서 보강하고자 하였다. 또한 가이드라인이 임상환경에서 널리 사용되기 위해 근거를 기반으로 가이드라인 개발이 이루어졌다. 다양한 이해당사자 및 전문가와 협의하였으며, 실제적인 임상환경에서의 적용을

검토하였다. 최대한 쉽고 상세하게 서술하여 비록 직접적인 대상은 아니나 보건담당자, 정책결정자 등과 국내 환자들 및 환자지지 집단 등에게 적절한 의료정보를 제공하여 최적의 치료를 받을 수 있도록 고안되었다.

## 6. 가이드라인 개발집단

전문성, 대표성 및 지속성을 고려하여 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한복부영상의학회, 대한소화기암학회, 대한종양내과학회, 대한췌장담도학회, 대한핵의학회, 한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회) (가나다 순)와 국립암센터의 합의에 따라 위원들은 각 학회에서 추천하였다. 췌장암 진료 가이드라인 개발위원회는 췌장암을 전공하는 소화기내과 전문의, 외과 전문의, 종양내과 전문의, 방사선종양학과 전문의, 영상의학과 전문의, 핵의학과 전문의, 병리과 전문의들로 개발 실무위원과 검토위원을 구성하였다. 각 위원들(7개 분과와 8개 학회)은 각자 담당한 분야의 근거자료수집 및 분석과 원고작성이나 작성된 가이드라인의 검토를 담당하였다. 외부 검토위원 중 1차 의원 개원의를 추가하였다. 또한 문헌검색, 체계적 문헌고찰 및 가이드라인 개발방법론 수립 등을 위해 방법론 전문가를 추가하였다. 방법론 전문가는 모든 실무위원회의 연구진행 시 발생할 수 있는 방법론적 문제에 대한 지원을 담당하였다. 개발 실무집단에서 분과 별 각 1인의 분과위원장을 선정하여 위원장, 총무, 방법론 전문가와 함께 운영위원회를 구성하여 매달 1회 운영회의를 빠짐없이 개최하였다. 총 54명(7개 분과와 8개 학회, 방법론 전문가, 개원의)의 다학제적(multidisciplinary) 개발위원회가 참여하였다(부록 1).

실무위원회는 진료 가이드라인 개발을 진행하면서 권고개발 실무에의 적용 가능성을 높이기 위해 단계 별 개발방법 및 시범연구 사례 등에 대하여 워크숍(workshop)을 통해 교육을 받았다. 개발위원회가 모두 구성된 후 진료 가이드라인 개발의 목적, 향후 일정 등에 대해 공유하였다. 주요 개발단계 별(핵심질문 선정, 근거검색과 선택, 근거표 작성, 권고문 초안작성 등) 교육을 진행하였다.

## 7. 환자의 관점과 선호도

이 가이드라인을 준비하면서 췌장암 수술 예정인 환자를 대상으로 환자의 관점과 선호도에 대한 설문조사를 시행하였다(부록 2). 설문지에 응답한 40명의 환자들 중 개복 수술은 16명(40%), 복강경 수술은 24명(60%)이 선호하여 만약 복강경 수술이 개복 수술보다 수술 후 재발률과 생존율이 못할 가능성이 다소 있다고 하더라도 선호도가 조금 더 높았다. 치료 중단율이 몇 %이더라도 수술 후 보조 항암 4가지 병합치료{5-fluorouracil (FU), leucovorin, irinotecan, oxaliplatin}인 변형 FOLFIRINOX (modified FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX)치료를 선택하겠느냐는 질문에는 “재발하더라도 독성이 두려워 중단율이 0%면 치료하겠다” 2명(5%), 중단율 10% 3명(7.5%), 20% 1명(2.5%), 30% 3명(7.5%), 40% 1명(2.5%), 50% 17명(42.5%), 60% 0명(0%), 70% 3명(7.5%), 80% 1명(2.5%), 90% 2명(5%), 그리고 “독성이 많지만 재발이 두려워 중단율이 100%라도 치료하겠다” 7명(17.5%)으로 비교적 고르게 분포하였다.

## 8. 가이드라인 개발방법론

가이드라인 개발단계는 그림 1과 같이 3단계로 기획, 개발과정, 최종화 단계로 진행되었다. 이 중에서 실제 권고문 개발과 관련된 주요 과정을 1) 핵심질문 선정, 2) 개발방법 결정, 3) 근거검색과 선정, 4) 근거의 질평가 및 근거합성, 5) 근거수준과 권고등급 정리, 6) 권고문 도출로 구분하고 상세기술하였다<sup>1-11</sup>.

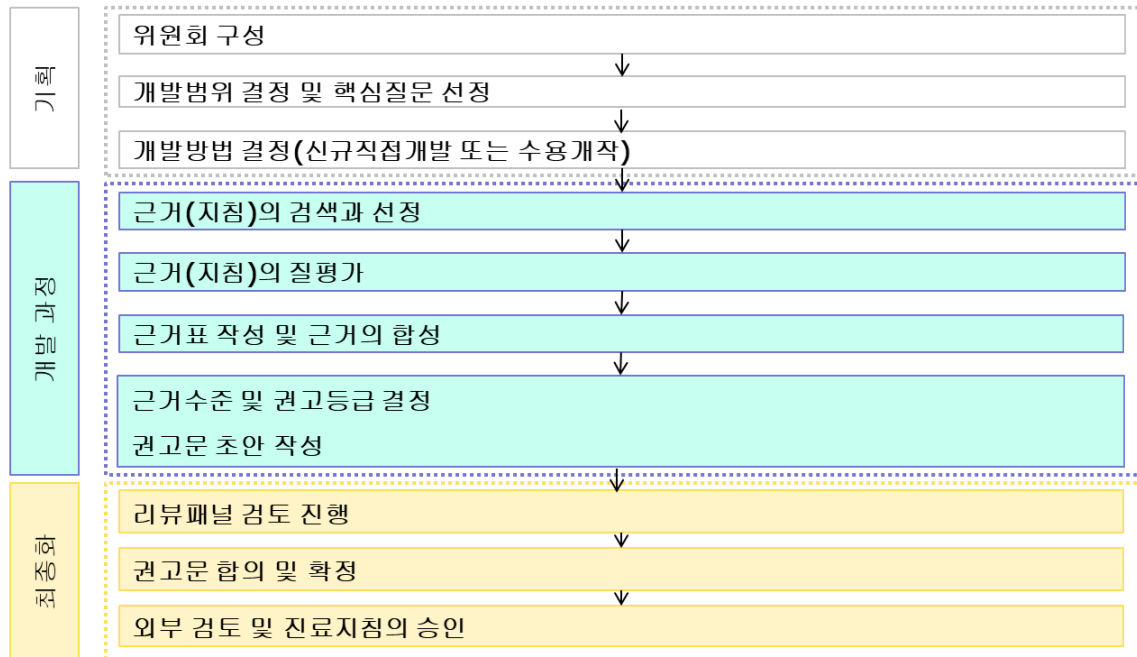


그림 1. 근거기반 책장암 진료 가이드라인 개발 진행과정 요약

#### 1) 핵심질문 선정

최종 권고안은 핵심질문을 근거로 도출한다. 핵심질문은 기존 가이드라인 검토 및 7개 분과 별 세부주제와 임상적 문제들을 선별하여 각 항목에 대한 근거를 검토하고 각 분과 실무위원회 토의와 전체 개발위원회 토의를 거쳐 최종 20개 주제, 33개 핵심질문을 선정하였다. 핵심질문 선정 및 권고문 검토에 많은 유관학회 임상전문가와 방법론 전문가가 참여하여 제시된 의견을 최대한 수정 반영하였고, 공개발표회 및 학술대회를 통해 유관기관, 이해관계자의 의견을 수렴하였다. 핵심질문은 PICO (Population, Intervention/Index test, Comparator, Outcome)요소를 고려하여 구체화하였고, 권고의 기반이 되는 핵심질문을 PICO 형식으로 제시하였다. 이를 바탕으로 문장형 핵심질문을 작성하고, 개발 가능성을 검토하여 최종적으로 확정하였다(부록 3).

#### 2) 개발방법 결정

이 가이드라인은 국내 최초의 책장암 진료 가이드라인으로서 대부분 신규 직접(de novo) 방법으로 개발하였다. 고식적(palliative) 항암치료부분의 핵심질문 2개만 수용개작(adaptation) 방법으로 개발하였다. 수용개작 개발방법은 기존 진료 가이드라인을 가장 중요한 근거원으로 하여 개발하였고 우리나라의 의료상황에 맞게 일부 체계적으로 변경하여 적용하였다.

#### 3) 근거의 검색과 선정

문헌검색은 실무위원회에서 선정한 핵심질문 별 키워드(keyword)를 중심으로, 주요 국내외 문헌 검색 데이터베이스(database) 즉, Ovid-medline, Ovid-embase, Cochrane library, KoreaMed 등을 검색하고, 수기 검색으로 검색결과를 보완하였다. 검색연도에 제한은 두지 않고, 검색은 2019년 11월까지 완료하였다. 이후에 발표된 논문들은 최대한 내용을 서술로 보강하였다. 그리고 수용개작의 경우(고식적 항암치료 부분 2개)에는 국내외 진료 가이드라인 데이터베이스(Guideline International Network, Korean Clinical Practice Guideline Information Center)를 추가 검색하였다. 검색은 PICO 중 P와 I만을 활용하여 검색의 민감도를 높이는 전략으로 방법론 전문가의 도움을 받아 체계적으로 검색전략을 구성하고 국내외 데이터베이스를 활용하여 검색을 수행하여 최종 권고안이 국내 상황을 반영할 수 있도록 하였다(첨부파일 A). 최종 검색된 문헌의 선별과정은 임상적 전문지식이 필요하므로 각 실무위원회에서 실시하였다. 핵심질문에 따라 문헌 선별기준을 마련하고 1차 선택/배제, 2차 선택/배제를 각 개별 문헌 당 2인이 독립적으로 검토하여 객관성을 높였다. 1차 선별은 문헌의 제목 및 초록을 검토하고, 2차 선정은 1차 선택된 문헌의 원문을 검토하고, 배제 시 배제사유를 기입하였다. 두 차례의 선정과정 모두 검토자 사이에 이견이 있을 경우 합의과정을 거쳐 최종 확정하였다(첨부파일 B, C, D).

#### 4) 근거의 질평가 및 근거합성

핵심질문 별 최종 선택된 논문들을 대상으로 두 명 이상의 실무위원이 독립적으로 질평가를 시행하고, 의견불일치 시 합의하였다. 질평가 도구는 연구설계에 따라 선택하였다. 체계적 문헌고찰의 질평가는 A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR)로 진행하였고, 무작위배정 비교임상시험연구는 Cochrane의 Risk of Bias, 비무작위 연구의 평가도구는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS)를, 진단검사연구는 QUality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)를 이용하였다(첨부파일 E). 그리고 사전에 정한 서식에 따라 결과를 요약 정리하여 근거표(evidence table)를 작성하였다(첨부파일 F). 근거요약은 양적 합성(quantitative synthesis)이 가능하다고 판단되는 경우는 메타분석(meta-analysis)을 시행하였고, 이질성이 크거나 메타분석이 적절하지 않은 경우에는 질적 합성(qualitative synthesis)방법을 적용하였다. 핵심질문 별 근거수준 결정 시, 질평가 결과는 표 4와 같이 각 도구 별 주요항목(core item)을 설정해서 최종 선정한 문헌들의 질평가 결과의 항목별 분포를 고려했다.

#### 표 4. 질평가 도구 별 주요항목

AMSTAR: 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가, 포괄적인 문헌검색을 하였는가, 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가

Cochrane Risk of Bias: 무작위 배정순서 생성, 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림, 불완전한 결과 자료

RoBANS: 대상자선정, 교란변수, 노출측정

QUADAS-2: 환자선택, 중재검사, 참고 표준검사(patient selection, index test, reference standard)

AMSTAR: a measurement tool to assess systematic reviews, RoBANS: risk of bias for nonrandomized studies, QUADAS-2: quality assessment of diagnostic accuracy studies-2.

수용개작의 경우(고식적 항암치료 부분)에는 2차 선택된 문헌 중 진료 가이드라인 형태만을 평가대상으로 하며, 평가도구는 한국형 버전인 K-AGREE II를 이용하였다. 질평가 시 평가결과의 재현성 및 명확성을 확보하기 위해 평가항목 당 1-7점으로 하였다. 평가결과 영역 별 점수 중 '개발의 엄격성'이 50점 이상인 진료 가이드라인을 권고 및 근거정리 대상 진료 가이드라인으로 정하였다. 권고정리 시 진료 가이드라인의 최신성 및 수용성, 적용성을 평가하였다. 권고들을 국내상황과 비교하여 종합적인 관점에서 받아들여질 수 있는가와 실제 적용할 있는가를 검토하였다.

#### 5) 근거수준과 권고등급 정리

핵심질문 별 근거수준과 권고등급을 결정하였다. 근거수준은 영국의 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 등 주요 해외 grading방법론 및 국내 기존 임상진료 가이드라인들을 검토하였고, 기존 grading시스템을 수정 적용하는 방식에 대한 개발위원회의 논의를 거쳐 표 1과 같이 4단계로 새롭게 정의하였다. 근거수준의 고려요소로는 선택된 문헌들의 연구설계와 문헌의 질평가 결과를 우선적으로 주요하게 평가하고, 추가로 결과의 일관성과 근거의 정밀성(포함된 문헌의 총 대상자수 또는 신뢰구간)을 고려하여 핵심질문 별 근거수준을 결정하였다.

권고등급은 강한 권고(strong recommendation), 조건부 권고(conditional recommendation), 권고하지 않음(not recommended), 권고보류(inconclusive) 4단계로 구분하였다(표 2). 권고결정 고려요소로는 근거수준, 이득(benefit)과 위해(harm), 임상에서의 적용가능성{자원(resource) 및 비용(cost)}, 가치(value)와 선호도(preference) 등을 고려하였다.

#### 6) 권고문 도출

권고의 임상실행 정도를 높일 수 있도록 하기 위해 권고문을 도출하는 과정에서 실무위원들이 장애요인 및 촉진요인, 극복방안 등의 권고 실행가능성 검토 및 제언 등을 추가로 검토하였고, 이 결과에 대한 실무위원들의 논의를 통해 권고초안을 작성하였다. 권고문 초안을 작성한 후에는 관련 분야 전문가에게 사전 이메일을 통한 서면 검토 및 유선회의를 거쳐 권고문을 수정하였고, 수정된 권고문은 관련분야 전문가들로 구성된 검토위원회(부록 1)를 포함하여 7개 분과(다학제) 모두가 참여하는 수 차례의 전체위원회의 비공식적 합의과정 즉, 전체회의를 통해 전원이 합의하는 방식으로 진행하였다. 이 과정은 투표 등의 공식적 합의방법을 사용하지는 않았으나 심도있는 논의를 통해 권고문의 내용과 권고등급을 조정하였다. 이후에도 검토위원들의 검토와 수정의견을 반영하여 운영위원회의 최종 승인을 거친 후 이를 바탕으로 실무위원회에서 최종 권고등급을 기술하여 확정하였다. 최종 20개 주제와 33개 권고안이 개발되었다.

#### ■ 참고문헌

1. SIGN (the Scottish Intercollegiate Guidelines Network). A guideline developer's handbook. 2014.
2. Schünemann HJ, Guyatt GH, Oxman AD. GRADE working group. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. 2013
3. 최미영, 김남순, 신승수, et al. 임상진료지침 개발 현황 및 확산 전략. 한국보건의료연구원. 2014.
4. 최미영, 김남순, 정유진, 손수경, 류다현. 임상진료지침 개발 협력 모형 구축 및 적용성 평가. 한국보건의료연구원. 2015.

5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336:995-998.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336:1049-1051.
8. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008;336:1106-1110.
9. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. CMAJ 2010;182:1045-1052.
10. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. CMAJ 2010;182:E472-478.
11. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. J Clin Epidemiol 2013;66:408-414.

## 9. 국소성(localized) 췌장암의 분류 및 절제가능성(resectability) 평가

췌장암 수술기법 및 수술 후 환자관리가 발전하고 최신 항암치료 및 방사선치료 기법이 사용되면서 이전에는 가능하지 않던 수술이 가능하게 되어 수술적 절제가능성의 판단기준에 대한 새로운 정립이 요구되고 있다. 특히 경계성 절제가능(borderline resectable, BR) 췌장암에 대한 개념이 도입된 이후 기관별, 국가별 다양한 기준이 제시되었고 이에 따라 치료성적이 다양하게 보고된다. 따라서 췌장암 치료성적의 객관적 비교를 위해서는 절제가능성에 대한 기준이 표준화되어야 한다. 국소성 췌장암은 절제가능성 여부에 따라 세가지로 나누는데, 절제가능(resectable, R), 경계성 절제가능, 그리고 국소진행성 절제불가능(locally advanced unresectable, LAUR)이다.

### 1) 절제가능

절제가능에 대한 정의는 각 기관별, 국가별 기준마다 차이가 거의 없다. 췌장주위 혈관의 침범 여부에 따라 결정하게 되는데, 동맥의 경우는 상장간막동맥(superior mesenteric artery, SMA), 복강동맥(celiac artery, CA), 총간동맥(common hepatic artery, CHA)과 닿아 있지 않아 지방면(fat plane)을 유지하고 있는 경우로 정의한다. 정맥의 경우 상장간막정맥(superior mesenteric vein, SMV) 또는 간문맥(portal vein, PV)과 닿아있지 않거나, 닿아있다 하더라도 180° 이내에서 닿아 있는 경우로 정의한다.

### 2) 경계성 절제가능

2006년 경계성 절제가능에 대한 기준을 MD Anderson암센터에서 처음 발표한 이후<sup>1</sup>, 2009년 AHPBA/SSO/SSAT에서도 종양크기 및 CA19-9수치를 포함한 유사한 가이드라인을 발표하였다<sup>2</sup>. 2014년 International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS)는 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)가이드라인을 바탕으로 국제적으로 통용될 수 있는 정의를 마련하고자 합의안을 발표하였다<sup>3</sup>. 췌장암의 SMV 또는 PV와 CHA, SMA, CA의 침범 정도에 따라 위에서 언급한



세 군으로 분류하였다. 혈관침범에 대한 판단은 혈관과 종양사이에 지방면 보존 정도, 혈관모양의 변형(deformity) 및 협착(stenosis), 폐쇄(occlusion)를 기준으로 하였다.

2017년 International Association of Pancreatology (IAP)에서는 기존의 가이드라인들이 기준으로 삼았던 해부학적(anatomical, A) 기준에 추가하여 생물학적(biological, B), 환자상태(conditional, C) 기준을 설정하였다<sup>4</sup>. 해부학적 정의는 절제연(resection margin) 양성의 가능성이 높은 종양의 형태를, 생물학적 정의는 원격전이가 공존하고 있을 가능성이 높은 종양의 특징을, 환자상태적 정의는 수술 후 합병증발생 및 사망가능성이 높은 기저질환이나 신체상태일 경우를 말한다.

IAP가이드라인에서의 경계성 절제가능 췌장암의 해부학적 기준은 표 5와 같다. 2020년 NCCN가이드라인에서의 정의도 동일하다<sup>5</sup>.

표 5. International consensus of classification of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma based on anatomical definition using CT imagings including coronal and sagittal sections.

- 
1. Resectable, R
    - 1) SMV/PV: no tumor contact or unilateral narrowing
    - 2) SMA, CA, CHA: no tumor contact
  2. Borderline resectable, BR
    - 1) BR-PV (SMV/PV involvement alone)
      - SMV/PV: tumor contact  $\geq 180^\circ$  or bilateral narrowing/occlusion, not exceeding the inferior border of the duodenum
      - SMA, CA, CHA: no tumor contact/invasion
    - 2) BR-A (arterial involvement)
      - SMA, CA: tumor contact of  $<180^\circ$  without showing deformity/stenosis
      - CHA: tumor contact without showing tumor contact of the PHA and/or CA

(The involvement of the aorta is categorized as unresectable.)

(Presence of variant arterial anatomy is not taken into consideration.)
  3. Unresectable, UR
    - 1) Locally advanced: LA
      - SMV/PV: bilateral narrowing/occlusion, exceeding the inferior border of the duodenum
      - SMA, CA: tumor contact/invasion of  $\geq 180^\circ$ <sup>a</sup>
      - CHA: tumor contact/invasion showing tumor contact/invasion of the PHA and/or CA
      - Ao: tumor contact or invasion
    - 2) Metastatic: M
      - Distant metastasis<sup>b</sup>
-

SMV: superior mesenteric vein, PV: portal vein, SMA: superior mesenteric artery, CA: celiac artery, CHA: common hepatic artery, PHA: proper hepatic artery, Ao: aorta.

a, in the cases with CA invasion of  $\geq 180^\circ$  without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery thereby permitting a distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR), some members prefer this criteria to be in the BR-A category.  
b, including macroscopic para-aortic and extra-abdominal lymph node metastasis

### 3) 국소진행성 절제불가능

절제불가능에 대한 기준은 동맥침범의 경우 대부분의 가이드라인에서 췌장주위 주요 동맥의 180도 이상 침윤하고 있는 경우와 대동맥 침윤이 있는 경우로 정의한다. 정맥침윤의 경우 십이지장 하부경계를 넘어서 정맥이 완전히 폐쇄된 경우나 양측 협착인 경우<sup>4</sup>, 재건 불가능할 정도의 침윤이 있는 경우로 정의한다<sup>5</sup>.

위의 ABC 정의를 적용하여 IAP guideline에서는 췌장암의 절제가능성에 대한 분류를 표 6과 같이 제시하였다<sup>4</sup>.

표 6. Classification of borderline resectable pancreatic cancer based on anatomical, biological, and clinical aspects.

Type of definition	Anatomical	Biological	Conditional
R (resectable)	R-type A	No: R-type A Yes: BR-type B	No: R-type A Yes: BR-type C
BR (borderline resectable)	BR-type A	No: BR-type A Yes: BR-type AB	No: BR-type A Yes: BR-type AC
LA (locally advanced)	LA-type A	No: LA-type A Yes: LA-type AB	No: LA-type A Yes: LA-type AC

Biological definition: - CA19-9  $\geq 500$  IU/ml

- Regional lymph node metastasis (biopsy or PET-CT)

Conditional host-related definition: - Depressed performance status (performance status:  $\geq 2$ )

Tumor is classified based on combination of A, B, and C (for example, a patient with both type B and type C features would be classified as type ABC).

### ■ 참고문헌

1. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol 2006;13:1035-1046.
2. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-1733.
3. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the international study group of pancreatic surgery (ISGPS). Surgery

2014;155:977-988.

4. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018;18:2-11.

5. National Comprehensive Cancer Network, pancreatic adenocarcinoma, version 1. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology.

## 10. 진단과 치료의 알고리즘

### 1) 진단 알고리즘

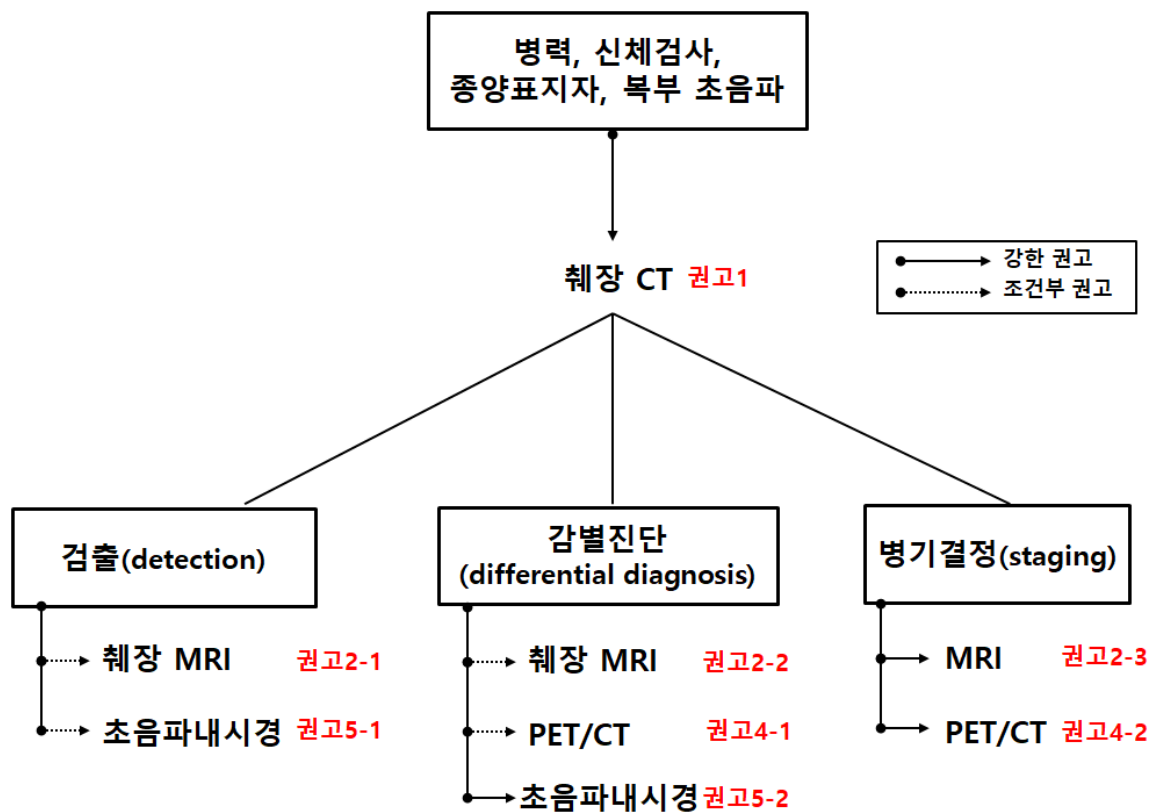


그림 2. 진단 알고리즘

## 2) 치료 알고리즘

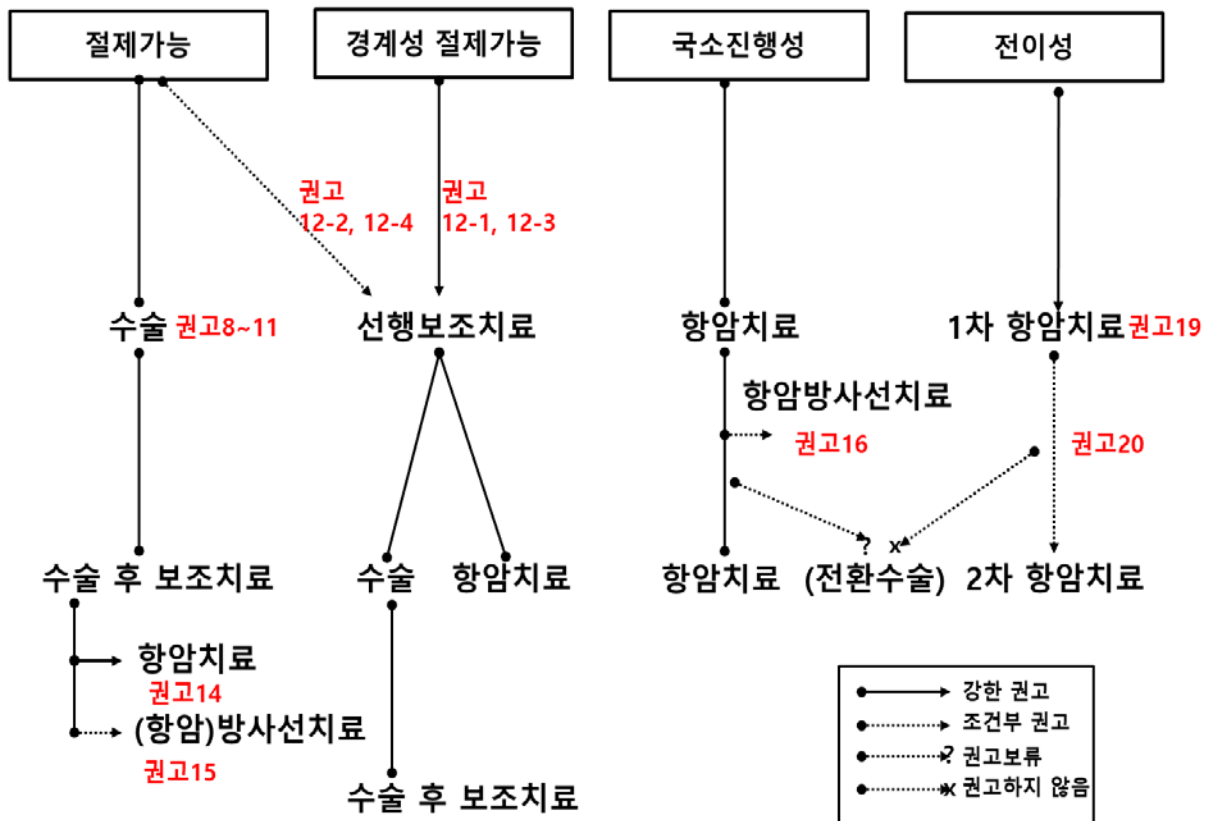


그림 3. 치료 알고리즘

## 11. 권고문

### A. 영상진단

#### 1. 영상검사: 복부 초음파(transabdominal ultrasonography, US)와 횡장 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)

##### ■ 개요(overview)

복부 초음파는 환자에게 위해가 없고 접근성이 높아서, 임상증상이 있거나 종괴가 의심되는 경우 1차 의료기관에서 선별(screening)검사로 널리 시행된다<sup>1</sup>. 그러나 복부 초음파에서 횡장의 병변이 분명하지 않을 수 있으며, 이 경우 초음파는 전체 횡장을 관찰하는데 한계가 있기 때문에 추가검사를 고려해야 한다<sup>2</sup>. 초음파내시경(endoscopic ultrasound, EUS)은 작은 국소 횡장병변의 발견에 우수한 성능을 보이며 병리검사를 시행할 수 있다는 장점이 있으나, 다소 침습적이고 접근성이 상대적으로 낮다<sup>3,4</sup>. CT는 횡장 전체를 관찰할 수 있고 초음파내시경보다 덜 침습적이며 접근성이 높다. 또한 횡장암의 진단과 동시에 병기결정(staging)을 할 수 있다는 것이 장점이다<sup>5</sup>. 초음파로는 알기 어려운 주요 혈관침범 여부, 복막이나 폐 등의 원격전이 진단에도 매우 유용하다. NCCN가이드라인은 횡장암 절제수술 예정인 환자에게 4주 이내에 횡장 CT를 시행할 것을 권장한다.

다<sup>6</sup>. 췌장암은 일반적으로 조영증강(contrast-enhanced) 복부 CT에 널리 쓰이는 문맥기보다 이른 시기인 췌장기에 정상 췌장과 대조도가 최대를 이루어 가장 잘 관찰된다고 알려져 있다<sup>7</sup>. 따라서 여러 가이드라인은 췌장암의 발견 및 진단을 위해 CT를 시행할 경우 American Pancreatic Association 및 Society of Abdominal Radiology에서 제안한 췌장 프로토콜(protocol)을 사용할 것을 추천하고 있다<sup>3,6,8</sup>. 가능한 16채널(channel) 이상의 고성능 CT를 이용하여, thin-section, 삼중 시기(비조영증강기, 췌장기, 정맥기) 역동적 조영증강 영상, multiplanar reformation 등 췌장암 진단에 최적화된 CT 프로토콜을 권고한다.

- **권고 1. 췌장암이 의심되는 환자에서 췌장암을 검출하기 위해 시행할 검사로서 췌장 CT를 권고한다.**

**권고등급: 강한 권고(strong recommendation)**

**근거수준: 낮음(low)**

#### ■ 근거요약(evidence review or evidence summary)

췌장암이 의심되는 환자에서 1차 영상 진단검사로서의 CT의 진단 정확도를 복부 초음파와 비교한 연구는 Minniti 등<sup>9</sup>이 64명의 환자를 대상으로 한 전향적 연구와 Hua 등<sup>10</sup>의 189명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구가 있었다. Minniti 등은 병리학적으로 확인된 췌장선암 환자이면서 복부 초음파와 CT를 모두 시행한 64명의 환자에서, 복부 초음파(95.3%, 61/64)가 CT (89.1%, 57/64)보다 높은 검출률(detection rate)을 보인다고 보고하였다. 그러나 이 연구에서 연구기간 내에 등록된 환자 중 7.4% (8/108)가 초음파의 질이 낮다는 이유로 배제되었다. 또한 78.1% (50/64)의 환자가 상대적으로 초음파로 관찰이 쉬운 췌장두부(pancreas head) 병변을 가지고 있었으며, 복부 초음파로 관찰하기 어려운 췌장미부(pancreas tail) 병변을 가진 환자는 4.7% (3/64)였다. Hua 등은 췌장두부의 선암으로 진단되었으며 복부 초음파와 CT를 모두 시행한 189명의 환자를 대상으로 한 연구에서, CT(93.1%, 178/189)가 복부 초음파(82.0%, 155/189)보다 높은 검출률을 보인다고 보고하였다. 위의 두 연구는 모두 통계적인 비교를 시행하지 않았다. Bipat 등<sup>11</sup>은 복부 초음파, 췌장 CT 및 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)의 진단정확도 및 절제가능성 평가를 비교한 메타분석에서 CT를 시행한 959명의 환자(23개 연구)와 복부 초음파를 시행한 2,909명(14개 연구)의 환자의 진단 정확도를 보고하였다. CT는 복부 초음파에 비하여 민감도는 91% {95% 신뢰구간 (confidence interval, CI) 86%-94%} 대 76% (95% 신뢰구간 69%-82%,  $p<0.001$ )와 특이도는 85% (95% 신뢰구간 76%-91%) 대 75% (95% 신뢰구간 75%-89%,  $p=0.011$ )로 의미있게 높았다.

이 질문과 관련된 연구의 수는 많았으나 잘 설계된 연구의 수가 적었고, 인용한 두 원저는 통계적 분석을 하지 않았으며 주로 췌장두부의 병변만을 대상으로 하였다는 점에서 근거로서 일반화하는데 제한이 있다. Bipat 등의 메타분석은 CT나 초음파내시경의 시행 여부 등이 불균질한 연구들을 포함하였으나, 비교적 많은 환자수를 대상으로 CT가 복부초음파보다 췌장선암의 진단에 우수한 민감도와 특이도를 보임을 확인하였다.

#### ■ 권고안 도출(considerations for recommendation)

1. 근거수준: 근거로 사용된 3개의 연구는 각각 전향적, 후향적, 그리고 메타분석 연구이다. 두 개

의 원저는 상반된 근거를 제시하고 있으나, 두 연구 모두 대상환자군을 췌장암이 의심되는 환자 전체로 확장하기에 제한이 있다. 1개의 메타 연구는 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 경험적으로 받아들여지는 것과 일치하는 결과를 보고하였다. 종합적인 근거수준은 낮다. 실제 임상에서 췌장 CT는 복부 초음파보다 월등히 정확하며 췌장암의 진단과 병기결정에 필수적인 검사로 여겨지므로 향후 추가연구의 필요성은 적다.

2. 이득과 위해: CT는 방사선 노출, 요오드화 조영제의 주입에 따른 신독성, 과민성 등의 부작용이 발생할 위험, 그리고 복부 초음파보다는 낮은 접근성이라는 단점이 있다. 또한 아주 작은 췌장암은 CT에서 국소화하기 어려울 수 있다<sup>12</sup>. 그러나 췌장의 병변이 의심되는 환자에서 초음파에서 병변이 발견되지 않더라도 완전히 췌장질환을 배제하지 못하여 추가검사를 시행하여야 하며, 초음파로 췌장종괴가 의심될 경우에는 병기결정, 감별진단 및 절제가능성 평가 등을 위하여 췌장 CT를 시행하여야 한다.

3. 가치와 선호도: 췌장 CT는 복부 초음파에 비하여 췌장병변의 검출에 우수한 성능을 보인다<sup>10,11</sup>. 복부 초음파도 우수한 성능을 보인다고 보고되었으나, 음창(sonic window)의 질 및 병변의 위치에 따라 영향을 받을 수 있다<sup>9</sup>. 실제 임상에서는 1차 의료기관 등에서 복부 초음파를 선별검사로 시행하고, 이상이 있거나 의심이 되는 경우 전원되어 췌장 CT를 시행하는 경우가 대부분이다.

4. 자원 및 비용: CT는 우리 나라에서 비교적 널리 보급되어 있으나, 초음파보다 고가이다. 췌장 프로토콜의 CT는 1차 진료기관의 경우 이용에 제약이 있다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: CT는 방사선노출, 조영제 부작용 및 비용 등으로 인해 대중을 대상으로 한 선별검사로 부적합하다. 또한 시간 및 공간 해상도에 따라 CT의 진단능에 차이가 있을 수 있으며, 작은 등감쇠(iso-attenuation) 종괴의 진단에 한계가 있다. 하지만 전반적으로 CT는 췌장암의 진단과 병기결정에 정확도가 높으며 필수적인 검사이다.

2. 극복방안: CT만으로 진단이 불충분한 경우 또는 요오드 과민반응, 신부전 등으로 CT 조영제를 사용하기 어려운 경우에는 MRI, 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET/CT) 또는 초음파내시경 등의 대체 또는 추가검사를 시행할 수 있다. 진단의 정확도 및 연구결과의 일관성을 높이기 위해 CT 결과보고서의 표준화가 필요하다. 또한 학회차원에서 췌장 CT에 대한 질관리의 강화가 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Gore RM, Levine MS. Textbook of gastrointestinal radiology, Saunders, 2014.
2. Lee JM, Yoon JH. Pancreatic cancer with special focus on topical issues and surgical techniques; In: imaging diagnosis of pancreatic cancer: CT and MRI, Kim SW (ed), Springer eBooks, 2017;95-114.
3. O'Reilly D, Fou L, Hasler E, et al. Diagnosis and management of pancreatic cancer in adults: a summary of guidelines from the UK National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatology 2018;18:962-970.
4. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. J Gastroenterol 2019;54:19-32.

5. Fishman EK, Horton KM. Imaging pancreatic cancer: the role of multidetector CT with three-dimensional CT angiography. *Pancreatology* 2001;1:610-624.
6. National Comprehensive Cancer Network, pancreatic adenocarcinoma, version 1. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology.
7. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology* 2014;270:248-260.
8. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v56-68.
9. Minniti S, Bruno C, Biasiutti C, T et al. Sonography versus helical CT in identification and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003;31:175-182.
10. Hua YP, Liang LJ, Peng BG, Li SQ, Huang JF. Pancreatic head carcinoma: clinical analysis of 189 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:79-84.
11. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:438-445.
12. Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey RB, Jr. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs. *Radiology* 2002;224:764-768.

## 2. 영상검사: 췌장 MRI

### ■ 개요

최근 MRI 촬영기술이 발전하여, 연부조직 대조도(soft tissue contrast)가 우수해졌으며, 확산강조 영상(diffusion-weighted image, DWI)을 비롯하여 다양한 영상을 배열(다중연쇄(multiple sequences))할 수 있게 되었다. 또한 MRI는 역동적 조영증강(dynamic contrast-enhanced) 영상이 가능하고 정확도가 높으며 비침습적인 검사다. 특히 췌담도질환 진단 시 T2강조 영상을 활용한 자기공명 담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)을 함께 얻어, 췌관과 담관의 미세한 소견까지 비침습적인 방법으로 확인할 수 있다. 이에 따라 조직검사 또는 치료 목적이 아닌 진단적 목적의 내시경 역행성 담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)은 MRCP촬영으로 대체되고 있다. 단, 담관스텐트 삽입 후 MRI를 촬영하면 영상이 왜곡될 수 있으므로 MRI를 먼저 시행할 것을 권장한다. 췌장암 검사를 위한 MRI프로토콜로, 조영 전 T1강조 영상, 췌장기, 문맥기를 포함한 삼중시기 역동적 조영증강 영상, T2강조 영상, 확산강조 영상, 그리고 MRCP를 포함할 것을 권고한다.

췌장암의 발견과 병기결정을 위한 1차검사는 CT이며 MRI는 이를 보완하는 역할을 한다. 병변의 크기가 작거나 주위 췌장조직과 등감쇠로 CT에서 국소병변은 보이지 않고 주췌관(main pancreatic duct)의 갑작스러운 확장 등의 췌장암 의심소견만 발견되는 경우에 연부조직 대조도가 보다 우수한 MRI를 추가로 시행하여 종괴의 발견율을 높일 수 있다<sup>1,2</sup>. 또 지방종 같은 지방 조직과 감별에도 용이하다. CT 상 병변을 발견했지만 췌장암이 아닌 다른 질환, 특히 자가면역성 췌장

염(autoimmune pancreatitis)을 비롯한 만성 췌장염(chronic pancreatitis)과 감별이 어려운 경우, MRCP와 확산강조 영상을 포함하는 MRI검사를 통해 췌장질환의 진단 정확도를 높일 수 있다<sup>3</sup>. 또한 췌장암이 진단된 환자에서 간 전이를 발견하기 위하여 MRI검사를 추가함으로써<sup>4-7</sup> 수술 전 병기결정의 정확도를 높여 불필요한 절제술을 줄일 수 있다. 즉, MRI는 병변의 발견, 감별진단, 간전이 진단에 있어 CT의 한계를 보완할 수 있다. 그러나 CT보다 고가이고 접근성이 낮다는 단점이 있다. 따라서 MRI의 적응증을 명확히 확립함으로써 알맞은 상황에 활용하고 불필요한 검사 시행은 최소화해야 한다.

#### ■ 참고문헌

1. Kim JH, Park SH, Yu ES, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. Radiology 2010;257:87-96.
2. Park HJ, Jang KM, Song KD, et al. Value of unenhanced MRI with diffusion-weighted imaging for detection of primary small ( $\leq 20$  mm) solid pancreatic tumours and prediction of pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Radiol 2017;72:1076-1084.
3. Andersson M, Kostic S, Johansson M, Lundell L, Asztely M, Hellstrom M. MRI combined with MR cholangiopancreatography versus helical CT in the evaluation of patients with suspected periampullary tumors: a prospective comparative study. Acta Radiol 2005;46:16-27.
4. Kim HJ, Park MS, Lee JY, et al. Incremental role of pancreatic magnetic resonance imaging after staging computed tomography to evaluate patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Res Treat 2019;51:24-33.
5. Jeon SK, Lee JM, Joo I, et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. Eur Radiol 2018;28:3484-3493.
6. Kim HW, Lee JC, Paik KH, et al. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. Surgery 2017;161:1579-1587.
7. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. Radiology 2011;260: 446-453.

- 권고 2-1. 췌장암이 의심되는 환자의 췌장 CT에서 국소병변이 불분명한 경우 췌장 MRI를 고려한다.  
권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)  
근거수준: 낮음(low)

#### ■ 근거요약

관련된 2개의 후향적 연구가 있었다. 김 등<sup>1</sup>의 연구에 포함된, 병리학적으로 췌장선암으로 확인되었고 수술 전 16채널 장비로 췌장 CT를 시행한 644명 중에서 35건이 CT에서 등감쇠를 보이는



병변이었으며 그 중 24명이 1.5T (Tesla) 장비에서 확산강조 영상 및 MRCP를 포함한 췌장 MRI를 촬영하였다. MRI에서 79.2% (19/24)의 병변이 확인되었다. 박 등<sup>2</sup>은 94명의 수술로 확인된 2 cm 미만의 췌장 고형암종을 대상으로 3T 장비에서 촬영한 췌장 MRI와 췌장 CT의 진단능을 비교하였으며, MRI의 민감도가 CT보다 의미있게 높았다(판독자1, 97.9% (92/94) 대 80.9% (76/94); 판독자2, 97.9% (92/94) 대 85.1% (80/94),  $p=0.0002$ ). 51건의 췌장선암에 대한 하위집단 분석(subgroup analysis)에서도 같은 결과를 보고하였다(판독자1, 98.0% (50/51) 대 78.4% (40/51); 판독자2, 98.0% (50/51) 대 86.3% (44/51)).

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 췌장암이 의심되는 환자에 대하여 췌장 CT와 MRI의 진단능을 비교한 연구의 수는 많았으나, CT에서 병변이 불분명한 경우 또는 1-2 cm 미만의 작은 병변만을 대상으로 하는 잘 설계된 연구는 적었다. 상기 연구들을 바탕으로 MRI의 부가적 가치를 확인할 수 있으나, 환자의 수가 적은 후향적 연구라는 점에서 근거의 제한점이 있어 최종 근거수준은 낮다.
2. 이득과 위해: MRI를 추가적으로 촬영할 경우 진단의 민감도는 증가하나, 비용도 증가한다. 또한 MRI로도 진단이 어려운 경우가 있으며, 확진검사는 아니다.
3. 가치와 선호도: 담췌관조영술을 포함한 췌장 MRI는 CT보다 췌장선암의 발견에 민감도가 높았다<sup>1,2</sup>. 또한, CT 조영제에 심한 과민반응이 있는 경우에 MRI는 CT를 대체할 수 있다. 초음파내시경은 작은 췌장 고형 병변의 발견에 MRI보다 민감도가 높고<sup>3,4</sup> 병리검사를 시행할 수 있다는 장점이 있으나, 상대적으로 침습적이고 접근도가 낮으며 췌장 이외의 복강을 평가하는데 제한이 있다.
4. 자원 및 비용: 불필요한 MRI의 남용은 자원의 효율적인 이용을 저해하고 의료 비용을 증가시킬 수 있다. 또한 MRI는 CT에 비하여 접근성이 떨어지며 장비의 사양에 따라 영상의 질이 차이가 나고, 검사시간이 길어서 환자의 협조가 이미지의 질에 큰 영향을 미친다.

#### ■ 참고문헌

1. Kim JH, Park SH, Yu ES, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. Radiology 2010;257:87-96.
2. Park HJ, Jang KM, Song KD, et al. Value of unenhanced MRI with diffusion-weighted imaging for detection of primary small ( $\leq 20$  mm) solid pancreatic tumours and prediction of pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Radiol 2017;72:1076-1084.
3. Harinck F, Konings ICAW, Kluijdt I, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. Gut 2016;65:1505-1513.
4. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. J Gastroenterol 2019;54:19-32.

- 권고 2-2. 췌장 CT에 췌장병변이 관찰되는 환자에서 감별진단이 필요한 경우 췌장 MRI를 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

## ■ 근거요약

CT와 MRI에 대해, 췌장 또는 팽대부주위(periapillary) 병변의 악성 또는 양성 여부 감별능을 보고한 연구로 전향적 연구 두 편<sup>1,2</sup>과 후향적 연구 네 편<sup>3-6</sup>이 있었다. Andersson 등<sup>1</sup>의 연구에서는 MRI가 CT보다 의미있게 높은 감별능을 보고하였고(area under the receiver operating characteristic curve (AUC) 0.96 대 0.81,  $p=0.0355$ ), Kauhanen 등<sup>2</sup>의 연구에서는 CT의 민감도, 특이도, 정확도가 각각 85%, 67%, 76%, MRI가 각각 85%, 72%, 79%이었으나 CT와 MRI의 진단능을 비교하는 통계 검정 결과는 보고되지 않았다. 네 편의 후향적 연구에서는 확산강조 MRI소견<sup>4</sup>과 MRCP소견<sup>3,5,6</sup>이 췌장병변의 양성 및 악성 여부 감별에 유용하다고 보고하였다. 주요 감별점은 췌관협착(pancreatic duct stricture) 존재 시 그 형태학적 특성과 건너뛰기 병변(skipped lesion) 존재 여부, 췌관확장의 정도, 지연기 조영증강 특성, 확산 제한(diffusion restriction)정도, 췌장주변 캡슐 모양 테두리(capsule-like peripancreatic rim)소견 유무였다.

문헌에서 악성 종양과 감별대상으로 연구된 양성 질환 중 자가면역성 췌장염을 포함하는 만성 췌장염이 다수를 차지했으며 이는 실제 진료에서도 췌장암과 감별이 어려운 대표적인 양성 질환이다. 그 외 담관결석, 양성 낭성 병변, 췌관확장증, 섬유화병변이 감별대상 양성 질환으로 연구되었다. 자가면역성 췌장염의 경우 위에 언급된 췌장과 그 주변 영상소견 외 다른 장기침범 여부(췌장 외 담관협착(biliary stricture), 침샘 부종(salivary gland edema), 후복막강 섬유화(retroperitoneal fibrosis), 종격 또는 폐문 림프절종대(mediastinal or hilar lymphadenopathy))가 진단에 큰 도움이 되었다<sup>5</sup>. 그러나 췌장 주위 림프절종대 여부로 국소적 자가면역성 췌장염과 췌장암을 감별하고자 할 때는 정확도가 낮았다<sup>6</sup>.

## ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 6개 연구 모두 비교군이 있는 전향적 또는 후향적 관찰연구에서 도출된 결과들이다. 근거의 질평가와 근거의 일관성에 약간의 우려가 있다. 따라서 근거수준은 보통이다.
2. 이득과 위해: MRI시행으로 병변의 양성 또는 악성 여부 감별에 도움이 되는 소견을 추가적으로 얻을 수 있다. 만약 MRI에서 전형적인 양성 소견이면 이후의 침습적 검사를 피할 수 있다. 그러나 췌관협착, 염증성 췌장종괴, 림프절 전이유무 중 일부는 MRI로도 감별진단이 어려워 다음 단계로 병리적 확진검사가 필요할 수 있다. 드물게 MRI와 조직검사 후 잠정적으로는 양성으로 여겨졌으나 췌장암을 완전히 배제하지 못하는 경우 초기 CT와 MRI가 다음 추적검사 시 기초검사(baseline study)로서 역할을 한다. 감별진단에 유용한 MRI소견은 확산강조 영상, MRCP 등 비조영증강 영상에서도 관찰할 수 있으므로, 조영제 부작용 발생의 위험인자를 가진 환자는 비조영증강 MRI검사를 고려할 수 있다. 자성에 영향을 받는 인공 삽입물(artificial prosthesis)을 체내에 가진 경우 MRI촬영 금기증에 해당될 수 있다.
3. 가치와 선호도: CT 조영제에 심한 과민반응(hypersensitivity reaction)이 있는 경우 CT를 대체할 수 있다. 초음파내시경은 병리검사를 시행할 수 있다는 장점이 있으나, 일부 병리검사에서 위음성이 있을 수 있고 침습적이고 접근도가 낮으며 췌장 외 복강을 평가하는 데 제한이 있다. PET/CT는 비침습적이며 폐, 뼈 또는 원격 림프절 같은 복부 CT나 복부 MRI에 포함되지 않는 신체부위

의 원격전이 등의 추가적인 정보를 얻을 수 있지만, 고가이며 병리확진은 아니고 염증성 병변 등에서는 위양성이 있을 수 있다.

4. 자원 및 비용: 불필요한 MRI의 남용은 자원의 효율적인 이용을 저해하고 의료비용을 증가시킨다. 또한 MRI는 CT에 비하여 가용성이 낮고, 장비 및 사양에 따라 MRI 영상의 질이 차이가 나며, 검사시간이 길고, 환자의 협조가 영상의 품질에 큰 영향을 준다.

#### ■ 참고문헌

1. Andersson M, Kostic S, Johansson M, Lundell L, Asztely M, Hellstrom M. MRI combined with MR cholangiopancreatography versus helical CT in the evaluation of patients with suspected periampullary tumors: a prospective comparative study. *Acta Radiol* 2005;46:16-27.
2. Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009;250:957-963.
3. Ichikawa T, Sou H, Araki T, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001;221:107-116.
4. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma: differential diagnosis on the basis of computed tomography and magnetic resonance cholangiopancreatography, and diffusion-weighted imaging findings. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:827-836.
5. Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, et al. Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:607-613.
6. Sun GF, Zuo CJ, Shao CW, Wang JH, Zhang J. Focal autoimmune pancreatitis: radiological characteristics help to distinguish from pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19:3634-3641.

- 권고 2-3. 간 전이가 의심되나 췌장 CT에서 불분명한 췌장암환자에서 MRI를 권고한다.  
권고등급: 강한 권고(strong recommendation)  
근거수준: 보통(moderate)

#### ■ 근거요약

췌장암의 간 전이 평가 비교연구는 네 편이었으며<sup>1-4</sup>, 이 중 두 편은 CT 상 간 전이 의심소견이 있는 환자에서 추가 MRI를 시행한 경우, 다른 두 편은 CT소견을 고려하지 않은 상태에서 진행된 연구였다. Jeon 등<sup>1</sup>에 의하면, CT 단독보다는 MRI를 추가한 경우 감도지수(figure of merit)가 0.86에서 0.94로 의미있는 증가를 보고하였으며, 특히 크기가 작은 전이 의심병변에서 수술가능 여부를 판별하는데 도움이 되었다고 하였다. Kim 등<sup>2</sup>도 MRI의 추가적인 역할에 대해 167명의 환자를 대상으로 연구하였고, CT 상 간병변이 보이지 않았던 58명 중 3명에서, 불확실한 간병변을 갖고 있던 53명의 환자 중 17명의 간 전이를 발견할 수 있었다고 보고하였다. Motosugi 등<sup>3</sup>은 간세포

특이 조영제인 Gd-EOB-DTPA를 이용하여 췌장암의 간 전이 발견빈도를 보고하였고, MRI에서 간 전이의 민감도가 85%로 CT (69%)보다 의미있게 높았다. 하지만 Park 등<sup>4</sup>은 원격전이를 비롯한 종양 절제가능성 여부에 관한 영상소견에서 CT와 MRI 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 최근 비슷한 주제로 시행된 간 전이에 대한 메타분석 결과를 살펴보면, 통계적 유의성을 보이지는 않았지만, MRI의 민감도가 85%로 CT (75%)보다 높음을 보고하였다<sup>5</sup>. 최근 출간된 연구에 의하면, 간 CT에서 정상소견을 보였던 절제수술가능한 췌장암환자를 대상으로 확산강조 영상을 포함한 MRI를 추가로 시행하였고, 약 10%의 환자에서 간 전이암을 발견하였다는 보고가 있었다<sup>6</sup>.

## ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 간 전이 진단능력을 평가한 네 편의 연구는 모두 후향적 분석으로 수행되었다. 비교군이 있는 연구들이었으며, 평가된 연구들은 충분한 환자 수와 결과의 일관성을 보여 근거수준은 보통이다.
2. 이득과 위해: 추가 MRI의 시행으로 비용이 증가하고, 위양성이나 다른 양성 병변의 불필요한 과진단(overdiagnosis)으로 추가검사 등의 위해가 발생할 수 있다. 하지만 비록 병리적 확진검사는 아니나, 정확도가 높고 MR 영상을 토대로 작은 간 전이도 경피적 생검을 가능케 하여 병리적 확진을 할 수 있다. 간 전이를 확진하게 되면 불필요한 췌장절제술이나 방사선치료를 피할 수 있다는 큰 이득이 있다.
3. 가치와 선호도: 복강경 초음파 등 다른 검사에 비해 비침습적이며 정확도도 높다. CT 조영제에 심한 과민반응이 있는 경우 CT를 대체할 수 있다.
4. 자원 및 비용: 불필요한 MRI의 남용은 자원의 효율적인 이용을 저해하고 의료비용을 증가시킬 수 있으나, 불필요한 수술을 방지하므로 의료비용도 감소된다. MRI는 CT에 비하여 가용성이 낮고 장비 및 사양에 따라 MRI 영상의 질이 차이가 나며, 검사시간이 길고, 환자의 협조가 영상의 품질에 큰 영향을 미친다.

## ■ 참고문헌

1. Jeon SK, Lee JM, Joo I, et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *Eur Radiol* 2018;28:3484-3493.
2. Kim HW, Lee JC, Paik KH, et al. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. *Surgery* 2017;161:1579-1587.
3. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011;260:446-453.
4. Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:586-595.
5. Hong SB, Choi SH, Kim KW, et al. Meta-analysis of MRI for the diagnosis of liver metastasis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2020;51:1737-1744.

6. Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, et al. Routine MRI with DWI sequences to detect liver metastases in patients with potentially resectable pancreatic ductal carcinoma and normal liver CT: a prospective multicenter study. Am J Roentgenol 2018;211:W217-W225.

### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 아직은 근거수준이 높지 않고 검사비용이 고가이며 CT에 비해 접근성이 낮다는 점이 장애 요인이다. 한편 최근 기술발전으로 MRI 영상품질이 향상되어 예전 보고들에 비해 정확도가 향상되었다. 실제 진료에서는 비침습적 검사 중 정확도가 높고 문제해결 역할을 하는 검사로서 널리 쓰이고 있다. 또한 췌장 외 복강 내 다른 장기에 대한 평가가 가능하다는 장점도 있다. MRI 조영제로는 세포 외 조영제 또는 간세포 특이 조영제를 사용할 수 있는데, 후자는 간 전이 진단 민감도가 높다는 장점과 동맥기에 일시적 호흡운동 인공물(artifact)이 발생한다는 단점이 있다.
2. 극복방안: MRI촬영 프로토콜을 최적화하고 영상품질을 정도관리하여야 한다. 작은 췌장암의 발견, 감별진단 및 간 전이 발견을 위해 MRI촬영장비 성능관리(3.0T 고자장인지 등), MRCP를 포함하는 촬영 프로토콜 최적화, 인공물 발생방지가 중요하다. 조영제는 종류에 따른 장단점을 파악하여 각 상황에 더 적절한 것을 선택한다. 향후 작은 췌장암의 발견, 감별진단 및 병기결정 등에서 초음파내시경 검사나 PET/CT검사와 역할설정 및 비교에 대한 추가연구가 필요하다.

## 3. 영상검사: 흉부 CT

### ■ 개요

췌장암환자에서 정확한 병기의 결정은 절제수술 대상의 선별을 통해 불필요한 수술을 피하고, 적절한 치료방법의 결정에 필수적이다. 췌장 CT는 췌장암의 병기결정을 위해 가장 흔히 시행되는 검사이다<sup>1,2</sup>. 췌장암 원격전이의 호발부위는 간과 복강이며 복강 외 장기 중에서는 폐가 가장 흔한 원격전이 부위이다<sup>3,4</sup>. 복부 CT에서 포함된 폐 기저부(base) 이외의 폐를 비롯한 흉부전체의 전이 병변의 진단을 위해서 흉부 CT가 이용될 수 있다. 폐 전이의 발견에 이용될 수 있는 검사로 흉부 X선 검사와 흉부 CT가 있는데, 흉부 CT는 흉부 X선에 비해 폐결절(lung nodule) 발견의 민감도가 월등히 높다. 또한 저선량 흉부 CT를 이용하면 진단 정확도를 비교적 유지하면서 방사선 노출에 따른 위험을 줄일 수 있어<sup>5</sup>, 폐결절의 선별검사에 선호되는 검사이다<sup>1,2</sup>. 그 외에 PET/CT는 CT와 PET검사를 결합하여 폐 전이를 비롯한 복부 CT에서 발견되지 못한 복강 및 다른 부위의 전이를 발견하기 위해 췌장암의 병기결정에 이용할 수 있는 검사이다.

- 권고 3. 췌장암환자에서 병기 및 치료방침의 결정을 위해 흉부 CT를 고려한다.  
권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)  
근거수준: 낮음(low)

### ■ 근거요약

췌장암환자의 병기결정에서 흉부 CT의 이용에 대한 연구로는 Pappas 등<sup>6</sup>과 Nordback 등<sup>7</sup>의

124명과 53명의 환자를 대상으로 한 단일군 관찰연구가 있었다. 두 연구<sup>6,7</sup>에서 복부 CT 상 절제 가능한 췌장암이 진단된 환자에서 흉부 CT를 추가적으로 시행하였을 때, 폐 전이 등 치료방침에 영향을 줄 추가적인 소견을 발견한 경우를 각각 1%와 5%로 보고하였다. 흉부 CT에서 작은 크기의 미결정(indeterminate) 폐결절이 발견된 췌장암환자와 폐결절이 없었던 환자를 비교한 Poruk 등<sup>8</sup>과 Mehtsun 등<sup>9</sup>의 후향적 환자-대조군 연구(대상군 수 374명과 421명)에서는 폐결절이 있는 환자군과 폐결절이 없는 대조군의 생존율과 추적관찰 기간 중 폐 전이가 발생 비율(16% 대 13%와 4% 대 1%)에 의미있는 차이가 없었다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 4개의 연구는 모두 후향적 연구이며, 핵심질문과 직접적으로 관련된 두 개의 연구는 단일군 관찰연구로 흉부 CT를 시행하지 않은 군과의 생존율 및 폐 전이 발생의 비교결과가 없어 근거수준은 낮다. 또한 관련된 연구의 수가 적고, 후향적 관찰연구나 환자-대조군 연구로 근거수준은 낮다.
2. 이득과 위해: 복부 CT에서 절제가능한 췌장암으로 진단된 환자에서 흉부 CT를 추가적으로 시행하여 폐 전이를 발견한 경우는 불필요한 수술을 피할 수 있다는 이득이 있다. 또한 항암치료 등 비수술적 치료를 받는 환자에서 흉부 CT를 통한 폐 전이의 평가는 치료반응 평가를 위한 기초검사로 중요하다. 반면에 상기 연구들은 췌장암환자에서 복부 CT에 흉부 CT를 추가로 시행하는 것이 폐 전이 진단 수득률(yield)이 낮고, 특히 폐결핵이 비교적 많은 우리나라에서는 흉부 CT에서 발견된 미결정 폐결절이 폐 전이가 아닌 경우도 많으므로, 절제가능한 췌장암환자에서 흉부 CT의 추가시행은 병기결정의 관점에서는 이득이 크지 않다는 점을 시사한다. 또한 CT는 방사선 노출에 따른 위해가 발생할 수 있으며, 위양성 병변 또는 미결정 폐결절의 발견에 따른 추가검사 및 치료 등으로 위해 및 의료비용의 증가가 있을 수 있다.
3. 가치와 선호도: 흉부 CT는 흉부 X선에 비해 폐결절 발견의 민감도가 월등히 높아<sup>5</sup>, 악성 폐결절의 선별검사에 선호되는 검사이다<sup>2</sup>.
4. 자원 및 비용: CT는 널리 보급되어 있는 검사이나, 불필요한 CT의 남용은 자원의 효율적인 이용을 저해하고 의료비용을 증가시킬 수 있다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 미국 NCCN가이드라인<sup>2</sup>과 영국 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)가이드라인<sup>1</sup>에는 췌장암환자의 기본 병기검사로 흉부 CT가 포함되어 있어 이를 근거로 흉부 CT를 췌장암의 기본 병기결정 검사로 포함하는 병원이 있을 수 있다. 반면에 췌장암의 폐 전이 위험성을 판정할 위험요소에 대한 신뢰할 만한 근거가 없다는 점은 권고실행의 장애요인이다.
2. 극복방안: 임상증상, 종양의 병기나 종양표지자 수치 등을 이용한 환자 별 위험도평가에 따른 흉부 CT의 유용성에 대한 연구가 필요하다. 또한 PET/CT와의 상호보완성 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 췌장암환자에서 흉부 CT의 시행은 각 기관의 상황, 임상적으로 판단된 환자 별 폐 전이 위험성, 시행될 치료방법의 종류 등에 근거한 임상적 필요성에 따라 결정하는 것이 바람직할 것으로 여겨진다.

#### ■ 참고문헌

1. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management (NICE guideline NG85). 2018
2. National Comprehensive Cancer Network, pancreatic adenocarcinoma, version 1. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology.
3. Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. Arch Pathol Lab Med 2008;132:931-939.
4. Kamisawa T, Isawa T, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A. Hematogenous metastases of pancreatic ductal carcinoma. Pancreas 1995;11:345-349.
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.
6. Pappas SG, Christians KK, Tolat PP, et al. Staging chest computed tomography and positron emission tomography in patients with pancreatic adenocarcinoma: utility or futility? HPB 2014;16:70-74.
7. Nordback I, Saaristo R, Piironen A, Sand J. Chest computed tomography in the staging of pancreatic and periampullary carcinoma. Scand J Gastroenterol 2004;39:81-86.
8. Poruk KEP, Kim Y, Cameron JL, et al. What is the significance of indeterminate pulmonary nodules in patients undergoing resection for pancreatic adenocarcinoma? J Gastrointest Surg 2015;19:841-847.
9. Mehtsun WT, Chipidza FE, Fernández-Del Castillo C, et al. Are staging computed tomography (CT) scans of the chest necessary in pancreatic adenocarcinoma? Ann Surg Oncol 2018;25:3936-3942.

#### 4. 핵의학검사: PET/CT

##### ■ 개요

F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)는 PET/CT에 사용하는 방사성의약품으로 포도당 유사체(glucose derivative)이다. 일반적으로 종양조직은 포도당의 세포 내 흡수와 포도당대사가 항진되어 있으므로 정상조직에 비해 FDG의 세포 내 섭취와 축적이 증가한다<sup>1</sup>. PET/CT는 종양조직의 이러한 성질을 이용하여 개발된 이래 현재까지 가장 널리 사용되고 있는 핵의학 종양 영상검사 방법이다. 이러한 PET/CT는 현재 췌장암을 비롯한 여러 암종의 진단, 병기결정, 치료효과판정, 재발판정 및 치료 후 완치판정 등에 사용하고 있다.

악성 종양의 감별진단에서 PET/CT는 이미 폐암을 비롯하여 두경부암, 담관암, 담낭암과 같은 다양한 암종의 감별진단과 육종암, 뇌종양 등의 조직검사 부위 결정에 유용한 것으로 알려져 있다<sup>2-6</sup>. 췌장암의 경우, NCCN가이드라인에서는 췌장암의 진단에서 PET/CT의 역할을 명확하게 규정하지 않으나 기관의 선호도에 따라서 사용할 수 있다고 서술하였다<sup>7</sup>. International Atomic Energy Agency (IAEA)에서는 췌장종양의 감별진단을 위하여 PET/CT를 시행하는 것이 유용할 수 있다고 (potentially appropriate) 평가하였다<sup>8</sup>. 전문가의 의견을 취합하여 발표한 이태리 가이드라인에서는 PET/CT의 진단능을 높이 평가하여, 임상적으로 악성 종양이 의심되며 다른 영상검사서 결과가

불분명하거나 다른 영상검사에서 악성이 의심되지만 확신이 낮을 경우에는 PET/CT를 고려할 것을 강하게 권고하였다<sup>9</sup>.

악성 종양의 병기결정에서 PET/CT는 이미 폐암, 식도암, 유방암, 대장암을 비롯하여 다양한 암종에서 유용한 것으로 알려져 있다<sup>10-14</sup>. 특히 PET/CT는 원격전이 진단능이 높아 다른 병기결정 검사에서는 찾지 못한 원격전이를 발견하여 불필요한 절제수술이나 방사선치료를 방지하는데 유용하다<sup>11-13</sup>. 기존의 영국의 NICE와 일본의 췌장암가이드라인에서는 국소질환(localized disease)으로 진단된 췌장암환자들을 대상으로 원격전이의 가능성을 배제하기 위해 PET/CT의 시행을 권고하고 있다<sup>15,16</sup>.

악성 종양의 재발평가에서 PET/CT는 림프종, 유방암, 폐암, 자궁경부암, 난소암, 두경부암, 대장암, 갑상선암, 다발성 골수종을 비롯하여 다양한 암종에서 유용한 것으로 알려져 있다<sup>17-24</sup>. 췌장암의 경우, NCCN가이드라인에서는 재발이 의심되는 췌장암환자에서 PET/CT의 역할을 명확하게 규정하지 않으나 기관의 선호도에 따라서 사용할 수 있다고 서술하였다<sup>7</sup>. IAEA에서는 췌장 종양의 재발이 의심되는 췌장암환자에서 PET/CT를 시행하는 것이 유용할 수 있다고 평가하였다<sup>8</sup>.

이상의 내용을 고려할 때, 우리나라에서 췌장암의 감별진단, 병기결정, 재발평가 각각에서 PET/CT가 임상적으로 유용한 역할을 가질 수 있는 지에 대하여 알아보는 것이 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Upadhyay M, Samal J, Kandpal M, Singh OV, Vivekanandan P. The Warburg effect: insights from the past decade. *Pharmacol Ther* 2013;137:318-330.
2. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2008;49:179-185.
3. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-pet/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nucl Med Commun* 2008;29:791-802.
4. Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1145-1151.
5. Chen W. Clinical applications of pet in brain tumors. *J Nucl Med* 2007;48:1468-1481.
6. van de Luijngaarden AC, de Rooy JW, de Geus-Oei LF, van der Graaf WT, Oyen WJ. Promises and challenges of positron emission tomography for assessment of sarcoma in daily clinical practice. *Cancer Imaging* 2008;8:S61-68.
7. National Comprehensive Cancer Network, pancreatic adenocarcinoma, version 1. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology.
8. International Atomic Energy Agency. Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients, human health series no. 9. Vienna, IAEA, 2010.
9. Buscarini E, Pezzilli R, Cannizzaro R, et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig Liver Dis* 2014;46:479-493.
10. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body



MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003;290:3199-3206.

11. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361:32-39.
12. Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College Of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:738-745.
13. Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, et al. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2277-2282.
14. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg* 2011;253:666-671.
15. O'Reilly D, Fou L, Hasler E, et al. Diagnosis and management of pancreatic cancer in adults: a summary of guidelines from the UK National Institute for Health and Care Excellence. *Pancreatology* 2018;18:962-970.
16. Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2019 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Pancreas* 2020;49:326-335.
17. Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104:1066-1074.
18. Piva R, Ticconi F, Ceriani V, et al. Comparative diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for breast cancer recurrence. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017;9:461-471.
19. Mac Manus M, Hicks RJ. The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1298-1306.
20. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Sugimura K. Performance of FDG-PET/CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. *Eur Radiol* 2008;18:2040-2047.
21. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, et al. Role of [18F]FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:480-486.
22. Dias AR, Nahas SC, Camargo EE, Nahas CS. Recent evidences of the use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of colorectal cancer. *J Surg Educ* 2007;64:114-119.
23. Mirallié E, Guilan T, Bridji B, et al. Therapeutic impact of 18FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2007;142:952-958.
24. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 2014;83:2203-2223.

- 권고 4-1. 국소 췌장병변이 관찰되는 환자에서 악성 종양의 감별진단이 필요한 경우 PET/CT를 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

#### ■ 근거요약

PET/CT의 췌장병변의 악성 종양 진단능은 췌장의 병변을 낭성과 고형으로 나누어 분석할 수 있다. 췌장의 낭성 병변에서 PET/CT의 악성 종양 감별진단 성적을 연구한 문헌은 5편이 있었고, 2편이 전향적 코호트 연구<sup>1,2</sup>, 3편이 후향적 코호트 연구였다<sup>3-5</sup>. 2편의 논문에서 복부 CT보다 높은 성적이 보고되었다(Tann 등, PET/CT 정확도 90.0%, 조영증강 복부CT 판독자1 정확도 84.9%, 판독자2 정확도 83.3%; Hong 등, PET/CT 정확도 93.5%, 다중검출 CT (multidetector CT, MDCT) 정확도 77.0%)<sup>4,5</sup>. Hong 등<sup>5</sup>의 국내연구에서는 정량적 판독보다 정성적 판독의 PET/CT 진단성적이 높았다. 한 편의 연구에서는 MDCT와 비교하여 31명의 환자 중 5명에서, MRCP와 비교하여 31명의 환자 중 3명에서 치료방침이 변경되었다(PET/CT 정확도 94.0%, MDCT 77%, MRI 87%)<sup>2</sup>. PET/CT와 PET/MRI를 비교한 연구 2편에서는 PET/MRI의 추가적 이득은 관찰되지 않았다(Cheng 등, PET/CT 정확도 87.6% 대 PET/MRI 95.0%; Nagamachi 등, PET/CT 정확도 90.3% 대 PET/MRI 93.5%)<sup>1,3</sup>. 이들 5편의 연구결과들에서 PET/CT의 음성 예측값(negative predictive value)은 각각 87.5%, 95.5%, 96.4%, 100%, 100%이었다.

Sendai가이드라인 진단기준과 PET/CT를 비교한 6편의 논문, 그리고 Fukuoka가이드라인 진단기준과 PET/CT를 비교한 2편의 논문의 성적을 근거로 작성된 췌관 내 유두상 점액성 신생물(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)과 췌장의 낭성 병변에 대한 수술 전 PET/CT의 유용성에 대한 체계적 문헌고찰에서도 PET/CT의 정확도(91%)와 음성 예측값(91%)은 Sendai기준(58%, 69%)이나 Fukuoka기준(52%, not available)과 비교 시 더 높았다<sup>6</sup>. 체계적 문헌고찰에서 보고하는 Sendai와 Fukuoka기준의 성적이 다른 보고보다 낮은 편이고, PET/CT와 비교하는 연구의 수가 많지 않았다는 제한점이 있지만, PET/CT를 시행할 경우 악성 병변을 놓칠 확률이 감소하고, 추적관찰, 수술, 그리고 보존적 치료를 할 환자들을 선별하는데 중요한 역할을 할 수 있다.

고형 병변에서 PET/CT의 악성 췌장암 진단의 정확도를 연구한 논문은 3편이 있고 모두 후향적 코호트 연구이다<sup>3,7,8</sup>. Standardized uptake value (SUV)값을 기준으로 악성 종양을 진단한 정확도는 SUV 3.0기준인 경우 68.0% (95% 신뢰구간 0.465-0.851), 그리고 SUV 3.5기준인 경우 66%로 보고되었다<sup>7,8</sup>. 크기 2.5 cm 미만의 작은 종양의 경우 SUV 2.1을 기준으로 췌장암을 진단하였을 때 정확도가 80.0%였다. 이는 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사(endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA)보다 낮은 민감도와 정확도였으나 PET/CT에서 병기결정 정보가 추가되었음을 언급하였다<sup>7</sup>. 추가 방사성 동위원소 주사없이 PET의 지연영상을 얻을 경우 정확도는 86%로 의미있게 증가하였다고 보고되었다<sup>8</sup>. 정성적으로 악성 종양을 진단한 연구에서는 PET/CT의 정확도가 85.2%로 보고되었고 PET/MRI를 시행할 경우

정확도가 97.7%로 증가하였다<sup>3</sup>.

췌장의 낭성과 고형 병변을 구분없이 분석한 1편의 전향적 코호트 연구에서는 초음파 또는 CT에서 췌장암이 임상적으로 의심되었거나 내시경 역행성 담췌관 조영술에서 담관협착이 의심되는 환자에서 PET/CT를 시행하였다. 주변조직보다 FDG섭취가 증가된 경우를 악성의 기준으로 보았을 때 각각 PET/CT는 각각 94.0%, 85.0%, 89.0%의 민감도, 특이도, 정확도를 보고하였고, 이는 MDCT나 MRI보다 정확도가 높았다(정확도 MDCT 76.0%, MRCP 79.0%)<sup>9</sup>. 앞서 인용된 1편의 후향적 연구는 PET/CT의 악성 종양에 대한 민감도, 특이도, 정확도를 96.9%, 43.5%, 86.6%로 보고하였다<sup>3</sup>.

이상의 문헌고찰 상, 췌장의 낭성 병변에 대해 PET/CT의 악성종양 진단능은 우수한 민감도(85.7%-100.0%), 특이도(77.8%-92.0%), 음성 예측값 (87.5%-100.0%) 그리고 정확도(87.6%-94.0%)를 보고하였다. 또한 낭성 병변, 고형 병변을 취합하여 살펴본 정확도도 89.0%로 높았다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 권고안 근거로 사용된 연구는 9편으로 총 163개의 낭성 병변, 229개의 고형 병변 그리고 38개의 낭성과 고형을 구별하지 않은 병변이 포함되었다. 9편의 연구 중 전향적 코호트 연구는 3편이었으며 모든 연구가 단일기관 연구 형태였다. 대부분의 연구가 비교적 환자수가 적었지만, 근거의 질평가에서 비교적 낮은 비뚤림 위험(risk of bias) 및 적은 적용 가능성에 대한 우려 사항(applicability concerns), 연구결과의 일관성, 전향적 연구 포함 등을 고려 시, 종합적인 근거수준은 보통이다.

2. 이득과 위해: FDG 투여 자체로 인한 화학적, 생물학적 위해는 없으나 PET/CT 검사로 인한 비용증가와 함께 방사선 노출에 따른 위해가 발생할 수 있다. 염증성 질환에 의한 위양성 소견을 보일 수 있으며 병리적 확진검사는 아니다. 종양의 크기가 아주 작은 경우나 세포도가 낮은 종양은 위음성을 나타낼 수 있으며, 조절되지 않는 당뇨로 혈당이 높은 환자에서 영상의 질이 떨어질 수도 있다. 그러나 비침습적이고 민감도가 높아 작은 종괴, 원인이 불분명한 췌관협착 등에서 유용할 수 있으며 악성 종양인 경우 복부 CT나 MRI에서 예상하지 못한 원격전이를 발견할 수 있어 병기결정과 절제수술가능성의 평가를 함께 시행할 수 있다는 추가적인 큰 이득이 있다.

3. 가치와 선호도: 초음파내시경 유도 하 세포조직검사는 민감도와 특이도가 높고 병리확진을 할 수 있다는 장점이 있으나, 다소 침습적이며 췌장 이외의 복강을 평가하는 데는 제한이 있다. 또한 낭성 병변에서의 특이도는 높으나 민감도는 45%-58% 정도로 상대적으로 낮다<sup>10</sup>. 복부 MRI는 비침습적이며 췌장 이외의 복강도 평가할 수 있으며 특히 간 전이 진단에 정확도가 높으나, 복부 이외의 원격전이는 알 수 없다. 반면에 PET/CT는 병리확진은 아니고 민감도는 높고 특이도가 다소 낮지만, 비침습적이며 위음성이 비교적 적고 폐, 뼈 또는 원격 림프절 같은 복부 CT나 복부 MRI에 포함되지 않는 신체부위의 원격전이 등의 추가적인 정보를 얻을 수 있다. PET/CT와 PET/MRI는 비슷한 진단능을 보인다. 고형 병변의 경우에는 중등도의 정확도를 고려할 때, 통상적인(routine) 시행을 권고하기는 어렵지만 타 영상검사나 조직검사의 결과가 불분명하거나 악성이 의심되는 경우 PET/CT는 도움이 된다. 따라서 국소 췌장병변이 관찰되는 환자에서 낭성 병변이거나, 병리검사 시행이 어렵거나, 병리검사결과가 음성이어도 임상적으로 악성을 의심할 수 있는 환자에서 감별진단을 위하여 PET/CT를 고려할 수 있다.

4. 자원 및 비용: PET/CT는 3차의료를 담당하는 상급종합병원을 중심으로 널리 보급되어 있으나, 아직까지 2차의료를 담당하는 일부 종합병원에는 보급의 제한이 있어 접근도가 떨어지며 상대적으로 고가 검사라는 점이 이용의 제한이 될 수 있다.

#### ■ 참고문헌

1. Cheng SH, Liu D, Hou B, et al. PET-MR imaging and MR texture analysis in the diagnosis of pancreatic cysts: a prospective preliminary study. Acad Radiol 2020;27:996-1005.
2. Kauhanen S, Rinta-Kiikka I, Kemppainen J, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT, multidetector CT, and MR imaging in the diagnosis of pancreatic cysts: a prospective single-center study. J Nucl Med 2015;56:1163-1168.
3. Nagamachi S, Nishii R, Wakamatsu H, et al. The usefulness of (18)F-FDG PET/MRI fusion image in diagnosing pancreatic tumor: comparison with (18)F-FDG PET/CT. Ann Nucl Med 2013;27:554-563.
4. Tann M, Sandrasegaran K, Jennings SG, Skandarajah A, McHenry L, Schmidt CM. Positron-emission tomography and computed tomography of cystic pancreatic masses. Clin Radiol 2007;62:745-751.
5. Hong HS, Yun M, Cho A, et al. The utility of F-18 FDG PET/CT in the evaluation of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. Clin Nucl Med 2010;35:776-779.
6. Srinivasan N, Koh YX, Goh BKP. Systematic review of the utility of 18-FDG PET in the preoperative evaluation of IPMNs and cystic lesions of the pancreas. Surgery 2019;165:929-937.
7. Lai JP, Yue Y, Zhang W, Zhou Y, et al. Comparison of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration and PET/CT in preoperative diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. Pancreatology 2017;17:617-622.
8. Kawada N, Uehara H, Hosoki T, et al. Usefulness of dual-phase 18F-FDG PET/CT for diagnosing small pancreatic tumors. Pancreas 2015;44:655-659.
9. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. Ann Surg 2009;250:957-963.
10. Wang QX, Xiao J, Orange M, Zhang H, Zhu YQ. EUS-guided FNA for diagnosis of pancreatic cystic lesions: a meta-analysis. Cell Physiol Biochem 2015;36:1197-1209.

- 권고 4-2. 국소성 또는 원격전이가 의심되는 췌장암환자에서 병기 및 치료방침의 결정을 위해 PET/CT를 권고한다.

권고등급: 강한 권고(strong recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

#### ■ 근거요약

PET/CT의 췌장암 원발종양 병기(T병기) 진단능을 살펴본 연구로는 3편의 후향적 연구가 있다<sup>1-3</sup>. 2편의 연구에서 PET/CT는 종양의 동맥혈관침범을 전혀 진단하지 못해 T4 병기 진단 민감도 0%를 보고하였으며<sup>1,3</sup>, 나머지 1편의 연구에서도 T4 병기에 대해서 낮은 진단능(AUC 0.608-0.756)을 보고하였다<sup>2</sup>. 시행된 연구의 수는 적으나 평가된 연구 3편이 모두 진단능이 낮아, PET/CT는 원발종양 병기 평가에서 이득이 적다.

PET/CT의 림프절 전이(N병기) 진단능을 평가한 논문은 총 7편이 보고되었다(PET/CT 6편, PET/MRI 1편)<sup>1,2,4-8</sup>. 이들 논문의 연구 유형은 후향적 코호트 연구 5편과 전향적 코호트 연구 2편이었다. 이들 연구 중 6편의 연구(후향적 코호트 연구 5편, 전향적 코호트 연구 1편) 총 357명의 환자를 대상으로 메타분석을 시행하였다<sup>1,2,5-8</sup>. 메타분석 결과, PET/CT의 림프절 전이 민감도와 특이도는 각각 55% (95% 신뢰구간 38%-72%)와 94% (95% 신뢰구간 81%-98%)이었으며 AUC는 0.88 (95% 신뢰구간 0.85-0.90)이었다. 메타분석에 포함된 연구 중 PET/MRI를 이용하여 림프절 전이를 평가한 국내연구에서는, PET/MRI의 림프절 전이 민감도가 40%로 PET/CT와 조영증강 CT를 이용한 진단의 민감도(10%)에 비해 높았으나 통계적으로 의미있지는 않았다( $p>0.05$ )<sup>7</sup>. PET/CT의 높은 특이도를 고려할 때, N병기 평가에서 PET/CT시행은 유용할 것으로 여겨진다.

PET/CT의 원격전이 진단능을 평가한 논문은 총 8편이 보고되었다(PET/CT 7편, PET/MRI 1편)<sup>1-4,6-9</sup>. 이들 논문의 연구 유형은 후향적 코호트 연구 6편과 전향적 코호트 연구 2편이었다. 이들 연구 중 7편의 연구(후향적 코호트 연구 5편, 전향적 코호트 연구 2편) 총 396명의 환자를 대상으로 메타분석을 시행하였다<sup>1-4,6-8</sup>. 메타분석 결과, PET/CT의 원격전이 민감도와 특이도는 각각 80% (95% 신뢰구간 67%-89%)와 100% (95% 신뢰구간 89%-100%)이었으며 AUC는 0.92 (95% 신뢰구간 0.90-0.94)로 높았다. PET/MRI를 이용한 연구 1편에서는, PET/MRI의 원격전이 민감도가 75%로 PET/CT와 조영증강 CT를 이용한 경우의 원격전이 민감도(50%)보다 높았으나 통계적 유의성은 없었다( $p>0.05$ )<sup>7</sup>. 위의 메타분석 결과로 볼 때, 췌장암의 원격전이 진단 평가에서 PET/CT는 높은 민감도와 특이도를 보여 진단능이 높았다.

2편의 연구(후향적 코호트 연구 1편, 전향적 코호트 연구 1편)에서 PET/CT의 췌장암 절제가능성 진단능을 평가하였다(PET/CT 1편, PET/MRI 1편)<sup>3,7</sup>. Joo 등<sup>7</sup>이 시행한 전향적 코호트 연구에서는 PET/MRI의 절제가능성 진단능을 PET/CT와 조영증강 CT를 같이 시행한 경우의 진단능과 비교평가하였다. 연구결과 PET/MRI의 절제가능성 진단 민감도와 특이도는 62%-87%와 75%-100%이었으며 기존의 PET/CT와 조영증강 CT결과로 평가한 절제가능성 진단 민감도, 특이도인 62%-75%, 58%-83%와 의미있는 차이는 없었다( $p>0.05$ ). Strobel 등<sup>3</sup>이 시행한 후향적 코호트 연구에서는 PET/CT의 절제가능성 진단 민감도와 특이도가 각각 100%와 56%로 민감도는 높았으나 특이도는 낮았다.

총 4편의 연구(후향적 코호트 연구 2편, 전향적 코호트 연구 2편)에서 PET/CT가 TNM 전체 병기결정에 미치는 영향을 평가하였다<sup>1,4,6,10</sup>. Ghaneh 등<sup>10</sup>이 시행한 전향적 코호트 연구에서는 전체 환자의 10%가 PET/CT 결과로 인해서 TNM병기가 바뀌었으며, Heinrich 등<sup>4</sup>이 시행한 전향적 코호트 연구에서는 PET/CT로 인해 전체 환자의 9%가 TNM병기 4기로 상향되었다. 2편의 후향적 코호트 연구에서는 PET/CT가 전체 환자의 19%-24%에서 병기가 변경되었다<sup>1,6</sup>.

PET/CT로 인해 유발된 이러한 병기변화가 치료방침변화에 주는 영향을 총 6편의 연구에서 평가하였다(PET/CT 6편)<sup>1,4,6,8-10</sup>. 이들 6편 논문의 연구 유형은 후향적 코호트 연구 4편과 전향적 코호트 연구 2편이었으며 총 650명의 환자가 포함되었다. 이들 연구결과로 메타분석을 진행하였으며, 그 결과 전체 환자 중 19% (95% 신뢰구간 5%-34%)에서 PET/CT로 인해 치료방침의 변화가 발생하였다. 치료방침 변화가 생긴 환자의 대부분은 국소성 췌장암으로 근치적 치료가 계획 중이었으나 PET/CT로 새로운 전이병변이 발견되어 근치적 치료가 중단되고 다른 완화치료가 시행된 경우였다. 또한 2편의 연구(전향적 코호트 연구 1편, 후향적 코호트 연구 1편)에서는 각각 7%와 9%의 환자에서 다른 영상검사 상 원격전이가 의심되었으나 PET/CT 상 음성병변으로 진단되어 근치적 치료를 시행할 수 있었다<sup>6,10</sup>.

이상의 문헌고찰 상 PET/CT는 T병기 평가에서는 이득이 제한적이었다. 그러나 N병기 평가에서 매우 높은 진단 특이도(94%)를 보이고 있으며 M병기 평가에서는 높은 진단 민감도(80%)와 특이도(100%)를 통해 매우 높은 AUC값(0.92)을 보고하였다. 이로 인해 전체 췌장암환자의 9%-24%에 이르는 환자들이 TNM병기의 변화가 생겼으며 19%의 환자에서 PET/CT 검사로 인한 치료방침의 변화가 발생하였다.

총 2편의 전향적 코호트 연구에서 이러한 PET/CT의 이득을 비용 효과(cost-effectiveness) 관점에서 분석하였다<sup>4,10</sup>. Ghaneh 등<sup>10</sup>이 시행한 연구에서는 특히 절제수술 치료를 계획한 환자들에서 PET/CT의 비용 효과가 가장 컸으며 PET/CT 시행을 통해 환자 1인 당 £ 1,275-£ 1,542의 비용절감이 있었다. Heinrich 등<sup>4</sup>이 시행한 연구에서는 PET/CT 시행을 통해 환자 1인 당 \$1,066의 비용절감이 있었다.

## ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 권고안 근거로 사용된 연구는 10편으로 총 852명의 환자가 연구에 포함되었다. 10편의 연구 중 1편은 18개의 3차 의료기관이 참여한 다기관 전향적 코호트 연구였고, 나머지 9편은 단일기관 연구로 전향적 코호트 연구 2편, 후향적 코호트 연구 7편이었다. 다기관 연구를 포함하여 전향적 코호트 연구가 3편 포함된 점, 근거의 질평가에서 비교적 낮은 비돌림 위험 및 적은 적용 가능성에 대한 우려사항, 결과의 일관성, 비교적 많은 대상논문 및 대상 수 등을 고려할 때 종합적인 근거수준은 보통이다.

2. 이득과 위해: FDG 투여 자체로 인한 화학적, 생물학적 위해는 없으나 PET/CT 검사로 인한 비용증가와 함께 방사선 노출에 따른 위해가 발생할 수 있다. 크기가 매우 작은 종괴 또는 작은 복막이나 간 전이 또는 반응성(reactive) 림프절 등에서는 정확도가 감소할 수 있으며 병리적 확진검사는 아니다. 그러나, PET/CT는 비침습적 검사이고, PET/CT 검사를 통해 복부 CT나 MRI에서 예상하지 못한 원격전이를 발견할 뿐만 아니라, 다른 영상검사 상 원격전이가 의심된 병변을 음성 병변으로 진단하여 병기결정과 수술가능성의 평가 정확도를 높여 적절한 치료방침을 시행하게 한다는 이득이 있다. 특히 절제수술이 불가능한 환자의 불필요한 절제술이나 방사선치료 등의 근본적인 국소치료를 피하게 하여 국소성 또는 원격전이가 의심되나 확실하지 않은 췌장암환자에서 경제적인 비용도 줄이는 큰 이득도 있다. 즉, 위에 서술된 바와 같이 PET/CT는 환자 1인 당 \$1,000가 넘는 비용절감을 보여 비용 효과 분석 상 이득이 있었다. 단, 국내연구는 아직 없어 추가연구가 필요하다.

3. 가치와 선호도: 초음파내시경 유도 하 세포조직검사는 민감도와 특이도가 높고 병리확진을 할 수 있다는 장점이 있으나, 다소 침습적이며 췌장 이외의 복강을 평가하는 데는 제한이 있다. MRI는 비침습적이며 췌장 이외의 복강도 평가할 수 있으며 특히 간 전이 진단에 정확도가 높으나, 복부 이외의 원격전이는 알 수 없다. 반면에 PET/CT는 병리확진은 아니지만, 비침습적이며 위음성이 비교적 적고 폐, 뼈 또는 원격 림프절 같은 복부 CT나 복부 MRI에 포함되지 않는 신체부위의 원격전이 등의 추가적인 정보를 얻을 수 있다. PET/CT는 췌장암 전이병변 진단, 특히 원격전이병변진단에 우수한 진단능을 보이기 때문에 췌장암의 병기결정과 치료방침을 정하기 위해 선호되는 검사이다.

4. 자원 및 비용: PET/CT는 3차의료를 담당하는 상급종합병원을 중심으로 보급되어 있으나, 아직까지 2차의료를 담당하는 일부 종합병원에는 보급의 제한이 있어 접근도가 떨어지며 상대적으로 고가 검사라는 점이 이용의 제한이 될 수 있다.

#### ■ 참고문헌

1. Wang XY, Yang F, Jin C, Guan YH, Zhang HW, Fu DL. The value of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2014;61:2102-2109.
2. Yoneyama T, Tateishi U, Endo I, Inoue T. Staging accuracy of pancreatic cancer: comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced PET/CT. *Eur J Radiol* 2014;83:1734-1739.
3. Strobel K, Heinrich S, Bhure U, et al. Contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2008;49:1408-1413.
4. Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005;242:235-243.
5. Kim HR, Seo M, Nah YW, Park HW, Park SH. Clinical impact of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with resectable pancreatic cancer: diagnosing lymph node metastasis and predicting survival. *Nucl Med Commun* 2018;39:691-698.
6. Santhosh S, Mittal BR, Bhasin DK, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography performs better than contrast-enhanced computed tomography for metastasis evaluation in the initial staging of pancreatic adenocarcinoma. *Ann Nucl Med* 2017;31:575-581.
7. Joo I, Lee JM, Lee DH, et al. Preoperative assessment of pancreatic cancer with FDG PET/MR imaging versus FDG PET/CT plus contrast-enhanced multidetector CT: a prospective preliminary study. *Radiology* 2017;282:149-159.
8. Crippa S, Salgarello M, Laiti S, et al. The role of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in resectable pancreatic cancer. *Dig Liver Dis* 2014;46:744-749.
9. Kim MJ, Lee KH, Lee KT, et al. The value of positron emission tomography/computed tomography for evaluating metastatic disease in patients with pancreatic cancer. *Pancreas*

2012;41:897-903.

10. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. Health Technol Assess 2018;22:1-114.

- 권고 4-3. 치료 후 재발이 의심되는 췌장암환자에서 재발진단 및 범위평가를 위해 PET/CT를 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 낮음(low)

#### ■ 근거요약

재발이 의심되거나 진단된 췌장암환자에서 PET/CT의 유용성을 연구한 3편의 후향적 코호트 연구와 1편의 전향적 코호트 연구가 있다<sup>1-4</sup>.

췌장암 수술부위에서 연부조직병변이 관찰되는 34명의 환자들에게 시행한 PET/CT는 민감도, 특이도, 정확도가 CT보다 높았으며(PET/CT 95.8%, 60.0%, 85.2%; CT 91.3%, 50.0%, 78.8%), SUV값을 진단에 활용할 경우(SUV 4.4기준으로 재발진단 시) 정확도와 특이도가 각각 88.2%와 90.0%로 증가하였으나 민감도는 87.5%로 감소하였다<sup>1</sup>.

췌장암에 대한 근치적 절제술 시행 후 PET/CT와 복부 CT를 1달 이내의 간격으로 촬영한 110명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 PET/CT에서만 재발이 관찰된 환자가 19명이 있었는데, 이 중 8명은 복부 CT에 포함되지 않는 신체부위에서 재발이 발견되었다<sup>2</sup>. 추가로 종양의 최대 SUV가 3.3보다 높은 경우 재발 후 예후가 나쁜 것이 관찰되었다. PET/CT의 재발진단의 민감도와 정확도는 CT나 CA19-9 종양표지자보다 높았지만(PET 민감도 84.5%, CT 민감도 75.0%, CA19-9 민감도 67.9%; PET 정확도 84.5%, CT 정확도 74.5%, CA19-9 정확도 72.7%), PET/CT와 복부 CT 소견을 종합적으로 고려하였을 때 민감도와 정확도는 각각의 검사를 단독으로 평가하였을 때보다 높았다(민감도 97.6%, 정확도 90.0%).

재발이나 원격전이가 의심되는 45명의 췌장암환자에서 시행한 PET/CT와 토르소(torso) 조영증강 CT의 성적을 비교한 연구에서도 PET/CT의 재발진단능은 의미있게 더 높았다<sup>3</sup>. PET/CT(조영증강을 하지 않은 CT)의 민감도, 특이도, 정확도는 각각 83.3%, 90.5%, 86.7%였고, 조영증강 CT의 성적은 66.7%, 85.7%, 75.6%였다. 신체를 9개의 구역으로 나누어 진단능을 보았더니 간과 폐를 제외한 나머지 7개의 부위에서 PET/CT의 성적이 더 높게 보고되었다. 특히 전이의 수가 많지는 않았지만 경부 림프절(총 45명 중 3명)과 흉부 림프절(총 45명 중 2명) 부위에서 PET/CT의 민감도는 모두 100%이었고, 조영증강 CT의 민감도는 각각 66.7%와 50.0%였다. 뼈 전이를 보인 환자 1명은 PET/CT에서만 진단되었다.

수술 후 임상적으로 재발이 의심되거나 의미가 불분명한 영상검사 소견을 보이는 39명의 췌장암환자에서 CA19-9 종양표지자, 조영증강 CT, 그리고 PET/CT의 재발진단능을 후향적으로 관찰한 연구에서도 PET/CT의 성적이 좋았으나 다른 검사와 비교하여 통계학적으로 의미있는



차이는 아니었다<sup>4</sup>. PET/CT의 민감도, 특이도, 정확도는 90.9%, 100.0%, 92.3%였고, 조영증강 CT는 72.2%, 66.6%, 71.7%, 그리고 CA19-9는 63.6%, 50.0%, 61.5%로 보고되었다. CA19-9 수치가 정상범위에 속하는 12명의 환자에서 PET/CT는 재발병변을 발견하였다.

이상의 문헌고찰 상 수술 부위에서 연부조직병변이 관찰되는 환자와 임상적으로 재발이 의심되는 환자에서 시행한 PET/CT는 높은 정확도를 보고하였다(84.5%-92.3%). 특히 절제술 시행 후 17.3% (19/110)의 환자에서는 PET/CT에서만 재발이 관찰되었다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 권고안 근거로 사용된 연구는 4편으로 총 228명의 환자가 연구에 포함되었다. 4편의 연구 중 전향적 코호트 연구는 1편이었으며 모든 연구가 단일기관 연구형태였다. 전향적 연구가 포함되어 있고, 근거의 질평가에서 비교적 낮은 비뚤림 위험 및 적은 적용 가능성에 대한 우려사항, 결과의 일관성이 있지만, 문헌의 수가 적고 비교적 작은 규모의 환자수만이 포함되어 있어 근거수준은 낮다.

2. 이득과 위해: FDG 투여 자체로 인한 화학적, 생물학적 위해는 없으나 PET/CT 검사로 인한 비용증가와 함께 방사선 노출에 따른 위해가 발생할 수 있다. 그러나 비침습적이고 췌장암 재발병변 진단에 우수한 진단능을 보이며 PET/CT 검사를 통해 복부 CT나 MRI에서 예상하지 못한 원격전이를 발견할 수 있어 적절한 치료방침을 시행하게 한다는 이득이 있다. PET/CT는 조영증강 CT 결과가 불분명할 경우에 유용하였으며, 종양표지자가 정상인 경우에도 재발병변을 발견할 수 있다.

3. 가치와 선호도: 복부수술 부위는 해부학적 구조의 변경을 동반하기에 췌장암의 재발 여부를 평가할 때 어려움이 따른다. 초음파내시경 검사는 절제수술 환자에서는 제약이 많으며 다소 침습적이고 췌장 이외의 복강을 평가하는 데는 제한이 있다. 복부 MRI는 비침습적이며 췌장 이외의 복강도 평가할 수 있으며 특히 간 전이 진단에 정확도가 높으나 복부 이외의 원격전이는 알 수 없다. 반면에 PET/CT는 병리확진은 아니고 민감도는 높고 특이도가 다소 낮지만, 비침습적이며 위음성이 비교적 적고 폐, 뼈 또는 원격 림프절 같은 복부 CT나 복부 MRI에 포함되지 않는 신체부위의 원격전이 등의 추가적인 정보를 얻을 수 있어 보조적, 상호보완적 문제해결 도구의 역할을 할 수 있다.

4. 자원 및 비용: PET/CT는 3차의료를 담당하는 상급종합병원을 중심으로 널리 보급되어 있으나, 아직까지 2차의료를 담당하는 일부 종합병원에는 보급의 제한이 있어 접근도가 떨어지며 고가 검사라는 점이 이용의 제한이 될 수 있다.

#### ■ 참고문헌

1. El-Kholy E, Khaled L. Diagnostic accuracy of dual-time-point fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in verification local recurrence in pancreatic cancer patients. Indian J Nucl Med 2019;34:271-277.
2. Jung W, Jang JY, Kang MJ, et al. The clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in follow-up of curatively resected pancreatic cancer patients. HPB (Oxford) 2016;18:57-64.
3. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-

enhanced CT in the diagnosis of recurrent pancreatic cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. Mol Imaging Biol 2010;12:452-459.

4. Rayamajhi S, Balachandran A, Katz M, Reddy A, Rohren E, Bhosale P. Utility of (18) F-FDG PET/CT and CECT in conjunction with serum CA 19-9 for detecting recurrent pancreatic adenocarcinoma. Abdom Radiol (NY) 2018;43:505-513.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 췌장암에서의 PET/CT 검사는 병리확진은 아니고 종합적인 근거수준은 낮지만, 민감도가 높고 비침습적이며 복부 CT나 복부 MRI에 포함되지 않는 신체부위의 원격전이 등의 추가적인 정보를 얻을 수 있어 적절한 치료방침을 시행하게 하여 보조적, 상호보완적 문제 해결 도구의 역할을 할 수 있다. 권고 실행의 장애요인으로 PET/CT 기기 성능에 따라 공간 해상도 및 민감도의 차이가 발생할 수 있다는 것이다. 또한 일부 2차의료를 담당하는 종합병원에서는 PET/CT 기기는 구비되어 있으나, PET/CT 장비 등 검사 전반에 대한 정도관리/질관리를 수행하고 이를 판독할 핵의학 전문의가 부재한 경우가 있다는 것이 장애요인이다. 촉진요인으로 PET/CT 검사가 비록 고가 검사이기는 하나, 췌장암은 희귀중증질환이어서 췌장암으로 진단받고 병기결정으로 PET/CT 검사를 시행하는 경우 환자 본인 부담금이 적어 경제적 부담이 적다. 그리고 현재 췌장암 진료에 실제 이루어지고 있는 상급종합병원과 종합병원의 대부분에 이미 PET/CT 또는 PET/MRI 기기가 설치되어 있어 접근성의 제한이 적다.

2. 극복 방안: 췌장암의 감별진단, 병기결정, 재발평가를 위해 PET/CT 검사 전반에 대한 정도관리/질관리를 통한 정확한 판독이 필요하며 이를 위해 PET/CT 검사를 시행하는 모든 상급종합병원 및 종합병원에 핵의학 전문의 상주가 필요하다.

## B. 내시경진단과 치료

### 5. 내시경진단: 초음파내시경

#### ■ 개요

초음파내시경은 췌장암의 발견, 감별진단, 병기판정 등에 매우 안전하게 시행할 수 있는 검사이다. 또한 초음파내시경 검사 중에 병변이 확인되면 바로 초음파내시경 유도 하 세포조직검사를 병행하여 병리진단을 할 수 있다는 장점이 있다. 일반적으로 췌장암에서 초음파내시경의 1차적인 역할은 병리적 확진에 있으나, 추가적인 진단적 정보를 제공할 수 있어 임상적인 활용성이 점차 강조되고 있다.

췌장암이 의심될 때, 우선적으로 시행하여 진단 및 병기에 많은 정보를 제공하는 검사방법은 췌장 CT이다. 초음파내시경은 췌장암 병기결정에 있어 통상적인 검사는 아니며 CT에서 간 전이 등의 원격전이가 있으면 병기를 알기 위해 초음파내시경을 시행하지는 않는다. 초음파내시경은 종괴가 작거나 혈관침범이나 림프절 전이가 불분명한 경우에 CT 또는 MRI검사의 병기진단과 절제가능성의 예측에 보완적인 역할을 한다<sup>1-7</sup>. 또한 초음파내시경 검사 중에 다른 영상검사에서 발견이 안된 림프절 전이, 작은 간 전이나 소량의 복수(복막 전이) 등 주변 장기에 전이가 있는 경우 초음파내시경 세침흡인술로 병리진단까지 할 수 있어 불필요한 절제수술을 방지할 수 있다.

초음파내시경 유도 하 세침흡인 검사는 최소 침습적인 병리검사방법으로, 절제수술을 할 수 없어 항암이나 방사선치료가 예정된 진행암에서 췌장선암 확진, 절제수술 전 선행보조(neoadjuvant) 치료 전에 췌장선암 확진, 염증성 종괴{자가면역성 췌장염이나 종괴형성(mass-forming) 만성 췌장염 등}나 다른 췌장종양과의 감별 등에 최근 활발히 이용되고 있다. 췌장암에 있어서 초음파내시경 세침흡인술의 민감도는 80%-85%, 특이도는 90%-100%, 진단 정확도는 85%이다. 췌장암이 강력히 의심되면 초음파내시경 세침흡인술에서 악성으로 병리결과가 나오지 않더라도 예정된 절제수술을 지연할 필요는 없다. 절제수술이 불가능한 전이성 췌장암에서는 주로 복부 초음파나 CT 유도 하에 가능하면 전이부위에서 병리검사를 시행할 수 있다. 초음파내시경 유도 하 세침흡인 병리검사가 안 되는 드문 경우에는 내시경 역행성 담췌관조영술, 복강경 등을 이용해 병리진단을 할 수 있다.

- 권고 5-1. 췌장암이 의심되는 환자의 췌장 CT 또는 췌장 MRI에서 국소병변이 불분명한 경우 초음파내시경을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

#### ■ 근거요약

췌장암이 의심되는 환자에서 진단적 목적의 초음파내시경 시행의 필요성에 대한 연구로 전향적 연구 8편<sup>8-15</sup>과 후향적 연구 14편<sup>16-29</sup>에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석 논문<sup>30</sup>에서 췌장암의 감별에 대한 진단의 민감도 91% (95% 신뢰구간 87%~94%), 특이도 86% (95% 신뢰구간 81%~91%) 및 정확도 89% (95% 신뢰구간 87%~92%)로 분석되었다. 다른 영상검사와 비교할 때 초음파내시경의 정확도는 MRI(민감도 93%, 특이도 89%, 정확도 90%) 및 CT(민감도 90%, 특이도 87%, 정확도 89%)와 유사한 진단 정확도를 보이는 유용한 검사이다. 췌장 고형종괴 환자 90명을 대상으로 한 국내 후향적 연구<sup>26</sup>에서 초음파내시경의 췌장암진단 민감도, 특이도, 정확도는 92%, 68%, 82%로 보고되었다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 22개 연구 중 전향적 연구가 8개였으며, 11개의 연구에서 총 환자수가 60명 이상이였다. 다만 비교군과 대조군의 설정이 각각의 연구 사이에 차이가 있어 근거의 질 평가와 근거의 일관성에 다소의 우려가 있다. 따라서 근거수준은 보통이다.
2. 이득과 위해: 췌장 종괴가 있는 환자에서는 종괴의 크기와 위치, 주변 장기 침습에 대한 정확한 평가는 췌장암의 진단을 위해 필수적인 요소이다. 초음파내시경 검사는 충분한 경험이 있는 의사에 의해 시행될 경우, 다른 영상검사에서 감별이 어려운 병변에서 추가적인 정보를 제공해줄 수 있다. 다만 일반 영상검사에 비해 내시경으로 시행하여 다소 침습적이며 드물지만 시술에 따르는 합병증이 있을 수 있다.
3. 가치와 선호도: 초음파내시경 검사는 방사선 노출의 위험이 없고 조영제를 사용하지 않는 이점이 있다. 초음파내시경은 다소 침습적인 검사이지만 민감도가 높아 황달, 췌장염이나 주췌관의 협착이 있는 등 췌장암이 의심되지만 최초 CT 또는 MRI 등의 다른 검사에서 병변이 불분명한 경우

에도 매우 작은 췌장암을 발견할 수 있어 보완적인 역할을 한다. 다만, 췌장 외 복부 장기의 평가에는 제한이 있으므로 CT 또는 MRI 검사 후 추가적인 평가를 위해 고려되는 것이 바람직하다.

4. 자원 및 비용: 초음파내시경 검사는 기술적으로 어렵고, 시술자에 의존하므로 충분한 경험이 있는 고도로 훈련된 전문의가 필요하여, 시행 가능한 의료기관이 한정되어 있다. 초음파내시경 검사는 고가의 초음파내시경 장비와 세침흡인술 도구가 필요하며, 아직까지 국내에서 환자 부담이 크다.

- 권고 5-2. 췌장 CT 또는 췌장 MRI에서 췌장 고형 병변이 관찰되는 환자에서 감별진단을 위해 병리진단이 필요한 경우 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사를 권고한다.  
권고등급: 강한 권고(strong recommendation)  
근거수준: 보통(moderate)

#### ■ 근거요약

췌장 고형 병변의 진단을 위한 초음파내시경 유도 하 췌장 세침흡인 세포조직검사의 유용성에 대한 연구로 전향적 연구 9편<sup>31-39</sup>과 후향적 연구 6편<sup>40-45</sup>에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석 논문<sup>46</sup>에서 췌장병변의 양성과 악성 감별에 대한 진단의 민감도 84% (95% 신뢰구간 82%–87%), 특이도 98% (95% 신뢰구간 93%–100%), 양성우도비(positive likelihood ratio) 8.0 (95% 신뢰구간 4.5–14.4), 음성우도비(negative likelihood ratio) 0.17 (95% 신뢰구간 0.10–0.26), 진단교차비(diagnostic odds ratio) 64 (95% 신뢰구간 30.4–134.8), AUC 0.96으로 분석되어 진단 민감도, 특이도가 높았다. 또한 하위집단 분석에서 연구설계, 연구시행지역, 병변의 위치, 세포병리의사 유무 등은 진단 정확도에 의미있는 영향을 주지 못하였다. 국내 여러 기관에서 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사의 유용성이 연구되었고, 정확도는 78%–98%로 보고되었다<sup>35,47-50</sup>.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 15개 연구 중 전향적 연구가 9개, 총 환자수가 60명 이상인 연구가 9개이었으며, 10개의 연구는 비교군이 없었다. 근거의 질평가와 근거의 일관성에 약간의 우려가 있다. 따라서 근거수준은 보통이다.
2. 이득과 위해: 원격전이병변이 없는 췌장의 고형 병변에서 병리학적 진단이 필요한 경우 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사는 다른 검사방법에 비해 정확도도 높고 비교적 안전한 검사이다. 초음파내시경은 복부 초음파나 CT 유도 하에 시행하기 어려운 작은 병변, 국소성 췌장암이나 주요 혈관에 근접해 있는 병변도 병리검사가 가능하며, 종양세포의 파종(seeding) 가능성은 경피적으로 접근하는 경로보다 낮다. 시술과 관련된 합병증은 대부분 경미하며 1%–2% (0.5%–2.5%)에서 췌장염, 감염, 출혈 등이 생길 수 있다<sup>51</sup>.
3. 가치와 선호도: 췌장 고형 병변 세포조직검사를 위한 방법으로 초음파내시경 유도 하 췌장세침흡인 조직검사는 정확도가 높은 검사이다. 특히 선행보조치료 전에는 정확도도 높고, 출혈이나 감염이 적어 안전하며, 파종가능성이 낮아 경피적 검사방법보다 선호된다. 또한 췌장두부 병변의 경우에는 주사침이 십이지장을 통해서 접근하므로 그 경로가 수술 시 절제 구역에 포함되어서 임상

적으로 크게 문제가 되지 않는다. 췌장암이 확실시되는 절제수술 예정인 환자에서는 위음성 및 종양세포의 파종 가능성(특히 체부나 미부의 경우) 등을 고려하여 선택적으로 시행 여부를 결정한다. 또한 췌장 외의 원격전이가 있는 경우에도 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사는 경피적 검사방법과 보완적으로 시행한다. 폐쇄성 황달치료를 위한 내시경 담관배액술(endoscopic biliary drainage, EBD) 시술 시에 세포조직검사를 할 수도 있는데, 동일 시술시간에 초음파내시경 유도 하 세침흡인 병리검사도 같이 할 수 있다. 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사는 민감도와 특이도가 높고 병리확진을 할 수 있다는 장점이 있으나, 다소 침습적이며 시술 접근성이 떨어지고 췌장 이외의 복강을 평가하는 데는 제한이 있다. MRI는 비침습적이며 췌장 이외의 복강도 평가할 수 있으며 특히 간 전이 진단에 정확도가 높으나, 복부 이외의 원격전이는 알 수 없고 병리확진은 아니다. PET/CT는 비침습적이며 폐, 뼈 또는 원격 림프절 같은 복부 CT나 복부 MRI에 포함되지 않는 신체부위의 원격전이 등의 추가적인 정보를 얻을 수 있으나, 병리확진은 아니다.

4. 자원 및 비용: 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사는 기술적으로 어렵고, 시술자에 의존하므로 충분한 경험이 있는 고도로 훈련된 전문가가 필요하여, 시행 가능한 의료기관이 한정되어 있다. 그리고 고가의 검사로 환자 부담이 크다. 1회로 병리진단이 안 되는 경우에는 재검을 요하며 추가 시술비용이 든다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사가 한정된 의료기관에서 가능하고, 고가의 초음파내시경 장비와 세침흡인술 도구가 필요하다. 주위에 섬유화반응(desmoplastic reaction)이 많이 동반된 경우 췌장암이 있더라도 위음성으로 나올 수 있어 재검하는 경우가 있다. 또한 만성췌장염 환자의 염증성 종괴와는 감별이 어려울 수 있다. 위장이나 십이지장을 절제한 경우 검사가 어려울 수 있다. 아직 우리나라에서는 검사비용이 높은 장애요인이 있으나, 비교적 안전하며 정확도가 높은 검사로, 췌장암진단에 많은 장점을 가진 유용한 검사이다.
2. 극복방안: 임상적 유용성을 잘 이해하고 다른 검사방법과 상호보완적으로 이용한다면 치료방침을 결정하는데 많은 도움을 받을 수 있다. 최근에는 초음파내시경 유도 하 세침흡인술로 획득한 세포조직을 이용하여 표적치료제(molecular targeting agent) 등을 위한 분자생물학적 검사와 췌장암의 통증조절, 치료약물이나 방사선 위치표지자(fiducial marker) 주입, 고주파열치료술(radiofrequency ablation, RFA) 또는 광역동치료(photodynamic therapy), 담관배액이나 췌장배액 등의 치료적 목적으로의 이용이 증가하고 있다. 추후 환자 부담을 낮추고, 더 많은 의료기관에서 검사가 가능하도록 숙련된 의료인의 양성이 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Glazer ES, Rashid OM, Klapman JB, et al. Endoscopic ultrasonography complements computed tomography in predicting portal or superior mesenteric vein resection in patients with borderline resectable pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2017;17:130-134.
2. Kala Z, Valek V, Hlavsa J, et al. The role of CT and endoscopic ultrasound in pre-operative staging of pancreatic cancer. *Eur J Radiol* 2007;62:166-169.

3. Buchs NC, Frossard JL, Rosset A, et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: evaluation of endoscopic ultrasonography, computed tomography, ultrasonography, and angiography. *Swiss Med Wkly* 2007;137:286-291.
4. Kulig J, Popiela T, Zajac A, et al. The value of imaging techniques in the staging of pancreatic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:361-365.
5. Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;99:492-501.
6. Ahmad NA, Lewis JD, Siegelman ES, et al. Role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1926-1931.
7. Shami VM, Mahajan A, Loch MM, et al. Comparison between endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging for the staging of pancreatic cancer. *Pancreas* 2011;40:567-570.
8. Dietrich CF, Braden B, Hocke M, et al. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:635-643.
9. Gheonea DI, Streba CT, Ciurea T, et al. Quantitative low mechanical index contrast-enhanced endoscopic ultrasound for the differential diagnosis of chronic pseudotumoral pancreatitis and pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol* 2013;13:2.
10. Gincul R, Palazzo M, Pujol B, et al. Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. *Endoscopy* 2014;46:373-379.
11. Hirche TO, Ignee A, Barreiros AP, et al. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions. *Endoscopy* 2008;40:910-917.
12. Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy* 2010;42:564-570.
13. Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Clinical role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differentiating solid lesions of the pancreas: a single-center experience in Korea. *Gut Liver* 2013;7:599-604.
14. Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, et al. Efficacy of an artificial neural network-based approach to endoscopic ultrasound elastography in diagnosis of focal pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:84-90.e1.
15. Seicean A, Badea R, Stan-luga R, et al. Quantitative contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for the discrimination of solid pancreatic masses. *Ultraschall Med* 2010;31:571-576.
16. Borbath I, Van Beers BE, Lonneux M, et al. Preoperative assessment of pancreatic tumors using magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography, positron emission tomography and laparoscopy. *Pancreatology* 2005;5:553-561.

17. Das A, Nguyen CC, Li F, et al. Digital image analysis of EUS images accurately differentiates pancreatic cancer from chronic pancreatitis and normal tissue. *Gastrointest Endosc* 2008;67:861-867.
18. Das K, Kudo M, Kitano M, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound-guided directional eFLOW in solid pancreatic lesions. *J Med Ultrason* 2013;40:211-218.
19. Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, et al. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:629-634.e1-2.
20. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, et al. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006;38:344-348.
21. Hocke M, Ignee A, Dietrich CF. Advanced endosonographic diagnostic tools for discrimination of focal chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma--elastography, contrast enhanced high mechanical index (CEHMI) and low mechanical index (CELMi) endosonography in direct comparison. *Z Gastroenterol* 2012;50:199-203.
22. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:246-250.
23. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, et al. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010;139:1172-1180.
24. Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, et al. Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Tunis Med* 2008;86:346-349.
25. Kitano M, Kudo M, Yamao K, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2012;107:303-310.
26. Park JS, Kim HK, Bang BW, et al. Effectiveness of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound for the evaluation of solid pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2014;20:518-524.
27. Saftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, et al. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1086-1094.
28. Saftoiu A, Iordache SA, Gheonea DI, et al. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010;72:739-747.
29. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, et al. Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:525-532.
30. Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic

adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol* 2017;92:17-23.

31. Bang JY, Hebert-Magee S, Trevino J, et al. Randomized trial comparing the 22-gauge aspiration and 22-gauge biopsy needles for EUS-guided sampling of solid pancreatic mass lesions. *Gastrointest Endosc* 2012;76:321-327.

32. Gines A, Wiersema MJ, Clain JE, et al. Prospective study of a Trucut needle for performing EUS-guided biopsy with EUS-guided FNA rescue. *Gastrointest Endosc* 2005;62:597-601.

33. Hucl T, Wee E, Anuradha S, et al. Feasibility and efficiency of a new 22G core needle: a prospective comparison study. *Endoscopy* 2013;45:792-798.

34. Larghi A, Iglesias-Garcia J, Poley JW, et al. Feasibility and yield of a novel 22-gauge histology EUS needle in patients with pancreatic masses: a multicenter prospective cohort study. *Surg Endosc* 2013;27:3733-3738.

35. Lee YN, Moon JH, Kim HK, et al. Core biopsy needle versus standard aspiration needle for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic masses: a randomized parallel-group study. *Endoscopy* 2014;46:1056-62.

36. Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, et al. Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:384-390.

37. Thomas T, Kaye PV, Ragunath K, et al. Efficacy, safety, and predictive factors for a positive yield of EUS-guided Trucut biopsy: a large tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104:584-591.

38. Vanbiervliet G, Napoleon B, Saint Paul MC, et al. Core needle versus standard needle for endoscopic ultrasound-guided biopsy of solid pancreatic masses: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2014;46:1063-1070.

39. Varadarajulu S, Bang JY, Hebert-Magee S. Assessment of the technical performance of the flexible 19-gauge EUS-FNA needle. *Gastrointest Endosc* 2012;76:336-343.

40. Berzosa M, Villa N, El-Serag HB, et al. Comparison of endoscopic ultrasound guided 22-gauge core needle with standard 25-gauge fine-needle aspiration for diagnosing solid pancreatic lesions. *Endosc Ultrasound* 2015;4:28-33.

41. Fabbri C, Luigiano C, Maimone A, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of small solid pancreatic lesions using a 22-gauge needle with side fenestration. *Surg Endosc* 2015;29:1586-1590.

42. Iglesias-Garcia J, Poley JW, Larghi A, et al. Feasibility and yield of a new EUS histology needle: results from a multicenter, pooled, cohort study. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1189-1196.

43. Iwashita T, Nakai Y, Samarasena JB, et al. High single-pass diagnostic yield of a new 25-gauge core biopsy needle for EUS-guided FNA biopsy in solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2013;77:909-915.



44. Krishnan K, Dalal S, Nayar R, et al. Rapid on-site evaluation of endoscopic ultrasound core biopsy specimens has excellent specificity and positive predictive value for gastrointestinal lesions. *Dig Dis Sci* 2013;58:2007-2012.
45. Yun SS, Remotti H, Vazquez MF, et al. Endoscopic ultrasound-guided biopsies of pancreatic masses: comparison between fine needle aspirations and needle core biopsies. *Diagn Cytopathol* 2007;35:276-282.
46. Yang Y, Li L, Qu C, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle core biopsy for the diagnosis of pancreatic malignant lesions: a systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2016;6:22978.
47. Baek HW, Park MJ, Rhee YY, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic lesions. *J Pathol Transl Med* 2015;49:52-60.
48. Hwang CY, Lee SS, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in diagnosis of pancreatic and peripancreatic lesions: a single center experience in Korea. *Gut Liver* 2009;3:116-121.
49. Lee JK, Lee KT, Choi ER, et al. A prospective, randomized trial comparing 25-gauge and 22-gauge needles for endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:752-757.
50. Song TJ, Kim JH, Lee SS, et al. The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1739-1745.
51. Adler DG, Jacobson BC, Davila RE, et al. ASGE guideline: complications of EUS. *Gastrointest Endosc* 2005;61:8-12.

## 6. 내시경치료: 담관배액술

### ■ 개요

폐쇄성 황달은 췌장두부에 생기는 췌장암에서 가장 흔하게 볼 수 있는 임상증상 중 하나이다. 췌장 체부나 미부의 암종에서도 원발병소 크기증가 또는 간, 림프절, 복막 전이 등으로 발생할 수 있다. 폐쇄성 황달이 발생한 환자들은 가려움, 전신쇠약, 소화불량 등을 호소할 수 있고, 담관염(cholangitis) 및 패혈증(sepsis), 이차성 간경변(secondary liver cirrhosis) 등으로 생명이 위중할 수 있다. 또한 혈액응고장애, 영양장애, 심장 및 신장손상이 발생할 수 있다. 따라서 폐쇄성 황달의 치료인 담관배액술은 생명을 연장하고 환자의 삶의 질을 유지할 수 있어 반드시 필요하다. 치료는 절제수술 가능 여부, 환자의 나이, 기대여명 및 전신상태 등의 다양한 요소를 고려한다. 비수술적 담관배액술은 경피경간 담관배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)과 내시경 담관배액술로 나눌 수 있다. 내시경 담관배액술은 주로 내시경 역행성 담췌관조영술을 통해 이루어지며, 최근에는 초음파내시경 유도 하 담관배액술도 시행되고 있다. 내시경 담관배액술은 고식적 장담관 문합수술이나 경피경간 담관배액술에 비해 효과는 비슷하나 덜 침습적이고 생리적이며 환자에게 더 편리하다는 장점이 있으나, 위장관폐색이나 환자가 불안정하거나 협조가

안 되는 경우는 시행하기 어렵다. 내시경 역행성 담췌관조영술 시술 도중에 병리검사를 시행할 수 있고 필요 시 동일 시술시간에 초음파내시경을 이용한 세침흡인술을 시행할 수 있다. 담관배액술을 위해 사용되는 배액관 스텐트(stent)는 플라스틱(plastic)과 금속(metal) 스텐트로 나눌 수 있는데, 금속 스텐트는 플라스틱에 비해 직경이 넓어 개통기간이 길지만(평균 4개월 대 7-8개월) 가격이 비싸다. 스텐트 폐쇄의 경우 재시술을 통해 스텐트 재삽입이 가능하다. 금속 스텐트 중 피막형(covered) 스텐트는 비피막형(covered) 스텐트에 비해 교체가 가능하며, 스텐트 그물망 내 종양증식(tumor ingrowth)으로 인한 폐쇄를 예방하여 개통기간을 연장할 수 있을 것으로 기대되나, 상대적으로 스텐트의 이탈(migration)이 빈번하다는 단점이 있다. 일반적으로 금속 스텐트 삽입 이전에 CT 또는 MRI 등의 영상검사와 병리확진을 요한다. 스텐트 이외에도 내시경 경비 담관 배액술(endoscopic nasal biliary drainage, ENBD)방법으로 임시적 배액을 할 수 있다.

- 권고 6-1. 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 가능 췌장암환자에서 수술 전 담관배액술이 필요한 경우 내시경 담관배액술을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

- 권고 6-2. 폐쇄성 황달이 발생한 선행보조치료 예정인 췌장암환자에서 금속스텐트를 이용한 내시경 담관배액술을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

## ■ 근거요약

악성담관 폐쇄로 인해 황달이 발생한 환자에서 내시경 역행성 담췌관조영술을 통해 담관배액술을 시행한 뒤 수술한 경우와 바로 수술한 경우를 비교한 연구에는 5개의 전향적 연구가 선별되었고, 모든 연구에서 담관염, 혈액응고장애 또는 심한 가려움증 동반 등을 동반한 환자는 제외 기준으로 정했다. 그 결과 수술 전 배액술을 시행한 군이 더 나은 간기능 상태에서 수술하였음에도 불구하고 수술 후 예후 개선을 입증하는 데는 실패하였다<sup>1-5</sup>. Niels 등<sup>4</sup>은 내시경 역행성 담췌관조영술로 플라스틱 스텐트를 삽입한 후 수술한 환자와 배액술 없이 수술한 환자를 무작위로 배정하여 비교하는 연구를 진행하였고, 배액술 없이 수술한 환자들에게서 전체 합병증 발생이 의미있게 낮은 것을 보고하였다(39% 대 74%,  $p<0.001$ ). 하지만 수술과 연관된 합병증만 비교했을 때는 두 군 사이에 의미있는 차이는 없었다(37% 대 47%,  $p=0.14$ ). Tol 등<sup>5</sup>은 Niels 등의 연구와 동일한 환자기준을 적용하여 49명의 환자를 추가 등록하여 금속 스텐트로 내시경 배액술을 시행한 뒤 수술을 진행하였고, 금속 스텐트 치료군은 플라스틱 스텐트를 사용하였을 때 보다 스텐트 관련 합병증이 의미있게 낮았다(6% 대 31%,  $p=0.011$ ). 하지만 수술 후 발생한 합병증의 비율은 두 군 사이에 차이가 없었다(40% 대 47%).

선행보조 항암치료를 계획 중인 환자에게 황달이 동반된 경우 내시경 배액술의 시행에 대한 연구에서는 모두 일관되게 내시경 배액술을 시행하더라도 수술 후 합병증 발생에는 의미있는 차이

가 없는 것으로 보고되었다<sup>6,7</sup>. 특히 Mullen 등<sup>7</sup>은 플라스틱 스텐트를 사용한 환자의 결과를 일부 기술하였는데, 수술 전 평균 약 4개월의 기간 동안 스텐트 관련 합병증이 발생한 경우가 플라스틱 스텐트를 사용했을 때 의미있게 높았으며(7% 대 45%,  $p<0.001$ ), 대부분이 스텐트 막힘으로 인한 합병증이었다. 물론 Song 등<sup>8</sup>의 연구와 같이 악성 담관폐쇄가 발생한 환자를 무작위 배정하여 플라스틱 스텐트와 금속 스텐트로 나누어 담관배액술을 시행하였을 때, 수술 전 재시술이 필요한 경우는 두 군 모두 비슷했다는 보고도 있으나(16.3% 대 14.0%,  $p=0.763$ ), 이 연구에서는 플라스틱 스텐트 군은 평균 14.2일, 금속 스텐트 군은 12.3일 뒤 수술을 시행하였다는 제한점이 있다. 그러나 실제로는 선행보조치료 과정이 2개월 이상 소요되는 경우가 많기 때문에, 이 경우 담관배액술이 필요하다면 금속 스텐트를 우선 고려해야 한다.

절제수술 전 경피 배액술로 담관배액술을 시행하는 경우 Hong 등<sup>9</sup>의 연구에서는 14.2일 동안 12.1mg/dL에서 4.4mg/dL까지 감소되는 것을 보고하여 우수한 배액 효과를 입증하였다. 하지만 경피 배액술을 시행할 경우 약 2.9% 정도에서 담즙성 복막염(bile peritonitis)이 발생하여 주의를 요한다.

Fang 등<sup>10</sup>은 6개의 무작위 대조연구를 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였고, 폐쇄성 황달이 발생하였을 때 수술 전 배액술을 시행한 경우 심각한 합병증 발생률이 더 높았으며(73.5% 대 37.4%,  $p<0.001$ ) 내시경 배액술과 경피 배액술 사이에는 의미있는 차이를 보이지 않았다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 절제수술 전 담관배액술을 시행한 환자와 배액술 없이 절제수술을 시행한 환자를 비교했을 때 배액술 없이 절제수술을 시행한 경우 전체 합병증 발생이 낮았다. 그리고 스텐트 관련 합병증 중 대부분이 스텐트 막힘으로 인한 것임을 고려했을 때 특히 선행보조치료를 계획한 경우는 플라스틱 스텐트보다는 개통기간이 긴 금속스텐트의 사용을 우선적으로 고려해야겠다. 내시경 담관배액술 외 경피경간 담관배액술도 고려할 수 있으나 보다 침습적이어서 출혈, 담즙성 복막염 발생의 위험성이 있어 주의해야 한다. 연구들이 대부분 전향적 비교연구이고 연구마다 비교적 일치하는 결과들이 보고되지만, 대상자 수가 많지 않아 종합적인 근거수준은 보통이다.
2. 이득과 위해: 수술 가능한 환자에게 담관배액술을 시행한다면 전신상태를 양호하게 한 뒤 수술을 시행할 수 있다는 이득이 있다. 그래서 담관염, 신부전, 오래 지속된 황달, 혈액응고장애 동반, 영양장애, 심한 가려움증이나 전신쇠약 등의 증상, 수술이 늦어지는 경우(2주 이상) 등에서는 절제수술 전 담관배액술의 시행을 권고하지만, 시술에 따르는 합병증이 발생하는 경우 오히려 수술이 늦어지거나 수술 후에 해가 될 우려가 있다. 치료목적의 내시경 역행성 담체관조영술은 일반 상부위장관 내시경보다 합병증의 위험도가 높아 2%-7%에서 발생할 수 있다. 채장염, 출혈, 천공(perforation), 스텐트 이탈, 재폐쇄(reocclusion)로 인한 담관염 등이 발생할 수 있으며, 드물게 합병증으로 사망하는 경우도 생길 수 있다. 이러한 시술합병증은 시술의사의 경험과 숙련도에 따라 많은 차이가 있어 특히 절제수술을 앞둔 환자의 경우 합병증을 최소화하려는 노력이 중요하다.
3. 가치와 선호도: 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 가능한 모든 채장암환자에서 수술 전 담관배액술을 통상적으로 시행하지는 않지만, 진단 후 바로 절제수술하는 경우가 많지 않다. 채장암은 절제수술이 기술적으로 어려워 국내현실 상 3차병원으로 수술환자가 몰리기 때문에 절제수술까지의 대기기간이 늦어지는 경우가 대부분으로, 수술 전 담관배액술을 요하는 경우가 많은 실정이다. 또

한 최근에는 췌장암환자에게 선행보조치료의 시행이 점차 늘고 있기 때문에 환자상태 평가 및 전체적인 치료 계획을 정한 뒤 담관배액술을 시행하는 것이 좋겠다. 플라스틱 스텐트보다 금속 스텐트가 비용이 더 비싸지만 유지기간이 더 길다. 대부분의 비피막형 금속 스텐트의 경우 제거가 불가능하다. 일반적으로 폐쇄성 황달이 생긴 췌장암환자에서 우선 삶의 질 관점에서 월등한 내시경 담관배액술을 시도하고 실패 시 경피경간 담관배액술을 시행하나 각 병원의 사정(인력, 장비) 등에 따라 경피경간 담관배액술을 먼저 시행할 수도 있다.

4. 자원 및 비용: 수술 전 배액술을 하는 것이 바로 수술하는 것에 비해 자원 및 비용이 더 든다. 내시경 담관배액술은 기술적으로 매우 어렵고, 충분한 경험이 있는 고도로 훈련된 전문의가 필요하여, 시행 가능한 의료기관이 한정되어 있다. 측시(side-view) 내시경과 투시(fluoroscopy) 장비, 부속기구 및 소모성 스텐트 등의 재료가 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 1998;133:149-154.
2. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994;81:1195-1198.
3. Thomas JH, Connor CS, Pierce GE, MacArthur RI, Iliopoulos JI, Hermreck AS. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1984;148:727-731.
4. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-137.
5. Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut* 2016;65:1981-1987.
6. Aadam AA, Evans DB, Khan A, Oh Y, Dua K. Efficacy and safety of self-expandable metal stents for biliary decompression in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:67-75.
7. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1094-1104.
8. Song TJ, Lee JH, Lee SS, et al. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc* 2016;84:814-821.
9. Hong SK, Jang JY, Kang MJ, Han IW, Kim SW. Comparison of clinical outcome and cost-effectiveness after various preoperative biliary drainage methods in periampullary cancer with obstructive jaundice. *J Korean Med Sci* 2012;27:356-362.
10. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD005444.

● 권고 6-3. 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 불가능 췌장암환자에서 내시경 담관배액술을

고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

#### ■ 근거요약

Artifon 등<sup>1</sup>은 30명의 절제수술 불가능한 췌장암환자를 대상으로 무작위 배정을 하여 15명은 내시경 역행성 담췌관조영술로 금속 스텐트를 이용한 내시경 배액술, 15명은 수술을 통한 배액술을 시행하였다. 금속 스텐트 또는 수술 배액술 후 발생하는 합병증은 두 군 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다(20% 대 26%,  $p=0.12$ ). 하지만 환자 사망 시까지 발생하는 의료비용이 금속 스텐트 군에서 더 적은 것으로 보고되었으며(US\$ 4,271 대 8,321,  $p=0.0013$ ), 삶의 질도 금속 스텐트 군이 더 높았다( $p=0.042$ ).

절제수술 불가능한 상태의 악성 담관폐쇄 환자에게 플라스틱 스텐트와 금속 스텐트의 효과 차이를 비교한 5개의 무작위 대조연구는 연구마다 다양한 종류의 플라스틱 스텐트와 금속 스텐트를 사용하였음에도 불구하고, 모두 일관되게 금속 스텐트의 기능이 더 오래 유지되었다<sup>2-6</sup>. 그리고 이 결과는 9개의 연구를 메타분석한 연구<sup>7</sup>에서도 동일하게 보고되었고, 금속 스텐트를 사용한 담관배액술은 플라스틱 스텐트를 사용하였을 때 보다 추후 스텐트 막힘이 일어날 위험성이 의미있게 낮았다{(상대 위험도(relative risk) 0.48, 95% 신뢰구간 0.38-0.62)}. 반면 피막형 금속 스텐트와 비피막형 금속 스텐트를 이용한 담관배액술의 결과를 비교한 3개의 전향적 무작위 연구에서는 연구마다 결과가 일관되지 않았다. Kitano 등<sup>8</sup>이 시행한 연구에서는 피막형 금속 스텐트를 사용한 환자들에게서 스텐트 유지기간이 더 길었으나(219일 대 166일,  $p=0.047$ ), Kullman 등<sup>9</sup>과 Ung 등<sup>10</sup>의 연구에서는 피막형 금속 스텐트군과 비피막형 금속 스텐트군 사이에 스텐트 사용기간의 의미있는 차이가 없었다. 피막형 금속스텐트의 문제점 중 하나인 스텐트 이탈을 극복하기 위해서 부분 피막형(partially covered)의 금속 스텐트를 이용한 연구도 있었다. Telford 등<sup>11</sup>은 부분 피막형 금속 스텐트와 비피막형 금속 스텐트를 이용한 담관배액술의 결과를 비교하였고, 두 군 사이에 의미있는 스텐트 사용기간의 차이는 없었으며 부분 피막형 금속 스텐트의 이탈율은 약 12%로 보고되었다. Yang 등<sup>12</sup>의 연구에서도 부분 피막형 금속 스텐트는 비피막형 금속 스텐트와 비교하였을 때 스텐트 유지기간이 우월하지 못했고, 약 5.9%의 환자에게서 스텐트 이탈이 발생하였다.

최근에는 내시경 역행성 담췌관조영술을 통한 담관배액술 대신에 초음파내시경 유도 하 담관배액술을 시행하는 경우가 늘고 있다. Park 등<sup>13</sup>의 연구에 의하면 초음파내시경 유도 하 담관배액술을 시행한 환자군에서 스텐트 이탈 2명과 음식으로 인한 스텐트 막힘 2명이 관찰된 반면, 내시경 역행성 담췌관조영술 군에서는 종양으로 인한 스텐트 막힘이 4명에서 관찰되었다. 합병증 발생에서는 두 군 사이에 의미있는 차이는 없었다. Paik 등<sup>14</sup>은 초음파내시경 유도 하 담관배액술 군과 비교했을 때 내시경 역행성 담췌관조영술 군에서 췌장염과 같은 합병증의 발생이 더 높았으며(6.3% 대 19.7%,  $p=0.03$ ), 재시술이 필요한 경우도 더 높았다(15.6% 대 42.6%,  $p=0.001$ )고 보고하였다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 절제수술이 불가능한 췌장암환자에게는 수술을 통한 담관배액술보다는 내시경 역행성 담췌관조영술을 통한 내시경 배액술을 시행하는 것이 의료비 절감이나 환자의 삶의 질 향상에

더 도움이 된다. 그리고 내시경 배액술 시에는 플라스틱 스텐트보다 금속 스텐트를 사용하는 것이 스텐트 유지기간이 더 길기 때문에, 환자의 기대여명이 긴 경우 금속 스텐트를 선택한다. 하지만 금속 스텐트의 종류에 따라선 차이를 확인할 수 없었다. 초음파내시경을 이용한 담관배액술의 경우 고도로 훈련된 경험 많은 내시경 의사들만이 시술 가능하므로 아직 이러한 결과를 일반화하기는 어렵다. 모두 전향적 비교연구이지만, 종합적인 근거수준은 보통이다.

2. 이득과 위해: 절제수술이 불가능한 환자에게 내시경 배액술을 시행한다면 삶의 질 향상과 의료비 절감에 이득이 된다. 치료목적의 내시경 역행성 담체관조영술은 일반 상부위장관 내시경보다 합병증의 위험도가 높아 2%-7%에서 발생할 수 있다. 췌장염, 출혈, 천공, 스텐트 이탈, 재폐쇄로 인한 담관염 등이 발생할 수 있으며, 드물게 합병증으로 사망하는 경우도 생길 수 있다. 이러한 시술합병증은 시술의사의 경험과 숙련도에 따라 많은 차이가 있을 수 있다.

3. 가치와 선호도: 절제수술이 불가능한 환자에게 내시경 역행성 담체관조영술을 시행하는 것이 좀 더 유리하나 금속 스텐트 종류에 따른 차이는 추가연구가 필요하다. 초음파내시경 유도 하 담관배액술이 내시경 역행성 담체관조영술과 비교하였을 때 우월한지에 대해서는 아직 근거가 부족하다. 폐쇄성 황달이 생긴 췌장암환자에서 우선 삶의 질 관점에서 월등한 내시경 담관배액술을 시도하고, 실패하거나 위장관 폐쇄나 예전의 수술 등으로 시행할 수 없는 경우 경피경간 담관배액술을 시행하나 각 병원의 사정(인력, 장비) 등에 따라 경피경간 담관배액술을 먼저 시행할 수도 있다. 십이지장 폐쇄의 치료로 위공장문합술을 시행하는 경우나, 절제가능한 췌장암으로 생각되어 수술을 시도하였으나 수술 중 절제불가능한 췌장암으로 재평가되는 경우에는 수술적 담관배액술도 같이 고려할 수 있다.

4. 자원 및 비용: 절제수술이 불가능한 환자에게 내시경 배액술을 시행하는 것이 수술적 담관배액술보다 자원과 비용을 아낄 수 있을 것으로 여겨진다. 플라스틱 스텐트보다 금속 스텐트가 비용이 더 비싸지만 유지기간이 더 길어 여명이 6개월 이상인 경우 시술 회수를 줄여 오히려 더 경제적인 수 있다. 내시경 담관배액술은 기술적으로 매우 어렵고, 충분한 경험이 있는 고도로 훈련된 전문의가 필요하여, 시행 가능한 의료기관이 한정되어 있다. 측시 내시경과 투시 장비, 부속기구 및 소모성 스텐트 등의 재료가 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2031-2037.
2. Isayama H, Yasuda I, Ryozaawa S, et al. Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-test): covered wallstent versus doublelayer stent. *Dig Endosc* 2011;23:310-315.
3. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:178-182.
4. Moses PL, Alnaamani KM, Barkun AN, et al. Randomized trial in malignant biliary obstruction: plastic vs partially covered metal stents. *World J Gastroenterol* 2013;19:8638-8646.
5. Schmidt A, Riecken B, Rische S, Klinger C, Jakobs R, Bechtler M, et al. Wing-shaped plastic stents vs. self-expandable metal stents for palliative drainage of malignant distal biliary

obstruction: a randomized multicenter study. *Endoscopy* 2015;47:430-436.

6. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006;63:986-995.

7. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004200.pub2>:Cd004200.

8. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1713-1722.

9. Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:915-923.

10. Ung KA, Stotzer PO, Nilsson A, Gustavsson ML, Johnsson E. Covered and uncovered self-expandable metallic hanarostents are equally efficacious in the drainage of extrahepatic malignant strictures. Results of a double-blind randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:459-465.

11. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010;72:907-914.

12. Yang MJ, Kim JH, Yoo BM, et al. Partially covered versus uncovered self-expandable nitinol stents with anti-migration properties for the palliation of malignant distal biliary obstruction: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1490-1499.

13. Park JK, Woo YS, Noh DH, et al. Efficacy of eus-guided and ercp-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2018;88:277-282.

14. Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-guided biliary drainage versus ERCP for the primary palliation of malignant biliary obstruction: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2018;113:987-997.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 스텐트삽입술은 다소 침습적인 검사로 한정된 의료기관에서만 가능하고, 고가의 투시, 내시경장비가 필요하다. 또한 아직 시술방법 및 사용하는 스텐트의 표준화가 되어 있지 않다. 하지만 비교적 안전하며 효과가 신속하고 우수하여 점차 널리 이용되고 있다. 각 병원의 사정(인력, 장비) 등에 따라 경피경간 담관배액술을 먼저 시행할 수도 있다.

절제수술 가능한 폐쇄성 황달이 있는 췌장암환자에서 수술 전 담관배액술을 시행하는 것은 수술 전 환자상태 개선 등에 도움이 될 것으로 기대할 수 있지만, 반드시 시행하여야 하는 것은 아니다. 하지만 국내 현실 상 각 기관마다 췌장암의 진단부터 절제수술까지의 대기시간이 다양하기 때문에, 이런 상황이 담관배액술의 시행여부, 방법 및 적절한 스텐트의 선택에 중요한 영향을 주

게 된다.

절제수술이 불가능한 췌장암환자에게 내시경 역행성 담췌관조영술이 덜 침습적이고, 환자의 기대여명을 고려하여 스텐트를 선택해야 한다. 하지만 우선적으로 사용을 권고할 만한 금속 스텐트의 종류는 정해져 있지 않다. 다만, 현재 국내산 금속 스텐트가 많이 보급되어 있고, 급여가 가능하기 때문에 외국보다는 금속 스텐트를 선택할 수 있는 폭이 넓을 것으로 여겨진다. 아울러 초음파내시경 유도 하 담관배액술의 좋은 결과가 계속 보고 중이나, 내시경 역행성 담췌관조영술을 통한 담관배액술과의 비교연구는 아직 부족하다.

2. 극복방안: 좀 더 많은 환자를 등록한 근거연구와 배액술 및 스텐트에 대한 표준화연구가 필요하다. 새로운 금속스텐트의 개발과 더불어 초음파내시경 유도 하 담관배액술에 대한 안정성과 효용성에 대한 더 큰 규모의 후속 연구가 필요하다.

## 7. 내시경치료: 십이지장 스텐트

### ■ 개요

위배출구(gastric outlet) 또는 십이지장 폐쇄는 췌장암환자의 약 10%-25%에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 특히 진단 당시보다 췌장암의 치료과정 중 또는 사망시기가 다가오면서 폐쇄가 발생하는 경우가 많다. 이는 경구를 통한 음식물 섭취 가능 여부가 결정되는 증상이기 때문에, 환자 생명연장 및 삶의 질 향상과 직접적으로 연관이 있다. 폐쇄의 치료에는 위공장문합술(gastrojejunostomy)과 같은 고식적인 (복강경 또는 개복) 수술법과 자가팽창형 금속스텐트(self-expandable metal stent)를 이용한 (내시경 또는 투시 하의) 삽입술이 있다. 금속스텐트 삽입술의 방법에는 내시경을 이용한 방법이 기술적으로 더 쉬워 많이 이용되나, 인터벤션 영상의학과에서도 투시 하에 시행가능하다.

- 권고 7. 절제수술 불가능 췌장암환자의 악성 위배출구 또는 십이지장폐쇄의 치료로 내시경 또는 투시 하의 스텐트삽입술을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

### ■ 근거요약

2개의 전향적 무작위 대조연구<sup>1,2</sup>에서는 모두 예방적으로 위공장문합술을 시행한 환자에게 향후 폐쇄증상이 발생하는 경우가 더 낮았다. 그리고 이를 메타분석한 연구<sup>3</sup>에서도 예방적으로 위공장문합술을 시행하지 않은 군에서 더 흔하게 폐쇄 증상이 발생하는 것으로 보고되었다(2.5% 대 25.8%, 상대위험도 0.10, 95% 신뢰구간 0.03-0.37).

Jeurnink 등<sup>4</sup>은 위공장문합술과 스텐트로 치료한 환자를 비교하였고, 수술 또는 시술 후 음식물 섭취시작을 스텐트군이 의미있게 더 빨리 시작할 수 있었으나, 폐쇄의 증상이 재발하는 경우도 스텐트 군에서 더 흔했다. 아울러 발생하는 총 의료비는 위공장문합술 군이 더 높았다(€12,433 대 €8,819,  $p=0.049$ ). Mehta 등<sup>5</sup>의 연구에서는 스텐트로 치료한 군에서 더 낮은 합병증 발생률 및 더 짧은 입원기간(11.4일 대 5.2일,  $p=0.02$ )을 보고하였다. Uemura 등<sup>6</sup>의 연구에 따르면 스텐트를 이



용하여 폐쇄를 치료한 췌장암환자 64명은, 위공장문합술을 시행한 35명의 환자에 비해 시술 또는 수술 후 유동식(liquid diet, 1일 대 4일,  $p<0.0001$ ), 연식(soft diet, 2일 대 6일,  $p<0.0001$ )을 시작한 시기가 모두 더 짧았으며 입원기간도 더 짧았다(12일 대 27일,  $p=0.002$ ).

Woo 등<sup>7</sup>은 폐쇄가 발생한 환자들 중 피막형의 스텐트로 치료한 환자들과 비피막형의 스텐트로 치료한 환자들을 비교하였다. 시술 성공률(91.7% 대 100%,  $p=0.114$ ) 및 스텐트 사용기간에는 두 군 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다. 하지만 스텐트 이탈은 피막형 스텐트를 사용하였을 때 더 흔하게 발생하였다(20.8% 대 0%,  $p=0.004$ ).

van Halsema 등<sup>8</sup>이 시행한 체계적 문헌고찰에서는 악성종양으로 인해 폐쇄가 동반된 환자들을 비피막형 스텐트와 부분 피막형 스텐트로 치료한 연구 19개가 등록되었으며, 조사된 환자 중 췌장암환자는 37.4%이었다. 비피막형 스텐트보다 부분 피막형 스텐트에서 이탈되는 비율이 높았으며(2.2% 대 10.9%,  $p<0.001$ ), 종양이 자라 들어와 스텐트가 막히는 경우는 비피막형 스텐트가 더 흔하였다(14.9% 대 5.1%,  $p<0.001$ ).

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 선별된 대부분의 연구에서 폐쇄가 동반된 췌장암환자에게는 수술치료보다는 스텐트를 이용한 치료를 시행하는 것이 식이 시작시간도 짧고 전체 입원기간도 줄일 수 있는 것으로 보고되었다. 반면 위공장문합술을 시행한 환자는 좀 더 오랜 기간 폐쇄 증상의 재발 없이 지낼 수 있다. 사용하는 스텐트의 형태에 따른 임상결과는 아직까지 연구마다 다양하며 췌장암환자만을 대상으로 한 연구도 부족하지만, 연구 수도 많고 입증된 치료법이라 근거수준은 보통이다.
2. 이득과 위해: 금속관을 이용한 스텐트시술은 고식적 수술에 비해 초기효과에 큰 차이가 없고 시술시간도 짧고 덜 침습적이며 수술에 따르는 통증이나 이환율(morbidity), 사망률이 적어 비교적 안전하다. 따라서 수술 및 마취를 견디지 못하는 수행능력(performance status)이 좋지 않은 환자에서도 큰 부담 없이 시행할 수 있다. 또한 고식적 수술에 비해 임상증상의 호전이 신속하여 경구식이 시작을 더 빨리 할 수 있어 입원기간을 줄일 수 있고 의료비 절감의 이득이 있다. 반면에 시술에 따르는 다소의 합병증과 종양발육에 의한 스텐트 폐쇄, 스텐트 이탈 등의 합병증이 일부에서 관찰된다. 고식적 수술에 비해서는 스텐트의 개통기간이 짧아 폐쇄의 재발률이 높다. 아직 사용하는 시술방법이나 금속관의 종류에 대해서는 표준화되어 있지 않다. 스텐트가 담즙이 배출되는 바터팽대부(ampulla of Vater)를 덮는 경우 담관염이 유발될 수 있어(특히 피막형인 경우), 폐쇄성 황달이나 담관염이 있으면 가능한 시술 전 미리 담관배액술을 시행하는 것을 권장한다.
3. 가치와 선호도: 기대여명이 길다면(6개월 이상) 장기적으로는 재발의 빈도가 낮은 위공장문합술이 더 유리하지만, 환자가 전신마취를 견딜 정도의 전신상태가 아니거나 기대여명이 길지 않다면 스텐트를 이용한 내시경치료를 우선적으로 고려해야겠다. 전신상태가 좋은 환자에서도 시술을 시행하여 호전이 빨리 된다면 항암 또는 방사선치료가 신속히 투여될 수 있다. 폐쇄가 재발하는 경우에 고식적 수술 없이도 추가 스텐트를 삽입하여 호전될 수 있다. 만약 췌장암의 절제수술 과정 중 절제가 불가능한 상태로 판정될 경우 예방적으로 위공장문합술을 시행할 수 있다.
4. 자원 및 비용: 금속관을 이용한 스텐트삽입술을 시행하는 것이 고식적 수술에 비해 의료비 발생이 낮아 자원 및 비용을 더 적게 소모할 것으로 여겨진다. 내시경과 투시 장비, 부속기구 및 소모성 스텐트 등의 재료가 필요하다. 악성 폐쇄환자에서의 스텐트삽입술은 우리나라에서 급여화되

어 있어 환자의 비용부담이 상대적으로 적다. 폐쇄가 재발하여 추가 스텐트를 삽입하는 경우에도 개수와 관계없이 급여화되어 있다. 스텐트삽입술은 기술적으로 어렵고, 충분한 경험이 있는 고도로 훈련된 내시경의사 또는 인터벤션 영상의학과 의사 및 투시, 내시경장비가 필요하여, 시행가능한 의료기관이 한정되어 있다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 스텐트삽입술은 다소 침습적인 검사로 한정된 의료기관에서만 가능하고, 고가의 투시, 내시경장비가 필요하다. 또한 아직 시술방법 및 사용하는 스텐트의 표준화가 되어 있지 않다. 하지만 비교적 안전하며 효과가 신속하고 우수하여 점차 널리 이용되고 있다.
2. 극복방안: 십이지장 폐쇄를 동반한 췌장암환자들만 대상으로 한 대규모의 근거 연구와 특히 개복술보다는 덜 침습적인 복강경 수술과의 비교연구가 필요하다. 또한 표준화된 스텐트에 대한 연구가 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-328.
2. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238:894-902.
3. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:Cd008533.
4. Jeurnink SM, Polinder S, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. *J Gastroenterol* 2010;45:537-543.
5. Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. *Surg Endosc* 2006;20:239-242.
6. Uemura S, Iwashita T, Iwata K, et al. Endoscopic duodenal stent versus surgical gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreatology* 2018; S1424-3903(18)30082-6.
7. Woo SM, Kim DH, Lee WJ, et al. Comparison of uncovered and covered stents for the treatment of malignant duodenal obstruction caused by pancreaticobiliary cancer. *Surg Endosc* 2013;27:2031-2039.
8. van Halsema EE, Rauws EA, Fockens P, van Hooft JE. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: a pooled analysis of prospective literature. *World J Gastroenterol* 2015;21:12468-12481.

## C. 수술

## 8. 수술: 진단 복강경

### ■ 개요

췌장암은 근치적 절제술만이 유일하게 완치를 기대할 수 있는 치료법이다. 그러나 수술 전 영상검사에서 발견되지 않는 잠복전이(occult metastasis)가 개복 수술 중 발견되면, 원발병소 절제를 중단하게 되고, 수술상처가 회복될 동안에는 적절히 받아야 할 항암치료를 받지 못하는 경우가 발생한다. 따라서, 근치적 췌장절제술을 위한 개복술을 시행하기 전에 진단 복강경(staging laparoscopy)으로 영상검사에서 발견되지 않는 복막이나 간 표면에 있는 작은 잠복전이를 미리 발견할 수 있다면, 불필요한 개복술을 줄이고, 항암치료를 빨리 할 수 있도록 하여, 췌장암 치료 성적을 향상시킬 수 있다. 잠복전이를 발견하는 진단 복강경검사의 수득률은 수술 전 영상검사의 질과 췌장암의 전이 위험가능성에 의하여 좌우되는데, 수술 중 초음파(intraoperative ultrasound)를 추가로 시행하여 간, 종양, 혈관 등에 대해 보조적인 정보를 얻을 수 있다. 육안적으로 확인이 되지 않지만 수술 시 얻은 세척 세포검사(washing cytology)에서 나중에 악성 세포가 보고되면 M1병기로 여겨진다. 그러나 근치적 췌장절제술을 위한 개복술을 시행하기 전에 모든 환자에서 통상적으로 진단 복강경을 시행할 것인지에 대해서는 논란이 있다.

- 권고 8. 임상소견과 양질의 영상검사로 판단한 절제가능 췌장암환자에서 개복술 전에 잠복전이를 확인하기 위한 진단 복강경을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 낮음(low)

### ■ 근거요약

진단 복강경에 대한 연구가 총 8편이 보고되었으며, 메타분석 1편<sup>1</sup>, 그리고 후향적 코호트 연구가 7편이었다<sup>2-8</sup>.

후향적 코호트에서 진단 복강경은 잠복전이를 발견할 경우, 불필요한 개복술을 줄임으로써<sup>2,3,6,7</sup>, 비용 면에서 효과가 있었다<sup>4,5,8</sup>. 또한 개복 수술 중 잠복전이가 발견된 환자들보다 더 빨리 항암치료를 시행할 수 있어서(17.9일 대 39.9일,  $p<0.001$ ) 췌장암 치료성적을 향상시켰다(중앙 생존기간 11.4개월 대 8.3개월,  $p<0.001$ )<sup>8</sup>. 하지만 위음성율은 진단 복강경이 시험적 개복을 했을 때보다 높아(88% 대 36%,  $p<0.001$ ), 일반적인 복강경으로 접근하기 어려운 부분에 대한 세심한 관찰이 필요하다<sup>7</sup>.

메타분석에 의하면 수술 전 시행한 진단 복강경이 절제가능한 췌장암환자들의 20% (14-38%), 국소진행성 췌장암환자들의 36%에서 수술 전 영상에서 발견하지 못한 전이를 발견할 수 있어 불필요한 개복술을 줄일 수 있다고 보고하였다<sup>1</sup>.

### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 대부분의 연구들이 후향적 코호트 연구이지만, 진단 복강경에 대한 같은 결론을 제시하고 있으며, 1편의 메타분석도 이를 뒷받침하고 있다. 하지만 모두 후향적 연구를 바탕으로 진행되어 일관적이지 못한 환자 선택기준과 비뚤림위험을 고려해야 한다. 따라서, 현재까지의 근거수준은 낮다.

2. 이득과 위해: 잠복전이가 있는 환자에서 진단 복강경의 시행으로 불필요한 개복술을 피할 수 있다면, 항암치료를 조기에 받을 수 있으므로 치료성적을 향상시킬 수 있을 것으로 여겨진다. 또한 일부 연구에서 제시된 비용 효과 면에서도 이러한 진단 복강경의 임상적용은 적절하다고 여겨진다. 진단 복강경과 관련하여 투관침(trocar) 부위의 재발이나 복막질환의 진행에 대한 우려가 실험실, 동물 연구에서 제기되었으나, 실제 임상에서는 예후가 더 악화된다는 보고는 없어, 일반적인 전신마취 하에서 진행되는 복강경 수술의 위험수준 이내일 것으로 여겨진다<sup>9,10</sup>.
3. 가치와 선호도: 복강경 수술의 장점은 널리 알려져 있기 때문에 진단 복강경 수술의 적용에 대한 선호도는 높다. 하지만 진단 복강경은 수술 전 양질의 영상검사를 완전히 대체할 수는 없다.
4. 자원 및 비용: 대부분의 병원에 복강경 기구가 공급된 상황에서 추가적인 자원은 필요없을 것으로 여겨지나 복강경 수술에 경험이 많은 숙련된 외과 의사가 필요하다. 불필요한 개복 수술을 줄이면서 치료비용의 감소를 기대할 수 있으나, 수술 전 영상검사의 질이 좋거나 전이가능성이 낮은 환자에서는 상대적으로 수득률이 낮아 불필요한 추가비용이 발생할 수 있다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 복강경 수술 시스템 및 기구는 최근 췌장암을 치료할 수 있는 종합병원 이상의 의료기관에서는 설치가 되어 있다. 개복술보다 접근하기 어려운 부분들이 있어 위음성이 있을 수 있으므로, 불필요한 개복술을 완전히 예방하지는 못한다.
2. 극복 방안: 수술 전 시행하는 영상검사들의 정확도가 높아지면서, 의료장비의 효과적인 운영과 진단적 효율성을 높이기 위하여, 통상적 진단 복강경보다는 선택적 진단 복강경이 적합할 것으로 여겨진다. Pister 등<sup>9</sup>은 진단 복강경이 불필요한 개복술을 방지하는 것에는 동의를 하지만, 양질의 CT를 기반으로 판단했을 때, 수술 전 영상에서 발견하지 못한 전이를 발견할 확률은 4%-13%로 매우 낮을 것으로 여겨져, 첫째, 종양이 큰 경우, 둘째, 종양이 췌장의 목, 몸통, 꼬리에 위치한 경우, 셋째, CT에서 복막 전이와 간 전이가 불분명한(의심스러운) 소견들이 있는 경우, 넷째, 진행성 췌장암으로 보여지는 임상양상들, 즉 저알부민혈증, 체중감소, CA19-9의 상승, 마약성 진통제를 필요로 할 정도의 심한 통증 등, 수술 전 영상에서 발견하지 못한 전이의 위험도가 높은 환자군에서 선택적으로 시행할 것을 제안하였다. Rosa 등<sup>10</sup>은 24편의 검색 가능한 연구들을 분석하여, 수술 전 CT 검사에서 절제가능한 췌장암에서 CA19-9가 150 U/mL 이상이거나, 종양의 크기가 3 cm 이상인 경우에서 선택적인 진단 복강경을 시행할 것을 제안하였다. 그러나 이들 선택기준에 대한 연구가 아직까지 충분하지 않아 이에 대한 양질의 연구가 더 필요하다. 최근 CT, MRI 및 PET 등 수술 전 영상검사가 매우 발전하여 향후 진단 복강경의 실효성에 대한 전향적 국내 다기관 무작위연구가 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, Chung B, Conlon KC. The role of staging laparoscopy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2019;36:251-260.
2. Ahmed SI, Bochkarev V, Oleynikov D, Sasson AR. Patients with pancreatic adenocarcinoma benefit from staging laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16:458-463.
3. Contreras CM, Stanelle EJ, Mansour J, Hinshaw JL, Rikkers LF, Rettammel R, et al. Staging

laparoscopy enhances the detection of occult metastases in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Surg Oncol 2009;100:663-669.

4. Enestvedt CK, Mayo SC, Diggs BS, et al. Diagnostic laparoscopy for patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: is it cost-effective in the current era? J Gastrointest Surg 2008;12:1177-1184.

5. Jayakrishnan TT, Nadeem H, Groeschl RT, et al. Diagnostic laparoscopy should be performed before definitive resection for pancreatic cancer: a financial argument. HPB (Oxford) 2015;17:131-139.

6. Paracha M, Van Orden K, Patts G, Tseng J, McAneny D, Sachs T. Opportunity lost? Diagnostic laparoscopy in patients with pancreatic cancer in the National Surgical Quality Improvement Program database. World J Surg 2019;43:937-943.

7. Schnelldorfer T, Gagnon AI, Birkett RT, Reynolds G, Murphy KM, Jenkins RL. Staging laparoscopy in pancreatic cancer: a potential role for advanced laparoscopic techniques. J Am Coll Surg 2014;218:1201-1206.

8. Sell NM, Fong ZV, Del Castillo CF, et al. Staging laparoscopy not only saves patients an incision, but may also help them live longer. Ann Surg Oncol 2018;25:1009-1016.

9. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. Br J Surg 2001;88:325-337.

10. De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2016;18:13-20.

## 9. 수술: 최소침습 췌장절제수술

### ■ 개요

일반적으로 최소침습 수술(minimally invasive surgery)은 복강경 수술과 로봇수술(robot surgery)을 통칭한다.

췌십이지장절제술(pancreaticoduodenectomy)과 원위췌장절제술(distal pancreatectomy)에서의 첫 복강경 수술이 보고된 것은 각각 1994년과 1996년이다<sup>1,2</sup>. 최소침습 수술의 안전성에 대한 우려와 췌장 악성 종양 근치도(R0)에 대한 불확실성으로 다른 암종에 비해 췌장암에서 최소침습 수술의 도입은 상대적으로 늦어졌다. 최근 최소침습 수술의 경험이 많아지면서 췌장암 치료에서 최소침습 수술의 유용성에 대한 보고가 늘어가고 있는 추세이나 아직 췌장암환자만을 대상으로 한 대규모 무작위 비교연구는 없는 실정이다. 따라서, 췌장암의 수술적 치료로서 최소침습 췌장절제술의 안전성과 종양학적인 유용성에 대하여서는 아직 논란의 여지가 있는 상태로 추가 연구가 필요하다.

여기에서는 췌십이지장절제술과 원위췌장절제술로 나누어, 지금까지 보고된 연구를 바탕으로 수술 후 합병증 발생률, 사망률과 근치도 등의 종양학적 관점에서 췌장암에서 최소침습 수술의 적용이 가능한지를 알아보고자 한다.

- 권고 9. 절제가능 췌장암환자에서 최소침습 췌장절제술은 숙련된 외과의사에 의해 제한적으로 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

## ■ 근거요약

췌장암환자에서 최소침습 췌장절제술(minimally invasive pancreatic resection)과 개복 수술을 비교한 논문은 총 18편이 있었다<sup>3-20</sup>. 후향적 코호트 연구 13편과 메타분석 5편이었다. 후향적 코호트 연구 중 6편<sup>3-5,7-9</sup>은 췌십이지장절제술을 대상으로 하였고, 6편<sup>10-15</sup>은 원위췌장절제술을 대상으로 연구하였으며 이 중 1편<sup>12</sup>은 근치적 전방향 췌비장절제술(radical antegrade pancreatosplenectomy)을 특정하여 연구했다. 1편<sup>6</sup>은 두 종류의 수술을 모두 다루었다. 메타분석 4편<sup>16-19</sup>은 췌십이지장절제술에서, 그리고 다른 1편<sup>20</sup>은 원위췌장절제술에서 최소침습 수술과 개복 수술을 분석하였다. 여기서는 췌십이지장절제술과 원위췌장절제술을 따로 살펴보도록 한다.

### 1) 췌십이지장절제술

7편의 후향적 코호트 연구<sup>3-9</sup>에서 최소침습 수술의 방법은 다양하였다. Adam 등<sup>3</sup>은 복강경과 로봇을 모두 포함했으며, Girgis 등<sup>6</sup>은 로봇수술만을, 나머지 연구들은 복강경 수술만을 포함하여 각각 개복 수술과 비교하였다<sup>4,5,7-9</sup>. 합병증은 Adam 등<sup>3</sup>을 제외한 나머지 6개의 연구<sup>4-9</sup>에서 비교하였는데, 모두 의미있는 차이는 없었다. 수술 후 30일내 사망은 Choi 등<sup>4</sup>의 연구를 제외한 모든 연구<sup>3,5-9</sup>에서 분석하였고, 이 또한 통계적 유의성은 확인되지 않았다. 중앙 생존기간은 6편의 문헌<sup>4-9</sup>에서 조사하였고 두 군 사이의 차이는 없었다. 다만 Zhou 등<sup>9</sup>이 시행한 전체적인 두 군 사이의 비교에서는 개복 수술에서 생존율이 좋은 것으로 분석되었으나(18.0개월 대 22.8개월,  $p=0.032$ ), 성향점수매칭(propensity score matching)을 통하여 조건을 비슷하게 한 상태에서 비교분석하였을 때는 중앙 생존기간에 차이가 없음이 보고되었다. Girgis 등<sup>6</sup>의 연구에서의 생존기간은 원위췌장절제술도 포함한 생존기간이다(표 7).

메타분석은 총 4편이 보고되었다. Jiang 등<sup>16</sup>은 8편의 연구에 대한 메타분석을 시행한 결과, 췌장루(pancreatic fistula)의 발생률(교차비(odds ratio, OR) 1.07, 95% 신뢰구간 0.68-1.68), 수술 후 출혈 발생률(OR 1.74, 95% 신뢰구간 0.96-3.17)에 차이가 없음을 보고하였고, 5년 생존율에도 차이가 없었다(위험비(hazard ratio, HR) 0.97, 95% 신뢰구간 0.82-1.15). Peng 등<sup>17</sup>은 10편의 연구에 대한 메타분석 결과 복강경군에서 수술 후 항암치료를 빨리 시작할 수 있었지만, 장기 생존율에는 차이가 없었음을 보고하였다( $p=0.444$ ). Yin 등<sup>18</sup>은 6편의 연구에 대한 메타분석을 시행하였으며, 복강경군에서 전체적으로 합병증은 적어 보였으나, 췌장루 및 수술 사망률에 있어서는 차이가 없었고, 근치도 및 절제된 림프절 숫자가 복강경군에서 약간 유리해 보였으나( $p=0.07$ ), 장기 생존율에서는 두 군 사이 통계적 차이는 없었다( $p=0.49$ ). Chen 등<sup>19</sup>은 6편의 연구에 대한 메타분석을 시행하였는데, 절제된 림프절 개수, 근치도, 수술 후 항암치료 여부 및 수술 후 항암치료까지의 기간에 있어서 두 군 사이에 차이가 없었다. 이 연구결과에서 특이한 점은 장기 생존율의 분석에서 수술 후 1년, 2년 생존율에 있어서는 두 군 사이에 차이는 없었으나, 수술 후 3년( $p=0.007$ ), 4년( $p=0.014$ ), 그리고 5년 생존율( $p=0.04$ )에 있어서는 복강경군이

의미있게 좋은 것으로 보고하였다. 하지만 선택비뚤림(selection bias)의 가능성이 있겠다.

표 7. 췌십이지장절제술 관련 후향적 코호트 연구요약

저자	년도	비교군	N	합병증 발생 (%)	p-value	수술 후 30일 이내 사망 (%)	p-value	중앙 생존기간 (mo)	p-value
Adam et al. <sup>3</sup>	2015	Laparoscopy/robot	831	N/A	-	42 (5.1)	0.10	N/A	-
		Open	5235			199 (3.8)			
Choi et al. <sup>4</sup>	2020	Laparoscopy	27	10 (37.0) <sup>a</sup>	0.700	N/A		44.62	0.223
		Open	34	10 (29.4)				45.29	
Croome et al. <sup>5</sup>	2014	Laparoscopy	108	6 (5.6)	0.17	1 (1)	0.50	25.3	0.12
		Open	214	29 (13.6)		4 (2)		21.8	
Girgis et al. <sup>6</sup>	2019	Robot	163	40 (24.5)	0.265	3 (1.8)	1.00	25.6 <sup>b</sup>	0.055
		Open	198	59 (29.8)		3 (1.5)		23.9 <sup>b</sup>	
Kuesters et al. <sup>7</sup>	2018	Laparoscopy	62	25 (40)	0.81	3 (4.8)	0.23	20% <sup>c</sup>	0.51
		Open	278	197 (39)		6 (2.2)		14% <sup>c</sup>	
Stauffer et al. <sup>8</sup>	2017	Laparoscopy	58	13 (22.4)	0.170	2 (3.4)	NA	18.5	0.25
		Open	193	58 (30.1%)		10 (5.2)		30.3	
Zhou et al. <sup>9</sup>	2019	Laparoscopy	79	9 (11.4)	0.333	1 (1.3)	1.000	18.0 (20.0)	0.032
		Open	230	18 (7.8)		2 (0.9)		22.8 (18.7)	(0.293) <sup>d</sup>

N/A, not available.

<sup>a</sup>, postoperative pancreatic fistula

<sup>b</sup>, includes distal pancreatectomies

<sup>c</sup>, 5 year survival rate

<sup>d</sup>, after propensity score matching analysis

## 2) 원위췌장절제술

7개의 후향적 코호트 연구에서도 다양한 방법의 최소침습 수술이 포함되었다. 합병증 발생률은 정의가 불분명하고 연구마다 차이가 있으나, 5개의 연구 중 복강경 수술에서 합병증이 적은 1개를 제외한 4개의 연구에서 의미있는 차이가 없었다. 그러나 모든 연구에서 최소침습 수술에서 합병증 발생률은 낮았다. 수술 후 사망률 또한 복강경 수술에서 사망률이 낮은 1개를 제외한 6개 연구에서 의미있는 차이가 없었다. 생존기간은 5개의 연구에서 두 군간의 차이가 없었지만, 두 개의 연구에서는 복강경군에서 의미있게 생존기간이 길었다(표 8).

Riviere 등<sup>20</sup>의 메타분석에서 합병증 발생률은 복강경군에서 31.7%였으며, 개복군에서 32.8%로 두 군 사이에 차이는 없었다(OR 0.95, 95% 신뢰구간 0.54-1.66). 중증 합병증도 3개의 연구를 종합한 결과 8.8%와 5.1%로 차이가 없었다(OR 1.79, 95% 신뢰구간 0.53-6.06). 수술 후 사망률은 복강경군과 개복군에서 각각 0.5%와 1%로 의미있는 차이가 없었고(OR 0.48, 95% 신뢰구간 0.11-2.17), 장기생존율도 3개의 문헌에서 차이를 확인할 수 없었다(HR 0.96, 95% 신뢰구간 0.82-1.12).

표 8. 원위췌장절제술 관련 후향적 코호트 연구요약

저자	년도	비교군	N	합병증 발생 (%)	p-value	수술 후 90일 이내 사망 (%)	p-value	중앙 생존기간 (mo)	p-value
Anderson et al. <sup>10</sup>	2017	Laparoscopy/robot	505	N/A	-	11 (2.2)	0.10	55% <sup>a</sup>	0.42
		Open	1302			43 (3.3)		52% <sup>a</sup>	

Girgis et al. <sup>6</sup>	2019	Robot	48	8 (16.67)	0.724	3 (6.25)	1.00	25.6 <sup>b</sup>	0.055
		Open	25	5 (20)		1 (4)		23.9 <sup>b</sup>	
Kantor et al. <sup>11</sup>	2017	Laparoscopy	349	N/A	-	9 (3.7)	0.26	29.9	0.09
		Open	1205			52 (5.6)		24.0	
Lee et al. <sup>12</sup>	2014	Laparoscopy/robot	12	3 (25)	0.412	0 (0) <sup>c</sup>	0.484	60.0	0.046
		Open	78	29 (37.2)		2 (2.6) <sup>c</sup>		30.7	
Sulpice et al. <sup>13</sup>	2015	Laparoscopy	347	23 (6.6)	0.0284	9 (2.6)	0.0215	62.5	<0.0001
		Open	2406	251 (10.4)		135 (5.6)		36.7	
van Hilst et al. <sup>14</sup>	2019	Laparoscopy/robot	340	61 (18)	0.431	7 (2)	>0.999	28	0.774
		Open	340	70 (21)		8 (3)		31	
Zhang et al. <sup>15</sup>	2015	Laparoscopy	17	6 (35.3)	0.754	0 (0)	N/A	14.0	0.802
		Open	34	14 (41.2)		1 (2.9)		14.0	

N/A, not available.

<sup>a</sup>, 3 year overall survival

<sup>b</sup>, includes pancreatoduodenectomy

<sup>c</sup>, postoperative within 30 day mortality

## ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 췌십이지장절제술의 경우 7편의 후향적 연구와 4편의 메타분석이 있었으며, 모두 후향적 연구를 바탕으로 한 것으로서 근거수준은 높지 않다. 원위췌장절제술의 경우에도 7개의 후향적 연구를 토대로 하였고, 한 개의 메타분석도 각 항목 분석에 사용된 대상수가 크지 않고, 비뚤림의 가능성이 높아 근거수준이 높지 않았다.

2. 이득과 위해: 개복 수술과 비교하여 단기 및 장기결과가 비슷하고, 적은 통증, 적은 수혈량, 짧은 입원기간 및 빠른 회복과 같은 장점이 있다는 점에서 최소침습 수술의 이득을 기대할 수 있다. 특히, 최소침습 수술의 빠른 수술 후 회복력은 수술 후 항암치료를 받아야 하는 환자들에게는 매우 유리하다. 그러나, 췌장암 수술이 복잡하고 어렵기 때문에 충분히 숙련된 의사에 의해 시행되지 않을 경우 환자의 안전 문제와 근치적 절제라는 종양학적인 원칙이 무시될 수 있는 문제점이 발생할 수 있다.

3. 가치와 선호도: 다른 악성 종양에서도 최소침습 수술이 활발히 적용된다는 점과 침습도가 낮다는 점에서 가치가 있다. 특히, 췌장암의 치료에 수술 후 항암치료가 중요한데, 수술 후 빠른 회복은 보조적 항암치료에 유리하다. 또한 환자들에게도 작은 상처를 통하여 비슷한 종양학적인 효과를 얻는다면, 삶의 질과 치료에 대한 순응도를 높일 수 있으므로 선호도는 높을 것으로 여겨진다. 이 가이드라인을 준비하면서 췌장암 수술 예정인 환자를 대상으로 환자의 관점과 선호도에 대한 설문조사를 시행하였다(부록 2).

4. 자원 및 비용: 복강경은 이미 널리 보급되어 있으나, 로봇수술 시스템의 보급에는 제한이 있다. 복강경은 개복 수술에 비해 추가적인 복강경 장비 및 기구가 필요하여 비용의 증가는 있지만 수술 후 빠른 회복으로 인한 재원기간 감소를 통한 의료비 절감의 효과가 있다. 향후 우리나라 보 hiểm급여 체계에서의 비용 효과 분석에 대한 연구가 필요한 실정이다. 비용이 고가인 로봇수술은 비급여라서 임상적용에 큰 제약을 받는다.

## ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 췌십이지장절제술의 경우 합병증 발생률, 수술 후 사망률, 장기 생존율



관점에서 최소침습 수술이 개복 수술과 비교하여 차이가 없어 최소침습 수술의 적용이 가능한 것으로 여겨진다. 하지만 대부분의 연구가 후향적 연구로서 근거수준이 높지 않으며, 학습곡선(learning curve)이 길어<sup>21-23</sup> 능숙하게 최소침습 췌십이지장절제술을 할 수 있게 되기까지 많은 수련과 경험이 필요하다. 지금까지 췌십이지장절제술에 대해서 복강경과 개복 수술을 비교한 전향적인 무작위연구는 3편이 발표되었지만<sup>24-26</sup>, 환자군이 췌장암 외 다른 질환들도 혼재되어 있어서, 췌장암에 대한 치료법으로 판단하는 근거로 채택하기에는 무리가 있다. 또한 복강경 췌십이지장절제술의 안전성에 대한 의구심이 여전히 남아있는데, 최근에 van Hilst 등<sup>26</sup>이 진행한 다기관 전향적 무작위연구(LEOPARD-2)는 복강경군에서의 높은 수술관련 사망률로 인하여 연구가 중단되었다는 것으로도 간접적으로 알 수 있다. 그러나 이는 학습곡선의 장벽을 극복하지 못한 외과의들이 연구에 참여한데서 기인하는 것으로 여겨진다. 특히 췌장암인 경우는 주변에 주요혈관들이 위치한 해부학적 특성과 췌장염과 담관염이 동반될 수 있는 가능성으로 인해 수술조건이 매우 좋지 않다는 것을 고려해 보았을 때, 최소침습 췌십이지장절제술을 통상적으로 적용하기는 매우 어렵다. 그러므로 췌장암에서 최소침습 췌십이지장절제술은 경험이 많은 숙련된 외과의사에 한하여 조심스럽게 시행할 수 있다.

원위췌장절제술의 경우에도 합병증 발생률, 수술 후 사망률, 장기 생존률 모두 개복 수술에 비하여 최소침습 수술에서 차이가 없거나 우월하여 적용은 가능해 보이지만, 대부분 연구들이 후향적 연구를 바탕으로 하여 근거수준이 낮고 선택비뚤림의 가능성이 높다. 하지만 현재 임상현장에서 최소침습 원위췌장절제술이 활발히 적용되고 있고 그에 대한 많은 경험이 축적된 점을 고려할 때, 잘 선택된 췌장암환자에 있어서 숙련된 외과의의 판단에 따라서 최소침습 수술을 시행할 수 있을 것으로 여겨진다.

2. 극복 방안: 현실적으로 췌장암의 임상특성 및 수술의 난이도로 인하여, 췌장암 치료에 최소침습 수술과 개복 수술에 대한 무작위 대조시험의 성공가능성이 높지 않다. 비록 근거수준이 높지 않은 후향적 연구라도 선택된 환자군에 있어서 최소침습 수술이 개복 수술에 비교하여 열등하지 않다는 결론인 연구가 대부분이므로, 췌장암 치료를 위한 최소침습 수술의 임상적용은 이러한 특수성에 대한 합리적인 고려를 바탕으로 조심스럽게 권고되어야 하겠다. 일례로 Yonsei criteria<sup>12</sup>는 췌장암에 있어서 최소침습 원위췌장절제술을 시행하는 적응증으로 제시되었고, 최근 시행된 무작위 대조시험<sup>27</sup>에서 이 적응증을 적용하여 우수한 치료성적을 얻었다. 이를 바탕으로 췌장암에서 최소침습 수술의 적응증에 대한 연구가 많이 필요하다. 특히 개복 수술과 비교하는 무작위 대조시험과 장기 추적검사를 통해 생존율에 대한 연구 역시 추가로 더 필요한 실정이다. 또한 안전한 최소침습 췌장절제술의 정착을 위해서 외과의에 대한 최소침습 수술 수련프로그램과 숙련도평가를 위한 도구의 개발이 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Surg Endosc 1994;8:408-410.
2. Cuschieri A, Jakimowicz JJ, van Spreuwel J. Laparoscopic distal 70% pancreatectomy and splenectomy for chronic pancreatitis. Ann Surg 1996;223:280-285.
3. Adam MA, Choudhury K, Dinan MA, et al. Minimally invasive versus open

- pancreaticoduodenectomy for cancer: practice patterns and short-term outcomes among 7061 patients. *Ann Surg* 2015;262:372-377.
4. Choi M, Hwang HK, Rho SY, Lee WJ, Kang CM. Comparing laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer: oncologic outcomes and inflammatory scores. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020;27: 24-131.
  5. Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Ann Surg* 2014;260:633-638.
  6. Girgis MD, Zenati MS, King JC, Hamad A, Zureikat AH, Zeh HJ et al. Oncologic outcomes after robotic pancreatic resections are not inferior to open surgery. *Ann Surg* 2019. Online ahead of print.
  7. Kuesters S, Chikhladze S, Makowiec F, et al. Oncological outcome of laparoscopically assisted pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2018;55:162-166.
  8. Stauffer JA, Coppola A, Villacreses D, et al. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: long-term results at a single institution. *Surg Endosc* 2017;31:2233-2241.
  9. Zhou W, Jin W, Wang D, et al. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score matching analysis. *Cancer Commun (Lond)* 2019;39:66.
  10. Anderson KL, Jr., Adam MA, Thomas S, Roman SA, Sosa JA. Impact of minimally invasive vs. open distal pancreatectomy on use of adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2017;213:601-605.
  11. Kantor O, Bryan DS, Talamonti MS, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy for cancer provides oncologic outcomes and overall survival identical to open distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1620-1625.
  12. Lee SH, Kang CM, Hwang HK, Choi SH, Lee WJ, Chi HS. Minimally invasive RAMPS in well-selected left-sided pancreatic cancer within Yonsei criteria: long-term (>median 3 years) oncologic outcomes. *Surg Endosc* 2014;28:2848-2855.
  13. Sulpice L, Farges O, Goutte N, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: time for a randomized controlled trial? Results of an all-inclusive national observational study. *Ann Surg* 2015;62:868-873.
  14. van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma (DIPLOMA): a pan-European propensity score matched study. *Ann Surg* 2019;269:10-17.
  15. Zhang M, Fang R, Mou Y, et al. LDP vs ODP for pancreatic adenocarcinoma: a case matched study from a single-institution. *BMC Gastroenterol* 2015;15:182.

16. Jiang YL, Zhang RC, Zhou YC. Comparison of overall survival and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19:781.
17. Peng L, Zhou Z, Cao Z, Wu W, Xiao W, Cao J. Long-term oncological outcomes in laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29:759-769.
18. Yin Z, Jian Z, Hou B, Jin H. Surgical and oncological outcomes of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic duct adenocarcinoma. *Pancreas* 2019;48:861-867.
19. Chen K, Zhou Y, Jin W, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic outcomes and long-term survival. *Surg Endosc* 2020;34:1948-1958.
20. Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011391.
21. Song KB, Kim SC, Lee W, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: lessons learned from 500 consecutive patients in a single center. *Surg Endosc* 2020;34:1343-1352.
22. Choi M, Hwang HK, Lee WJ, Kang CM. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary tumors: a learning curve analysis. *Surg Endosc* 2020. Online ahead of print.
23. Kim S, Yoon YS, Han HS, Cho JY, Choi Y, Lee B. Evaluation of a single surgeon's learning curve of laparoscopic pancreaticoduodenectomy: risk-adjusted cumulative summation analysis. *Surg Endosc* 2020. Online ahead of print.
24. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg* 2017;104:1443-1450.
25. Poves I, Burdio F, Morato O, et al. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial. *Ann Surg* 2018;268:731-739.
26. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:199-207.
27. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD): a multicenter patient-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019;269:2-9.

## 10. 수술: 확대림프절절제술

### ■ 개요

췌장암은 수술적 절제술 후에도 국소 또는 전신 재발이 흔해 5년 생존율이 20%-30%에 지나지 않는다. 즉, 수술을 하더라도 국소 또는 전신 재발이 흔하다는 것을 의미한다. 수술 후 재발 가능성을 낮추기 위한 노력 중 하나로 시도된 것이 확대림프절절제술(extended lymphadenectomy)이다. 정의하기에 따라 차이는 있지만 통상적으로 췌장주변 림프절, 간십이지장인대(hepatoduodenal ligament), 총간동맥 주위 림프절이 기본적인 림프절 절제의 범위이나, 확대림프절절제술에서는 이 범위를 벗어나 대동맥, 복강동맥, 상장간막동맥 주변 림프절 등까지를 절제하는 것을 의미한다. 이러한 확대림프절절제가 췌장암 치료의 성적에 어떠한 영향을 미치는지 알아보하고자 한다.

- 권고 10. 절제가능 췌두부암환자에서 췌십이지장절제술 시 확대림프절절제술은 권고하지 않는다.  
권고등급: 권고하지 않음(not recommended): 확대림프절절제술을 권고하지 않음  
근거수준: 높음(high)

#### ■ 근거요약

췌장암환자에서 확대림프절절제술(extended lymphadenectomy)의 결과를 연구한 논문은 총 8편으로 5편의 무작위 대조시험과 3편의 메타분석이었다<sup>1-8</sup>. 5편의 무작위대조시험<sup>1-5</sup>에서 확대림프절절제술 시 절제된 림프절의 개수는 증가하였으나 합병증 발생률과 수술 후 사망률이 의미있지는 않지만 더 높다는 것을 보고하였다. 반면에 장기 생존율의 의미있는 개선을 보이지는 못했다. Nimura 등<sup>2</sup>과 Jang 등<sup>3,4</sup>의 연구에서는 확대림프절절제군에서 장기 생존율이 오히려 낮았다(표 9).

표 9. 확대림프절절제술과 기본림프절절제술을 비교한 무작위대조시험 요약

저자	년도	비교군	N	합병증 발생(%) <sup>a</sup>	p-value	수술 후 사망(%)	p-value	생존율(%)	p-value
Farnell et al. <sup>1</sup>	2005	Extended	39	N/A	NS <sup>a</sup>	1 (2.6)	NS	17 (5 yr)	0.320
		Standard	40			0 (0)		16 (5 yr)	
Nimura et al. <sup>2</sup>	2012	Extended	50	22.0	NS	1 (2.0)	NS	6.0 (5 yr)	0.119
		Standard	51	19.6		0 (0)		15.7 (5 yr)	
Jang et al. <sup>3</sup>	2014	Extended	86	37 (43.0)	0.160	2 (2.3)	NS	35.7 (2 yr)	0.1225
		Standard	83	27 (32.5)		0 (0)		44.5 (2 yr)	
Jang et al. <sup>4</sup>	2017	Extended	86	N/A	-	N/A	-	14.4 (5 yr)	0.388
		Standard	83					18.4 (5 yr)	
Igonjatovic et al. <sup>5</sup>	2019	Extended	30	1 (3.3) <sup>b</sup>	>0.05	2 (6.7)	>0.05	7.1 (5 yr)	0.057
		Standard	30	0 (0)		1 (3.3)		6.9 (5 yr)	

N/A, not available; NS, not significant.

<sup>a</sup>, complications were evaluated separately and not as a whole. There were no differences for all sub-specified complications.

<sup>b</sup>, Postoperative bleeding

3개의 메타분석에서 확대림프절절제를 통해 림프절 절제는 더 많이 할 수 있었으나,

생존기간의 의미있는 연장의 효과는 없었음을 보고하였다<sup>6-8</sup>. Wang 등<sup>7</sup>과 Michalski 등<sup>8</sup>은 확대림프절절제 시 수술 후 합병증이나 사망률이 의미있는 정도는 아니지만 더 높음을 보고하였다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 총 5편의 무작위대조시험과 3편의 메타분석을 근거로 하였다. 5편의 무작위대조시험 중 한편은 후속 논문이고 1편은 질평가가 낮다는 점을 감안하더라도, 높은 수준의 무작위대조시험 3편과 메타분석 3편을 근거로 평가했기 때문에 근거수준은 높다.
2. 이득과 위해: 확대림프절절제 시 획득 림프절의 개수만 늘어날 뿐, 생존율의 이득은 얻을 수 없다. 그러면서 오히려 합병증과 사망발생의 위험이 늘어나는 경향이 있다.
3. 가치와 선호도: 확대림프절절제술은 긴 수술시간과 많은 노력을 요구함에도 치료성적 향상이 없고 위해의 가능성이 높아 선호도는 높지 않다.
4. 자원 및 비용: 추가 자원이나 비용은 필요하지 않으나 많은 수술시간과 노력을 요한다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 확대림프절절제술은 생존율을 향상시키지 못하면서 합병증 발생률과 사망률을 증가시키므로 췌십이지장절제술 시 확대림프절절제는 권고하지 않는다. 확대림프절 영역에 비대한 림프절이 보이는 경우와 같이 기본림프절 영역에 대한 림프절절제만으로 수술을 종료하기 어려운 경우가 발생할 수 있다.
2. 극복 방안: 경계성 절제가능 췌장암에서는 근치성의 증대로 확대림프절절제의 시행이 이론적으로는 타당하나 이에 대한 근거가 부족한 실정으로 향후 이에 대한 연구가 필요하겠다. 광범위한 림프절 전이가 의심되는 경우에 한하여 해당부위에 대한 추가 절제를 시행하고, 동결절편(frozen section)을 활용하여 림프절절제의 불필요한 확대를 피할 수 있을 것으로 여겨진다.

#### ■ 참고문헌

1. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. Surg 2005;138:618-628.
2. Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012;19:230-241.
3. Jang JY, Kang MJ, Heo JS, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. Ann Surg 2014;259:656-664.
4. Jang JY, Kang JS, Han Y, et al. Long-term outcomes and recurrence patterns of standard versus extended pancreatectomy for pancreatic head cancer: a multicenter prospective randomized controlled study. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2017;24:426-433.
5. Ignjatovic I, Knezevic S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical surgical treatment for pancreatic head carcinoma. J BUON 2017;22:232-238.

6. Svoronos C, Tsoulfas G, Katsourakis A, Noussios G, Chatzitheoklitos E, Marakis NG. Role of extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma: review and meta-analysis. ANZ J Surg 2014;84:706-711.
7. Wang W, He Y, Wu L, Ye L, Yao L, Tang Z. Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. An update meta-analysis. Pancreatology 2019;19:1074-1080.
8. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg 2007;94:265-273.

## 11. 수술: 혈관절제

### ■ 개요

근치적 절제(R0절제)는 췌장암환자의 생존율을 증가시키고 완치를 기대할 수 있는 유일한 방법이다. 하지만 전이가 없는 췌장암환자에서 근치적 절제를 못 하는 경우가 많은데, 대부분의 원인은 주요 혈관의 침범이다. 해부학적으로 췌장 주위에 PV, SMV, SMA, CA, 그리고 CHA와 같은 주요 혈관들이 위치해 있어 암이 이들 혈관을 침범하는 경우가 많고, 이를 동반 절제하는 것이 기술적으로 어려울 뿐만 아니라 수술 후 합병증을 동반할 수 있기 때문이다. 과거에는 혈관침범이 있는 경우 수술적 절제를 시행하는 것이 금기로 여겨졌으나, 최근 수술기법의 발달과 선행보조치료의 도입으로 인해 근치적 절제가 가능한 경우, 침범된 혈관을 절제하고 문합 또는 혈관이식을 시행하는 보다 적극적인 치료법의 시행이 늘어나고 있다. 그러나 주요혈관 동반 절제가 췌장암 치료성적을 향상시키는지는 논란이 있는 실정이다.

● 권고 11-1. 문맥 또는 상장간막정맥을 침범한 췌장암환자에서 근치적 절제가 가능하면 문맥 또는 상장간막정맥절제를 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 낮음(low)

### ■ 근거요약

대규모 환자를 대상으로 한 5편의 메타분석 논문을 요약하였다<sup>1-5</sup>. 이들 메타분석들 모두 후향적 연구들만을 대상으로 하였다. 수술 후 합병증의 차이가 없다는 연구도 있었으나<sup>5</sup> 대부분의 연구에서 PV/SMV절제군이 의미있게 췌장루, 지연성 위배출, 출혈 등의 합병증이 높았고, 수술시간, 입원기간 및 재수술률 등도 다소 증가하였다<sup>1,2,4</sup>. 수술 후 사망률은 차이가 없다는 연구도 있었으나<sup>4,5</sup> 많은 대상환자들을 포함한 연구들에서는 의미있게 사망률이 높았다<sup>1,2,3</sup>. 생존율의 의미 있는 차이가 없다는 연구결과도 있었으나<sup>5</sup> 대부분의 연구들에서 PV/SMV절제군의 R0절제율과 생존율이 낮았다<sup>1-4</sup>. 하지만 PV/SMV절제군에서 종양크기가 더 커서<sup>3,4</sup> 이들 군에 더 진행된 암을 가진 환자들이 많이 포함되어 있음을 고려해야 한다. 실제로 PV/SMV절제를 시행한 환자들만을 분석하였을 때는 R0절제 시 R1절제보다 5년 생존율이 좋아(OR 4.25, 95% 신뢰구간 1.99-9.07,  $p=$

0.0002), PV/SMV 절제 시 R0절제의 중요성을 알 수 있다<sup>4</sup>.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 5개의 메타분석연구는 모두 후향적 연구들만을 포함하여 선택비뚤림이 많고 종합적인 근거수준이 낮다. 당연히 이들 연구에서는 PV/SMV절제군에 진행된 췌장암환자가 더 많이 포함되어 있어 R0율이나 생존율은 낮고 합병증은 더 많을 수 있다. 하지만 R0절제 시에는 R1절제나 절제를 못한 경우에 비해서는 생존율이 좋았고, 정맥침범이 없어 PV/SMV절제없이 R0절제된 환자에 비해서는 생존율이 비슷하게 좋았다<sup>6</sup>.
2. 이득과 위해: PV/SMV절제로 인해 췌관루, 지연성 위배출, 출혈 등의 합병증과 수혈량, 수술시간, 입원기간 및 재수술률 등이 다소 증가하고 수술 후 사망률의 증가가 있을 수 있다. 하지만 고도로 숙련된 외과전문의에 의해 R0절제가 시행된다면 생존율 증가 및 삶의 질 향상을 기대할 수 있다.
3. 가치와 선호도: PV/SMV절제 및 문합은 고도의 술기가 필요하고 수술시간이 증가하나, R0절제로 환자의 예후를 향상시킬 수 있다.
4. 자원 및 비용: PV/SMV절제 시 합병증 증가 및 입원기간 증가 등으로 의료비가 증가한다. 또한 고도로 숙련된 외과전문의가 필요하여 3차 대형병원에서 주로 시행되므로 접근성이 낮다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 연구마다 실제 종양침범의 정도가 차이가 있고, PV/SMV 절제 및 문합에 대해 서로 다른 적응증과 술기를 적용하고 있어 통일성이 결여되어 있다. 또한 대부분의 연구가 후향적 연구로 선택비뚤림이 많고 윤리적 문제 등으로 전향적 무작위 대조연구는 시행하기 어려운 실정이다. R0절제가 가능한 환자들을 선택적으로 수술하는 것이 가장 중요하나 실제 임상에서 이런 환자들을 수술 전에 정확히 선정하기가 어려운 경우가 많다. 특히 선행보조치료 후에는 췌장의 염증, 섬유화, 부종 등의 2차성 변화로 인해 영상학적 검사로는 종양의 범위가 과장되게 평가되는 경향이 있어 절제가능성을 정확히 예측하기가 어렵다. 실제로 영상학적으로 병기나 크기가 감소하지 않더라도 절제수술을 시행하면 R0절제가 가능한 경우가 있고, PV/SMV절제 후 수술표본을 살펴보면 60%-70%에서만 종양침범이 관찰된다. 하지만 PV/SMV절제한 환자들 중 10%-30%에서는 R0절제에 실패한다.

종양의 혈관 내강으로의 침윤 깊이(depth)와 침범 길이(length)에 따라 예후가 차이가 있다는 보고도 있으나 아직 논란이 있다<sup>7-10</sup>. 수술 후 합병증 발생률이나 사망률이 적은 술기를 통해 R0절제가 시행되고 수술 후 조직검사에서는 절제된 정맥에 종양의 직접 침범이 없는 경우가 가장 이상적이겠다.

2. 극복 방안: 현재까지 발표된 메타분석연구들을 종합하여 보면 PV/SMV 절제를 받은 환자들 PV/SMV침범이 없어 표준췌장절제술을 받은 환자들에 비해 생존율이 약간 낮고 합병증이 다소 더 많은 경향을 보였으나, 혈관절제 군에 진행된 췌장암환자가 더 많이 포함되어 있어 해석에 주의를 요한다. PV/SMV 절제는 R0절제를 얻을 수 있는 환자를 정확히 선택하여 고도로 숙련된 외과전문의에 의해 시행되어 수술 후 합병증 발생률이나 사망률을 최소화하고 R0절제를 얻을 수 있다면 유용할 것으로 여겨진다. 최근 R1이나 R2절제의 가능성이 높은 경우, 무리한 수술보다는 선행보조치료 후 영상학적으로 진행하지 않거나 개선되어 혈관침범이 축소된 환자들을 선별하여

혈관절제나 재건을 포함한 근치적 수술 후 비교적 좋은 결과들이 보고되고 있다. 하지만 아직 각 연구들에서 환자선택기준, 영상의학적 병기판정, 절제기준, 수술기법, 병리학적 평가, 항암약제, 그리고 방사선치료 기법 등이 다양하여 잘 계획된 추가연구가 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2016;103:179-191.
2. Peng C, Zhou D, Meng L, et al. The value of combined vein resection in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma: a meta-analysis. *BMC surg* 2019;19:4.
3. Bell R, Ao BT, Windsor JA, Ironside N, Bartlett A, Pandanaboyana S. Meta-analysis and cost effective analysis of portal-superior mesenteric vein resection during pancreatoduodenectomy: impact on margin status and survival. *Surg Oncol* 2017;26:53-62.
4. Yu XZ, Li J, Fu DL, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:371-378.
5. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2012;36:884-891.
6. Kasumova GG, Conway WC, Tseng JF. The role of venous and arterial resection in pancreatic cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2018;25:51-58.
7. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992;215:231-236.
8. Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, et al. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg* 2012;255:103-108.
9. Han SS, Park SJ, Kim SH, et al. Clinical significance of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer. *Pancreas* 2012;41:102-106.
10. Ratnayake CB, Shah N, Loveday B, Windsor JA, Pandanaboyana S. The impact of the depth of venous invasion on survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: a meta-analysis of available evidence. *J Gastrointest Cancer* 2020;51:379-386.

#### ■ 개요

아직까지 췌장암 수술에서 동맥절제를 같이 시행하는 것이 생존율 향상을 가져오는가에 대한 확실한 증거는 부족한 실정이다. 이론적으로 SMA를 국소적으로 침범하는 경우 절제 및 재건하는 수술은 가능하다. 하지만 SMA는 많은 림프절 및 신경총(nerve plexus)에 둘러싸여 있어 근치적 절제가 PV이나 SMV보다 기술적으로 어려울 뿐만 아니라 실제 육안적으로 근치적 절제가 되었다 하더라도 현미경적 종양침범이 있는 경우가 많다. 또한 SMA절제 후 문합한 혈관에 발생한 혈전(thrombosis)에 의해 장의 허혈성(ischemic) 합병증 및 단장 증후군(short bowel syndrome)이 발생할 수 있고, 광범위 절제 시 혈관주위 신경절제에 수반되는 조절되지 않는 설사의 합병증은 환자



의 삶의 질을 심각하게 저하시킬 수 있으며 추후 항암치료에 어려움이 따른다. 따라서 높은 합병증 발생과 낮은 생존율로 SMA절제는 시행하지 않는 것이 일반적이었다. 최근 R0절제가 가능한 경우에 SMA를 절제하고 단단 문합술(end to end anastomosis)이나 혈관 이식(vascular graft)을 일부에서 시행하고 있으나 이에 대한 뚜렷한 가이드라인이 없는 실정이다. SMA침범이 있는 췌장암 환자에서 SMA절제를 시행한 경우, 생존율 및 수술 합병증을 살펴보고자 한다.

● 권고 11-2. 상장간막동맥을 침범한 췌장암환자에서 상장간막동맥절제는 권고하지 않는다.

권고등급: 권고하지 않음(not recommended): 상장간막동맥절제를 권고하지 않음

근거수준: 낮음(low)

## ■ 근거요약

췌장암환자에서 SMA절제에 따른 수술 결과를 보고한 연구들 중 총 5편을 분석하였다. 연구 유형은 각각 후향적 연구 두 편과, 환자-대조군 연구 한 편 그리고 메타분석 두 편이었다<sup>1-5</sup>. 이들 연구에서 SMA뿐 아니라 PV, SMV, HA, CA 등이 모두 포함되어 SMA절제만 분석하기는 어려웠다.

후향적 연구<sup>1,2</sup>에서 통계적인 비교를 시행하지 않았으나, SMA절제로 R0절제를 얻은 일부 환자들에서 표준 절제한 환자들에 비해서 생존기간이 열등하지 않았고, 절제하지 못하고 우회수술만 한 환자들에 비해서는 좋은 생존기간을 보고하였다. 하지만 높은 수술 후 합병증 발생률 및 사망률(17%)을 보고하였다.

환자-대조군 연구<sup>3</sup>에서는 SMA절제에 따른 수술 후 합병증 발생률, 사망률이 모두 높은 경향을 보였으나, 통계적으로 의미있지는 않았으며 동맥절제가 필요없었던 환자보다 생존율이 열등하지는 않았다(3년 생존율 22.1%, 중앙 생존기간 17개월 대 17.6%, 12개월,  $p=0.581$ ).

26개의 후향적 연구에 포함된 2,609명(이 중 366명에서 동맥 혈관절제)의 환자들을 메타 분석한 연구<sup>4</sup>에서 SMA절제는 동맥침범이 있어서 절제술을 시행하지 않은 환자보다 3년 생존율이 낮았으며(OR 0.39, 95% 신뢰구간 0.17-0.86,  $p=0.02$ ,  $I^2=49\%$ ), 높은 수술 후 합병증 및 사망률을 보고하였다. 최근의 메타분석연구에서도 비슷한 결과를 보고하였다<sup>5</sup>.

## ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 3개의 연구는 후향적 연구이며, 2개의 연구는 메타분석 연구이다. 후향적 연구는 1개의 사례관리 연구가 포함되었으나 소규모 연구라는 제한이 있으며, 메타분석 연구는 후향적 연구들만을 포함하여 선택비뚤림이 많고 종합적인 근거수준은 낮다. 또한 SMA뿐 아니라 PV, SMV, HA, CA 등이 모두 포함되어 대상환자 군이 매우 이질적(heterogeneous)이었다.
2. 이득과 위해: 췌장암환자의 생존율에는 이득이 없으나, 동맥절제로 인한 수술 합병증 및 수술 후 사망률 증가의 위해가 발생할 수 있다. 대부분 R1, R2절제가 많고, 이 경우 항암이나 방사선치료 같은 비수술적 치료 군에 비해 생존기간의 향상이 없고 이들 치료의 시작을 늦추게 된다.
3. 가치와 선호도: 동맥 절제 및 문합은 고도의 술기가 필요하고, 수술시간 및 수술자의 피로도를 증가시키므로 선호도는 떨어진다.
4. 자원 및 비용: 동맥동반 절제 시 출혈, 혈전, 허혈성 합병증 등의 발생 및 입원기간 증가로 의

료비를 증가시킬 수 있다. 고도로 숙련된 외과전문의가 필요하여 3차 대형병원에서 주로 시행되므로 접근성이 낮다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 연구마다 실제 종양침범의 정도가 차이가 있고 서로 다른 적응증과 술기를 적용하고 있어 통일성이 결여되어 있다. 또한 대부분의 연구가 후향적 연구로 선택비뚤림이 많고 대상환자 수가 적으며 대규모 연구는 시행하기 어려운 실정이다. 고도로 숙련된 외과전문의가 필요하여 3차 대형병원에서 주로 시행되므로 접근성이 낮다.

2. 극복 방안: 현재까지 발표된 연구를 종합하여 보면 SMA절제에 따른 생존율의 향상은 확인되지 않았으며, 수술 후 합병증 및 사망률이 증가하므로 췌장암환자에서 SMA절제는 일반적으로 권고하지 않는다. 하지만 R0절제는 생존율 향상을 기대할 수 있으므로, R0절제가 예상되는 극히 일부 환자에서만 고도로 숙련된 외과전문의에 의해 매우 선택적으로 시행하여 수술 후 이환율이나 사망률을 최소화하여야 하겠다. 선행보조치료를 시행한 췌장암환자에서 동맥동반 절제를 통해 R0절제가 가능한 경우 생존율 증가를 기대할 수 있으나, 아직 이에 대한 연구가 부족한 상태로 추가적인 연구가 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Amano H, Miura F, Toyota N, et al. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? J Hepato Biliary Pancreat Surg 2009;16:850-857.
2. Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, Sgourakis G, Yekebas EF, Izbicki JR. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. Br J Surg 2011;98:86-92.
3. Bachellier P, Rosso E, Lucescu I, et al. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. J Surg Oncol 2011;103:75-84.
4. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011;254:882-893.
5. Małczak P, Sierzęga M, Stefura T, et al. Arterial resections in pancreatic cancer - Systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford) 2020;22:961-968.

#### ■ 개요

전통적으로 췌장체부 또는 미부의 암이 CA기시부를 침범한 경우 근치적 절제는 어렵다고 여겨져 왔다. 하지만 최근 R0절제를 위해 CA절제를 포함한 원위췌장절제술(distal pancreatectomy with celiac axis resection, DP-CAR)이 일부에서 시행되고 있다. 이 술식이 가능한 해부학적 근거는 CA를 절제하더라도 SMA를 통한 췌십이지장동맥궁(pancreatoduodenal arcade)을 통한 우회 혈관을 통해 간과 위로 가는 혈류를 공급할 수 있다는 것이다. 따라서 위십이지장동맥(gastroduodenal artery, GDA), 고유간동맥(proper hepatic artery, PHA)까지 침범한 경우는 근치적 절제가 어렵지만 대동맥 기시부에서 떨어져 있는 CA나 CA의 CHA부분만 침범한 경우 적응증이 될 수 있다. 최근 이 술식으로 높은 R0절제율과 향상된 생존율을 보고한 연구들<sup>1-6</sup>도 있지만 조기에 높은 재발률을

보고한 연구<sup>7</sup>도 있어 아직 생존율 향상의 이점은 명확하지 않다. 또한 비록 절제율을 높이지만 수술이 어렵고 복잡하여 수술 후 간이나 위의 허혈, 신경총 박리에 따른 설사, 영양이상 같은 높은 수술 후 합병증과 사망률이 우려되어 삶의 질 관점에서 논란이 있는 실정이다.

● 권고 11-3. 복강동맥을 침범한 췌장암환자에서 근치적 절제가 가능하면 복강동맥절제를 동반한 원위췌장절제술을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 낮음(low)

#### ■ 근거요약

췌장암환자에서 DP-CAR수술 결과를 보고한 연구 중 총 5편을 분석하였다. 연구 유형은 각각 후향적 코호트 연구 4편, 환자-대조군 연구 1편이었다<sup>1-5</sup>. DP-CAR수술 후 위, 담낭, 간 등에 발생하는 허혈성 합병증은 표준 원위췌장절제술에 비해 높은 경향을 보였으며(35%-92%), 2편의 연구에서 통계적으로 의미있게 높았다<sup>3,4</sup>. DP-CAR수술 후 사망률은 연구에 따라 0%-10%로 보고되며, 1편의 연구에서 원위췌장절제술에 비해 통계적으로 의미있게 높은 10%의 사망률을 보고하였으나<sup>2</sup>, 나머지 연구들에서는 통계적으로 의미있는 차이가 없었다<sup>3-5</sup>. 수술을 시행하지 않은 절제불가능 췌장암환자와의 생존율을 비교분석 시 DP-CAR수술을 시행한 군에서 통계적으로 의미있게 생존율 향상이 보고되었다<sup>1,3</sup>. 하지만 DP-CAR수술 후 중앙 생존기간은 17.5-20개월로, 1편의 연구를 제외하고 원위췌장절제술과 통계적으로 의미있는 생존율 차이가 없었다<sup>1-3,5</sup>. 또한 최근의 메타분석연구에서<sup>6</sup> DP-CAR수술의 R0절제율은 72.8%이었고 원위췌장절제술에 비해 수술 후 합병증 발생률(OR 2.106, 95% 신뢰구간 0.828-5.353)과 사망률(OR 1.798, 95% 신뢰구간 0.360-8.989)은 높은 경향은 있었으나 의미있는 차이는 없었다. 하지만 수술시간, 출혈, 혈관재건술 및 재수술률은 의미있게 높았다. 암성 통증은 의미있게 호전되었고, 수술 후 췌장루의 발생에는 차이가 없었다. 수술 후 설사는 의미있게 많았으나 대부분 약물치료로 잘 조절되었다. 3년 생존율은 원위췌장절제술과 비교하여 차이가 없었으나 절제 못한 경우에 비해 1년 생존율은 높았다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: DP-CAR에 대한 연구 중 통계적으로 비교 분석한 연구의 수는 매우 적었다. 근거로 사용된 5개의 연구 중 2개가 다기관 연구이었으나 모두 후향적 연구들이고, 연구에 등록된 DP-CAR 환자수는 11-72명으로 소규모 연구라는 제한이 있어 종합적인 근거수준은 낮다.
2. 이득과 위해: R0절제로 췌장암환자의 생존율 증가를 기대할 수 있으나 DP-CAR수술로 인한 합병증 증가 등 위해가 발생할 수 있다.
3. 가치와 선호도: DP-CAR수술은 고도의 술기가 필요하고, 수술시간 및 수술자의 피로도가 증가하나 R0절제로 환자의 예후 향상을 기대할 수 있다.
4. 자원 및 비용: DP-CAR수술 시 지연 위배출, 허혈성 합병증 등의 발생으로 의료비가 증가한다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 연구마다 실제 종양침범의 정도가 차이가 있고 서로 다른 적응증과 술기를 적용하고 있어 통일성이 결여되어 있다. 또한 대부분의 연구가 후향적 연구로 선택비뮌림이

많고 대상환자 수가 적으며 대규모 연구는 시행하기 어려운 실정이다. R0절제를 얻을 수 있는 환자만을 잘 선택하여 수술하는 것이 가장 중요하나 실제 임상에서 이런 환자를 수술 전에 정확히 선정하기가 어려운 경우가 많다. DP-CAR수술 시 지연 위배출, 허혈성 합병증 발생이 증가할 수 있다. 고도로 숙련된 외과전문의가 필요하여 3차 대형병원에서 주로 시행되므로 접근성이 낮다.

2. 극복 방안: 현재까지 발표된 연구를 종합하여 보면 CA침범이 있는 췌장암환자 군에서 DP-CAR 수술은 CA침범이 없어 표준 원위췌장절제술을 받은 환자 군에 비해 수술 후 합병증 발생은 높으나, 생존율에서는 의미있는 차이가 없이 비슷하게 좋았다. 또한 절제를 못한 환자에 비해서는 좋은 생존율을 보고하였다. DP-CAR수술은 고도로 숙련된 외과전문의에 의해 시행되어 수술 후 합병증 발생률이나 사망률을 최소화하고, R0절제를 얻을 수 있는 환자를 정확히 선택하여 R0절제를 얻을 수 있다면 생존율이 향상될 것으로 여겨진다. 하지만 수술 후 합병증 발생률이 높아 매우 신중하고 조심스럽게 시행되어야 한다. 최근 R1이나 R2절제의 가능성이 높은 경우 예후가 나쁘므로 무리한 수술보다는 선행보조치료 후 영상학적으로 진행하지 않거나 개선되어 혈관침범이 국소적인 경우 혈관절제나 재건을 포함한 근치적 수술을 시도하여 비교적 좋은 결과들이 보고되고 있다. 하지만 아직 각 연구들에서 환자선택기준, 영상의학적 병기판정, 절제기준, 수술기법, 병리학적 평가, 항암약제, 그리고 방사선치료 기법 등이 다양하여 잘 계획된 추가연구가 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Wu X, Tao R, Lei R, Han B, Cheng D, Shen B, et al. Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1359-1366.
2. Beane JD, House MG, Pitt SC, et al. Distal pancreatectomy with celiac axis resection: what are the added risks? *HPB (Oxford)* 2015;17:777-784.
3. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Ban D, et al. Is celiac axis resection justified for T4 pancreatic body cancer? *Surgery* 2012;151:61-69.
4. Yamamoto T, Satoi S, Kawai M, et al. Is distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection effective for patients with locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma? -Multicenter surgical group study. *Pancreatology* 2018;18:106-113.
5. Peters NA, Javed AA, Cameron JL, et al. Modified appleby procedure for pancreatic adenocarcinoma: does improved neoadjuvant therapy warrant such an aggressive approach? *Ann Surg Oncol* 2016;23:3757-3764.
6. Gong H, Ma R, Gong J, Cai C, Song Z, Xu B. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e3061.
7. Miura T, Hirano S, Nakamura T, et al. A new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: a retrospective cohort study. *Surgery* 2014;155:457-467.

## D. 선행보조치료

### 12. 선행보조치료: 경계성 절제가능 또는 절제가능 췌장암에서의 선행보조치료

#### ■ 개요

췌장암환자에서 장기 생존을 기대하기 위해서는 근치적 목적의 외과적 절제술이 필요하나 진단 당시 절제가 가능한 췌장암은 전체 환자의 약 10%-20%에 불과하다. 큰 절제수술이면서 고령환자가 대부분이라 수술 후 회복도 느려 절제를 받은 환자의 2/3에서만 수술 후 보조치료가 가능하다. 또한 절반에서는 R1절제이며, 1/4에서는 수술 후 6개월 내에 재발하고 결국 75%-80%에서 재발한다. 췌장암에서의 수술 후 보조치료에도 불구하고 그 생존 성적은 매우 불량하며, R0절제가 되지 않는 무리한 수술은 예후가 좋지 못하다. 따라서 다른 고형암에서처럼 전이가 동반되지 않은 췌장암에서도 다양한 형태의 항암치료와 방사선치료로 구성된 치료를 수술 전에 적용하여 성적을 향상하려는 시도가 있어 왔다. 선행보조치료의 목적은 수술 후 빠르게 재발하여 절제수술이 도움이 되지 않는 환자를 배제하고, 보조치료의 치료반응을 보다 객관적으로 평가하며, 수술 전 전신 상태가 비교적 좋을 때 다양한 보조치료를 먼저 시행하고 이후에 절제수술을 하여 궁극적으로 췌장암의 치료 성적을 향상시키는 것이다.

최근 췌장암의 절제가능성 및 질병상태에 대한 평가기술의 발전으로 암의 국소침범 정도를 더욱 세분화하여 절제가능한 췌장암과 절제불가능한 국소진행성 췌장암 두 군의 중간에 속하는 군인 경계성 절제가능성을 지닌 췌장암이라는 개념이 제시되었다. 경계성 절제가능 췌장암 개념의 등장배경은 낮은 R0절제율과 절제 후 빈번한 재발 등 나쁜 예후에 있다. 특히, 절제가능군보다 절제연 음성의 소견을 얻기가 어렵고(R1 또는 R2 절제), 미세전이(micrometastasis)로 인한 수술 후 조기전이 가능성이 더 높으며(20%-30%), 혈관 등의 절제수술로 수술 후 합병증 가능성도 더 높다. 이들은 다양한 치료방법을 이용하여 근치적 절제의 가능성을 높여 생존율을 향상시킬 수 있는 여지가 많아, 가장 적극적이고 집중적인 관심이 필요한 상태의 췌장암이라 할 수 있으며, 경험 많은 소화기, 외과, 종양내과, 방사선종양학과, 영상의학과, 핵의학과, 병리과의사 등이 참여하는 다학제적 접근이 필요하다. 이들 환자군에서는 단순한 수술적 치료의 한계를 인정하여 선행보조치료로 암이 빠르게 진행하여 부담이 큰 절제수술이 도움이 되지 않을 환자를 배제하고, R0절제율을 높이고자 주변 혈관 또는 장기를 합병절제하는 확대 절제방법으로 예후를 향상시키려는 시도가 증가하고 있다.

- 권고 12-1. 경계성 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암방사선치료를 권고한다.

권고등급: 강한 권고(strong recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

- 권고 12-2. 경계성 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암치료를 권고한다.

권고등급: 강한 권고(strong recommendation)

근거수준: 낮음(low)

- 권고 12-3. 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암방사선치료를 고위험군에서 시행하는

것을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거등급: 낮음(low)

- 권고 12-4. 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암치료를 고위험군에서 시행하는 것을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거등급: 매우 낮음(very low)

#### ■ 근거요약

경계성 절제가능 췌장암을 대상으로 한 2편의 전향적 무작위배정 연구는 선행보조치료의 효과를 평가하였다. 국내연구진이 진행한 전향적 2/3상 다기관 연구에서 선행보조치료를 받은 군의 2년 생존율, 중간 생존기간 및 R0절제율이 의미있게 향상되었으며 그 결과 이 연구는 조기 종료되었다<sup>1</sup>. 다른 3상 연구인 PREOPANC연구에서 경계성 절제가능 췌장암을 대상으로 한 분석에서 선행보조치료를 받은 군의 전체 생존율, 무진행 생존율, 국소제어율, R0절제율이 의미있게 향상되었다<sup>2</sup>. 7편의 후향적 연구와 1편의 빅데이터 이용 연구에서 경계성 절제가능 췌장암을 대상으로 선행보조치료의 효과를 평가하였다. 후향적 연구에서는 공통적으로 R0절제율이 향상되었으나, 전체 생존율에 대해서는 결과가 일관되지 않았다<sup>3-9</sup>. 반면, 빅데이터 이용 연구에서는 선행보조치료를 받은 군의 R0절제율과 전체 생존율이 향상되었다<sup>10</sup>. PREOPANC연구의 절제가능 췌장암 하위집단에서는 선행보조치료를 받은 군의 생존율 및 R0절제율의 차이가 없었다<sup>2</sup>. 환자등록 지연으로 조기종료된 2편의 절제가능 췌장암을 대상으로 수행한 전향적 무작위배정 연구에서도 전체 생존율 및 R0절제율의 차이가 없었다<sup>11,12</sup>. 3편의 후향적 연구와 3편의 빅데이터 이용 연구에서 절제가능 췌장암을 대상으로 선행보조치료의 효과를 평가하였다. 후향적 연구에서는 전체 생존율에 대해서 결과가 일관되지 않았으나<sup>5,9,13</sup>, 3편의 빅데이터 이용 연구에서는 선행보조치료를 받은 군의 전체 생존율이 향상되었다<sup>14-16</sup>. 11편의 후향적 연구와 1편의 빅데이터 이용 연구에서 경계성 췌장암에서는 선행보조치료를 시행하고, 절제가능 췌장암에서는 수술을 먼저 시행하여 두 군을 비교하였다. 이 경우 경계성 췌장암 군이 나쁜 예후를 가지고 있었으나, 전체 생존율은 차이가 없거나 일부 연구에서는 전체 생존율이 향상되었다<sup>5,9,17-26</sup>. 이를 근거로 림프절 전이, 크기가 큰 종양, 높은 CA19-9 등과 같이 재발이 많은 것으로 보고된 임상적 상황에서 선행보조치료가 도움이 될 수 있을 것으로 제시하였다.

대부분 연구에서 선행보조치료는 다양한 항암치료와 방사선치료의 조합이 활용되었다. 2편의 후향적 연구와 2편의 빅데이터 이용 연구에서 선행보조 항암방사선치료와 선행보조 항암치료를 비교하였다. 후향적 연구에서 국소제어율은 향상시키지만 전체 생존율에는 영향이 없었으나<sup>4,13</sup>, 빅데이터 이용 연구에서는 전체 생존율도 향상되었다<sup>14,15</sup>.

경계성 절제가능 췌장암에서 선행보조 항암치료에 대한 비교연구는 9개의 후향적 연구가 있었다. 연구마다 선행 항암치료의 종류가 다양하여 표준화되어 있지 않고, 선행 항암치료 중 일부에서는 선행 방사선치료를 허용하고 있었다. 9개의 연구를 연구의 대상에 따라 분류하면 절제가능과

경계성 절제가능 췌장암<sup>27</sup>, 경계성 절제가능 췌장암<sup>28-31</sup>, 경계성 절제가능과 국소진행성 췌장암<sup>32-34</sup>, 절제가능에 대한 정의가 분명하지 않은 경우<sup>35</sup> 등이 섞여 있는 연구들이 있어서, 경계성 절제가능한 췌장암환자들만을 대상으로 한 연구는 제한적이었다. 그럼에도 불구하고 9편의 후향적 연구에 따르면 선행보조 항암치료에서는 생존기간이나 생존율에서 일관되게 우수한 성적을 보고하였다. 경계성 절제가능 췌장암에서 선행보조 항암치료의 전향적 연구 역시 시행되었으나, 연구 디자인이 대부분 단일군 연구이거나 다른 항암치료와 비교하는 형태로 수술 단독과의 효과를 비교하기에는 제한이 있다.

절제가능 췌장암에서 선행보조 항암치료에 대한 연구는 매우 제한적이며 한편의 연구에서만 절제가능 췌장암과 경계성 절제가능 췌장암환자 두 군을 대상으로 보고한 바 있다<sup>27</sup>. 이 연구에 따르면 선행보조 gemcitabine과 nab-paclitaxel 항암치료 군은 수술을 먼저 받은 군에 비해 중간 생존기간이 길었고 R1절제 비율은 적은 경향을 보였다.

## ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 각 연구들에서 환자선택기준, 영상의학적 병기판정, 수술 전 조직획득, 수술 전 담관 및 십이지장폐쇄의 치료, 절제기준, 수술기법, 병리학적 평가, 항암치료 약제, 그리고 방사선치료방법 등이 다양하여 결과의 해석에 주의를 요한다. 이들 연구에는 절제가능, 경계성 절제가능, 그리고 국소진행성 췌장암환자가 혼재되어 있는 경우가 많다.

### 12-1. 경계성 절제가능 췌장암에서 (선행보조 항암치료와 함께) 선행보조 (항암)방사선치료

R0절제율에 대해서 무작위배정 연구, 대규모 후향적 연구 및 빅데이터 연구에서 일관된 결과를 제시하고 있다. 전체 생존율에 대해서는 1개의 무작위배정 연구에서 의미있는 결과가 도출되었으나, 대규모 후향적 연구 및 빅데이터 연구에서는 내용 및 결과의 이질성이 있어 근거수준은 보통으로 평가하였다.

### 12-2. 경계성 절제가능 췌장암에서 선행보조 항암치료

후향적 연구들에서 일관되게 개선된 성적을 제시하고 있으나, 연구들에서 대상환자군이 절제가능, 경계성 절제가능, 국소진행성 췌장암환자가 섞여 있으며, 전향적인 연구가 없기 때문에 근거수준은 낮음으로 평가하였다.

### 12-3. 절제가능 췌장암에서 (선행보조 항암치료와 함께) 선행보조 (항암)방사선치료

무작위배정 연구, 대규모 후향적 연구 및 빅데이터 연구가 포함되었으나 내용 및 결과의 이질성이 있어 근거수준은 낮음으로 평가하였다.

### 12-4. 절제가능 췌장암에서 선행보조 항암치료

연구가 매우 제한적이기 때문에 근거수준은 매우 낮음으로 평가하였다.

2. 이득과 위해: 특히 경계성 절제가능 췌장암에서는 선행보조치료를 받은 췌장암환자의 절제가능성 및 생존율 향상을 고려해 볼 때 이득이 있으며 관련 독성은 비교적 안전하고 수용가능할 것으로 여겨진다. 선행보조치료를 발견되지 못한 미세 원격전이가 나중에 진행하여 명백한 원격전이 보이는 환자들에게는 불필요한 췌장절제수술을 피할 수 있다. 또한, 수술 후 보조치료를 못하는 환자가 1/3에 이르는 상황에서 전신상태가 비교적 좋을 때 여러 다양한 치료를 시도할 수 있다. 치료에 반응하여 근치적 R0수술이 된 환자의 예후는, 절제가능하여 절제수술을 한 환자의 예후와 비슷하게 좋다. 그러나 선행보조치료가 표준치료로 인정되고 있는 몇몇 암종과는 달리 아직

까지 췌장암에서는 상대적으로 반응률이 낮아 병기감소(down-staging) 또는 크기감소(down-sizing)가 이루어지는 경우가 많지는 않다. 또한 선행보조 치료의 일반적인 단점인, 초기 질환에서 치료기간 중 병변진행 및 독성으로 인한 근치적 절제가 연기 또는 불가능하게 될 우려 및 합병증 증가가능성이 있다. 아울러 수술을 먼저 하는 경우와 달리 담관배액술이나 세포조직검사 등의 추가 시술이나 검사를 요하므로, 추가비용 및 시술에 따르는 합병증 발생가능성이 있다.

3. 가치와 선호도: 선행보조치료는 최근에 시행된 3상 임상연구의 결과를 고려해 볼 때, 경계성 절제가능 췌장암에서는 근거수준이 높아 적극적으로 시행을 권고할 수 있다. 방사선치료의 시기에 대해서도 연구마다 일부 차이가 있으나, 항암치료의 반응 평가와 미세전이의 우려로 인하여 일정 기간(2-6개월) 유도 항암치료(induction chemotherapy)를 시행한 후 시행하는 추세이다. 그러나 개별상황에서 최적의 방사선치료방침은 아직 확정되지 못한 상황이다. 최근 들어 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT), 정위체부방사선치료(stereotactic body radiation therapy, SBRT), 영상유도방사선치료(image guided radiation therapy, IGRT) 및 입자선치료(particle beam therapy, PBT) 등의 최신 방사선치료기술이 적용되고 있다. 기존 3차원 입체조형(three dimensional conformal) 방사선치료에 비해 고선량의 방사선을 전달하고, 치료기간은 단축하여 다른 치료일정에 영향이 작으며, 부작용 발생도 낮춰 치료효과가 우수할 것으로 여겨져, 관련된 다양한 연구가 진행 중이다.

항암치료에 대하여는 전신상태가 좋은 경우라면 전이성 췌장암에 대한 연구나 일부 국소진행성 췌장암환자를 대상으로 시행된 연구에 근거하여 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 항암약제를 첫 치료로 고려해 볼 수 있겠으나, 아직은 근거수준이 높지 않다. 전신상태가 저하되어 있는 환자라면 역시 전이암에서의 결과를 고려하여 gemcitabine 단독 또는 병합(gemcitabine과 erlotinib) 또는 S-1 경구치료를 시도해 볼 수 있으나, 역시 근거수준은 높지 않다. 방사선치료를 시행할 경우 방사선치료 종료 후에 항암치료의 시행시기나 기간에 대한 비교연구는 현재까지 없는 실정으로 항암치료에 대한 환자의 순응도나 치료독성 및 치료반응에 따른 결정이 필요하다.

절제가능 췌장암에서 전문가들의 합의를 기반으로 한(consensus-based) 외국의 주요 임상진료 권고안에서는 임상시험에 등록할 것을 권장하며, 매우 높은 CA19-9수치, 크기가 큰 췌장종양, 크기가 큰 국소림프절 전이, 과도한 체중 감소, 극심한 통증 등과 같이 재발이 많은 것으로 보고된 임상적 상황에서 선행보조치료를 고려할 것을 권고하고 있다. 영상소견에서 원격전이가 의심은 되지만 진단적이지 않거나 내과적 동반질환으로 인해 영양이나 전신상태가 좋지 않지만 추후 회복될 가능성이 있는 환자들을 대상으로 선행보조치료 후 영상소견 및 CA19-9의 변화 등으로 판단하여 전이가 발생하지 않고 전신상태가 호전된 경우 절제하여 비교적 좋은 예후를 보이고 있다.

4. 자원 및 비용: 국내에서 방사선치료는 널리 보급되어 접근성이 좋고, 세기조절방사선치료, 정위체부방사선치료 및 영상유도방사선치료 등의 최신 방사선치료기술의 적용이 용이하며, 비용 대비 효과가 좋은 치료방법이다. 항암제와 방사선치료의 병행치료로 인한 독성증가의 우려가 있으나, 최신 방사선치료기술을 이용하여 치료기간에 대한 영향이나 부작용의 발생가능성을 최소화하며 적용할 수 있다. 반면에 추가적인 방사선치료로 인한 비용이 더 들 수는 있다. 한편 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합치료는 국내에서 모두 가능한 약제이나 선행보조치료로서는 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합치료는 우리나라에서는 모두 비급여인 실



정이다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 경계성 절제가능 췌장암환자만을 대상으로 대규모 연구를 진행하기에 어려움이 있고 아직은 절제가능성 평가기준, 영상검사 및 병리검사의 판독기준, 항암치료 약제나 방사선치료의 방법 등에 표준화가 필요한 실정이다. 종양의 진행범위 이외에도 수행능력, 체중감소, 식욕부진, 혈청 CA19-9 등 다양한 요소에 의해 예후에 차이가 날 수 있어 결과해석에 주의를 요한다. 최근 세기조절방사선치료, 정위체부방사선치료, 영상유도방사선치료 및 입자선치료 등과 같은 최신 방사선치료기술의 보급에 따라 안전하고 효과적인 방사선치료가 가능하다. 이러한 현대적 방사선치료의 적극적인 시행은 부작용을 최소화하면서 향상된 국소질환 제어에 의하여 종양에 의한 통증, 출혈 및 폐색 등의 증상발생을 억제하거나 호전시켜 삶의 질을 향상하고 나아가 질환 제어에 의한 생존기간 증대효과도 기대할 수 있다.

또한 최근 들어 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합치료가 우월한 치료성적을 보임에 따라 경계성 절제가능 췌장암환자에서 선행보조치료로 항암치료 단독도 점차 임상에서 사용이 증가하고 있으며 비록 무작위 대조연구는 제한적이거나 단일군 연구나 후향적 연구, 메타분석 연구 등에서는 효과가 보고되고 있다<sup>27,28,33,34,36,37</sup>. 따라서 현재 진행중인 여러 전향적 연구의 결과를 기대하고 있으며, 향후 진행되고 있는 다양한 연구의 결과를 반영하여, 상황 별, 환자 별 선행보조치료의 개별화가 이루어져야겠다.

절제가능 췌장암에서 선행보조 치료는 먼저 절제수술 후 보조치료를 한 경우의 효용성에 비해 아직 논란이 있어 추가 대규모 무작위 비교연구 및 장기 추적결과가 필요한 실정이다.

2. 극복방안: 추후 검사 및 치료방법에 대한 표준화 및 대규모 환자모집을 위한 다기관 연구 등에 대한 고려가 필요하다. 또한 원격전이의 위험성이 높은 고위험군을 배제하고 국소치료에 효과가 있을 만한 환자만을 선별하여 선택적으로 국소치료를 적용하려는 노력도 중요한 과제이다. 현재 항암치료에 의한 향상된 전신질환의 제어 및 최신 방사선치료기술에 의한 보다 안전하고 효과적인 국소질환 제어의 상승효과로 인하여 환자의 삶의 질 향상 및 생존기간 증대가 기대되며 향후 이에 대한 높은 근거수준의 임상연구 및 표준치료 정립이 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 2018;268:215-222.
2. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1763-1773.
3. Lee JH, Kang CM, Bang SM, et al. The role of neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer with isolated venous vascular involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1233.
4. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, et al. Clinical impact of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer: analysis of 884 patients at facilities

specializing in pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol* 2019;26:1629-1636.

5. Sho M, Akahori T, Tanaka T, et al. Optimal indication of neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:477-485.
6. Fujii T, Yamada S, Murotani K, et al. Inverse probability of treatment weighting analysis of upfront surgery versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for pancreatic adenocarcinoma with arterial abutment. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1647.
7. Cho IR, Chung MJ, Bang S, et al. Gemcitabine based neoadjuvant chemoradiotherapy therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreatol* 2013;13:539-543.
8. Golcher H, Brunner T, Grabenbauer G, et al. Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:756-764.
9. Fujii T, Satoi S, Yamada S, et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. *J Gastroenterol* 2017;52:81-93.
10. Chawla A, Molina G, Pak LM, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in borderline-resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2020;27:1191-1200.
11. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: a single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1802-1812.
12. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2015;191:7-16.
13. Cloyd JM, Chen HC, Wang X, et al. Chemotherapy versus chemoradiation as preoperative therapy for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score adjusted analysis. *Pancreas* 2019;48:216-222.
14. Xiang M, Heestand GM, Chang DT, Pollom EL. Neoadjuvant treatment strategies for resectable pancreas cancer: a propensity-matched analysis of the National Cancer Database. *Radiother Oncol* 2020;143:101-107.
15. Takahashi C, Shridhar R, Huston J, Meredith K. Correlation of tumor size and survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2018;9:910-921.
16. Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1128-1133.
17. Itchins M, Arena J, Nahm CB, et al. Retrospective cohort analysis of neoadjuvant treatment and survival in resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in a high volume referral centre. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1711-1717.
18. Araujo RL, Gaujoux S, Huguet F, et al. Does pre-operative chemoradiation for initially

unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma increase post-operative morbidity? A case-matched analysis. *HPB (Oxford)* 2013;15:574-580.

19. Greer SE, Pipas JM, Sutton JE, et al. Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:451-457.

20. Naito Y, Ishikawa H, Sadashima E, et al. Significance of neoadjuvant chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic head cancer: pathological local invasion and microvessel invasion analysis. *Mol Clin Oncol* 2019;11:225-233.

21. Berriochoa CA, Abdel-Wahab M, Leyrer CM, Khorana A, Matthew Walsh R, Kumar AMS. Neoadjuvant chemoradiation for non-metastatic pancreatic cancer increases margin-negative and node-negative rates at resection. *J Dig Dis* 2017;18:642-649.

22. Mellon EA, Strom TJ, HOFFE SE, et al. Favorable perioperative outcomes after resection of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant stereotactic radiation and chemotherapy compared with upfront pancreatectomy for resectable cancer. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:547-555.

23. Kang CM, Chung YE, Park JY, et al. Potential contribution of preoperative neoadjuvant concurrent chemoradiation therapy on margin-negative resection in borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16:509-517.

24. Barugola G, Partelli S, Crippa S, et al. Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *Am J Surg* 2012;203:132-139.

25. Lee DH, Jang JY, Kang JS, et al. Recent treatment patterns and survival outcomes in pancreatic cancer according to clinical stage based on single-center large-cohort data. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018;22:386-396.

26. Jiang W, Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy for nonmetastatic pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2019;58:1259-1266.

27. Ielpo B, Caruso R, Duran H, et al. A comparative study of neoadjuvant treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel versus surgery first for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol* 2017;26:402-410.

28. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Kimura R, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus nab-paclitaxel for borderline resectable pancreatic cancer potentially improves survival and facilitates surgery. *Ann Surg Oncol* 2019;26:1528-1534.

29. Masui T, Doi R, Kawaguchi Y, et al. Concurrent gemcitabine+S-1 neoadjuvant chemotherapy contributes to the improved survival of patients with small borderline-resectable pancreatic cancer tumors. *Surg Today* 2016;46:1282-1289.

30. Nurmi A, Mustonen H, Parviainen H, Peltola K, Haglund C, Seppanen H. Neoadjuvant therapy offers longer survival than upfront surgery for poorly differentiated and higher stage pancreatic cancer. *Acta Oncol* 2018;57:799-806.

31. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Survival impact of neoadjuvant gemcitabine plus S-1

chemotherapy for patients with borderline resectable pancreatic carcinoma with arterial contact. Cancer Chemother Pharmacol 2017;79:37-47.

32. Yoo C, Shin SH, Kim KP, et al. Clinical outcomes of conversion surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with borderline resectable and locally advanced unresectable pancreatic cancer: a single-center, retrospective analysis. Cancers (Basel) 2019;11.

33. Barenboim A, Lahat G, Geva R, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: an intention to treat analysis. Eur J Surg Oncol 2018;44:1619-1623.

34. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. Ann Surg 2015;261:12-17.

35. Marchegiani G, Andrianello S, Nessi C, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront resection for pancreatic cancer: the actual spectrum and clinical burden of postoperative complications. Ann Surg Oncol 2018;25:626-637.

36. Lee YS, Lee JC, Yang SY, Kim J, Hwang JH. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer according to intention-to-treat and per-protocol analysis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2019;9:15662.

37. Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2019;111:782-794.

### 13. 선행보조치료 후 췌장 CT 추적검사

#### ■ 개요

췌장암환자에서 선행보조치료는 불필요한 수술위험 감소(악성도가 높은 빠른 증식을 보이는 환자의 수술 전 발견), 항암치료 접근성 개선(수술 후유증으로 인한 수술 후 보조치료 못하는 것을 방지), 효과적인 종양억제로 근치적 절제(R0) 가능성 향상 등의 목적을 위해 사용되어 왔다<sup>1</sup>. 최근 효과적인 선행보조치료로 경계성 또는 국소진행성 췌장암이 절제가능 췌장암으로 병기가 낮아진 보고가 증가하고 있다. 이 환자군의 완전 절제율과 생존율이 원래 절제가능병기로 수술 받은 환자군과 비슷하게 좋다는 보고가 되고 있다<sup>2</sup>. 따라서 경계성 또는 국소진행성 췌장암환자 중 선행보조치료를 받는 경우가 점점 많아지고 있으며, 이 환자들에서 선행보조치료에 대한 영상학적 반응 평가의 중요성도 점점 높아지고 있다.

실제 임상에서 췌장암 치료반응 평가를 위하여 CT 추적검사는 광범위하게 사용되고 있다. 하지만 치료 후에 생기는 염증반응이나 섬유화 등이 잔존암과 구별이 어렵기 때문에 그 반응 평가는 매우 복잡하여, 진단 정확도에 한계가 있는 것으로 보고되고 있다<sup>3</sup>. 따라서 치료 후 절제가능성 재평가에 CT 추적검사의 유용성에 대한 검토가 필요하다.

- 권고 13. 선행보조치료를 받은 췌장암환자에서 치료반응 평가 및 치료방침 결정을 위해

**췌장 CT 추적검사를 권고한다.**

**권고등급: 강한 권고(strong recommendation)**

**근거수준: 보통(moderate)**

#### ■ 근거요약

선행보조치료를 받은 췌장암환자의 절제가능성에 대한 CT의 진단적 가치를 보고한 논문은, 2000년 1월부터 2019년 11월까지 총 10편이 보고되었다<sup>4-13</sup>. 연구 유형은 각각 후향적 코호트 연구 5편, 전향적 코호트 연구 3편, 무작위 배정 연구 1편, 그리고 사례 관리 연구 1편이었으며 총 311명의 환자가 분석에 사용되었다. 10편의 논문을 대상으로 메타분석을 시행한 결과, 절제가능성에 대한 CT의 합동(pooled) 민감도와 특이도는 각각 78%와 60% 이었다(AUC 0.77). 하위집단 분석으로 시행한 진단기준(기존 NCCN기준(naïve NCCN criteria)과 변경기준(modified criteria))에 따른 민감도와 특이도는 의미있는 차이가 있었다. 선행보조치료를 고려하지 않고 기존의 NCCN기준으로 진단한 경우 그 민감도와 특이도는 각각 28% (95% 신뢰구간 15%-42%)와 90% (95% 신뢰구간 80%-100%)로, 선행보조치료를 고려하여 기존의 NCCN기준과는 다른 변경기준으로 진단한 경우의 민감도와 특이도 81% (95% 신뢰구간 73%-90%)과 57% (95% 신뢰구간 41%-73%)에 비해 의미있게 낮은 민감도와 높은 특이도를 보고하였다( $p=0.001$ ). 그 외의 8가지 변수에 따른 메타회귀분석에서는 변수에 따른 의미있는 차이가 없었다. 따라서 이와 같은 근거수준을 바탕으로 선행보조치료를 받은 췌장암환자의 절제가능성에 대한 평가를 위하여 CT 추적검사는 필요하나 낮은 진단능을 극복하기 위한 시도가 필요하다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 분석에 사용된 연구는 전부 10편의 연구로 총 311명의 환자가 분석 대상자였다. 따라서 대부분 비교적 작은 규모의 연구로 근거수준은 낮다. 단지 4개가 전향적 연구이고, 2개가 다기관 연구인 점 등을 고려하여 근거수준을 보통으로 상향 조정할 수 있다.
2. 이득과 위해: CT의 시행은 방사선 노출에 따른 위해가 발생할 수 있으나, 선행보조치료를 받은 췌장암환자의 절제가능성에 대한 평가를 정확히 판단함으로써 수술이 가능한 환자의 수술 기회를 놓치지 않고, 또한 수술이 불가능한 환자의 불필요한 췌장 절제술을 피할 수 있다는 이득이 있다. 치료 후에 생기는 염증반응이나 섬유화 등으로 인해 혈관침범 등의 진단 정확도에 한계는 있지만, 원격전이나 병변의 진행을 파악하는데 필수적이고 정확한 검사이다.
3. 가치와 선호도: CT는 췌장암의 감별진단, 병기결정, 절제가능성 결정에 선호되는 검사이다.
4. 자원 및 비용: CT는 널리 보급되어 있는 검사이고 비교적 비용 대비 효과가 좋은 검사로 췌장암에 필수검사이다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 선행보조치료를 받은 췌장암환자의 절제가능성에 대한 CT 추적검사의 진단적 가치는 어떠한 진단기준으로 평가했느냐에 따라 의미있는 차이를 보였다. 선행보조치료를 고려하지 않는 획일화된 기존의 NCCN기준으로는 28%로 민감도가 매우 낮았다. 선행보조치료를 고려한 변경기준은 81%로 비교적 민감도가 높았으나, 연구마다 다양한 기준을 적용하고 있어 표준화가 결여되어 있다.

2. 제언: 선행보조치료를 받은 췌장암환자에서 CT 추적검사에서 원격전이나 병변의 진행이 없다면 절제수술을 고려해 볼 수 있다. 부종 등으로 다소의 병변의 크기 증가가 있을 수 있어 이것만으로는 절제수술의 금기라고 단정지을 수는 없다. 비록 영상검사에서 호전이 없더라도 CA19-9수치가 현저히 감소할 수 있으므로, 이 경우에는 적극적으로 절제수술을 고려해 볼 수 있다. 향후 절제가능성을 평가하기 위한 통일된 진단기준이 필요하다. 또한 다학제적 최적화 시스템으로 개개인에 맞추어 절제가능성을 평가하는 것이 권고된다.

#### ■ 참고문헌

1. Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic adenocarcinoma staging in the era of preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2018;287:374-390.
2. Addeo P, Rosso E, Fuchshuber P, et al. Resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy. *Oncology* 2015;89:37-46.
3. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2015;261:12-17.
4. Tamm EP, Loyer EM, Faria S, et al. Staging of pancreatic cancer with multidetector CT in the setting of preoperative chemoradiation therapy. *Abdom Imaging* 2006;31:568-574.
5. Morgan DE, Waggoner CN, Canon CL, et al. Resectability of pancreatic adenocarcinoma in patients with locally advanced disease downstaged by preoperative therapy: a challenge for MDCT. *Am J Roentgenol* 2010;194:615-622.
6. Joo I, Lee JM, Lee ES, et al. Preoperative mdct assessment of resectability in borderline resectable pancreatic cancer: effect of neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am J Roentgenol* 2018;210:1059-1065.
7. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol* 2013;82:589-593.
8. Kim BR, Kim JH, Ahn SJ, et al. CT prediction of resectability and prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant treatment using image findings and texture analysis. *Eur Radiol* 2019;29:362-372.
9. Marchegiani G, Todaro V, Boninsegna E, et al. Surgery after FOLFIRINOX treatment for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: increase in tumour attenuation on CT correlates with R0 resection. *Eur Radiol* 2018;28:4265-4273.
10. Wagner M, Antunes C, Pietrasz D, et al. CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2017;27:3104-3116.
11. van Veldhuisen E, Walma MS, van Rijssen LB, et al. Added value of intra-operative ultrasound to determine the resectability of locally advanced pancreatic cancer following FOLFIRINOX chemotherapy (image): a prospective multicenter study. *HPB (Oxford)* 2019;21:1385-1392.

12. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. Radiology 2014;273:108-116.

13. Kim YE, Park MS, Hong HS, et al. Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer. Radiology 2009;250:758-765.

## E. 수술 후 보조치료

### 14. 수술 후 보조치료: 보조 항암치료

#### ■ 개요

췌장암은 예후가 매우 불량한 암종으로 진단 시 근치적 절제술은 약 10%-20%에서만 시행 가능한 것으로 알려져 있다. 근래에는 효과적인 항암제가 개발되면서 환자의 전신상태가 허락하는 경우라면 보다 적극적인 보조 항암치료를 하는 것이 일반적으로 권고되고 있으며, 임상연구 참여가 우선적으로 추천되기도 한다. 하지만 항암치료의 결정에 있어서는 환자의 전신상태를 고려하여 사용하는 것이 좋으며, 항암제마다 다양한 특징을 가지고 있어 진료의사의 경험이 매우 중요하다. 췌장암의 수술 후 보조적 치료에서 어느 약제를 사용하여야 하는지에 대해서는 아직 정립되어 있지 않은 실정이다.

#### ● 권고 14. 절제수술한 췌장암환자에서 수술 후 보조 항암치료를 권고한다

권고등급: 강한 권고(strong recommendation)

근거수준: 높음(high)

#### ■ 근거요약

절제가능한 췌장암환자에서 수술 후 보조 항암치료의 효과를 수술 후 경과관찰하는 대조군과 비교한 연구로는 4개의 전향적 무작위 비교연구가 있었다.

ESPAC-1연구<sup>1</sup>에서 541명의 절제가능한 췌장암환자를 대상으로 경과관찰하는 군(69명), 항암방사선 치료를 받은 군(70명, 20 Gy/10회, 2주, 1-3일에 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> 2주마다 반복투여), 항암치료를 받은 군(74명, 1-5일에 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>와 folinic acid 20 mg/m<sup>2</sup> 매월 6개월 투여) 그리고 항암방사선 치료와 항암치료 2가지 모두 받는 군(72명)의 4개 군으로 무작위 배정하여 치료한 후 이들을 항암방사선치료 유무와 항암치료 유무로 재분류하여 생존기간을 분석하여 보고한 바 있다. 항암방사선치료를 받은 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 비교하였을 때 양 군의 생존기간은 각각 15.5개월과 16.1개월로 차이가 없었으나( $p=0.024$ , HR 1.18, 95% 신뢰구간 0.90-1.55), 전신 항암치료를 받은 군과 그렇지 않은 군으로 분류하였을 때에는 중앙 생존기간이 19.7개월과 14.0개월로 전신항암치료를 받은 군에서 의미있게 생존기간의 연장 효과를 보고하였다( $p=0.0005$ , HR 0.66, 95% 신뢰구간 0.52-0.83). 이후 5년 경과 시점에서 다시 분석하였을 때<sup>2</sup>, 전신 항암치료를 받은 군의 5년 생존율은 21%로 전신 항암치료를 받지 않은 군의 5년 생존율 8%와 비교하여 의미있는 생존율의 증가를 보고하였다( $p=0.009$ ). 반면, 항암방사선 치료를 받은 군은 5년 생존율 10%로 항암방

사선 치료를 받지 않은 군의 20% 보다 더 낮은 생존율을 보고하였다( $p=0.05$ ).

CONKO-001연구<sup>3</sup>에서 368명의 절제가능한 췌장암환자에 대해 수술을 받은 후 1, 8, 15일에 gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> 매월 6개월 투여로 치료한 군과 치료없이 경과관찰만 한 군으로 무작위 배정하여 관찰하였을 때 무병생존기간(disease free survival)이 각각 13.4개월과 6.9개월 ( $p<0.001$ )로 의미있는 차이를 보였으며, R0절제술을 받은 군과 R1 절제술을 받은 군 모두에게서 의미있는 차이를 보였다. 초기 대상자들의 5년 경과시점에서의 중앙 생존기간은 각각 22.1개월과 20.2개월로 차이를 보이지 않았지만, 이후 10년 추적관찰 시점에서 5년 생존율과 10년 생존율을 비교하였을 때<sup>4</sup> gemcitabine치료 군은 20.7%와 12.2%의 생존율을 보인 반면 경과관찰 군의 경우 10.4%와 7.7%의 생존율을 보여 장기 추적하였을 때, 의미있는 차이를 보였다.

일본의 JSAP-02연구<sup>5</sup>에서도 119명의 췌장암환자들에 대해 수술 후 gemcitabine 항암치료를 받은 군과 수술만 받고 경과관찰 한 군을 비교하였을 때 무병생존기간은 gemcitabine 치료를 받은 군이 11.4개월, 경과관찰군이 5.0개월로 차이를 보였으나( $p=0.01$ ), 전체 생존기간(overall survival)에서는 큰 차이를 보이지 않았다.

절제수술 후 보조 항암치료와 경과 관찰을 비교한 연구를 통하여 "수술 후 보조 항암치료는 유용한가"의 답을 구하였다면, 최선의 보조 항암치료를 선택하기 위해서 항암치료간의 비교연구들을 살펴볼 필요가 있겠다. RTOG 97-04연구<sup>6</sup>에서는, 수술 전 5-FU기반 항암방사선 치료 후 절제수술을 시행하고, 이후 보조 항암치료로 5-FU (230명)와 gemcitabine (221명) 항암치료를 비교하였는데, 통계적으로 의미있지는 않았으나 gemcitabine치료가 상대적으로 생존기간 향상에 이득을 갖는 것으로 관찰되었다(20.5 대 16.9개월,  $p=0.09$ ).

ESPAC-3 연구<sup>7</sup>에서는 수술 후 보조 항암치료로 6개월간 5-FU (551명)와 gemcitabine (537명) 항암치료를 비교하였고, gemcitabine과 5-FU치료가 전체 생존기간에서 차이를 보이지 않았으나(23.0 대 23.6 개월,  $p=0.39$ ), gemcitabine군에서 부작용이 적어 부작용 관점에서 우월하였다.

일본의 JASPAC-1 연구<sup>8</sup>를 통해 췌장암 절제수술 후 S-1 단독 보조 항암치료와 gemcitabine 단독 보조 항암치료를 비교하여 S-1 단독 보조 항암치료가 5년 생존율에서 열등하지 않았음을 보고하였다(44.1% 대 24.4%,  $p<0.0001$ ).

또한, ESPAC-4 연구<sup>9</sup>에서 수술 후 보조 항암치료로 gemcitabine 단독치료와 gemcitabine과 capecitabine 병합치료의 효과를 비교하였고 gemcitabine과 capecitabine 병합치료의 효과가 gemcitabine 단독치료에 비하여 전체 생존기간이 약간 증가하는 것으로 보고하였다 (28.0 대 25.5 개월,  $p=0.032$ ).

가장 최근의 PRODIGE-24 /CCTG PA-6연구<sup>10</sup>에서 절제가능한 췌장암의 수술 후 보조 항암치료로 mFOLFIRINOX치료(oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>, irinotecan 150mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400mg/m<sup>2</sup>, 46시간에 걸쳐 5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> 주사)를 gemcitabine 항암치료와 비교하였을 때, 월등한 무병생존기간의 향상(21.6 대 12.8 개월, HR 0.58, 95% 신뢰구간 0.46-0.73,  $p<0.001$ ) 및 전체 생존기간의 향상(54.4 대 35.0 개월, HR 0.64, 95% 신뢰구간 0.48-0.86,  $p=0.003$ )을 보고하였다. 그러나 전신상태가 좋은 (ECOG 0-1) 환자만 선택적으로 등록하였음에도 불구하고, 항암제 독성 역시 gemcitabine 단독치료에 비하여 의미있게 증가하여 6개월 치료를 완료하지 못한 경우도 33.6%에서 관찰되었다. 또한



75세 이상의 고령에서는 생존이득이 관찰되지 않았다. 그러므로, mFOLFIRINOX치료는 수술 후 재발을 예방하기 위한 보조치료라는 목적을 고려하면 적절한 환자의 선택이 중요함을 알 수 있다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 4개의 연구는 모두 전향적 연구로 경과관찰을 하는 대조군과 비교하여 수술 후 보조 항암치료가 전체 생존기간 또는 무병생존기간에 대한 이득을 보고하였다<sup>1,3-5</sup>. 수술 후 보조 항암치료의 전체 생존기간에 대한 이득을 보고한 한 유럽 다기관 연구의 경우, 항암 방사선치료를 포함한 4개 군으로 나누어 연구가 진행되어 항암치료 단독의 효과만을 분석하기에는 다소 환자 수가 적고 방사선치료기법 등에 많은 문제점이 제기되는 등의 제한점이 있었다<sup>1</sup>. 다른 독일 다기관 연구에서는 무병생존기간에 대한 이득을 보고하였으나 5년 생존율의 차이를 확인하지 못하여<sup>3</sup>, 5년을 더 장기 추적하여 10년 생존율을 비교했을 때 우월한 결과를 보고하였다<sup>4</sup>. 이는 재발된 환자의 경우, 수술 후 보조치료에서 제공된 동일 약제를 기반으로 한 후속치료가 제공되기 때문에 전체 생존기간에서 의미있는 차이를 보이지 않을 수 있어서 해석에 제한점이 있다. 유일하게 아시아인을 대상으로 진행된 일본의 연구에서도 무병생존기간의 차이를 보고하였으나, 전체 생존기간에서 앞의 연구와 마찬가지로 의미있는 차이를 보이지 못하였다.

2. 이득과 위해: 수술 후 보조 항암치료는 치료를 받지 않는 군에 비해 무병생존기간을 연장시키는 효과를 보고하였으며 전체 생존기간의 이득은 연구에 따라 차이를 보인다. 그러나 특히 췌장 두부암의 절제수술은 큰 절제수술로 인한 잦은 수술합병증과 대개 고령 환자에서 동반질환 악화와 느린 회복 등으로 인하여 약 1/3에서 수술 후 보조 항암치료를 못 받게 된다. 수술 후 보조 항암치료로 인한 부작용도 통상 조절가능한 범위 이내이나, 일부 심각한 독성이 발생할 수 있으므로 치료 선택 시 안전에 대한 고려가 필요하다.

3. 가치와 선호도: 수술 후 재발율이 높고 예후가 극히 나쁜 췌장암의 임상양상을 고려할 때 절제 가능한 췌장암에서 수술 후 보조 항암치료는 무병생존기간과 전체 생존기간의 증가를 기대할 수 있는 치료이다. 최근의 연구결과들은 수술 후 보조치료로 항암방사선치료보다 항암치료를 우선하는 추세이며 유도 항암치료 후 보조 방사선치료를 추가로 시행할 수는 있으나 아직 근거는 부족하다. 보조 방사선치료에 비해 시행기간은 길지만(6개월 대 약 6주), 매일 시행하지 않고 간격을 두고 환자 전신상태를 보면서 약제를 건너 뛰거나 용량을 조절할 수 있어 장점이 있다. 특히 최근의 mFOLFIRINOX치료 또는 gemcitabine과 capecitabine 등의 병합치료에서는 많은 부작용이나 낮은 순응도로 인하여 6개월 치료를 완료하지 못한 경우가 적지 않기 때문에, 계획된 치료를 완료하지 못할 경우 보조 항암치료의 이득을 기대한 목표보다 얻지 못할 수 있음을 환자와 미리 상의하여야 한다<sup>11</sup>. mFOLFIRINOX치료는 가장 우수한 성적이 보고되었으나 호중구 감소증, 설사 등의 위중한 독성도 가장 흔하다. 이 가이드라인을 준비하면서 췌장암 수술 예정인 환자를 대상으로 환자의 관점과 선호도에 대한 설문조사를 시행하였다(부록2).

4. 자원 및 비용: 국내 의료현황을 고려할 때 췌장암의 항암치료로 투여될 수 있는 항암제에 대한 가용성 및 접근성이 높지만, 일부 약제(mFOLFIRINOX, capecitabine, S-1) 등은 비급여로 부담이 크거나 허가되어 있지 않아 사용에 제한이 있는 실정이다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 췌장암의 불량한 예후와 수술 후 높은 재발율을 고려할 때 생존기간의

증가효과가 입증되어 있고 조절가능한 범위의 항암제 독성을 보고하고 있는 상황으로, 절제가능한 췌장암의 수술 후 보조 항암치료는 일반적으로 시행될 수 있다. 하지만 잘 조직된 전향적 무작위 대조연구의 수가 충분하지 않고, 각 연구에서 사용된 항암제가 통일되지 않았으며, 각 항암제 별 치료 효과에 대한 비교대조연구가 부족하여 실제 임상에서 적용할 때는 일률적인 항암제 선택은 어렵다. 특히 대부분의 대규모 무작위 비교연구가 서양에서 이루어져 우리나라 환자에게 직접적으로 적용할 수 있는지에 대한 의문이 있다. 아직 mFOLFIRINOX치료는 국내에서는 비급여이며 호중구 감소증 예방을 위한 과립구 집락 자극인자(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)제제도 아직 비급여인 실정이다. S-1 경구치료는 이용이 편리하며 호중구 감소증이나 혈소판 감소증 등의 혈액학적 독성이 적어 비교적 고령이나 전신상태가 다소 나빠도 사용해볼 수 있으나, 일본 외의 지역에서의 연구가 이루어지지 않았고 아직 국내에서는 보조 항암치료로 허가되지 않은 실정이다.

2. 극복방안 및 제언: 절제수술 후 보조 항암치료로 금기가 아닌 경우 환자의 임상적 상황에 따라서 mFOLFIRINOX치료나 gemcitabine기반 항암치료(gemcitabine 단독 또는 gemcitabine과 capecitabine 병합치료) 또는 5-FU기반 항암치료(5-FU와 leucovorin 또는 S-1 경구치료 등)이 권고될 수 있다. 수행능력이 낮은 경우에는 gemcitabine 단독 또는 S-1 경구치료 등을 고려할 수 있다. 비록 수술 후 12주 이내에 보조 항암치료를 시작하는 것이 이상적이나 6개월의 보조 항암치료를 완료할 수 있도록 항암치료 시작 전에 충분한 회복시간을 갖는 것이 권장된다. 선행보조치료를 먼저하고 절제수술을 한 경우에서의 수술 후 보조치료에 대해서는 연구결과가 부족하나, 수술 전 항암제의 반응도나 환자 전신상태나 순응도 등을 고려하여 약제를 결정하며, 일반적으로 선행보조 항암치료기간을 포함하여 총 6개월 정도 항암치료를 시행한다.

#### ■ 참고문헌

1. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-1585.
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210.
3. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-277.
4. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-1481.
5. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese study group of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101:908-915.
6. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-1026.

7. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-1081.
8. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet 2016;388:248-257.
9. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389:1011-1024.
10. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-2406.
11. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol 2014;32:504-512.

#### 15. 수술 후 보조치료: 보조 항암방사선치료

##### ■ 개요

췌장암은 예후가 매우 불량한 암종으로, 진단 시 근치적 절제술은 약 10%-20%에서만 시행 가능한 것으로 알려져 있다. 특히 근치적 절제술 후에도 절제연 양성이 16%-85%에서 보고되고 있으며, 이 경우 절제연 음성에 비해 예후가 불량하다. 근치적 수술 후 보조적 치료로는 일찍이 항암방사선치료 시행 여부에 따른 3상 연구가 시행된 바 있고, 수술 단독군에 비해 보조적 치료를 시행한 군에서 의미있는 생존율의 증가를 보고하였다. 근래에는 효과적인 항암치료가 개발되면서 일반적으로 권고되고 있으며, 임상연구 참여가 우선적으로 추천되기도 한다. 췌장암의 수술 후 보조적 치료에서 방사선치료의 역할에 대해서는 미국과 유럽에서 서로 다른 연구결과들이 보고된 바 있고, 각 기관에 따라서도 서로 다른 치료원칙이 적용되고 있는 실정이다.

- 권고 15. 절제수술한 췌장암환자에서 수술 후 보조 항암방사선치료를 고려한다.  
권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)  
근거수준: 보통(moderate)

##### ■ 근거요약

췌장암의 근치적 절제수술 후 보조적 항암방사선치료 여부에 따른 치료성적을 비교한 연구는 전향적 무작위 연구 2편<sup>1,2</sup>과 후향적 연구 10편<sup>3-12</sup>이 보고되었다. 전향적 무작위 연구는 모두 유럽에서 시행되었고, 20 Gy 조사 후 2주의 휴식기간을 두고 다시 20 Gy를 조사하는 방식으로 치료하였을 때, 항암방사선치료의 생존율 증가효과는 없었다<sup>1,2</sup>. 후향적 연구의 대표적인 연구로 Johns Hopkins 병원과 Mayo Clinic의 자료를 함께 분석한 것이 인용되고 있으며, 앞서 기술한 유럽의 연구와는 달리 휴식기간 없이 45 Gy 이상의 방사선량이 처방되었으며, 항암방사선치료를 시행받

은 환자들의 생존율이 수술 후 보조적 치료 없이 경과관찰만 했던 환자들보다 의미있게 향상되었다<sup>3</sup>. 또한, 국내에서도 수술 단독군과 비교하였을 때, 항암방사선치료를 추가한 군에서 의미있는 생존율 향상을 보고한 바 있다<sup>7,10</sup>.

항암치료 단독으로 치료받은 환자와 항암방사선치료의 성적을 비교한 연구는 전향적 무작위 연구 1편<sup>2</sup> 과 후향적 연구 5편<sup>4,5,13-15</sup>이 보고되었다. 전향적 무작위 연구에서는 방사선치료의 추가로 생존율 증가효과는 없었다<sup>2</sup>. 후향적 연구 중, 미국 내 다기관 연구에서는 방사선치료의 추가에 의한 생존율의 차이는 없었다는 보고도 있었으나<sup>5</sup>, 미국 암데이터베이스(National Cancer Data Base, NCDB)연구와 Mayo Clinic연구에서는 방사선치료를 추가한 군의 생존율이 항암치료만으로 치료받은 군보다 의미있게 높았다<sup>4,15</sup>. NCDB를 이용한 또 다른 연구에는 전체 환자군 중, pT3 또는 pN1, 그리고 절제연 양성 및 음성 모두에서 방사선치료를 추가한 군의 생존율 증가를 보고하였다<sup>13</sup>. 그 외에도, 항암치료 단독군, 항암방사선치료군, 항암치료 후 항암방사선치료군을 비교하였을 때, pN1에서 항암치료 후 항암방사선치료군의 생존율이 가장 높음을 보고한 NCDB연구도 있었다<sup>14</sup>. 절제연 양성에 대해서는 일찍이 전향적 무작위 연구들을 메타분석한 결과에서도 항암방사선치료가 항암치료보다 더 효과적임을 보고한 바 있다<sup>16</sup>.

국소재발에 대해서는 Johns Hopkins 병원과 Mayo Clinic에서 각 기관의 자료를 분석하여 발표한 바 있고, 보조적 치료를 받지 않은 군 및 항암치료 단독군에 비해 방사선치료를 받은 군에서 국소재발이 의미있게 낮음이 관찰되었고<sup>15,17</sup>, 미국 내 다기관 연구에서도 수술 단독군에 비해 방사선치료를 받은 군에서 국소재발이 의미있게 낮음을 보고한 바 있다<sup>5</sup>.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 분석에 사용된 연구는 모두 17편으로, 1개의 메타분석, 2개의 전향적 무작위 연구와 14개의 후향적 연구로 이루어졌다. 전향적 무작위 연구의 결과는 방사선치료의 생존율 향상 효과가 없음을 보고하고 있으나, 다수의 후향적 연구들에서는 생존율 향상 효과를 보고하고 있다. 특히 절제수술 후 림프절 양성 또는 절제연 양성의 고위험군에서는 항암치료와 병합하여 적극적으로 보조적 방사선치료의 시행을 고려할 필요가 있겠다.
2. 이득과 위해: 방사선치료는 국소질환 제어에 효과적이며, 항암치료에 추가하여 생존율의 향상을 기대할 수도 있다. 전향적 무작위 연구에서 방사선치료에 의한 삶의 질 저하는 관찰되지 않았다<sup>2</sup>.
3. 가치와 선호도: 수술 후 국소-영역 재발을 감소시킬 수 있는 비침습적인 국소치료이다. 보조 항암치료에 비해 시행기간은 짧으나(6개월 대 약 6주), 매일 시행해야 한다.
4. 자원 및 비용: 국내에서 방사선치료는 접근성이 양호하고, 최신 방사선치료기술에 대한 가용성도 높다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 일부 과거연구에서 항암방사선치료군이 경과관찰군보다 생존율이 더 낮음을 보고하면서<sup>2</sup> 체장암에서 보조적 방사선치료에 대해 부정적인 인식이 확산되었으나, 이 연구에서 적용된 방사선치료의 내용이 현재의 방사선치료 표준에 현저히 미치지 못하였고, 질관리가 이루어지지 않았음을 고려할 필요가 있다. 병합 항암치료의 적용이 힘든 고령의 환자 또는 수술 후 수행능력이 저하된 환자에서 항암방사선치료는 병합항암치료의 대안으로 고려될 수 있겠다

2. 제언: 방사선치료의 기술적 발전에 따라 치료독성이 감소하고, 그에 따라 치료순응도가 향상되었으며, 항암치료와의 적절한 병합치료를 통해 보다 향상된 치료성적을 기대할 수 있을 것으로 여겨진다<sup>18</sup>.

#### ■ 참고문헌

1. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007;246:734-740.
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210.
3. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2010;17:981-990.
4. Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3634-3642.
5. Parikh AA, Maiga A, Bentrem D, et al. Adjuvant therapy in pancreas cancer: does it influence patterns of recurrence? *J Am Coll Surg* 2016;222:448-456.
6. Liu Z, Luo G, Guo M, et al. Lymph node status predicts the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for patients with resected pancreatic cancer. *Pancreatology* 2015;15:253-258.
7. Park HJ, You DD, Choi DW, Heo JS, Choi SH. Role of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *World J Surg* 2014;38:186-193.
8. Kim R, Tsao R, Tan A, Byrne M, et al. A single institution review of adjuvant therapy outcomes for resectable pancreatic adenocarcinoma: outcome and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1159-1169.
9. Yang R, Cheung MC, Byrne MM, et al. Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch Surg* 2010;145:49-56.
10. You DD, Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1699-1706.
11. Davila JA, Chiao EY, Hasche JC, Petersen NJ, McGlynn KA, Shaib YH. Utilization and determinants of adjuvant therapy among older patients who receive curative surgery for pancreatic cancer. *Pancreas* 2009;38:e18-25.
12. Frakes JM, Strom T, Springett GM, et al. Resected pancreatic cancer outcomes in the elderly. *J Geriatr Oncol* 2015;6:127-132.
13. Rutter CE, Park HS, Corso CD, et al. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2015;121:4141-4149.

14. Ma SJ, Hermann GM, Prezzano KM, Serra LM, Iovoli AJ, Singh AK. Adjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation is associated with improved survival for resected stage I-II pancreatic cancer. *Cancer Med* 2019;8:939-952.
15. Merrell KW, Haddock MG, Quevedo JF et al. Predictors of locoregional failure and impact on overall survival in patients with resected exocrine pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:561-570.
16. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-1381.
17. Groot VP, Rezaee N, Wu W, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018;267:936-945.
18. Hsieh MC, Chang WW, Yu HH, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy improve survival in patients with pancreatic adenocarcinoma receiving surgery: adjuvant chemotherapy alone is insufficient in the era of intensity modulation radiation therapy. *Cancer Med* 2018;7:2328-2338.

## F. 국소진행성 췌장암의 치료

### 16. 국소진행성 췌장암의 치료: 항암방사선치료

#### ■ 개요

췌장암환자에서 장기 생존을 기대하기 위해서는 근치적 목적의 외과적 절제술이 필요하나 진단 당시 절제가 가능한 췌장암은 전체 환자의 약 10%-20%에 불과하며 대부분은 국소진행성 또는 전이성 췌장암으로 진단된다. 절제가 불가능한 암은 원격전이는 없으나 복강동맥이나 상장간막동맥 등 주변 중요 혈관의 침윤으로 근치적 목적의 절제가 불가능한 국소진행성 췌장암과 이미 타 장기로 원격전이가 동반된 전이성 췌장암으로 구분한다. 전체 췌장암환자 중 약 25%-40%의 환자가 진단 당시 국소진행성 췌장암으로 발견되며, 외과적 절제술이 불가능하므로 전통적으로 항암 치료 또는 동시 항암방사선치료(concurrent chemoradiation therapy)가 시행되었다. 국소진행성 췌장암은 다른 병기에 비해 비교적 생존율 향상의 여지가 많은 단계로서 보다 적극적이고 집중적인 관심이 필요한 상태라고 할 수 있다. 그러나 아직은 국소진행성 췌장암의 치료는 대부분 생존기간 연장을 위한 고식적 목적의 치료에 머물러 있고 항암치료 및 항암방사선치료를 시행하여도 충분한 종양 감축(reduction)에 의하여 근치적 목적의 절제술이 가능해지는 경우는 흔하지 않다.

국소진행성 췌장암에서는 주된 치료에 대해서는 현재까지 논란의 여지가 있는데 항암 우선 치료를 주장하는 근거는 잠재적 전이병소를 조기에 치료하는 것이 생존기간 향상에 중요하며 다수의 췌장암환자들이 결국 원격전이의 결과로 사망에 이른다는 점이다. 반면에 항암치료와 더불어 방사선치료 시행을 주장하는 근거는 항암치료 단독으로 치료한 환자의 상당수에서 국소진행이 관찰되고 역시 사망의 주요한 원인이며, 국소치료가 통증 등 환자의 증상을 완화하거나 억제할 수 있어 결국 삶의 질 향상 및 생존기간 연장에 중요할 것이라는 점이다. 현재까지 국소진행성 췌장암환자를 대상으로 시행한 항암치료 단독과 항암방사선치료를 비교한 임상연구에서는 대사항자나 치료방법에 따라 서로 다른 결과를 보여주어 현재까지도 표준치료가 정립되지 않았고 국가 별 진료 가이드라인에 따라서도 치료 원칙에 차이를 보이고 있다<sup>1-10</sup>.

최근에는 전이성 췌장암의 치료에서 높은 반응률을 보고한 FOLFIRINOX 등의 최신 항암치료가 도입되고 국소진행성 췌장암에서 약 30%의 환자에서는 발병초기에 급격한 질환진행에 대한 우려로 인해 국소진행성 췌장암에서 항암 단독치료를 먼저 시행하는 방안(유도 항암치료)이 제시되었다<sup>11-13</sup>. 그러나 종양에 의한 통증, 폐색 및 출혈 등의 증상, 고령이나 전신상태가 안 좋은 경우 등의 환자의 임상적 상태, 환자 및 의료진의 선호도, 방사선치료의 방법(정위체부방사선치료 또는 소분할 방사선치료(hypofractionated radiotherapy)) 등 여러 임상상황에 따라서 방사선치료의 우선 시행도 고려되고 있다<sup>4,6,7</sup>. 또한 최근 방사선치료기술의 향상으로 보다 짧은 기간에 안전하고 정확하게 국소질환을 제어할 수 있는 기대감이 높아짐에 따라서 국소진행성 췌장암에서 유도 항암치료와 더불어 방사선치료에 대한 적용과 이에 대한 임상연구가 활발히 진행되고 있다.

● 권고 16. 국소진행성 췌장암환자에서 항암방사선치료를 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

■ 근거요약

2000년 1월부터 2019년 11월까지 외과적 절제술이 불가능한 국소진행성 췌장암환자를 대상으로, (항암)방사선치료가 포함된 치료와 포함되지 않은 치료를 비교한 연구 중 전향적 무작위 대조군 연구 3편<sup>1-3</sup>과 7편의 체계적 문헌고찰(메타분석 또는 질적 고찰) 연구<sup>14-20</sup>를 대상으로 분석하였다.

무작위 대조군 연구로는 먼저 2편의 논문에서 연구에 모집된 전체 환자를 대상으로 처음부터 각각 항암방사선치료 또는 항암치료를 시행한 군을 비교하였는데, Loehrer 등<sup>2</sup>의 연구에서는 항암방사선치료 군에서 의미있는 전체 생존기간의 향상을 보고하였으나 Chauffert 등<sup>1</sup>의 연구에서는 항암치료 단독군이 전체 생존기간 및 무진행 생존기간에서 우월함을 보고하여 각기 상반된 결과를 보고하였다. 전체 환자를 대상으로 4개월의 유도 항암치료를 우선 시행한 후 재평가하여 질환 진행이 없는 환자만을 대상으로 항암방사선치료 또는 항암치료를 시행하여 비교하였던 Hammel 등<sup>3</sup>의 연구에서는 양 군에서 전체 생존기간 및 무진행 생존기간에서 의미있는 차이는 관찰되지 않았으나 항암방사선치료에 의한 의미있는 국소진행의 억제효과를 보고하였다. 또한 계획된 1차치료가 완료된 후 다시 질환진행으로 인하여 항암치료나 방사선치료의 재치료를 시작할 때까지의 무치료기간이 항암방사선치료 군에서 의미있게 증가하였다. 치료와 관련된 독성에 있어서는 연구에 따라 상이한 결과를 보고하였으나 Hammel 등의 연구에서는 양 군에서 의미있는 차이는 관찰되지 않았다<sup>1-3</sup>.

체계적 문헌고찰 중 전체 6편의 메타분석<sup>14,15,17-20</sup>과 1편의 질적 고찰<sup>16</sup>에서는 연구에 따라서 항암방사선치료와 보존적 치료, 방사선치료 단독, 또는 항암치료를 비교하였다. 이 연구 중 일부에서는 보존적 치료 또는 방사선치료 단독에 비하여 항암방사선치료에 의한 생존기간의 향상을 보고하거나<sup>16,18</sup> 3개월 이상의 유도 항암치료 후 항암방사선치료를 시행한 경우 항암치료 단독에 비하여 우월성을 보고하였으나<sup>15</sup>, 전반적으로는 항암치료 단독에 비해 항암방사선치료의 생존기간에 의미있는 차이를 관찰하지는 못하였다.

## ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 무작위 대조군 연구 및 메타분석 연구가 포함되었으나 연구에 따라서 내용 및 결과의 이질성이 있어 근거수준은 보통으로 평가하였다. 상기 근거요약과 같이 국소진행성 췌장암의 치료에서 항암치료 단독과 비교 시 항암방사선치료의 시행이 전체 생존기간에 미치는 효과는 연구에 따라 다른 결과를 보인다. 반면 최근 국소진행성 췌장암의 1차 항암치료로 시도되고 있는 FOLFIRINOX나 gemcitabine과 nab-paclitaxel치료는 전신상태가 양호한 전이성 췌장암환자에 대한 전향적 무작위 대조군 연구를 통하여 생존기간 연장에 대한 효과가 증명되었으나 이는 국소진행성 췌장암환자를 대상으로 시행한 연구는 아니며 일부 2상 연구 및 이에 대한 메타분석 이외에는 국소진행성 췌장암만을 대상으로 시행된 대규모의 전향적 무작위 대조군 연구는 아직 없는 실정이다<sup>11,12,21-25</sup>.

2. 이득과 위해: 항암치료와 함께 방사선치료의 시행은 국소질환의 제어에 이득이 있을 것으로 여겨지며 이와 관련된 독성은 비교적 안전하고 수용가능할 것으로 여겨진다. 또한 방사선치료를 시행할 경우 항암치료 단독에 비하여 1차치료 종료 후 질환 진행으로 인한 재치료 도입까지의 무치료기간을 늘릴 수 있어 1차치료에 의하여 저하된 환자의 전신상태 회복이나 삶의 질 향상을 기대할 수 있을 것으로 여겨진다. 반면 항암치료 단독에 비하여 방사선치료를 추가할 경우 상대적으로 방사선치료 관련 독성 및 비용이 증가할 수 있다.

3. 가치와 선호도: 국소진행성 췌장암에서는 많은 경우에 외과적 치료가 불가하고, 항암치료와 함께 국소질환 제어를 위한 다른 효과적인 치료가 제한되어 있는 상태로 방사선치료가 주요한 국소치료로 선호된다. 현재 전문가들의 합의를 기반으로 한 외국의 주요 임상진료 권고안에서는 1차치료로 항암치료를 우선 시행하는 것을 권고하나 통증 등의 증상 조절이 필요한 경우, 고령이나 전신상태가 안 좋은 경우, 환자 및 의료진의 선호도 등 여러 임상상황에 따라서 방사선치료의 우선 시행도 고려할 수 있도록 권고하고 있다<sup>4,6,7</sup>. 방사선치료의 시기에 대하여는 일정 기간 유도 항암치료를 시행한 후 질환진행이 없는 경우, 항암치료에 의한 치료독성 또는 전신상태 저하로 지속적인 항암치료의 시행이 어려운 경우, 일정 기간 유도 항암치료 후 종양 반응이 있거나 안정적인 경우 항암치료의 유지에 대한 대체치료, 그리고 항암치료 시행 중 원격전이 없는 국소질환의 진행 등의 경우에 방사선치료를 고려할 것을 권고하고 있다<sup>4,6,7</sup>. 통상분할방사선치료(conventional fractionated radiotherapy)의 경우 동시 항암방사선치료의 시행이 권고되나 현재 활발히 도입되고 있는 최신 방사선치료기술을 이용한 정위체부방사선치료의 경우에는 일반적으로 전신 항암치료와 순차적으로 시행한다<sup>26</sup>.

유도 항암치료에 대해서는 전신상태가 좋은 경우라면 전이성 췌장암에 대한 연구나 일부 국소진행성 췌장암환자를 대상으로 시행된 연구에 근거하여 FOLFIRINOX나 gemcitabine과 nab-paclitaxel을 첫 치료로 고려해 볼 수 있겠으나 아직은 근거수준이 높지 않다<sup>11,12,21,22,24,25</sup>. FOLFIRINOX 항암치료가 전이성 췌장암에서 높은 반응률을 보이고 국소진행성 췌장암 자체가 30% 정도의 미세전이율을 보이므로, 전신상태가 좋은 국소진행성 췌장암에서는 FOLFIRINOX 유도 항암치료 이후 방사선치료를 시행하는 경우가 점차 많아지고 있다. 생식계열(germline) *BRCA1/2* 또는 *PALB2* 돌연변이가 있는 국소진행 췌장암환자라면(우리나라 환자의 경우 전체 환자의 5% 내외) 1차치료에서 백금(platinum)계 항암제를 포함해서 치료할지에 대한 고려가 필요하다<sup>27</sup>. 전신상태가



저하되어 있는 환자라면 역시 전이암에서의 효용성 결과를 고려하여 gemcitabine 단독 또는 병합(gemcitabine과 erlotinib)이나 S-1 경구치료를 시도해 볼 수 있으나 역시 근거수준은 높지 않다<sup>12,13,28</sup>. 방사선민감제(radiosensitizer)로는 capecitabine, 5-FU, 또는 gemcitabine(비급여) 약제 등이 주로 사용되고 있다. 방사선치료를 시행할 경우 방사선치료 종료 후에 항암치료의 시행 유무나 기간에 대한 비교연구는 현재까지 없는 실정으로 항암치료에 대한 환자의 순응도나 치료독성 및 치료반응에 따른 결정이 필요하다.

4. 자원 및 비용: 국내 의료현황을 고려 시 방사선치료 시설의 가용성 및 접근도가 비교적 높고 비용 대비 효과 관점에서 효용성이 높을 것으로 여겨진다. 대부분 항암약제의 경우 국내 실정에서 의료급여 및 중증환자 추가혜택 적용을 받기 때문에 비용 대비 효과 관점에서 효용성이 높으나 nab-paclitaxel은 국소진행성 췌장암의 경우 우리나라에서는 비급여 약제이다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 국소진행성 췌장암에서 국소질환의 조절은 질환과 관련된 증상 및 병발 증으로 인한 삶의 질 저하에 매우 중요한 영향을 미치는 인자이다. 국소질환의 진행은 항암치료 단독으로 치료 시 관찰되는 주요한 치료실패 양상이었으나<sup>3</sup> 환자의 제한적인 생존기간 및 과거 열등한 방사선치료기술 등은 적극적인 국소치료의 도입에 대한 장애요인으로 작용하였다. 그러나 현재에는 세기조절방사선치료, 영상유도방사선치료 및 호흡연동방사선치료(respiratory gated radiation therapy) 등과 같은 고정밀 방사선치료기술의 비약적인 진보로 과거에 비하여 향상된 효능과 안정성을 지닌 방사선치료가 가능하다<sup>29</sup>. 더욱이 최근 항암치료의 발전으로 췌장암환자의 생존기간 향상이 기대되고 있는 상황으로<sup>21,30</sup> 이러한 현대적 방사선치료의 적극적인 시행은 향상된 국소질환 제어에 의하여 종양에 의한 통증, 출혈 및 폐색 등의 증상 발생을 억제하거나 호전시켜 삶의 질을 향상시키고 나아가 질환제어에 의한 생존기간 증대 효과도 기대할 수 있을 것으로 여겨진다<sup>3, 31-33</sup>.

전환수술(conversion surgery)은 최초 진단 시 절제불가능한 암을 항암치료 또는 방사선치료 후 절제수술한 경우로 정의한다<sup>34</sup>. 전이성 췌장암환자에서도 전이병변이 사라질 정도로 항암치료에 반응이 매우 좋은 환자(super-responder)를 대상으로 전환수술을 시행하여 장기생존의 증례보고가 있고<sup>35</sup>, 이 경우 오랜 기간 항암치료를 쉬게 하여 삶의 질을 유지할 수 있다는 이점이 있다. 하지만 전이성 췌장암에서는 권고되지 않고(그림 3 치료 알고리즘), 일반적으로는 국소진행성 췌장암을 대상으로 고려되고 있다. 국소진행성 췌장암에서 항암치료 또는 방사선치료 후 좋은 반응을 보여 전환수술이 시행될 경우에는 생존기간의 향상을 기대할 수 있어 이에 대한 촉진요인 중 하나가 될 수 있다. 그러나 현재 국소진행성 췌장암에서 전환수술에 대한 보고는 대부분이 후향적 연구로서 경계성 절제가능 췌장암이 혼합된 경우가 흔하고, 치료방법이나 기간도 매우 다양하고 표준화되어 있지 않아 아직 근거가 부족하여 이에 대한 권고는 권고보류이다(그림 3 치료 알고리즘)<sup>36</sup>. 현재 여러 보고와 메타분석에서 항암치료 또는 방사선치료 후 절제율은 0%-43%, R0절제율은 55%-100%, 중앙 생존기간은 9-43개월로 매우 다양하게 보고되며 R0절제가 가장 중요한 예후 인자로서 R0절제가 시행될 경우 절제가능 췌장암환자의 예후와 비슷한 것으로 알려져 있다<sup>11, 23-25, 37, 38</sup>.

2. 극복 방안: 항암치료 단독과 항암방사선치료를 추가한 경우의 비교연구는 연구에 따라 그 결과

가 상이하여 현재 일괄적인 결론을 도출하기 어려운 상태이다. 이에 추가적 연구가 필요할 것으로 여겨지나 국소진행성 췌장암환자만을 대상으로 대규모 연구를 진행하기에 어려움이 있고 아직은 국소진행성 췌장암에 대한 진단기준, 절제가능성 평가기준, 영상검사 및 병리검사의 판독기준, 항암치료 약제나 방사선치료의 기법 등에 표준화가 필요한 실정이다. 따라서 이러한 기준에 대한 표준화 및 대규모 환자모집을 위한 다기관 연구 등이 필요하다. 또한 원격전이의 위험성이 높은 고위험군을 배제하고 국소치료에 효과가 있을 만한 환자만을 선별하여 선택적으로 국소치료를 적용하려는 노력도 향후 중요한 과제이다. 최근 항암치료를 통한 전신질환의 효과적인 제어와 방사선치료기술의 발전은 국소진행성 췌장암에서 보다 안전하고 효과적인 국소질환 제어, 삶의 질 향상과 생존기간 증대로 이어질 것으로 기대되며, 향후 이에 대한 높은 근거수준의 임상연구 및 표준치료 정립이 필요하다.

#### ■ 참고문헌

1. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-1599.
2. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4105-4112.
3. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1844-1853.
4. National Comprehensive Cancer Network, pancreatic adenocarcinoma, version 1. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v56-68.
6. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:2654-2668.
7. Palta M, Godfrey D, Goodman KA, et al. Radiation therapy for pancreatic cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2019;9:322-332.
8. Kim JS, Lim JH, Kim JH, et al. Phase II clinical trial of induction chemotherapy with fixed dose rate gemcitabine and cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:381-389.
9. Choi Y, Oh DY, Kim K, et al. Concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for unresectable locally advanced pancreatic cancer: a retrospective cohort study. *Cancer Res Treat* 2016;48:1045-1055.
10. Woo SM, Kim MK, Joo J, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine and cisplatin

followed by simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy with concurrent gemcitabine for locally advanced unresectable pancreatic cancer: results from a feasibility study. *Cancer Res Treat* 2017;49:1022-1032.

11. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:801-810.

12. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.

13. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-5518.

14. Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffs S, Mahipal A. A meta-analysis of randomized clinical trials of chemoradiation therapy in locally advanced pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:284-290.

15. Chang JS, Chiu YF, Yu JC, Chen LT, Ch'ang HJ. The role of consolidation chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: an updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2018;50:562-574.

16. Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269-2277.

17. Ng IW, Soon YY, Chen D, Tey JCS. Chemoradiotherapy versus chemotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14:392-401.

18. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183-1190.

19. Wang C, Liu X, Wang X, Wang Y, Cha N. Effects of chemoradiotherapy and chemotherapy on survival of patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12260.

20. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002093.pub2>:Cd002093.

21. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-1703.

22. Philip PA, Lacy J, Portales F, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:285-294.

23. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al. Survival in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant therapy and surgical resection. *Ann Surg* 2019;270:340-347.
24. Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, et al. Systematic review of resection rates and clinical outcomes after FOLFIRINOX-based treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4352-4360.
25. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas* 2015;44:515-521.
26. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121:1128-1137.
27. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317-327.
28. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013;31:1640-1648.
29. Hajj C, Goodman KA. Role of radiotherapy and newer techniques in the treatment of GI cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:1737-1744.
30. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
31. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief. *J Pain Res* 2018;11:2169-2178.
32. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:755-765.
33. Rudra S, Jiang N, Rosenberg SA, et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med* 2019;8:2123-2132.
34. Yoshitomi H, Takano S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Ohtsuka M. Conversion surgery for initially unresectable pancreatic cancer: current status and unresolved issues. *Surg Today* 2019;49:894-906.
35. Hank T, Strobel O. Conversion surgery for advanced pancreatic cancer. *J Clin Med* 2019;8:1945.
36. Klaiber U, Hackert T. Conversion surgery for pancreatic cancer-the impact of neoadjuvant treatment. *Front Oncol* 2020;9:1501.
37. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with Folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg* 2016;264:457-463.
38. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in combination with losartan followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a phase 2

## G. 방사선치료

### 17. 방사선치료: 정위체부방사선치료 또는 입자선치료

#### ■ 개요

최근의 방사선 치료기술의 발전과 함께, 종양치료를 정위체부방사선치료 또는 입자선치료에 대한 관심과 적용이 증가하고 있다<sup>1</sup>. 일반적으로 통상분할 (항암)방사선치료 시 1회 방사선량은 항암치료병용에 따른 급성 부작용증가와 방사선 생물학적 장점들을 감안하여 주로 1.8 Gy 또는 2.0 Gy가 사용된다<sup>2</sup>. 반면에, 정위체부방사선치료는 고정밀, 고집적 방사선치료계획과 치료기간 및 치료 중 영상 유도를 통한 정확한 방사선전달을 바탕으로 주로 5회 이하로 높은 방사선량인 5 Gy에서 20 Gy의 1회 선량을 전달하는 치료방법이다<sup>1</sup>. 주로 양성자나 탄소이온으로 대표되는 입자선 치료는 가속된 특정 에너지에 따른 특정 깊이에서 매우 높은 에너지를 전달하는 'Bragg peak'라고 불리는 독특한 물리적 특성을 가진다<sup>3,4</sup>. 이런 물리적 특성 때문에, 입자선치료는 정밀하면서도 안전하게 매우 높은 방사선량의 전달이 가능하다.

- 권고 17-1. 선행보조 방사선치료 또는 국소진행성 췌장암환자의 방사선치료로 정위체부 방사선치료를 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

- 권고 17-2. 선행보조 방사선치료 또는 국소진행성 췌장암환자의 방사선치료로 입자선치료를 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 낮음(low)

#### ■ 근거요약

이론적 장점들을 바탕으로 췌장암 치료에 최근 정위체부방사선치료 또는 입자선치료의 사용이 증가되고 있으나, 이런 치료기술들이 통상분할 방사선치료에 비해 효과적인지를 평가하는 무작위 3상 연구 또는 대규모 전향적 연구는 현재까지 보고된 바 없다. 총 9개의 연구가 보고되었으며<sup>5-13</sup>, 이 중 1개는 체계적 문헌고찰을 바탕으로 시행된 메타분석연구<sup>11</sup>, 다른 3개는 미국 NCDB를 기본으로 시행되었으며<sup>7,12,13</sup>, 나머지 5개는 소규모의 후향적 비교연구였다<sup>5,6,8-10</sup>.

국소진행성 췌장암을 대상으로 총 9개(전향적연구 4개, 후향적연구 5개)의 정위체부방사선치료 연구와 총 11개의 통상분할 방사선치료를 비교한 연구에서 정위체부방사선치료는 의미있는 2년 전체 생존율 증가와 급성 3등급 이상의 부작용 감소를 보고하였다<sup>11</sup>. NCDB를 바탕으로 수행된 세 개의 연구는 동일하게 전체 생존율 관점에서 정위체부방사선치료가 통상분할 방사선치료에 비해 우월함을 보고하였다<sup>7,12,13</sup>. 특히 성향매칭분석을 시행한 절제가능 췌장암에서 선행보조 방사선치료 효과를 비교한 연구에서도 정위체부방사선치료는 통상분할 방사선치료에 비해

생존율의 향상을 보고하였으며, 병리적 완전 관해(complete remission) 및 절제연 음성 비율도 높은 것으로 보고하였다<sup>12</sup>. 추가로, 상대적으로 소규모의 후향적 연구들에서 정위체부방사선치료는 통상분할 방사선치료에 비해 열등하지 않은 생존율 및 국소 제어율과 함께 낮은 부작용 가능성이 제시되기도 하였다<sup>5,6,8-10</sup>.

이 권고안 도출을 위한 논문 선택기준에 적합한 입자선치료와 통상분할 (항암)방사선치료에 대한 비교연구는 없었다.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 분석에 사용된 연구는 전부 9개의 연구로, 이 중 1개는 체계적 문헌고찰을 바탕으로 시행된 메타분석연구, NCDB를 이용한 세 개의 논문과, 총 260명의 정위체부방사선치료를 시행 받은 환자와 523명의 통상분할 (항암)방사선치료를 시행 받은 국소진행성 절제불가능 또는 경계성 절제가능 췌장암환자가 분석 대상자인 후향적 연구들이었다. 비록 정위체부방사선치료와 통상분할 (항암)방사선치료를 비교한 메타분석연구가 있으나, 이 임상질문과 동일한 주제로 시행된 무작위 3상 연구들을 바탕으로 시행된 연구가 아닌 주로 전향적 또는 후향적으로 두 가지 치료방법을 각각 시행 받은 연구들을 비교한 결과이었다. 메타분석연구를 포함하여, NCDB연구 및 후향적 연구들은 정위체부방사선치료와 통상분할 방사선치료의 적응증이 정확히 일치하지는 않는 실제 임상현장 또는 특정환자들을 대상으로 선택적으로 치료가 선택되었을 개연성이 있어 근거수준은 보통이다. 입자선치료와 통상분할 (항암)방사선치료의 실제 치료 후 결과를 직접 비교한 연구가 없어 입자선치료에 대한 근거수준은 낮으나, 두 치료방법 간의 선량 비교연구들에서 입자선치료의 우월성은 반복적으로 보고된 바 있다. 실제 몇몇 전향적 또는 후향적 연구들에서도 국소제어율 및 전체 생존율 관점에서 상대적으로 입자선치료의 우월한 결과들이 보고된 바 있으며, 동시에 3등급 이상의 부작용이 통상분할 (항암)방사선치료에 비해 상대적으로 낮은 것으로 보고되고 있다<sup>3,14,15</sup>.

2. 이득과 위해: 메타분석 및 NCDB를 바탕으로 수행된 두 개의 대규모 환자를 대상으로 시행된 연구에서 정위체부방사선치료가 통상분할 방사선치료에 비해 생존율 및 급성기 부작용 관점에서 우월함을 보고하였으며, 그 외 소규모 후향적 연구들에서도 정위체부방사선치료가 부작용 관점에서 통상분할 방사선치료에 비해 우월하거나, 적어도 나쁘지 않은 결과를 보고하였다. 다만 상기 연구들은 정위체부방사선치료 시 부작용 발생위험에 대한 우려가 큰 위 및 십이지장을 포함한 위장관에 직접 침윤이 있는 췌장암의 경우 연구대상에서 제외되었을 가능성이 있어 이런 경우 정위체부방사선치료 적용에 대한 근거는 부족한 상황으로 부작용 발생위험에 대한 고려가 필요하다. 입자선치료(양성자치료)의 경우 Bragg peak효과로 방사선치료에 의한 부작용 발생가능성을 낮출 수 있다는 것이 가장 큰 장점이나, 현재로서 가능한 시설이 매우 제한되어 있으며, 아직 연구결과들이 많지 않은 실정이다. 또한 입자선치료의 한 종류로 현재까지 우리나라에는 도입되지 않은 치료방법인 중입자치료가 일본, 독일 등에서 췌장암 치료에 시도되고 있다. 하지만 진행 및 원격전이가 빠르게 나타날 수 있는 췌장암의 특성과 정위체부방사선치료 또는 양성자치료와 비교하여 우월성이 확인되지 않은 상태 등을 고려해 해외원정 치료는 권장하지 않는다.

3. 가치와 선호도: 이런 방사선치료기술들은 항암치료 적용에 큰 영향을 주지 않는 비침습적 치료기술로, 치료기간이 5-6주 이상 소요되는 통상분할 방사선치료와 비교하여 치료기간이 1-2주일

정도로 짧아 항암치료나 수술시기를 크게 지연시키지 않아 경계성 절제가능 또는 국소진행성 절제불가능 췌장암의 치료에 더욱 주목받고 있다.

4. 자원 및 비용: 최근 방사선치료 기기들은 정위체부방사선치료의 기본이 되는 영상 유도 및 고선량률(high dose rate), 다엽 콜리메이터(multileaf collimator) 등이 대부분 가능하여 추가적인 자원의 필요성은 크지 않으며, 정위체부방사선치료는 치료횟수가 통상분할 방사선치료에 비해 적어 비용적 관점에서도 우월하다. 입자선치료의 경우 일반적으로 비용이 높으며 현재로는 가능한 시설이 매우 제한되어 있다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 이 가이드라인에 포함된 연구들은 NCDB 또는 후향적 연구들로 현재의 임상현장에서 정위체부방사선치료와 통상분할 방사선치료의 적응증이 일반적으로 상이하다는 점을 감안하였을 때, 앞서 언급된 연구들에서 대상환자들 사이에는 선택비뚤림의 발생가능성에 대한 우려가 있다. 또한 정위체부방사선치료의 단기간 고선량 방사선 전달특성 상 위 및 십이지장에 직접 침윤이 있는 경우 천공 등의 위중한 후기 독성발생 가능성이 있다. 정위체부방사선치료는 치료기간이 상대적으로 짧아 다른 치료와의 병용 시 장점이 있으며, 비용적 관점에서도 우월할 수 있다. 대부분의 방사선치료 시설의 최근 선형가속기(linear accelerator)는 통상분할 방사선치료뿐 아니라 정위체부방사선치료도 가능하여 접근도 관점에서 거의 차이가 없을 것으로 여겨지나, 입자선치료기는 시설의 수나 지역적 접근도 관점에서 제한점이 있다.

2. 극복 방안: 기술의 발전으로 정위체부방사선치료 및 입자선치료의 사용이 점점 증가하고 있다. 하지만 이런 치료방법들의 통상분할 방사선치료에 대한 확실한 우월성은 아직 확인되지 않은 상태이다. 추후 대규모 전향적 무작위비교 임상시험연구를 통해 췌장암의 다양한 상황에 따른 정위체부방사선치료 및 입자선치료의 장기적인 생존기간 및 후기 독성에 대한 확인이 필요하다.

3. 제언: 통상분할 방사선치료와 비교한 연구는 아니지만, 국소진행성 췌장암의 통증조절 관점에서 정위체부방사선치료의 효과에 대한 메타분석의 결과에서 약 85% (95% 신뢰구간 75.8%-91.5%)의 반응률(완전 및 부분반응)과 3.3%-18.0%의 수용가능한 정도의 3등급 급만성 부작용을 보고하여, 증상완화 관점에서 정위체부방사선치료의 적용 필요성을 제시하였다<sup>16</sup>. 또한 수술적 치료를 고려하기 어려운 국소재발 췌장암에 있어 정위체부방사선치료를 통해 높은 증상완화 및 7개월의 중앙 무재발(recurrence free) 생존율을 보고하였다<sup>17</sup>. 주변 중요 장기들과의 인접성으로 방사선치료 시 부작용에 대한 우려가 아직 남아있으나, 고정밀, 고집적 방사선치료가 가능한 정위체부방사선치료 또는 입자선치료의 적절한 병합을 통해 통증 등의 증상완화뿐 아니라, 국소제어율의 향상을 통해 보다 향상된 치료성적을 기대할 수 있다. 다만, 정위체부방사선치료의 단기간 고선량 방사선 전달특성 상 부작용 발생위험이 증가할 가능성이 있는 위 및 십이지장을 포함한 위장관에 직접 침윤이 있는 췌장암의 경우 정위체부방사선치료는 가급적 사용하지 않는 것을 권장한다. 또한 이 근거분석에 포함된 연구들은 주로 수술 전, 국소 재발 및 국소진행성 췌장암 등 육안적으로 확인되는 종양에 대하여 정위체부방사선치료의 효과 및 부작용을 평가한 논문들로, 수술 후 보조방사선치료에 대한 근거는 부족한 상태이므로 이런 경우는 통상분할 (항암)방사선치료를 우선 권장한다. 최근 여러 종양의 고립성(isolated) 전이암에서 전신항암치료기반 하에 국소제어율 향상을 위한 정위체부방사선치료조합을 통해 치료성적 향상이 보고되고 있으며, 췌장암의 고립성 전

이(간, 폐, 림프절 등)에서도 전신항암치료에 좋은 반응을 보이는 일부 환자의 경우 정위체부방사선치료를 고려할 수 있을 것으로 여겨진다<sup>18,19</sup>.

■ 참고문헌

1. Crane CH, O'Reilly EM. Ablative radiotherapy doses for locally advanced: pancreatic cancer (LAPC). *Cancer J* 2017;23:350-354.
2. Chang JS, Chiu YF, Yu JC, Chen LT, Ch'ang HJ. The role of consolidation chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: an updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2018;50:562-574.
3. Rutenberg MS, Nichols RC. Proton beam radiotherapy for pancreas cancer. *J Gastrointest Oncol* 2020;11:166-175.
4. Shinoto M, Ebner DK, Yamada S. Particle radiation therapy for gastrointestinal cancers. *Curr Oncol Rep* 2016;18:17.
5. Blair ABR, L. M. Rezaee, N. Gemenetis, G. et al. Postoperative complications after resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: the impact of neoadjuvant chemotherapy with conventional radiation or stereotactic body radiation therapy. *Surgery* 2018;163:1090-1096.
6. Chapman BC, Gleisner A, Rigg D, et al. Perioperative outcomes and survival following neoadjuvant stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2018;117:1073-1083.
7. de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: a nationwide review. *Cancer* 2017;123:4158-4167.
8. Groot VP, van Santvoort HC, Rombouts SJE, et al. Systematic review on the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after surgery: re-resection, chemoradiotherapy and SBRT. *HPB* 2017;19:83-92.
9. Lin JC, Jen YM, Li MH, Chao HL, Tsai JT. Comparing outcomes of stereotactic body radiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:259-264.
10. Park JJ, Hajj C, Reyngold M, et al. Stereotactic body radiation vs. intensity-modulated radiation for unresectable pancreatic cancer. *Acta Oncologica* 2017;56:1746-1753.
11. Tchelebi LT, Lehrer EJ, Trifiletti DM, et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRISP): an international systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2020;126:2120-2131.
12. Xiang M, Heestand GM, Chang DT, Pollom EL. Neoadjuvant treatment strategies for resectable pancreas cancer: a propensity-matched analysis of the national cancer database. *Radiother Oncol* 2020;143:101-107.
13. Zhong JP, K. Switchenko, J. Cassidy, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally



fractionated radiation. Cancer 2017;123:3486-3493.

14. Kim TH, Lee WJ, Woo SM, et al. Effectiveness and safety of simultaneous integrated boost-proton beam therapy for localized pancreatic cancer. Technol Cancer Res Treat 2018;17:1533033818783879.

15. Liermann J, Shinoto M, Syed M, Debus J, Herfarth K, Naumann P. Carbon ion radiotherapy in pancreatic cancer: a review of clinical data. Radiother Oncol 2020;147:145-150.

16. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief. J Pain Res 2018;11:2169-2178.

17. Li J, Wang Z, Li AM, Zhou H, Zhu XX. Analysis of the efficacy, safety and survival factors of stereotactic body radiation therapy in patients with recurrence of pancreatic cancer. Transl Oncol 2020;13:100818.

18. Olson R, Senan S, Harrow S, et al. Quality of life outcomes after stereotactic ablative radiation therapy (SABR) versus standard of care treatments in the oligometastatic setting: a secondary analysis of the sabr-comet randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105:943-947.

19. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet 2019;393:2051-2058.

## 18. 방사선치료: 고식적 방사선치료

### ■ 개요

진단 당시에 원격전이를 동반한 췌장암환자의 비율은 40%-60%까지 보고되고 있으며, 대부분 항암치료 등의 전신치료를 시행하고 있으나, 1년 이내의 비교적 짧은 생존율을 보고하고 있다<sup>1</sup>. 방사선치료는 국소적으로 적용할 수 있는 비침습적인 암치료법으로, 수술, 항암치료 등과 함께 병합하여 근치적 치료 외에 전이병변이나 증상의 완화를 위한 목적으로도 다양한 고형암에 적용되고 있다<sup>2</sup>.

- 권고 18. 전이성 췌장암환자에서 고식적 방사선치료를 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 낮음(low)

### ■ 근거요약

전이성 췌장암환자에서 방사선치료의 역할에 대해 보고한 논문은 1편으로 연구 유형은 후향적 연구이었다<sup>3</sup>. 전이성 췌장암환자만을 대상으로 한 연구의 수는 매우 제한적이나, 췌장 외 타장기 전이병변에 대한 고식적 목적의 방사선치료 결과분석에서 환자군의 80%에서 신경학적 증상의 호전 또는 진행 지연을 보고하였다<sup>3</sup>.

### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 전이성 췌장암환자군의 방사선치료의 효과분석에 사용된 연구는 후향적 연구 1편으

로 근거수준은 낮다. 전이성 암환자에서 통증 등의 고식적 목적의 방사선 치료는 이미 널리 임상에서 이용되어 굳이 추가연구가 필요없는 실정이다.

2. 이득과 이해: 췌장암의 타장기 전이병변에 대한 고식적 목적의 방사선치료는 통증이나 신경학적 증상의 완화를 기대할 수 있으며, 치료 관련 독성은 수용가능하다.

3. 가치와 선호도: 방사선치료는 원격전이병변의 고식적 목적의 치료에 일반적으로 적용할 수 있는 비침습적이며 비교적 단기간에 마칠 수 있어 부담이 적은 국소적 치료방법이다. 췌장암의 경우 통증은 마약성 진통제, 복강신경총 신경박리술(celiac plexus neurolysis) 등도 이용된다.

4. 자원 및 비용: 접근성이 떨어지는 개발도상국이나 고비용이 요구되는 일부 선진국들과는 달리, 국내에서 방사선치료는 널리 보급되어 접근성이 좋고 비용 대비 효과가 높은 치료법이다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 전이성 췌장암환자의 낮은 수행능력과 비교적 짧은 기대여명 등으로 인해 다수의 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 제한됨을 고려할 필요가 있겠다. 하지만 방사선치료는 고형암으로 인한 통증, 폐색, 출혈 및 신경학적 증상 등에 효과적인 치료법으로<sup>2</sup>, 전이성 췌장암에서도 동일하게 적용할 수 있을 것으로 여겨지며, 실제 임상적으로는 췌장암의 골전이에 의한 통증완화나 신경학적 증상의 호전 목적으로 가장 많이 이용된다. 또한 고식적 방사선치료는 췌장암 원발부위에도 고려할 수 있겠으며, 국소진행성 췌장암환자들을 대상으로 한 후향적 분석에서도 많은 수의 환자에서 통증감소 효과를 보고하였다<sup>4,5</sup>. 그 외에도 고령이나 수행능력이 낮은 환자에서도 고식적 방사선치료를 고려할 수 있겠다<sup>6</sup>.

2. 극복 방안: 실제 임상에서 방사선치료 전에 MRI나 PET 등의 추가검사를 통해 전이병변임을 확인하여 불필요한 방사선치료가 되지 않는 노력이 필요하다. 방사선치료는 국소적이고 비침습적인 방법으로, 고식적/구제적 목적을 위해 시행할 수 있는 치료법이다. 하지만 실제 임상에서 췌장암에 적용되는 방사선치료를 뒷받침할 만한 높은 근거수준의 연구가 부족한 실정이다. 최근 고립성 폐 전이 또는 간 전이병변에 대한 수술적 절제나 고주파열치료술 등의 적극적 치료에 대한 관심과 더불어 고선량의 방사선을 저분할조사하는 정위체부방사선치료에 대한 관심이 증가하고 있다<sup>7-9</sup>. 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO)에서는 수술적 절제나 고주파열치료술의 시행에 적합하지 않은 대장암의 간 전이 환자에 대한 국소적인 치료법으로 정위체부방사선치료를 언급하였고, 대장암, 유방암 및 부인암 등의 간 전이 환자에서 정위체부방사선치료를 시행한 2상 연구에서도 18%정도의 5년 생존율과 함께 안전성을 보고하였다<sup>10,11</sup>. 기존의 결과들로 미루어 볼 때 췌장암의 고립성 폐 전이 또는 간 전이에 대한 정위체부방사선치료연구는 임상적 상황에 따라 제한된 환자를 대상으로 방사선 관련 부작용을 최소화하는 수준에서 수술적 절제나 고주파열치료술 등의 대안으로 고려할 수 있을 것으로 여겨진다. 최신 방사선치료기술의 보급에 따라 더욱 안전하고 효과적인 방사선치료가 가능해졌고, 이를 바탕으로 국내 연구자들의 지속적인 관심과 다기관 전향적 연구 등의 적극적인 노력이 필요하겠다.

#### ■ 참고문헌

1. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med 2014;371:1039-1049.
2. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012;9:193-199.

3. Rades D, Huttenlocher S, Schild SE, Bartscht T. Metastatic spinal cord compression from pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014;34:3727-3730.
4. Ebrahimi G, Rasch CRN, van Tienhoven G. Pain relief after a short course of palliative radiotherapy in pancreatic cancer, the academic medical center (AMC) experience. *Acta Oncol* 2018;57:697-700.
5. Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grządziel A, et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis of single-institutional experiences. *Mol Clin Oncol* 2016;4:1088-1092.
6. National Comprehensive Cancer Network, pancreatic adenocarcinoma, version 1. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology.
7. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:543-553.
8. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:336-342.
9. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, et al. Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1611-1617.
10. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-1422.
11. Scorsetti M, Comito T, Clerici E, et al. Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up. *Radiat Oncol* 2018;13:234.

## H. 고식적 항암치료

### 19. 고식적 항암치료: 1차 항암치료

#### ■ 개요

췌장암환자에서 장기생존을 기대하기 위해서는 근치적 목적의 외과적 절제술이 필요하나 진단 당시 절제가 가능한 췌장암은 전체 환자의 약 10%-20%에 불과하며 대부분의 환자들은 국소진행성 또는 전이성 췌장암 등 진행성 암으로 진단된다. 또한 초기에 발견된 췌장암환자들에서도 수술 후 70%-80%정도에서 암이 재발하게 된다. 이러한 진행성 췌장암 치료에서 항암치료의 목적은 암의 진행을 억제하여 환자의 증상을 호전시키고 환자의 삶의 질을 향상시키며, 나아가 궁극적으로는 환자의 생존기간을 연장시키는데 있다. 췌장암은 비교적 항암치료에 잘 듣지 않는 암이라고 알려져 있어서 오랫동안 췌장암에 대한 항암치료를 적극적으로 시행하지 않는 경향이 있었다. 1990년대초 pyrimidine계 항대사물질(antimetabolite)인 gemcitabine이 새로운 항암제로 개발되어 기존의 5-FU에 비해 임상반응(clinical benefit response)의 호전(5% 대 24%)과 경도의 생존율 향

상 효과(4.4개월 대 5.7개월)가 있다고 보고되었고<sup>1</sup>, 1997년 미국 FDA에서 진행성 췌장암의 1차 치료제로 공인하였다. 하지만 기존의 약제에 비해 gemcitabine이 주목할 만한 효과를 보이기는 하였으나 여전히 반응률이 낮고 중앙 생존기간이 대부분 1년을 넘지 못하였다.

최근 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합치료가 비교적 전신상태가 양호한 진행성 췌장암환자에서 괄목할만한 효과를 보이고 있어, 진행성 췌장암의 치료에 새로운 희망을 불러오고 있다. 이와 더불어 암세포특이 표적을 이용한 새로운 표적치료제 및 면역치료, 췌장암조직의 특징을 이용한 새로운 치료법들이 시도되고 있다.

- 권고 19. 수행능력이 좋은 전이성 췌장암환자에서 1차 항암제로 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합 항암치료를 권고한다.

권고등급: 강한 권고(strong recommendation)

근거수준: 높음(high)

#### ■ 근거요약

Conroy 등<sup>2</sup>이 342명의 진행성 췌장암을 대상으로 한 연구에서 2주마다 FOLFIRINOX (oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>, irinotecan 180mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> 정맥주사 후 46시간에 걸쳐 2400mg/m<sup>2</sup> 주사) 4제 병합치료는 중앙 생존기간이 11.1개월로 기존의 표준치료이었던 gemcitabine 단독군 6.8개월에 비해 의미있게 개선된 효과를 보고하였다(HR 0.57,  $p < 0.001$ ). 무진행 생존기간 또한 6.4개월로 gemcitabine 단독군의 3.3개월에 비해 연장된 효과를 나타냈다(HR 0.47,  $p < 0.001$ ). 하지만 생존기간은 개선되었으나 FOLFIRINOX치료는 45.7%의 호중구 감소증, 5.4%의 호중구 감소증 발열이 동반되어, 전신상태가 좋은 ECOG 수행능력 0 또는 1인 환자에서만 1차 항암치료로 유용한 효과를 기대할 수 있음을 보고하였다.

Von Hoff 등<sup>3</sup>도 전이성 췌장암환자 중 Karnofsky 수행능력 70 이상의 전신상태가 좋은 환자를 대상으로 gemcitabine과 nab-paclitaxel의 효과를 gemcitabine 단독군과 비교하였을 때 전체 생존기간은 8.5개월 대 6.7개월(HR 0.72,  $p < 0.001$ )로 의미있게 향상된 결과를 보고하였다. 무진행 생존기간 또한 5.5개월 대 3.7개월 (HR 0.69,  $p < 0.001$ )로 더 좋은 결과를 보고하였다. 2가지 약제가 gemcitabine 단독군과 비교하였을 때 생존기간의 향상을 보고하였기 때문에 FOLFIRINOX나 gemcitabine과 nab-paclitaxel 모두가 1차 항암치료로서 고려해볼 수 있다. 단, 항암 치료 시 호중구 감소증, 호중구 감소성 발열, 말초 신경병증의 부작용에 대한 주의가 필요하다.

최근 Golan 등<sup>4</sup>이 전이성 췌장암환자 중 1차치료로 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 cisplatin과 같이 백금계 화합물이 포함된 항암치료를 16주 이상 시행한 후 진행성 병변이 없이 안정된 상태에서 생식계열 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 있다면 olaparib (PARP억제제) (300mg 1일 2회)을 유지치료로 하였을 때 무진행 생존기간이 7.4개월로 위약군 3.8개월에 비해 의미있게 연장되는 효과를 보고하였다(HR 0.53,  $p = 0.004$ ).

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 전이성 췌장암에서 1차 항암치료의 대규모 전향적 무작위대조연구가 존재하며, 1차 항암제로 효과를 입증한 상태로 근거수준은 높음으로 평가하였다. 우리나라 논문들에서도 비록

전향적 무작위대조연구는 아니지만 기존의 항암제보다 높은 효과를 보고하고 있다<sup>5-7</sup>.

2. 이득과 위해: 전이성 췌장암에서 표준 치료로 제시되는 1차 항암제는 환자의 전신상태가 양호할 경우 항암치료를 통한 생존기간 연장 등 이득이 있을 것으로 여겨지며, 항암 치료와 관련한 독성은 전문가의 진료로 비교적 안전하고 수용가능할 것으로 여겨진다.

3. 가치와 선호도: 전이성 췌장암에서 1차 항암치료는 환자의 전신상태가 양호할 경우 전체 생존기간 및 무진행 생존기간이 연장된다. FOLFIRINOX와 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합 항암치료를 직접 비교한 연구는 아직 없다. 강력한 4제 병합치료인 FOLFIRINOX연구가 전체 생존기간이 더 좋아 보이지만, 예후가 더 좋을 수 있는 전신상태가 더 좋은 환자들이 포함되어 있고 부작용도 더 많을 수 있다. 일반적으로 FOLFIRINOX 병합 항암치료는 gemcitabine과 nab-paclitaxel치료에 비해 상대적으로 젊고 전신상태가 좋은 환자에게 추천되는 경향이 있다. 생식계열 *BRCA1/2* 또는 *PALB2* 돌연변이가 있는 전이성 췌장암환자라면(우리나라 환자는 5%내외) 1차치료에서 백금계 항암제를 포함해서 치료할지에 대해 고려해야겠다. 이외에도 gemcitabine 단독치료, 경구 항암제인 S-1치료, gemcitabine과 타약제 병합치료(erlotinib, cisplatin, 또는 capecitabine) 등이 가능하나 생존기간 연장효과가 길지 않다. 단, gemcitabine과 capecitabine 병합치료는 국내에서는 고식적 1차치료로는 허가 사항이 아니다<sup>8-14</sup>.

4. 자원 및 비용: 국내실정을 고려할 때 1차 항암약제의 경우 대부분 보험적용을 받을 수 있으므로 비용 대비 효과 관점에서 효용성이 높을 것으로 여겨진다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 전이성 췌장암에서 1차 항암치료로 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel은 전향적 연구를 통해 입증된 상태로 종양의 진행을 억제하여 환자의 증상을 호전시키고 환자의 삶의 질을 향상시키며, 나아가 궁극적으로는 환자의 생존기간을 연장시키는 이득이 클 것으로 여겨진다. 다만 항암치료로 인해 발생하는 부작용을 고려할 때 환자의 전신상태와 기저질환에 대한 평가와 적극적인 의료지원이 함께 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

2. 극복방안 및 제언: 생식계열 *BRCA1* 또는 *BRCA2* 돌연변이가 있는 전이성 췌장암환자에서 16주 이상 FOLFIRINOX 병합 항암치료를 한 경우 진행성 병변이 없이 안정된 상태라면 경구약이라 편하고 부작용이 적은 olaparib을 고려할 수 있다. 하지만 아직 국내에서는 허가가 되지 않은 상태이다. ECOG 수행능력 2 또는 기저질환으로 적극적인 항암치료가 어려울 것으로 여겨지는 환자에 대해서는 gemcitabine 단독치료, gemcitabine과 erlotinib 병합치료가 가능하다. 또한 5-FU근간의 경구 항암치료로 S-1치료가 가능하다<sup>8,11</sup>. ECOG 수행능력이 2 (Karnofsky 수행능력 70내외)로 평가되는 경우 극히 제한적으로 gemcitabine과 nab-paclitaxel의 병합치료를 시도할 수 있으나 근거는 부족하며 주의를 요한다. 언제까지 항암치료를 하는지에 대한 데이터는 없으며 항암치료를 하는 목적, 치료반응, 부작용과 전신상태 및 환자의 순응도 등을 지속적으로 평가하여 항암치료를 계속할지 또는 중단할지를 결정한다. 환자 ECOG 수행능력 3 또는 적극적 치료에도 불구하고 조절되지 않는 동반질환이 있으면 환자 개별적으로 치료방침을 결정하나 주치료는 최적화된 보존적 치료이다. 전이성 췌장암에서 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 전향적 연구의 경우 대부분 서양인을 대상으로 진행된 점을 감안할 때, 한국인에서 적합한 적정 약제용량 및 투여방법에 대해서 항암제 독성 및 효과에 대한 추가적인 임상연구가 필요할 것으로 여겨진다. 또한 1

차 항암효과 증대를 위한 약제선택에 있어서 환자선별에 대한 추가 임상연구가 필요할 것으로 여겨진다.

■ 참고문헌

1. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, 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;15:2403-2413.
2. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
3. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-1703.
4. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317-327.
5. Lee JC, Woo SM, Shin DW, et al. Comparison of FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel for treatment of metastatic pancreatic cancer: using Korean pancreatic cancer (K-PAC) registry. *Am J Clin Oncol* 2020;43:654-659.
6. Cho IR, Kang H, Jo JH, et al. FOLFIRINOX vs gemcitabine/nab-paclitaxel for treatment of metastatic pancreatic cancer: single-center cohort study. *World J gastrointest Oncol* 2020;12:182-194.
7. Kang J, Hwang I, Yoo C, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX as the first-line chemotherapy for patients with metastatic pancreatic cancer: retrospective analysis. *Invest New Drugs* 2018;36:732-741.
8. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.
9. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-5518.
10. Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5702.
11. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013;31:1640-1648.
12. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-3516.
13. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin

versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma e6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2009;27:3778-3785.

14. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:2212-2217.

## 20. 고식적 항암치료: 2차 항암치료

### ■ 개요

1차 항암치료에 실패한 경우 선택할 수 있는 항암제는 제한적이며 이에 대해서 체계적으로 잘 이루어진 연구는 별로 없었다. 최근 1차치료로 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합치료가 비교적 전신상태가 양호한 진행성 췌장암환자에서 괄목할 만한 효과를 보이나, 이들 약제에 대해 결국 진행하거나 부작용 등으로 중단하여야 하는 경우 2차 항암치료가 필요하여 이에 대해 관심이 증가하고 있다. 그러나 표준치료는 아직 정립되어 있지 않다.

- 권고 20. 전이성 췌장암환자에서 2차 항암치료는 1차 항암치료 병력 및 수행능력 등의 임상상을 고려한다.

권고등급: 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준: 보통(moderate)

### ■ 근거요약

대규모 연구는 없으나 1차치료로 효과를 보이는 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합치료를 교차하여 2차치료에 적응하는 경우가 효과적일 수 있겠다. Gemcitabine을 기반으로 하는 1차치료에 실패한 경우에 FOLFIRINOX를 적용한 국내연구들을 보면, 20% 내외의 중앙반응률을 보이고 3-6개월의 무진행 생존 및 9개월 정도의 전체 생존을 보고하고 있고, 독성은 관리가능하다고 보고하였다<sup>1,2</sup>. 또한 1차치료로 FOLFIRINOX를 사용 후 진행한 경우 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합치료를 2차치료로 적용한 57명을 분석한 연구에서는 17.5%의 중앙반응률과 5.1개월의 무진행 생존 및 8.8개월의 전체 생존을 보고하였고 1차 FOLFIRINOX에서부터의 생존기간은 18개월로 고무적인 성적을 보고하였다<sup>3</sup>.

Wang-Gillam 등<sup>4</sup>은 전이된 췌장암환자에서 gemcitabine을 기반으로 하는 1차치료에서 진행이 되었을 때 nanoliposomal irinotecan, 5-FU, leucovorin의 병합치료를 5-FU, leucovorin 치료와 비교하였는데, 471명의 환자가 등록되었고 이 중에는 국내환자들도 포함되어 있다. Nanoliposomal irinotecan, 5-FU, leucovorin군의 생존기간이 6.1개월로 5-FU, leucovorin군의 4.2개월에 비해 의미 있게 증가된 소견을 보고하였다(HR 0.67  $p=0.012$ ). Nanoliposomal irinotecan 대신 irinotecan 을 기본으로 하는 연구의 결과에서도 비록 2상연구 또는 적은 환자수를 대상으로 한 연구이지만 유효성을 보인 바가 있는데, Zaniboni 등<sup>5</sup>이 보고한 2상 연구에서 irinotecan, 5-FU, leucovorin 치료

로 gemcitabine 포함한 항암치료에 실패한 췌장암환자의 2차치료를 시행했을 때, 무진행 생존기간 3.2개월, 전체 생존기간 5개월로 임상적 유용성을 보고하였다. Neuzillet 등<sup>6</sup>의 연구에서도 irinotecan, 5-FU, leucovorin 치료로 63명의 환자에서 무진행 생존기간 3.0개월, 전체 생존기간 6.6개월로 유사한 결과를 보고한 바 있다.

Gemcitabine을 기반으로 한 1차치료에서 실패한 환자의 경우 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin의 병합치료 또한 고려할 수 있겠다. Pelzer 등<sup>7</sup>은 항암치료 없이 보존적 치료만 하는 군과 5-FU 200mg/m<sup>2</sup> 정맥주사를 주고 2000mg을 24시간 지속투여를 1, 8, 15, 22일에, oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>를 8, 22일에 주사하면서 6주를 1주기로 하여 반복하는 치료법(OFF)과 비교한 3상 연구결과를 보고하였다. 이 연구는 결국 보존적 치료만 하고 경과 관찰하는 것에 관한 문제로 인해 조기종료되었으나, 등록된 46명의 환자를 분석하였을 때 치료군의 2차치료 이후 생존기간이 4.8개월, 관찰군이 2.3개월로 치료군에서 더 좋은 결과를 보고하였으며(HR 0.45,  $p=0.008$ ), 전체 생존기간 역시 9.1개월 대 7.9개월로 치료군이 더 유효함을 보고하였다(HR 0.5,  $p=0.031$ ). 이후 대조군을 5-FU, leucovorin만 4주 연속 투약하고 2주 휴약하는 군(FF)으로 하고 동일한 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin 6주 치료를 160명의 환자를 대상으로 한 후속연구에서 생존기간은 OFF군에서 5.9개월, FF 군이 3.3개월로 의미있게 개선되는 효과를 보고하였고(HR 0.66,  $p=0.010$ ), 무진행 생존기간 역시 2.9개월 대 2.0개월로 OFF 군에서 더 좋은 효과를 보고하였다(HR 0.68,  $p=0.019$ )<sup>8</sup>.

국내에서도 2상 연구이긴 하지만 FOLFOX와 FOLFIRI치료로 췌장암환자에서 2차치료로 사용했을 때의 결과를 비교한 연구가 있다. Yoo 등<sup>9</sup>이 보고한 2상연구에서 61명의 환자를 FOLFIRI군과 FOLFOX군으로 나누어 치료한 성적을 비교하였을 때, 6개월 생존율은 FOLFIRI 27%, FOLFOX 30%였으며 생존기간은 16.6주와 14.9주로 보고하였고, 조절가능한 독성을 보여 2차치료로서의 가능성을 보고하였다. 또한 5-FU를 경구 항암제로 대체한 XELOX 치료도 효과를 보이는 것으로 보고되었다<sup>10</sup>. 그러나 Gill등의 연구에서<sup>11</sup> oxaliplatin, 5-FU, leucovorin치료와 5-FU, leucovorin치료를 비교하였을 때 오히려 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin치료의 생존기간이 6.1개월, 5-FU, leucovorin 치료가 9.9개월로 생존기간의 연장 효과는 없으면서 독성은 더 높은 것으로 보고된 바 있다. 또한 gemcitabine을 기반으로 하는 1차치료에 실패한 환자를 대상으로 5-FU의 전구체인 S-1을 사용한 2상 연구결과들이 있는데, 10% 정도의 중앙반응률과 5-6개월의 생존기간을 보고하고 있다<sup>12,13</sup>. S-1 외에 fluoropyrimidine을 기반으로 한 2차치료가 효과있다는 보고들이 있다<sup>14,15</sup>.

#### ■ 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 연구는 국내에서 이루어진 2, 3상의 전향적 연구를 포함하고 있으나 1차치료 병력 및 전신상태 등의 임상상을 고려해야 하고 반대가 되는 일부 연구결과가 있어 제한점이 있다. 따라서 근거수준은 보통이다. 2차 약제로 FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel에 대한 연구결과들은 제한적이나 국내외 환자들을 대상으로 한 후향적 연구결과들을 참고할 때 고려할 수 있다.
2. 이득과 위해: 대부분의 전이성 췌장암환자들은 결국 1차치료에 저항성을 보이게 된다. 이런 경우 2차치료를 고려할 수 밖에 없는데, 이때 1차치료 병력 및 전신상태 등의 임상상을 고려하여 항암치료를 결정하고 적용한다면 생존의 증가를 가져올 수 있을 것으로 여겨진다. 항암치료와 관련한 독성은 전문가의 진료로 비교적 안전하고 수용가능할 것으로 여겨진다.



3. 가치와 선호도: 1차치료 병력 및 전신상태 등을 고려하여 2차치료를 결정해야 하지만 사용가능한 약제가 많지 않다. 1차치료에서 FOLFIRINOX로 치료받은 후 진행이 된 환자에서 ECOG 수행능력 0 또는 1이면서 기저질환의 상태가 중증이 아니어서 전신상태가 좋은 경우라면, 또 다른 1차치료로 추천되고 있는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 2제치료, gemcitabine 단독 또는 gemcitabine과 erlotinib 병합치료 또는 gemcitabine과 cisplatin 병합치료를 고려해볼 수 있다. 1차치료에서 gemcitabine과 nab-paclitaxel 치료를 받은 환자이면서 역시 ECOG 수행능력이 0 또는 1이며 기저질환이 심하지 않고 전신상태가 좋은 경우라면, 5-FU기반의 병합치료(nanoliposomal irinotecan, 5-FU, leucovorin이나 FOLFIRINOX 또는 fluoropyrimidine, oxaliplatin 또는 irinotecan의 병합치료)를 고려할 수 있다. ECOG 수행능력 2인 경우 gemcitabine 단독 또는 S1, capecitabine치료, 5-FU의 지속치료를 고려해볼 수 있다.

면역항암제의 경우 췌장암에서의 효과가 검증되지 않아서 2차치료로서 모든 췌장암에서 권고되고 있지는 않으나, 일부(1%내외) DNA복제실수 교정결핍(mismatch repair-deficient)이 있는 췌장암에서는 질병조절의 효과를 기대해볼 수 있어서, 현미부수체불안정성이 높은(microsatellite instability- high) 췌장암의 경우 pembrolizumab같은 면역항암제를 시도해 볼 수 있다<sup>16</sup>.

4. 자원 및 비용: 일부 약제가 보험이 안 되고 매우 고가이며 현재의 보험상황에서 적용이 어려운 것이 사실이나 2차 항암치료 이외에는 다른 암유도적인(cancer-directed) 치료는 없는 상태이다.

#### ■ 권고 실행가능성 검토 및 제언

1. 장애요인 및 촉진요인: 전이성 췌장암에서 2차치료는 1차치료 병력 및 전신상태 등을 고려하여 진행할 때 효용가치가 있다고 여겨지나, 현재 보험적용 및 약가문제로 사용에 제한이 될 수 있다. 2차 항암치료에 대해서는 대규모 3상 연구가 힘든 실정이다. 모든 췌장암환자보다는 수행능력이 좋은 일부 환자에서 더 좋은 치료결과를 예상할 수 있다. 따라서 환자 및 보호자와 환자의 전신상태를 고려하여 상의 후 2차치료 적용을 결정해야 될 것이다.

2. 극복방안 및 제언: 언제까지 항암치료를 하는지에 대한 데이터는 없으며 항암치료를 하는 목적, 치료반응, 부작용과 전신상태 및 환자의 순응도 등을 지속적으로 평가하여 항암치료를 계속할지 또는 중단할지를 결정한다. 환자 ECOG 전신상태 또는 적극적 치료에도 불구하고 조절되지 않는 동반질환이 있으면 환자 개별적으로 치료방침을 결정하나 주치료는 최적화된 보존적 치료이다.

신약과 더 다양한 조합의 항암치료가 연구되어 췌장암의 2차 항암치료가 정립되기를 기대한다. 또한 대규모 3상 연구가 힘든 2차 항암치료에 대하여는 국내 보험인정기준이 유연하게 적용되어 비록 조그마한 혜택이라도 많은 환자들에게 골고루 돌아가기를 바란다. 특히 환자 본인부담으로 많이 사용되고 있는 FOLFIRINOX, gemcitabine과 nab-paclitaxel 및 nanoliposomal irinotecan의 보험급여가 시급하다. 대부분 서양인을 대상으로 진행된 점을 감안할 때, 한국인에서 적합한 적정 약제용량 및 투여방법에 대해서 항암제독성 및 효과에 대한 추가적인 임상연구가 필요할 것으로 여겨진다. 그 외 실제 진료에서 사용이 된 치료의 결과를 모아서 분석하는 것도 도움이 되겠다. 또한 항암효과 증대를 위한 약제선택에 있어서 환자선별에 대한 추가 임상연구가 필요할 것으로 여겨진다.

#### ■ 참고문헌

1. Chung MJ, Kang H, Kim HG, et al. Multicenter phase II trial of modified FOLFIRINOX in

- gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2018;10:505-515.
2. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on gemcitabine-based therapy. *Chemotherapy* 2013;59:273-279.
  3. Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after FOLFIRINOX failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer* 2015;113:989-995.
  4. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545-557.
  5. Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1641-1645.
  6. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. *World J Gastroenterol* 2012;18:4533-4541.
  7. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47:1676-1681.
  8. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-2429.
  9. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101:1658-1663.
  10. Chung KH, Ryu JK, Son JH, et al. Efficacy of capecitabine plus oxaliplatin combination chemotherapy for advanced pancreatic cancer after failure of first-line gemcitabine-based therapy. *Gut Liver* 2017;11:298-305.
  11. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34:3914-3920.
  12. Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:313-319.
  13. Sudo K, Yamaguchi T, Nakamura K, et al. Phase II study of S-1 in patients with gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:249-254.
  14. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;115:188-194.

15. Lee K, Bang K, Yoo C, et al. Clinical outcomes of second-line chemotherapy after progression on nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2020;52:254-262.

16. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.

## 12. 병리학적 진단

### 1) 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사

초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사는 경피적 접근에 비해서 진단율이 높고, 안전하며, 복막 파종의 가능성이 낮기 때문에 췌장암의 병리진단검사로 선호된다. 또한 영상검사에서 림프절종대가 의심되는 경우에도 확진을 위해 사용할 수 있다. 외과적 절제수술 전에 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사가 반드시 필요한 것은 아니나 수술 전 항암 또는 방사선치료를 고려하는 선행치료환자의 경우는 확진을 위한 조직검사가 필요하다.

#### 1.1. 초음파내시경 유도 하 세침흡인 검체의 세포병리학적 진단

Papanicolaou세포병리학회(Papanicolaou Society of Cytopathology)에서는 다음 6가지 범주의 표준화된 진단용어를 사용하기를 권고하고 있으며, 각 범주에 대한 세포학적 특징은 아래와 같다<sup>1</sup>.

- 범주 I. 비진단적(nondiagnostic): 세포검체에서 진단에 도움이 되는 소견이 관찰되지 않음.
- 범주 II. 악성 종양 관찰 안됨(negative for malignancy): 진단에 충분한 세포학적 또는 세포외 조직의 소견을 보이지만 악성의 특징이 관찰되지 않음.
- 범주 III. 비정형성(atypical) 병변: 세포가 구조적, 핵(nucleus), 세포질(cytoplasm)의 형태가 정상 또는 반응성 세포변화와 일치하지는 않지만 종양 또는 고등급(high grade)의 악성 종양을 의심할 만한 소견에 미치지 못함. 이 범주는 이질적이며 반응성 세포변화, 세포밀도(cellularity)가 낮은 검체, 전암성(premalignant) 변화, 병리학적 진단에 주의를 요구하는 항목에 해당하는 증례를 포함하는 등 다양한 양상을 보인다. 더불어 세포학적 소견은 저등급(low grade)의 종양을 시사하지만 포함된 조직이 불충분한 경우에도 이 항목으로 분류한다.
- 범주 IVA. 양성 종양(neoplastic, benign): 세포밀도가 충분하여 양성 종양을 진단할 수 있을 때 이 항목으로 분류한다.
- 범주 IVB. 기타 종양(neoplastic, other): 이 항목은 세포학적으로 췌관 내 유두상 점액종양, 점액낭성 종양(mucinous cystic neoplasm), 분화(differentiation)가 좋은 췌장 신경내분비종양, 고형 가 유두상 종양(solid pseudopapillary neoplasm) 등의 소견을 보일 때 사용한다.
- 범주 V. 악성 의심병변(suspicious for malignancy): 세포학적으로 췌관선암종이 의심되지만 특징적인 악성을 보이는 세포의 수가 부족할 때 분류한다.
- 범주 VI. 악성종양(positive/malignant): 세포학적으로 명백한 췌관선암종의 소견을 보일 때 분류한다. 진단의 특이도가 90%-95%로 매우 높다<sup>2,3</sup>.

### 2) 췌장암 수술 검체의 육안검사방법

췌장암의 영상진단, 수술 및 수술 후 관리기술이 발달하면서 최근 췌장암 수술이 증가하였고, 이

에 따라 병리과에 접수되는 췌장암 수술검체 건수도 증가하였다. 췌장절제술(특히 췌십이지장절제술) 검체를 병리학적으로 판독하는데 있어서 주변 구조들과의 해부학적 관계 및 각종 절제연에 대한 깊은 이해도가 반드시 필요하며, 정확한 병리 진단을 위하여 육안검사의 역할이 매우 중요하다.

## 2.1. 췌십이지장절제술(pancreaticoduodenectomy) 검체의 육안검사

### 2.1.1. 췌십이지장절제술 검체의 해부학

췌십이지장절제술 검체는 췌장, 총담관(common bile duct), 십이지장 및 공장(jejunum)의 일부가 기본적으로 포함되어 있으며 또한 위플씨 수술(Whipple's operation)검체에는 위장의 일부까지 포함되어 있다. 췌장은 작은 복막주머니(lesser sac of peritoneal cavity) 뒤에 위치하고 있는 후복막강(retoperitoneal cavity) 장기로, 검체의 앞면은 통상적으로 매끈하고 볼록하며, 뒷면은 편평하고 지방조직으로 덮여 있다. 앞면의 외측으로는 SMV 또는 PV로 인하여 형성된 고랑(SMV/PV groove)이 있으며, 고랑의 외측은 SMA와 맞닿아 있는데, 후자는 수술 중 주변 후복막 연부조직으로부터 박리되는 부분으로 임상적으로 중요한 절제연에 해당된다(SMA, 후복막 또는 갈고리돌기(uncinate) 절제연).

### 2.1.2. 절제연

췌십이지장절제술 검체에서의 기본적인 절제연은 다음과 같다.

- 1) 췌장 실질(pancreatic parenchymal) 또는 췌장목(pancreatic neck) 절연면(cut surface)
- 2) 췌장 SMA, 후복막 또는 갈고리돌기 절연면
- 3) 담관 절연면
- 4) 위장관 절연면: 근위부 및 원위부

그 외에 췌장의 앞면과 뒷면, 그리고 SMV/PV groove를 절제연으로 평가할 것인지에 대해서는 아직 전세계적인 합의가 이루어지지 않은 실정이다<sup>4-11</sup>(표 10).

표 10. 췌십이지장절제술 검체의 국가/기관별 절제연 인정 범위의 차이

	SMA	SMV/PV groove	Anterior	Posterior	Neck	Bile duct	Intestinal
CAP (US)	Margin	Surface	Surface	Surface	Margin	Margin	Margin
RCPATH (UK)	Margin	Margin	Margin	Margin	Margin	Margin	Margin
European studies	Margin	Margin	Margin	Margin	Margin	Margin	Margin
AJCC 8 <sup>th</sup>	Margin	Surface	Surface	Surface	Margin	Margin	Margin

SMA: superior mesenteric artery, SMV: superior mesenteric vein, PV: portal vein, CAP: College of American Pathologist, RCPATH: Royal College of Pathologists, AJCC: American Joint Committee on Cancer.

### 2.1.3 육안 검사방법

통상적으로 대부분 전통적인 도관개방 절편술(bivalving method)로 육안검사를 시행하고 있으며, 특히 유럽 국가들을 중심으로 한 일부 기관에서는 가로축 절편술(axial slicing method)을 적용하기도 한다(그림 4). 두 방법 모두 장단점을 지니고 있으며, 종괴의 크기, 절제연 상태 등의 필수적인 요소들을 정확하게 평가할 수 있다면 어느 방법으로 육안검사를 시행하여도 무방하다.

1) 도관개방절편술: 십이지장을 종축을 따라 열고 바터팽대부의 위치를 확인 후 총담관과 주췌관의 종축을 따라 자르는 방법이다. 한 단면상에 십이지장, 바터팽대부, 총담관 및 주췌관이 모두 보이므로 종괴와 이러한 주요 구조물들과의 관계를 알기가 용이하며, 특히 바터팽대부암의 병리학적 소견을 검색 시 유용한 방법이다.

2) 가로축절편술: 총담관이나 주췌관의 주행방향과는 무관하게 검체 전체를 가로축 방향으로 자르는 방법이다. 췌장의 앞 또는 뒷면, SMV/PV groove 및 SMA 절연면 방향을 파악하기가 용이하다는 장점이 있다.

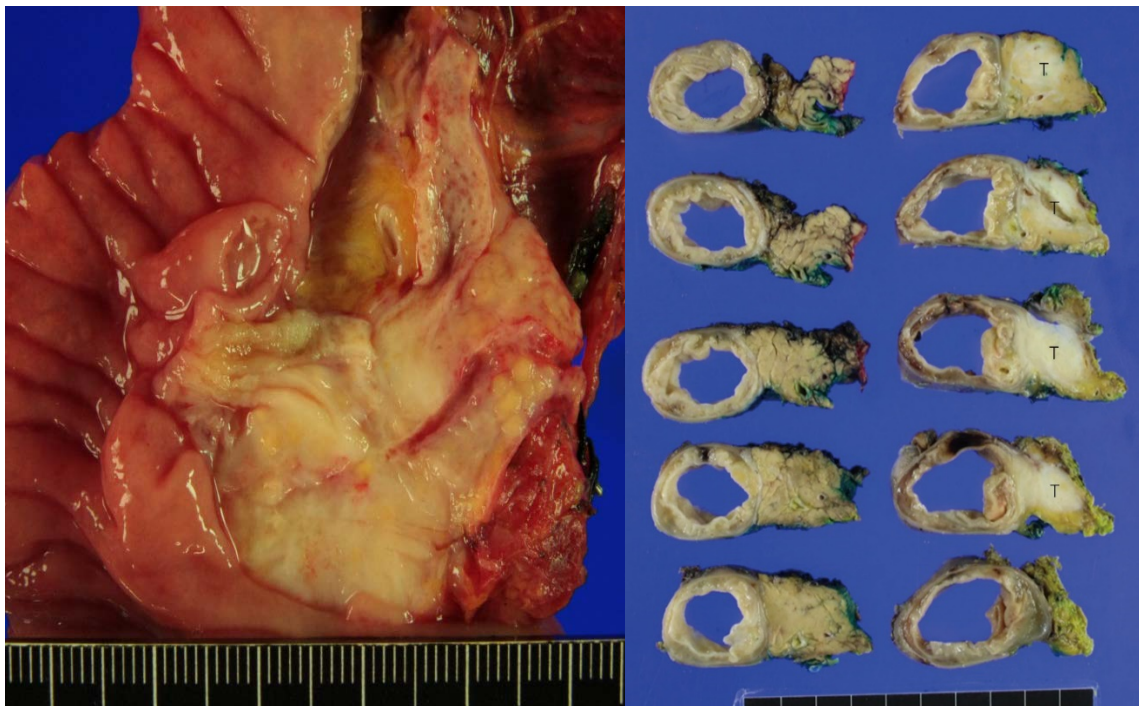


그림 4. 췌장암의 육안검사 방법: 도관개방절편술(좌측)과 가로축절편술(우측).

T: 종양.

## 2.2. 원위췌장절제술 검체의 육안검사

### 2.2.1. 원위췌장절제술 검체의 해부학

원위췌장절제술 검체는 췌장의 원위부인 체부와 미부로 구성되어 있고, 지라절제술(splenectomy)을 함께 시행한 경우 지라(spleen), 지라동맥(splenic artery) 및 지라정맥(splenic vein)이 포함되어 있다. 검체의 앞면은 매끈하며 앞모서리를 따라서 가로창자간막(transverse mesocolon)이 붙는다. 뒷면에는 부착막(adhesion membrane)이 형성되어 있어 편평하다.

### 2.2.2. 절제연

원위췌장절제술 검체에서의 기본적인 절제연은 다음과 같다.

#### 1) 췌장 실질 또는 췌장목 절연면

그 외 췌장의 앞면과 뒷면을 절제연으로 평가할지에 대하여는 아직 합의가 이루어지지 않은 실정이다.

#### 2.2.3. 육안 검사방법

췌장의 종축에 수직방향으로 자르는 방법이 가장 흔히 시행되고 있는 방법이며, 일정한 간격으로 단면을 제작하면 종괴의 크기 및 절연면에서의 거리 평가가 용이하다.

### 3) 췌장종양의 병기표기

췌장암의 병기표기는 기본적으로 최근 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8판의 종양 병기기준에 따라서 작성한다<sup>11</sup>. 이 책자에서는 췌장암의 경우 T병기는 종양의 크기, N병기는 림프절 전이 숫자, M병기는 원격전이 여부에 따라서 판정한다<sup>13</sup>. 각 병기항목의 구체적인 내용은 아래 표에 정리되어 있다(표 11).

표 11. AJCC TNM 정의

- 원발성 종양의 정의(pathologic T definition)

T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ, this includes: <ul style="list-style-type: none"> <li>● high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN-3)</li> <li>● intraductal papillary mucinous neoplasm with high grade dysplasia</li> <li>● intraductal tubulopapillary neoplasm with high grade dysplasia</li> <li>● mucinous cystic neoplasm with high grade dysplasia</li> </ul>
T1	Tumor size $\leq 2$ cm in greatest dimension
T1a	Tumor size $\leq 0.5$ cm in greatest dimension
T1b	Tumor size $> 0.5$ cm and $< 1$ cm in greatest dimension
T1c	Tumor size 1-2 cm in greatest dimension
T2	Tumor size $> 2$ cm and $\leq 4$ cm in greatest dimension
T3	Tumor size $> 4$ cm in greatest dimension
T4	Tumor involves: <ul style="list-style-type: none"> <li>● celiac axis</li> <li>● superior mesenteric artery</li> <li>● and/or common hepatic artery, regardless of size</li> </ul>

-림프절 전이의 정의(pathologic N definition)

N category	N criteria
NX	Regional LNs cannot be assessed
N0	No regional LN metastases
N1	1-3 regional LNs
N2	≥4 regional LNs

-원격전이의 정의(pathologic M definition)

M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

### 3.1. 췌장암 종양크기(T stage)

췌장암의 수술검체는 췌장암의 위치에 따라서 다르다. 췌장두부 또는 갈고리돌기에 발생한 경우 수술검체는 위플씨 수술, 유문보전(pylorus preserving) 췌십이지장절제술의 형태로 접수되며, 췌장 체부 또는 미부에서 발생할 경우 원위췌장절제술, 근치적 전방향 췌비장절제술 등의 검체형태로 접수된다. 종양의 병기 가운데 크기를 측정하기 위해서는 단면을 잘라서 육안검사한 후에 크기를 측정해야 하는데 췌장암은 육안검사에서 종양성 병변을 정확하게 구분할 수 없는 경우가 적지 않다. 이는 조직학적 소견에서 췌장암종 세포외 섬유화 기질의 심한 변화를 동반하기 때문이다. 따라서 육안검사에서 종양의 경계를 확인할 수 없는 경우에는 종양의 대표적 단면을 조합할 수 있는 조직학적 소견을 관찰하여 종양의 크기를 측정해야 한다. AJCC 8판에서는 종양의 크기에 따라 T병기를 결정하는데 종양의 크기가 2 cm 미만인 경우 pT1, 2-4 cm인 경우 pT2, 4 cm보다 큰 경우 pT3로 판정하며, 췌장 주변 주요혈관 등을 침범하여 수술적 절제가 불가능한 경우 pT4로 판정한다<sup>11</sup>.

특히 선행 보조항암치료 등을 받은 경우 종양성 병변이 줄어들 수 있고 주변 췌장염과 혼재되어 종양성 병변의 경계를 확인하기 어려울 수 있다<sup>12</sup>. 수술 전 항암 또는 방사선치료를 받고 수술한 검체의 병리 진단은 "ypT-" 형식으로 표시하여 수술 전 항암 또는 방사선치료를 받지 않은 경우와 구별해야 한다. 이 경우 연속된 단면을 관찰하여, 종양의 크기를 확인할 수 있는 대표적 단면 모음을 두개 이상 점검하여 크기를 측정하는 것을 권고한다. 조직학적 소견상 침윤성 암종이 산재한 경우 가급적 종양의 중앙부위에서 가장 멀리 떨어진 암종까지의 거리를 최대크기로 기술하며, 이때 육안적으로 암종이 의심되지 않는 부위에서도 침윤성 암종이 관찰될 수 있기 때문에 대표적 단면형태를 관찰할 때 정상으로 보이는 주변조직도 충분히 검사하는 것이 필요하다<sup>13</sup>. 육안검사서 종양의 크기와 함께 수술적 절제연에 대한 평가도 중요하다. 해부학적 절제연에는 췌장, 총담관, 후복막 절제연 등이 있다. 이 가운데 실질적으로 종양성 병변의 침윤으로 근치적 절제 여부를 평가하는데, 중요한 절제연은 후복막 절제연이다. 병기판정에는 포함되지 않지만 이 후복막 절제연 평가에 따라서 근치적 절제 여부가 판정되기 때문에 해당 부위의 조직학적 검사를

통해 종양의 근치적 절제(R0) 여부를 판정한다. 조직학적 소견에서 침윤성 암종세포가 후복막 절제면에서 1 mm 이내에서 발견된 경우 근치적 절제가 아닌 R1으로 평가하는 추세이다<sup>17</sup>. 따라서 후복막쪽의 침윤으로 인해 혈관이나 주변 조직과의 유착(adhesion)이 있을 경우 후복막 절제면 부위를 자세히 평가하는 것이 필요하다. 췌장 체부의 절단면에서 침윤성 암종이 관찰되는 경우는 적으며, 췌관 절제면에 췌장 상피내 종양(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN) 등의 전암성 병변이 관찰되는 경우가 있다. 하지만 조직학적 검사에서 후복막 절제면 검사가 근치적 절제(R0)로 판정되는 경우 췌관 절제면에서 고등급 이형성 병변(high grade dysplasia)이 동결절편 검사에 관찰되더라도 환자의 예후에 큰 영향이 없는 것으로 보고되어 있어, 별도로 보고하지 않을 것을 권고하고 있다<sup>10</sup>. 혈관 형태가 유지된 상태로 절제되어 검체에 온전하게 붙어있거나 별도로 분리되어 제출된 경우는 병리조직학적 검사가 가능하다. 그러나 혈관이 부분 절제된 후에 검체 후면에 붙어있고 주변에 유착 박리(dissection)의 흔적과 섞인 경우는 정확한 평가가 어려울 수도 있다. 가급적 수술장에서 검체를 병리과로 보내기 전에 수술 봉합사(suture material) 등으로 혈관 절제 부위 등 근치적 절제 여부 평가에 필수적인 부위를 표시해서 보내는 것이 바람직하다.

### 3.2. 림프절 전이의 평가(N stage)

림프절 전이를 평가하기 위해서는 적절한 림프절의 개수가 확보되어야 한다. 위플씨 수술 또는 유문보전 췌십이지장절제술을 받은 경우 12개 미만의 림프절 검사에서 N0로 평가된 경우 N1과 유사한 임상경과를 보인다는 보고가 있어, 림프절 검사가 적절하게 이루어지지 않을 경우 림프절 전이가 저평가될 위험성이 있기 때문이다. 따라서 위플씨 수술 또는 유문보전 췌십이지장절제술 검체에 대한 육안검사에서 12개 이상의 림프절이 확보되도록 해야 한다. 림프절 확보는 기본적으로 철저한 육안검사를 통해서 이루어져야 하며, 수술검체의 구획을 나누어 찾는 방법도 있다. 위플씨 수술 또는 유문보전 췌십이지장절제술 검체에 대한 육안검사에서 12개 미만의 림프절이 관찰될 경우, 추가적인 육안검사를 시행하여 림프절을 더 많이 찾을 수 있도록 노력하며, 그럼에도 불구하고 검사한 림프절의 수가 충분하지 않을 경우, 병리진단지에 그에 대한 기술을 한다. 원위 췌장절제술 검체의 경우에는 권고되는 림프절의 갯수가 없다. 또한, 림프절의 총 갯수와 전이가 확인된 림프절의 비율이 중요하다는 보고가 있기 때문에 병리조직학적 검사에서 확인된 전체 림프절의 갯수와 함께 전이가 확인된 림프절의 갯수를 함께 기록하여 림프절 비율의 데이터도 확인할 수 있도록 하는 것이 좋다.

### 3.3. 전이 여부 평가(M stage)

원격전이 여부는 병리조직학적 소견으로 확인되는 경우보다는 임상소견에서 확인해야 하는 경우가 많다. 이는 췌장 외 원격전이가 발생한 경우 대부분 다른 장기에도 다발성으로 전이된 경우가 많아 조직학적 검사를 하지 않는 경우가 많기 때문이다. 따라서 원격전이 여부는 환자의 임상 병력과 영상검사소견 등을 참고해야 한다.

## 4) 조직학적 유형

4.1. 관선암종(ductal adenocarcinoma)은 가장 흔하고 대표적인 조직학적 유형이며 다른 유형의 종양들도 이 유형에서 기원하는 경우가 많다. 관선암종은 분화도에 따라 고분화(well differentiated), 중등도분화(moderately differentiated), 저분화(poorly differentiated)로 구분한다. 수



술 전 생검 조직의 분화도와 수술검체의 분화도 사이에 불일치가 생길 수도 있다.

4.2. 선편평암종(adenosquamous carcinoma): 관선암종에서 유발하는 경우가 대부분이다. 순수하게 편평세포암종(squamous cell carcinoma)으로 보고되는 드문 증례도 있지만, 육안검사에서 충분한 조직을 검사하면 대개 선암종 부위가 관찰되기 때문에 선편평암종으로 진단되는 경우가 많다. 따라서 편평세포암종 부위가 30% 이상인 경우를 선편평암종으로 진단하도록 권고하고 있다. 편평세포암종 부위가 30% 미만으로 관찰될 경우 가급적 보고서 세부항목에 편평암종의 비율을 기재하는 것이 좋다.

4.3. 콜로이드암종(colloid carcinoma): 대부분 고등급의 췌관내 유두상 점액성 종양과 연관되어 발생하며 전체 암종의 80% 이상에서 암세포 밖 기질(matrix)로 유출된 세포밖 점액이 관찰된다. 다른 병리학적 아형의 췌장암에 비하여 예후가 좋다.

4.4. 미세유두모양암종(micropapillary carcinoma): WHO 5판의 암분류에 새로 추가가 되었다. 기질 내 빈공간에 떠 있는 작은 고형 세포동지(cellular nest)로 이루어진 신생물이 전체 암종의 50% 이상을 차지할 때 미세유두모양암종으로 진단하며 예후가 나쁜 암종으로 여겨진다.

4.5. 미분화 암종(undifferentiated carcinoma): 관상피세포 기원의 암종 가운데 가장 분화도가 나쁜 암종이며 육종성 암종(sarcomatoid carcinoma)변화를 흔히 동반하여 예후가 나쁜 암종으로 여겨진다.

4.6. 파골세포양 거대세포형 미분화 암종(undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells type): 미분화 암종 가운데 조직학적 소견에서 파골세포양 거대세포를 동반하는 경우를 드물지 않게 관찰되며, 이 경우 단순한 미분화 암종보다는 파골세포양 거대세포형 미분화 암종으로 진단해야 한다. 아직 명확하게 밝혀져 있지 않지만 파골세포양 거대세포형 비율이 높을수록 예후가 나쁘지 않다는 보고도 있다.

그 외에 드물지만 간세포양암종(hepatoid carcinoma), 수질암종(medullary carcinoma), 반지세포암종(signet ring cell carcinoma) 등도 관찰된다.

## 5) 선행보조치료를 받은 절제술검체의 병리학적 종양 반응도 평가

수술 전 항암치료 또는 방사선치료 후 절제한 검체에 잔존하는 종양(residual tumor)을 대상으로 시행하는 병리학적 종양반응도 평가에 관한 8건의 연구가 보고 되었고, 이 중 대부분은 외부 재평가 없이 시행한 단일기관 후향적 코호트 연구형태이다<sup>12-16</sup>. 그 외에 일부의 반정량적 평가시스템<sup>10,15-17</sup>과 1건의 정량적 평가 시스템<sup>14</sup>에 의한 등급 별 예후와의 상관 결과를 보고하고 있다. 반정량적 평가시스템은 3단계에서 5단계의 등급을 사용하며, 치료 전 종양이 있던 부위로 추정되는 섬유성 병변에 남아 있는 살아있는 종양 세포의 양에 따라 반정량적(semi-quantitative)으로 등급화한 시스템이다. 4개의 시스템 모두 잔존 종양이 없는 완전 관해와 5% 미만의 소수의 단일종양 세포 또는 암성 샘(gland) 구조만 관찰될 경우에는 잔존 종양이 5% 이상 남아 있는 경우에 비하여 무병생존률과 전체 생존률이 좋다고 보고하고 있다<sup>13-16</sup>. 또한 등급기준이 다른 시스템을 사용한 경우에도 10% 미만과 그 이상에서 생존기간에 차이가 있다고 한다<sup>15,16</sup>. 다른 정량평가시스템에서는 잔존 종양의 비율과 종양의 장경을 곱한 지수를 사용하고 있으며, 0.35를 기준으로 환자의 예후에 차이가 있음을 보고하고 있으나, 외부 재평가를 시행하지 않아 연구결과의 신뢰도가 높지

않다<sup>14</sup>. 평가 방식의 재연성 면에서는 1개의 등급 별 비교연구에서 등급의 수가 적고, 등급 사이의 격차가 많은 시스템일수록 등급에 대한 일치도가 높은 결과를 나타내고 있다<sup>18</sup>.

선행보조치료의 병리학적 종양반응도 평가의 예후와의 관련성에 대한 연구는 단일 기관의 후향적 코호트 연구결과가 대부분이다. 그러나 잔존 종양이 매우 적거나(5-10% 이하) 없을 경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 의미있는 생존기간이 높은 연구결과가 반복적으로 보고되고 있어, 결과적으로 근거수준이 높다고 할 수 있다. 또한 AJCC 8판에서는 치료 후 수술검체의 종양반응도 평가의 임상적 의의의 근거수준을 level II(적어도 한 개의 잘 계획된 연구 계획으로 결과와 외부 기관에서 재현된 경우)로 평가하고, College of American Pathologists (CAP)의 평가시스템을 암종의 표준평가 가이드라인의 하나로 사용하도록 권고하고 있다<sup>10</sup>.

종양반응도에 따라 예상되는 경과가 달라질 수 있고, 선행보조치료의 치료반응도를 통해 이후 치료법의 선택에 영향을 줄 수 있는 정보로 활용될 수 있다. 평가가 잘못되었을 경우 발생할 수 있는 위해는 과대평가할 경우 발생할 수 있는 과다한 후속 치료와, 과소평가할 경우 발생할 수 있는 치료 기회에 대한 상실이 있을 수도 있다. 또한 절제수술 후 예후 및 선행보조치료의 반응성 평가의 지표로서의 가치가 있다. 수술 전 항암 또는 방사선 치료를 시행한 췌장 절제검체를 처리하는 방식은 그렇지 않은 경우에 비해 크게 다르지 않으나, 치료로 인해 종양의 범위가 불명확해지는 경우가 많아 제작해야 할 절편의 수가 증가할 수 있으며, 추가비용 및 판독 소요시간이 증가할 수 있다.

전체검체에 대한 절편제작이 필요한 경우가 많아 판독 소요시간이 길어지고, 평가시스템에서 예후적 차이가 있는 등급인 1등급(minimal residual cancer)의 기준이 평가자 마다 상이할 수 있어, 평가에 대한 일치도 확보가 필요하다. 평가시스템의 선택은 AJCC가 권고하는 CAP나 이를 좀더 단순화한 MD Anderson 등급 평가방식 모두 유사한 등급체계로 여겨지며, 두 방식 모두 사용할 수 있다. 평가 일치도는 평가체계의 단순화와 전문가집단의 합의, 정량화 체계의 도입을 통해 상승될 수 있으나, 정량화 방법, 기준 등에 대한 논의가 선행되어야 한다.

## 6) 면역화학검사

핵 내 SMAD4 (DPC4)와 p16 (CDKN2A) 발현의 소실은 췌장암의 55%와 75%에서 각각 관찰되며, 75%-80%의 췌장암 조직에서 p53발현의 이상이 관찰된다<sup>19</sup>. Cytokeratin (CK)7, CK8, CK18, CK19가 췌장암에서 발현되며, CEA, CA19-9, CA125, B72.3, DUPAN-2, MUC1 (EMA) 및 MUC5AC 등도 췌장암에서 발현된다. 췌장암과 타장기(담관암, 위암 등) 기원의 암종을 구분할 수 있는 것으로 알려진 면역화학표지자는 없다. 췌장관선암종은 대부분 vimentin, 신경내분비 표지자인 synaptophysin, chromogranin A와 선염 표지자인 trypsin, bcl10에 음성이다<sup>20</sup>.

## 7) 췌장암에서의 PD-L1 발현 평가

최근 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)치료가 다양한 암종의 치료제로 각광받고 있으며, 췌장암에서도 면역치료에 대한 관심이 증가하고 있다. 이에 면역관문억제제치료에 대한 반응을 기대할 수 있는 췌장암환자들을 선별하기 위하여 췌장암조직에서의 PD-L1의 발현을 면역조직화학적 방법으로 평가할 수 있다. 그러나 현재까지는 췌장암에서 면역관문억제제 단독치료의

효과가 미미한 것으로 알려졌고<sup>21</sup>, 다른 암종들에 비하여 췌장암에서 PD-L1 발현의 임상적 의미에 대한 연구가 부족하기 때문에 아직 PD-L1의 면역조직화학적 평가방법에 대한 명확한 가이드라인이 제시되어 있지는 않은 실정이다. PD-L1의 발현은 다양한 클론의 항체를 이용하여 평가하고 있으며, 현재 주로 사용하고 있는 것으로는 22C3 pharmDx (Dako), SP263 (Ventana), SP142 (Ventana) 및 E1L3N (Cell Signaling Technology) 등이 있다.

#### ■ 참고문헌

1. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol* 2014;42:338-350.
2. Volmar KE, Vollmer RT, Routbort MJ, Creager AJ. Pancreatic and bile duct brushing cytology in 1000 cases: review of findings and comparison of preparation methods. *Cancer* 2006;108:231-238.
3. Yeon MH, Jeong HS, Lee HS, et al. Comparison of liquid-based cytology (CellPrepPlus) and conventional smears in pancreatobiliary disease. *Korean J Intern Med* 2018;33:883-892.
4. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2009;11:282-289.
5. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *Br J Surg* 2012;99:1036-1049.
6. Schlitter AM, Esposito I. Definition of microscopic tumor clearance (R0) in pancreatic cancer resections. *Cancers (Basel)* 2010;2:2001-2010.
7. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1651-1660.
8. Maksymov V, Hogan M, Khalifa MA. An anatomical-based mapping analysis of the pancreaticoduodenectomy retroperitoneal margin highlights the urgent need for standardized assessment. *HPB (Oxford)* 2013;15:218-223.
9. Adsay NV, Basturk O, Saka B, et al. Whipple made simple for surgical pathologists: orientation, dissection, and sampling of pancreaticoduodenectomy specimens for a more practical and accurate evaluation of pancreatic, distal common bile duct, and ampullary tumors. *Am J Surg Pathol* 2014;38:480-493.
10. Kakar S, Shi C, Adsay NV, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas. <https://documents.cap.org/protocols/cp-pancreas-exocrine-17protocol-4001.pdf>, 2017.
11. Amin MB. *AJCC cancer staging manual*, ed 8th. Chicago, IL, Springer, 2017.
12. Peng JS, Wey J, Chalikonda S, Allende DS, Walsh RM, Morris-Stiff G. Pathologic tumor response to neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:373-378.
13. Lee SM, Katz MH, Liu L, et al. Validation of a proposed tumor regression grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant therapy as a prognostic indicator for survival.

Am J Surg Pathol 2016;40:1653-1660.

14. Panni RZ, Gonzalez I, Hartley CP, et al. Residual tumor index: a prognostically significant pathologic parameter in neoadjuvant-treated pancreatic ductal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2018;42:1480-1487.

15. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. Cancer 2012;118:3182-3190.

16. White RR, Xie HB, Gottfried MR, et al. Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:214-221.

17. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1992;127:1335-1339.

18. S NK, Serra S, Dhani N, et al. Regression grading in neoadjuvant treated pancreatic cancer: an interobserver study. J Clin Pathol 2017;70:237-243.

19. Hruban RH, Klimstra DS. Adenocarcinoma of the pancreas. Semin Diagn Pathol 2014;31:443-451.

20. La Rosa S, Franzi F, Marchet S, et al. The monoclonal anti-bcl10 antibody (clone 331.1) is a sensitive and specific marker of pancreatic acinar cell carcinoma and pancreatic metaplasia. Virchows Arch 2009;454:133-142.

21. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012;366:2455-2465.

### 13. 가이드라인 초안에 대한 독립적 외부검토(external review)

개발된 가이드라인의 출판 전 자문 및 외부검토 의견을 수렴하기 위해, 개발위원회와는 별도로 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한복부영상의학학회, 대한소화기암학회, 대한종양내과학회, 대한췌장담도학회, 대한핵의학학회, 한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회) (가나다 순) 등 유관학회로부터 추천 받은 가이드라인의 최종 사용자로 예상되는 임상전문가들과 방법론 전문가로 구성된 자문위원회(consultation group)를 구성하였다(부록 5). 자문위원회는 진료 가이드라인 내 포함되는 권고문을 작성하지는 않으나, 도출된 권고문에 대한 합의가 이루어지는 단계에서 자문하는 형태로 외부협력을 실시하였다. 최종 선정된 핵심질문에 대해 도출된 권고문을 최종화하기 위해서는 외부검토를 실시해야 하므로 이를 위해 핵심질문 별 권고문의 동의정도를 조사하는 전문가 설문조사를 실시하였다. 조사대상은 자문위원회(방법론 전문가 1인 포함)로 하였으며 설문평가표를 활용, 권고문에 대한 동의 정도를 1점(매우 동의하지 않음)에서 5점(매우 동의함)의 범주 내에서 응답하도록 하였다(부록 6). 설문은 핵심질문, 권고문 초안, 권고등급, 근거수준을 한눈에 볼 수 있도록 설문지를 구성하여 동의 정도를 표시할 수 있도록 하였다. 가이드라인 개발필요성 및 개발기획의 적절성(5점 7명, 4점 1명), 가이드라인 개발의 방법론적 엄격성(5점 4명, 4점 4명), 권고안 결정의 합리성(5점 3명, 4점 4명, 3점 1명), 전반적인 진료 가이드라인에 대한 동의정도 및 활용성(5점 3명, 4점 5명), 개별 권고문에 대한 수정의견 등의 항목으로 구성하였다. 또한 별도로 개발과정

을 단계 별 정리한 문서 및 프로토콜을 제공하여 동의 정도를 판단하는데 참고할 수 있도록 하였다. 초안파일을 자문위원회 및 각 학회에 미리 이메일 회람하여 의견을 구하였고, 운영위원과 자문위원, 8개 학회 추천인사 및 관심 있는 전문가들과 방법론 전문가들이 모여 이해관계자 참여 반영, 외부검토, 실행방안에 대한 의견수렴 등을 목적으로 공개 발표회를 진행하였다(총 50여명이 참여). 또한 각 학회의 학술대회 발표를 통해 피드백(feedback)을 얻어 수정의견을 가이드라인 내용에 반영하였다(부록 7). 이후로도 수십 회의 이메일 및 유선연락을 통해 실무위원과 각 학회 회원들과 연락하여 검토내용 및 의견, 처리 내용(반영 여부 및 이유) 등 의견수렴 및 수정을 완료한 후 최종 확정, 완료한 후 대한의학회의 임상진료 가이드라인 승인을 받았다.

#### 14. 가이드라인의 갱신계획

한국 췌장암 진료 가이드라인의 사용자는 췌장암을 진료하는 임상 의사들이다. 앞으로도 지속적으로 필요한 핵심질문을 도출하고 근거기반으로 권고를 생성하며 기존의 권고는 근거가 변경되면 계속 업데이트를 진행할 것이다.

근거기반 췌장암 진료 가이드라인의 핵심질문 개발은 환자나 소비자, 임상현장의 전문가 의견을 받아들여 개발될 예정이다. 공청회에서 언급된 것처럼 의료 소비자 또는 현장의 임상 의사들로부터 개발이 필요한 핵심질문에 대한 의견을 먼저 구한 후, 이를 바탕으로 췌장암 진료 가이드라인을 개발하는 선행적인 방법을 도입하는 것이 필요하다. 국외에서는 사례를 찾기 힘든 국내 상황에 맞는 핵심질문을 개발하게 될 것이기 때문에, 수용개작 방식을 적용하기 어려운 사례가 늘어날 수 있고 이번에 확정된 신규 직접 개발의 방법론이 더 강화되어야 할 가능성이 있다. 또한 개발된 권고는 최신 근거의 업데이트를 고려하여 3-5년마다 주기적으로 새로운 근거를 검토하여 진료 가이드라인 갱신을 고려하기로 하였다.

보험급여 확대와 같은 보장성 강화정책이 확대되면서 췌장암 진료 가이드라인을 적정성 평가에 참고자료로 사용하는 등 정책적 사용을 예상할 수 있으므로, 이전에 이미 개발한 가이드라인을 정립한 방법론에 따라 개정하는 것도 고려해야 할 것이다. 또한 췌장암에 대한 깊이 있는 전문지식이 없는 임상의를 위한 실질적 교육도구로 활용하고 환자나 소비자용의 자료를 개발하여 환자들도 자기 결정권을 가지고 결정할 때 도움이 될 수 있도록 할 것이다. 차기 년도 개발에서는 환자의 관점에 대한 면을 좀 더 추가하여 개발할 예정이다.

#### 15. 가이드라인 개발의 재정지원과 개발의 독립성

이 진료 가이드라인은 국립암센터 2019년 미래 추진전략 기획(1910900-1), 2020년 연구 추진전략 기획(2010700-1) 연구비의 재정지원으로 개발되었으며, 위원들에게 자문료 지급이 주된 지출이었다. 위원장과 총무 등 국립암센터 소속원들에게는 자체 규정에 의하여 자문료가 지급되지 않았다. 재정지원은 진료 가이드라인의 내용이나 가이드라인 개발과정에 직접적인 또는 잠재적인 영향을 주지 않았다.

#### 16. 이해상충의 선언과 관리

개발위원회의 모든 구성원들은 재정적, 비재정적 이해상충 관계유무를 확인하기 위해 진료 가

이드라인 개발에 참여하기 전에 이해상충 공개서를 수집하였고, 각 위원들의 이해관계 상충보고 및 평가관리는 부록 8과 같다. 기업체의 연구후원이나 자문을 시행한 경우가 보고된 경우는, 운영 위원회의 검토를 거쳐 세부 보고내용을 확인하였다. 금액적인 부분과 권고문의 내용에 영향을 미칠 수 있는지 확인하고, 만약 금액이 기준을 초과하고 권고문의 내용에 영향을 미칠 수 있는 경우에는 권고문의 방향과 강도를 정할 때 해당위원의 의견은 배제하는 것을 원칙으로 하였다. 이 원칙은 개발시작부터 최종까지 적용하였다

## 17. 가이드라인 보급계획 및 접근성

이 진료 가이드라인은 알고리즘을 사용하여 가독성을 높이고자 하였다. 또한 이용 편의성을 높이기 위해 주요 내용을 담은 요약본을 제작하여 진료 시에 쉽게 사용할 수 있도록 하였으며, 전체 가이드라인과 함께 (가나다 순) 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한복부영상의학회, 대한소화기암학회, 대한중양내과학회, 대한췌장담도학회, 대한핵의학회, 한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)의 홈페이지에 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한 이 진료 가이드라인을 쉽게 활용할 수 있게 공개 접근형 잡지(open-access journal)에 영문으로 투고할 예정이다.

가이드라인의 적용을 촉진하기 위해서는 확산에도 다양한 전략이 필요하다. 단순한 배포나 전통적인 교육을 지양하고, 사용자 유형별 맞춤형 자료 제작, 특히 환자/소비자 대상으로는 쉬운 용어를 활용한 검사 설명자료를 제작할 필요가 있다(예, 췌장담도내시경, 초음파내시경 관련 안내책자 인쇄배포). 또한 지속적인 홍보, 보도자료, 모바일(mobile)이나 웹(web) 등을 활용한 접근성 향상 전략을 모색하였다. 향후 환자 조사도구, 평가도구같은 부분을 추가로 개발할 예정이다. 또한 접근성을 높여 장기적으로 효과적인 확산을 도모하고자 웹과 모바일에서 이용 가능한 앱(application, App)을 추가로 개발할 예정이다.

## 18. 실제 가이드라인 적용(implementation) 여부 평가시스템

임상현장에서 생성된 근거는 가이드라인이라는 도구를 통해 지식이 되고, 다시 현장에 적용되어 새로운 근거를 생성할 수 있어야 한다. 그러나 진료 가이드라인의 확산 및 실행에는 현실적으로 다양한 장애요인이 존재하며, 진료 가이드라인이 실제 적용되어 진료행위의 변화가 일어나는 것은 쉽지 않다. 진료 가이드라인 개발건수가 증가한 만큼 실제 임상 현장에서의 적용이 증가했는지와 가이드라인의 적용이 실제 환자 건강결과에 미치는 효과에 대해서도 확인할 필요가 있다. 이 부분은 영국의 NICE, SIGN, WHO 등 가이드라인 관련 주요 국가 및 국제기구에서 진료 가이드라인의 적용 개발과정에 못지않은 필수적인 요소로 간주하고 있다. 여기에서 가이드라인의 '적용성 평가'라 함은 권고의 실제 임상에서의 적용 정도를 말하며, 이와 함께 환자에 미치는 임상적 효과, 경제적 효과 등을 모니터링하는 것을 포함한다.

가장 이상적인 적용 도구는 임상 의사결정지원시스템(Clinical Decision Support System, CDSS)으로, 이는 환자 진료과정에서 진단이나 치료와 관련된 임상적 의사결정을 개선하기 위해 고안된 일련의 시스템을 말한다. CDSS 시스템이 병원에 많이 보급된 전자의무기록시스템에 적용될 때 가장 적용성을 향상시킬 수 있다. 이 연구에서는 가이드라인 개발과정에서 최종 도출된 권고문들을

검토하여 향후 가이드라인 적용성을 확인하기 위한 장기적인 계획을 마련하였다(2017년 근거기반 임상영상 가이드라인 참고).

○ 1 단계: 개발된 권고문들을 검토하여 적용가능성이 높은 권고를 선별한다. 권고등급이 높거나 대상자나 중재가 명확하고 임상적으로 우선순위가 높은 권고들을 대상으로 한다.

선별된 권고들은 유관학회와 협력하여 맞춤형 보급 및 확산자료를 제작한다. 기본적으로 임상전문가용 및 환자용 자료 제작을 고려한다.

○ 2 단계: 보급 및 확산 이후 필요 시 주기적으로 모니터링을 실시한다. 병원자료(의무기록)조사, 설문조사(임상전문가, 환자/소비자) 등을 통해, 내용준수(순응도) 또는 적용현황을 모니터링 한다.

○ 3 단계: 모니터링 단계에서 획득한 자료를 정리 분석하여 임상적 효과성 특히 환자의 이득과 위해에 대한 효과성을 분석한다.

○ 4 단계: 3단계에서 임상적인 효과성이 확인된 경우 중 가능하다면 실제 병원자료 또는 청구자료를 활용하여 비용부담(재정영향) 또는 비용 효과를 분석할 수 있다. 물론 이런 사례는 비용자료 구득 가능성에 따라 제한적일 수 있다.

○ 5 단계: 임상적 효과성과 비용 효과성을 확인한 경우에는 정책반영을 위한 활동이 가능하다. 정책활용을 위한 유관기관 협의체를 구성하는 것이 효과적이다.

## 부록

### 부록 1. 췌장암 진료 가이드라인 개발위원회 역할과 구성

#### 1) 운영위원회

##### ○ 역할

- 가이드라인 개발 총괄 관리
- 개발전략 수립 및 핵심질문 선정
- 가이드라인 개발과정에서의 쟁점안건 논의, 검토, 승인
- 관련 분과위원장 선임
- 권고안의 1차 검토 및 수정안의 검토
- 최종 가이드라인의 승인 및 출판
- 이해당사자의 참여 및 편집 독립성에 대한 검토 및 감독
- 방법론전문가: 가이드라인 개발지원, 체계적 문헌검색 전략, 체계적 문헌고찰, 메타분석

구분	성명	소속	학회
위원장	김선희	국립암센터	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
총무	이우진	국립암센터	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
소화기내과	이상협	서울대학교병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
외과	한성식	국립암센터	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
종양내과	이명아	가톨릭의대 서울성모병원	대한종양내과학회
방사선종양학과	지의규	서울대학교병원	대한방사선종양학회
영상의학과	박미숙	연세의대 세브란스병원	대한복부영상의학회
핵의학과	최준영	성균관의대 삼성서울병원	대한핵의학회
병리과	홍승모	울산의대 서울아산병원	대한병리학회
방법론전문가	최미영	한국보건의료연구원	방법론전문가

#### 2) 실무위원회

##### ○ 역할

- 가이드라인의 세부목적, 범위, 대상집단의 결정
- 방법론 전문가와 의사 소통
- 체계적 문헌고찰 수행, 근거검색과 요약, 권고안과 권고등급 도출
- 가이드라인 초안 집필
- 가이드라인 보급 및 확산전략 수립
- 가이드라인 개정계획 수립

#### (1) 소화기내과

구분	성명	소속	학회
소화기내과분과장	이상협	서울대학교병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
간사	김재환	분당서울대학교병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회



위원	이동욱	대구가톨릭대학교병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
간사	장재혁	가톨릭의대 부천성모병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
위원	박주경	성균관대의대 삼성서울병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
간사	송태준	울산의대 서울아산병원	대한췌장담도학회
위원	이재민	고려의대 안암병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
위원	이희승	연세의대 세브란스병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
위원	조중현	연세의대 세브란스병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회

(2) 외과

구분	성명	소속	학회
외과분과장	한성식	국립암센터	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
간사	이승은	중앙의대	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
위원	강창무	연세의대 세브란스병원	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
위원	권우일	서울대학교병원	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
위원	백광열	가톨릭대 여의도성모병원	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
위원	송기병	울산의대 서울아산병원	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
위원	양재도	전북의대	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
위원	정준철	순천향의대 부천병원	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
위원	정치영	경상의대	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)

(3) 종양내과

구분	성명	소속	학회
종양내과분과장	이명아	가톨릭의대 서울성모병원	대한종양내과학회
간사	전홍재	차의과대 분당차병원	대한종양내과학회
위원	구동희	성균관대의대 강북삼성병원	대한종양내과학회
위원	김진원	분당서울대학교병원	대한종양내과학회
위원	유창훈	울산의대 서울아산병원	대한종양내과학회

(4) 방사선종양학과

구분	성명	소속	학회
방사선종양학과분과장	지의규	서울대학교병원	대한방사선종양학회
위원	김규보	이화의대 목동병원	대한방사선종양학회
위원	박진홍	울산의대 서울아산병원	대한방사선종양학회
위원	변상준	계명의대 동산병원	대한방사선종양학회
위원	유정일	성균관대의대 삼성서울병원	대한방사선종양학회
위원	장원일	원자력의학원	대한방사선종양학회

(5) 영상의학과

구분	성명	소속	학회
영상의학과분과장	박미숙	연세의대 세브란스병원	대한복부영상의학회

간사	황신혜	국민건강보험공단 일산병원	대한복부영상의학회
위원	양현경	연세의대 세브란스병원	대한복부영상의학회
위원	이승수	울산의대 서울아산병원	대한복부영상의학회
위원	정우경	성균관의대 삼성서울병원	대한복부영상의학회

(6) 핵의학과

구분	성명	소속	학회
핵의학과분과장	최준영	성균관의대 삼성서울병원	대한핵의학회
간사	오주현	가톨릭의대 서울성모병원	대한핵의학회
위원	이정원	가톨릭관동의대 국제성모병원	대한핵의학회

(7) 병리과

구분	성명	소속	학회
병리과분과장	홍승모	울산의대 서울아산병원	대한병리학회
간사	이경분	서울대병원	대한병리학회
위원	장기택	성균관의대 삼성서울병원	대한병리학회

3) 검토위원회

○ 역할

- 권고안과 근거수준 검토(peer review)
- 특수 고려사항에 대한 자문: 가이드라인 개발 방법론, 메타 분석, 경제성 평가

구분	성명	소속	학회
소화기내과	김성훈	전북의대	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
소화기내과	조재희	연세의대 강남세브란스병원	대한췌장담도학회, 대한소화기암학회
외과	윤유석	분당서울대학교병원	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
외과	장진영	서울대학교병원	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
종양내과	이국진	가톨릭의대 부천성모병원	대한종양내과학회
방사선종양학과	이익재	연세의대 강남세브란스병원	대한방사선종양학회
영상의학과	김정훈	서울대학교병원	대한복부영상의학회
핵의학과	이상우	경북의대	대한핵의학회
병리과	김혜령	서울대학교병원	대한병리학회
소화기내과	조은애	전남의대	대한췌장담도학회/ 영어검토
내과	전영빈	위더스내과	개원의

## 부록 2. 췌장암 절제수술 예정 환자를 대상으로 한 설문지

성별 (남, 여), 연령 만( )세

이 설문지는 익명을 보장하며, 당장의 진료결정에 영향을 미치는 것은 아니고 향후 진료 가이드라인 개발에 참고로 하기 위한 것입니다. 감사합니다.

1. 췌장암은 근치적 절제수술만이 완치가 가능하나, 이에 해당되는 경우는 전체 췌장암환자의 약 20% 내외입니다. 췌장암을 수술하는 방법으로는 개복 수술과 복강경 수술 방법이 있습니다. 복강경 수술은 최소침습수술로서, 수술 흉터가 작아 통증이 적으며, 입원기간이 짧다는 장점이 있습니다. 최근까지 발표된 연구에 따르면 두 수술 방법 사이에 심각한 수술 합병증이나 수술 후 사망률에는 차이가 없는 것으로 알려져 있지만, 췌장암 수술에 복강경 수술이 도입된 지 얼마되지 않아 아직은 확정적인 연구결과가 나온 것은 아닙니다. 또한 기존 연구에서 복강경 수술이 개복 수술보다는 비교적 덜 진행된 환자들에서 시행되었다는 한계점이 있어, 일부 진행된 환자에게는 복강경 수술이 개복 수술보다 수술 후 생존율이 못할 가능성이 있습니다.

만약 당신이 이 두 수술 방법 중에 선택을 할 수 있다면 개복 수술과 복강경 수술 중 어떤 수술 방법을 선택하시겠습니까?

1) 개복 수술 ( )

2) 복강경 수술 ( )

2. 췌장암은 절제수술 후에도 다른 암에 비해 재발률이 높아 치료가 어렵습니다. 따라서 수술 후 재발률을 낮추기 위한 여러 보조 항암치료가 연구되어 시도되고 있습니다.

2019년에 서양에서 발표된 연구논문에 의하면 항암제 4가지를 병용하여 48시간 연속해서 2주간격으로 맞는 강력한 항암치료가 기존 항암치료에 비해 재발률을 현저히 낮추어, 생존율을 높인다고 보고되었습니다. 하지만 강력한 항암치료로 인한 심각한 부작용(구토, 설사, 발열 등)이 더 많이 발생할 수 있어, 이에 따른 항암치료 중단이 다른 항암치료에 비해 더 많은 실정입니다. 항암치료가 중단된다면 이에 따라 기존 항암치료도 못하게 되어 재발률도 증가할 것입니다. 서양인에 비해 상대적으로 체구가 작아 회복력도 낮을 것으로 여겨지는 우리나라 환자분들을 대상으로 한 연구는 아직 없는 실정입니다.

귀하께서는 부작용으로 인한 치료 중단율을 어느 정도까지 수용하고 수술 후 보조 항암제 4가지 병합치료를 선택하시겠습니까?

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

예시) 치료 중단율이 ( )%이더라도 항암제 4가지 병합치료를 선택하겠다.

### 부록 3. 핵심질문과 PICO

#### 1. 췌장암이 의심되는 환자에서 췌장 CT는 복부 초음파에 비해 췌장암 검출률이 높은가?

Population: 췌장암이 의심되는 환자

Intervention/Index test: 췌장 CT

Comparator: 복부 초음파

Outcome: 췌장암 검출률

#### 2-1. 임상적으로 췌장암이 의심되나 췌장 CT에서 병변이 불분명한 환자에서 췌장 MRI가 유용한가?

P: 임상적으로 췌장암이 의심되나 췌장 CT에서 병변이 불분명한 환자

I: 췌장 MRI

C: 없음

O: 췌장암 검출률

#### 2-2. 췌장 CT에서 발견된 췌장병변의 감별진단이 불분명한 환자에서 췌장 MRI는 유용한가?

P: 췌장 CT에서 발견된 췌장병변의 감별진단이 불분명한 환자

I: 췌장 MRI

C: 없음

O: 췌장암의 진단 정확도

#### 2-3. 췌장암환자에서 간 전이 진단을 위한 MRI는 CT에 비해 유용한가?

P: 췌장암환자

I: MRI

C: CT

O: 간 전이 검출률

#### 3. 췌장암이 진단된 환자에서 폐 전이 진단을 위해 흉부 CT가 유용한가?

P: 췌장암환자

I: 흉부 CT

C: 없음

O: 폐 전이 진단율

#### 4-1. 국소 췌장병변이 관찰되는 환자에서 진단이 불분명한 경우 악성종양 감별진단 목적으로 PET/CT가 유용한가?

P: 국소 췌장병변이 관찰된 환자

I: PET/CT 또는 PET/MRI

C: 없음

O: 췌장암 진단 정확도

#### 4-2. 췌장암환자의 병기결정 목적으로 PET/CT가 유용한가?

P: 췌장암환자

I: PET/CT 또는 PET/MRI

C: 없음

O: 췌장암의 병기진단 정확도, 치료방침 변화도

**4-3. 췌장암 치료 후 재발이 의심되는 환자에서 PET/CT가 유용한가?**

P: 췌장암의 근치적 치료 후 타 영상검사 또는 종양 표지자 검사에서 재발이 의심되는 환자

I: PET/CT 또는 PET/MRI

C: 없음

O: 췌장암의 재발진단 정확도, 추가 병변 발견도

**5-1. 임상적으로 췌장암이 의심되나 췌장 CT 또는 췌장 MRI에서 병변이 불분명한 환자에서 초음파내시경이 유용한가?**

P: 임상적으로 췌장암이 의심되나 췌장 CT 또는 췌장 MRI에서 병변이 불분명한 환자

I: 초음파내시경

C: CT 또는 MRI

O: 진단정확도

**5-2. 췌장 고형 병변의 진단에 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사는 유용한가?**

P: 원격전이 없는 췌장 고형 병변

I: 초음파내시경 유도 하 세침흡인 세포조직검사

C: 세침흡인 세포검사, 조직검사, 미세침별 비교

O: 진단 정확도

**6-1, 2. 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 가능 췌장암환자에서 수술 전 담관배액술이 유용한가?**

P: 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 가능 췌장암환자

I: 내시경 담관배액술

C: 고식적 담관-장 문합수술 또는 경피경간 담관배액술

O: 합병증

**6-3. 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 불가능 췌장암환자에서 어떤 종류의 담관배액술이 유용한가?**

P: 폐쇄성 황달이 발생한 절제수술 불가능 췌장암환자

I: 내시경 담관배액술

C: 고식적 담관-장 문합수술 또는 경피경간 담관배액술

O: 삶의 질, 합병증, 스텐트개통기간

**7. 절제수술이 불가능한 췌장암환자의 위배출구 또는 십이지장폐쇄의 치료로 내시경 또는 투시 하의 스텐트삽입술은 유용한가?**

P: 위배출구 또는 십이지장 폐쇄가 발생한 절제수술이 불가능한 췌장암환자

I: 내시경 또는 투시 하의 스텐트삽입술

C: 고식적 위-장 문합수술

O: 삶의 질, 합병증, 폐쇄재발기간

**8. 절제수술 가능한 췌장암환자에서 잠복전이를 발견하기 위한 진단 복강경은 통상적으로 시행해야 하는가?**

P: 절제가능 췌장암환자

I: 진단 복강경

C: 시험적 개복술

O: 불필요한 개복술, 비용-이득 효과, 생존율

**9. 절제술 가능한 췌장암환자에서 최소침습 췌장절제술은 적용 가능한가?**

P: 절제가능 췌장암환자

I: 최소침습 췌장절제술

C: 개복 췌장절제술

O: 수술이환율, 수술사망률, 생존율

**10. 절제가능 췌두부암환자에서 췌십이지장절제술 시 확대림프절절제술은 유용한가?**

P: 절제가능 췌두부암환자

I: 확대림프절절제술

C: 표준림프절절제술

O: 수술이환율, 수술사망률, 생존율

**11-1. 문맥 또는 상장간막정맥을 침범한 췌장암환자에서 문맥 또는 상장간막정맥절제를 시행할 것인가?**

P: 문맥 또는 상장간막정맥을 침범한 의심되는 췌장암환자

I: 문맥 또는 상장간막정맥절제

C: 문맥 또는 상장간막정맥절제 안함

O: 수술이환율, 수술사망률, 생존율

**11-2. 상장간막동맥을 침범한 환자에서 상장간막동맥 또는 종간동맥절제를 시행할 것인가?**

P: 상장간막동맥을 침범한 환자

I: 상장간막동맥절제

C: 상장간막동맥절제 안함

O: 수술이환율, 수술사망률, 생존율

**11-3. 복강동맥을 침범한 췌장암환자에서 복강동맥절제를 동반한 원위췌장절제술을 시행할 것인가?**

P: 복강동맥을 침범한 췌장암환자

I: 복강동맥절제 원위췌장절제술

C: 복강동맥절제 원위췌장절제술 안함

O: 수술이환율, 수술사망률, 생존율

**12-1. 경계성 절제가능 췌장암환자에서 (선행보조 항암치료와 함께) 선행보조 (항암)방사선치료는 유용한가?**

P: 경계성 절제가능 췌장암환자

I: 선행보조 (항암)방사선치료를 포함한 치료

C: 선행보조 (항암)방사선치료를 포함하지 않는 치료

O: 전체 생존, 무진행 생존, 국소진행, R0절제율, 치료반응, 삶의 질, 치료독성

**12-2. 경계성 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암치료는 유용한가?**

P: 경계성 절제가능 췌장암환자

I: 선행보조 항암치료를 포함한 치료

C: 선행보조 항암치료를 포함하지 않는 치료

O: 전체 생존, 무진행 생존, 국소진행, R0절제율, 치료반응, 삶의 질, 치료독성

**12-3. 절제가능 췌장암환자에서 (선행보조 항암치료와 함께) 선행보조 (항암)방사선치료는 유용한가?**

P: 절제가능 췌장암환자

I: 선행보조 (항암)방사선치료를 포함한 치료

C: 선행보조 (항암)방사선치료를 포함하지 않는 치료

O: 전체 생존, 무진행 생존, 국소진행, R0절제율, 치료반응, 삶의 질, 치료독성

**12-4. 절제가능 췌장암환자에서 선행보조 항암치료는 유용한가?**

P: 절제가능 췌장암환자

I: 선행보조 항암치료를 포함한 치료

C: 선행보조 항암치료를 포함하지 않는 치료

O: 전체 생존, 무진행 생존, 국소진행, R0절제율, 치료반응, 삶의 질, 치료독성

**13. 선행보조치료를 받은 췌장암환자에서 절제가능성 재평가를 위한 췌장 CT 추적검사는 유용한가?**

P: 선행보조치료를 받은 췌장암환자

I: 췌장 CT

C: 없음

O: 절제가능성 재평가 진단 정확도

**14. 절제 수술한 췌장암환자에서 수술 후 보조 항암치료는 유용한가?**

P: 절제수술한 췌장암환자

I: 수술 후 보조 항암치료

C: 수술 후 보조 항암치료가 포함되지 않은 치료

O: 전체 생존기간, 무병생존기간, 치료독성, 삶의 질

**15. 절제수술한 췌장암환자에서 (수술 후 보조 항암치료와 함께) 수술 후 보조 (항암)방사선치료는 유용한가?**

P: 절제수술한 췌장암환자

I: 수술 후 보조 방사선치료를 포함한 치료

C: 수술 후 보조 방사선치료가 포함되지 않은 치료

O: 전체 생존기간, 무병생존기간, 치료독성, 국소제어율, 삶의 질

**16. 국소진행성 췌장암환자의 치료에서 항암치료와 함께 (항암)방사선치료가 유용한가?**

P: 국소진행성 췌장암환자

I: (항암)방사선치료를 포함한 치료

C: (항암)방사선치료를 포함하지 않은 치료

O: 전체 생존기간, 무병생존기간, 치료독성, 국소제어율, 삶의 질

**17. 췌장암환자의 방사선치료로 정위 체부 방사선치료 또는 입자선치료가 통상분할 (항암)방사선**

**치료에 비해 유용한가?**

P: 췌장암환자

I: 정위 체부 방사선치료 또는 입자선치료

C: 통상분할 (항암)방사선치료

O: 무진행 생존율, 치료반응률, 근치적절제술 시행률, 삶의 질, 국소제어율, 전체 생존기간

**18. 전이성 췌장암환자에서 고식적 방사선치료는 유용한가?**

P: 전이성 췌장암환자

I: 고식적 방사선치료

C: 방사선치료 안함

O: 삶의 질, 통증 반응

**19. 수행능력이 좋은 전이성 췌장암환자의 1차 항암약제는?**

P: 수행능력이 좋은 전이성 췌장암환자

I: FOLFIRINOX 또는 gemcitabine과 nab-paclitaxel 병합 항암치료

C: 다른 항암치료

O: 전체 생존기간, 무병생존기간, 치료독성, 삶의 질

**20. 전이성 췌장암환자의 2차 항암치료는 권고할 수 있는가?**

P: 1차 항암치료에 진행한 환자

I: 2차 항암치료

C: 2차 항암치료 안함

O: 전체 생존기간, 무병생존기간, 치료독성, 삶의 질



#### 부록 4. 각 권고문의 근거표에 수록된 참고문헌 번호

1. 영상검사: 복부 초음파와 췌장 CT	참고문헌 9-11
2. 영상검사: 췌장 MRI 2-1	참고문헌 1,2
2-2	참고문헌 1-6
2-3	참고문헌 1-4
3. 영상검사: 흉부 CT	참고문헌 6-9
4. 핵의학검사: PET/CT 4-1	참고문헌 1-5,7-9
4-2	참고문헌 1-10
4-3	참고문헌 1-4
5. 내시경진단: 초음파내시경	참고문헌 8-50
6. 내시경치료: 담관배액술 6-1, 6-2	참고문헌 4,5,8
6-3	참고문헌 1,10,13,14
7. 내시경치료: 십이지장 스텐트	참고문헌 6,8
8. 수술: 진단 복강경	참고문헌 1-8
9. 수술: 최소침습 췌장절제술	참고문헌 3-20
10. 수술: 확대림프절절제술	참고문헌 1-8
11. 수술: 혈관절제 11-1	참고문헌 2,4,5
11-2	참고문헌 3,4
11-3	참고문헌 1-5
12. 절제가능 또는 경계성 절제가능 췌장암에서의 선행보조치료	참고문헌 1-35
13. 선행보조치료 후 췌장 CT 추적검사	참고문헌 4-13
14. 수술 후 보조 항암치료	참고문헌 1,3-5
15. 수술 후 보조 항암방사선치료	참고문헌 1-17
16. 국소진행성 췌장암의 치료: 항암방사선치료	참고문헌 1-3,14-20
17. 정위체부방사선치료 또는 입자선치료	참고문헌 5-13
18. 고식적 방사선치료	참고문헌 3
19. 고식적 항암치료: 1차 항암치료	참고문헌 1-4
20. 고식적 항암치료: 2차 항암치료	참고문헌 4,5,7-9,11,16

**부록 5. 외부 자문위원회 역할과 구성**

구분	성명	소속	학회
소화기내과	동석호	경희의대	대한췌장담도학회
소화기내과	류지곤	서울대학교병원	대한소화기암학회
외과	이현국	이화의대 목동병원	한국간담췌외과학회(한국췌장외과연구회)
종양내과	박준오	성균관의대 삼성서울병원	대한종양내과학회
방사선종양학과	김태현	국립암센터	대한방사선종양학회
영상의학과	정재준	연세의대 강남세브란스병원	대한복부영상의학회
핵의학과	민정준	전남의대	대한핵의학회
병리과	박영년	연세의대 세브란스병원	대한병리학회
가정의학과	김수영	한림의대 강동성심병원	대한의학회/ 방법론전문가

## 부록 6. 외부검토 서식

가. 가이드라인 개발에 대한 전반적인 평가

### 1. 가이드라인 개발필요성 및 개발기획의 적절성

- 1) 가이드라인 개발의 필요성과 배경, 개발범위, 개발기획(집단구성 등)의 적절성에 대한 의견 (O 표시)

매우 동의하지 않음(1 점)	동의하지 않음(2 점)	보통(3 점)	동의함(4 점)	매우 동의함(5 점)

- 2) 기타의견(기술)

### 2. 가이드라인 개발의 방법론적 엄격성

- 1) 근거검색과 합성방법 및 결론 도출에의 일관성 (O 표시)

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

- 2) 기타 의견 (기술)

### 3. 권고안 결정의 합리성

1) 근거를 기반으로 하고, 임상에서의 활용을 고려한 합리적인 권고안인지에 대한 의견(○ 표시)

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견(기술)

--

#### 4. 전반적인 진료 가이드라인에 대한 동의정도 및 활용성

1) 전반적인 진료 가이드라인 개발방법과 활용성에 대한 동의정도(○ 표시)

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타의견

--

#### 나. 개별 권고문에 대한 수정 의견

분야(영역)	권고번호	검토의견


평가일:     년   월   일

소속:

성명:           (인)

## 부록 7. 외부검토 결과 및 반영

검독내용	검독의견	반영 여부	이유
1. 전반적인 검독의견 - 연구의 필요성 및 목적과 연구 결론과의 맥 락 일관성	연구의 필요성을 정당화 원칙과 최적화 원칙으로 잘 정리하였으며, 가이드라 인의 필요성을 설득력 있 게 제시함. 적절한 방법론 과 근거수준평가법을 이용 하여 결론을 도출함. 근거의 창출 및 권고의 결 정이 원칙에 맞추어 진행 되었음.	해당없음	해당없음
연구결과를 바탕으로 도 출된 결론의 논리적 타당 성 및 현실 적 적합성	일부 낮은 근거수준이나 권고등급이 강한 경우 매 우 합당한 이유가 필요	반영	일부 권고등급 수정함
	권고안 워딩( wording)은 원 칙에 따라 결정	반영	"고려한다", "권고한다"로 워딩 통일 하였음.
	가이드라인 확산방안에 대 한 조치 필요	반영	확산계획을 결론에서 기술함(게시, 출판 등).
2. 세부적인 내용에 대한 검독의견과 개선방향	"초음파내시경"→"내시경초 음파"로 용어 변경요함.	비반영	대한소화기내시경학회에서 "초음파 내시경"용어 사용.
	6-1. "폐쇄성 황달이 발생 한 절제수술 가능 췌장암 환자에서 수술 전 담관배 액술": 통상적으로는 시행 하지 않아 오해의 소지가 있음.	반영	6-1. "폐쇄성 황달이 발생한 절제수 술 가능 췌장암환자에서 수술 전 담 관배액술이 필요한 경우, 내시경 담 관배액술을 고려한다."로 변경.

12-3, 4 “절제가능 췌장암환자에서 선행보조치료를 고위험군에서 시행하는 것을 고려한다.”: 통상적으로는 시행하지 않으므로 오해의 소지가 있음	비반영	고위험군에서 시행하는 것을 조건부 권고함.
12-1(경계성 절제가능 환자에서의 선행보조 항암방사선치료)과 12-2(경계성 절제가능 환자에서의 선행보조 항암치료) 권고안 통합	비반영	근거합성 및 권고안 도출에 각기 다른 접근법.
12-3(절제가능 환자에서의 선행보조 항암방사선치료)과 12-4(절제가능 환자에서의 선행보조 항암치료) 권고안 통합	비반영	근거합성 및 권고안 도출에 각기 다른 접근법.
15. “절제수술한 췌장암환자에서 수술 후 보조 항암 방사선치료를 고려한다.” 근거수준 낮음으로 변경요함	비반영	ASTRO가이드라인이 출간된 이후 NCDB 분석결과가 여러편이 출간되었고, 연구상황이 아닌, 실제 임상에서의 진료(real world data)를 상당부분 반영한다고 판단함.
10, 11-2. 공청회 중에도 논의되었으나, 이중부정인지 부정인지 오해의 소지가 있을 것 같습니다. 특히 권고문을 전문가뿐만 아니라 경험이 적은 의료인에게도 참고가 되도록 만든다는 취지를 고려할때 권고안은 모두 긍정문으로 한다든지, 아니면 각주(note)를 따로 밑에 달아서 정확한 의미를 추가로 기술해 주는 것이 좋겠습니다.	반영	따로 옆에 정확한 의미를 추가로 기술함.

<p>4-1. 췌장병변의 감별진단이 불분명한 환자에서 PET/CT가 도움이 되는 경우가 얼마나 있을지 모르겠습니다. 현실적으로도 CT, 또는 MRI 상 감별이 어려운 경우 조직검사를 하거나 short term follow-up을 하는 경우가 더 많은 것 같습니다. 권고등급을 낮추는 것이 좋다고 생각합니다.</p>	<p>비반영</p>	<p>CT나 MR에서 췌장병변에 대한 감별이 어려운 경우에 바로 조직검사를 수행하기도 하고 짧은 주기로 추적 영상검사를 시행하기도 합니다. 이러한 내용은 권고문의 ‘이미 감별진단이 불분명한’ 문구에 포함되어 있습니다. 즉, CT, MR 결과 관계없이 무조건 시행하라는 의미가 아닙니다. 현재 문헌에서 췌장암의 진단에 이르는 방법은 하나로 확립되어 있지 않으며 (또는 방법을 하나로 확정하고 있지 않으며), 임상진료 현장에서는 시행한 영상 및 조직검사의 결과와 환자의 선호도에 따라서 차후 접근 방식이 다양하게 결정되고 있습니다. PET/CT는 국내 3차의료 시설에 널리 보급되어 있으며 비침습적인 검사입니다. 문헌검토 결과 PET/CT의 췌장암의 진단 민감도, 정확도 그리고 음성 예측값은 타영상 검사나 Sendai기준과 Fukuoka기준보다 높았습니다. 악성 종양인 경우 CT나 MRI에서 예상하지 못한 원격 전이를 발견할 수 있어 병기결정과 절제수술가능성의 평가를 함께 시행할 수 있다는 추가적인 큰 이득이 있습니다. 따라서 PET/CT를 정확한 진단에 이르는 도구 중 하나로 유용하게 활용할 수 있도록 하기 위하여 선행검사, 조직검사 등을 시행했음에도 불구하고 감별진단이 불분명한 환자에서 고려할 수 있음을 조건부로 권고하였습니다. 조건부 권고보다도 권고등급을 낮추면 권고보류나 권고하지 않음이 되는데 조건부 권고가 실제 임상에서의 진료를 상당부분 반영한다고 판단하였습니다.</p>
---	------------	--



	<p>4-2. Chest CT등이 포함된 경우 굳이 PET/CT를 '강한 권고'할 필요가 있을 지 의문입니다(예를 들어 이미 M1으로 진단된 경우 PET/CT의 효용성이 상대적으로 적을 것 같습니다). 권고등급을 조건부 권고로 하는 것이 좋다고 생각합니다.</p>	비반영	<p>말씀하신 바와 같이 이미 다른 검사상 원격전이가 진단되어 M1 병기로 확정된 상태에서는 PET/CT로 추가적인 원격전이병변을 찾더라도 치료방침에는 변화를 주지 못할 수 있어 그 임상적 의미가 적을 수가 있습니다. 이에 이 권고안에서도 모든 췌장암 환자가 대상이 아닌 "국소성 또는 원격전이가 의심되는 췌장암 환자"로 대상환자를 정의하고 있습니다. 즉, 말씀하신 이미 M1으로 확진된 환자에게 시행하라는 의미가 아닙니다. 기존 문헌고찰상 국소성 또는 원격전이가 의심되는 췌장암 환자에서 PET/CT 시행은 다음과 같이 네가지 관점을 고려해야 합니다.</p> <p>1) 현재 췌장암 환자의 병기결정에서 흉부 CT 시행의 근거가 적어 모든 환자들이 흉부 CT를 시행하지 않는다는 점, 2) 기존 문헌의 메타분석상, PET/CT의 원격전이 진단능이 매우 높으며 (ROC AUC 0.92) 전체 환자의 19%에서 PET/CT로 치료방침이 변화한 것으로 나타난 점, 3) 기존 문헌고찰상 전체 췌장암 환자의 7%-9%가 흉부 CT 등 다른 영상검사상 원격전이가 의심되는 소견이었으나 PET/CT상 음성병변으로 진단되어 근치적 치료를 시행 받았기 때문에, 설사 다른 검사상 원격전이가 의심되는 소견이 관찰되어도 PET/CT를 통해 확인이 필요하다는 점, 4) CT나 MRI에서 예상하지 못한 원격전이를 발견할 수 있어 불필요한 절제수술이나 방사선치료를 방지할 수 있고 비용 효과 면에서도 큰 이득이 있는데 폐의 전이뿐만 아니라 뼈,</p>
--	---	-----	---

		<p>원격 림프절, 복막 등의 원격전이라도 검출이 가능하다는 점. 이상의 내용을 고려할 때 "국소성 또는 원격전이 의심되는 췌장암 환자"에서는 치료방침의 결정을 위해 PET/CT 시행이 필요한 것으로 여겨져 강한 권고로 결정하였습니다. 최근 영국의 NICE가이드라인에서도 강한 권고를 한 바 있습니다.</p>
--	--	--

## 부록 8. 이해상충선언(COI) 양식

다음 질문의 목적은 가이드라인 개발에 참여하는 위원들이 가이드라인 개발활동과 관련된 실제적, 명시적 이해관계를 공개하도록 하는 것이다. 가이드라인 개발에 관련된 이해관계는 1) 개발대상으로 검토 중인 가이드라인의 개발이나 승인과정에 참여한 경력, 2) 가이드라인 주제와 관련이 있는 의약품, 재화 및 서비스 관련 회사와 관계를 맺고 있는 경우 등이다. 사례금, 자문, 고용, 주식보유 등은 반드시 공개해야 한다.

공개 선언의 목적은 위원 본인의 이해관계를 스스로 판단하게 하고, 다른 위원의 이해관계를 확인하기 위함이다.

다음 질문에 “아니오”, 또는 “예”에 표시하시면 됩니다. “예”인 경우 이해관계의 내용을 구체적으로 기술하여 주십시오.

### 1. 검토중인 가이드라인의 개발 또는 승인에 관여

검토중인 가이드라인의 개발 또는 승인에 관여한 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 “예”라면, 그 내용을 기술하십시오

가이드라인의 제목

관여한 정도

### 2. 고용

가이드라인 개발자, 또는 가이드라인과 상업적으로 관련성이 있는 회사 또는 조직에 고용되어 있거나, 고용된 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 “예”라면, 그 내용을 기술하십시오

### 3. 자문

가이드라인 개발자, 또는 가이드라인과 상업적으로 관련성이 있는 회사 또는 조직을 위해 자문한 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 “예”라면, 그 내용을 기술하십시오

### 4. 소유 지분

가이드라인과 상업적으로 관련성이 있는 회사 또는 조직의 비상장 소유지분(스톡옵션, 비거래 주식) 또는 상장 소유 지분(100만원 이상, 스톡 옵션은 포함되나 뮤추얼 펀드 등을 통한 간접 투자는 제외)이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 “예”라면, 그 내용을 기술하십시오

### 5. 연구비

가이드라인과 상업적으로 관련성이 있는 회사 또는 조직으로부터 연구비를 받고 있거나 받은 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 "예"라면, 그 내용을 기술하십시오

6. 사례금

가이드라인 개발자, 또는 가이드라인과 상업적으로 관련성이 있는 회사 또는 조직으로부터 100만원 이상의 사례금을 받은 적이 있습니까?

☐ 아니오 ☐ 예

만약 "예"라면, 그 내용을 기술하십시오

7. 기타 잠재적인 이해관계(비재정적 이해상충 포함)

8. 현재 또는 최근 2년 내 학회에서 맡은 직책이 있다면 기술하십시오? (예: 이사장, 이사, 위원회 위원 등)

년 월 일

(제출자)

(서명)

최근 2년의 이해관계상충 정보는 아래와 같음. (가나다 순)

김진원: BMS-셀진, 아스트라제네카, 세르비에 연구자문, 제일제약 후원연구

김재환: 종근당 후원 연구

유창훈: BMS-셀진, 아스트라제네카 연구자문

이명아: BMS-셀진, 아스트라제네카, 세르비에 연구자문, BMS-셀진, 세르비에, 제일제약 후원연구

이상협: 아스트라제네카 후원연구

이우진: 동아제약 후원연구, 세르비에 연구자문

전홍재: BMS-셀진, 아스트라제네카, 세르비에 연구자문

이해상충을 공개한 상기 위원은 해당약제에 대해서는 결정(투표)이나 권고문작성 과정에서 배제함. 이외의 구성원에서는 상충되는 또는 잠재적인 이해관계가 없었으며, 가이드라인 개발 진행 중에 이해관계가 변동되는 이해상충의 발생은 없었다.