

원격전이의 증거가 없는 식도암의 방사선치료 성적

경상대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 내과학교실*, 경상대학교암연구소

채 규 영 · 장 정 순* · 이 종 석*

= Abstract =

Result of Radiotherapy in Non-metastatic Esophageal Cancer

Gyu Young Chai, M.D., Jeong Soon Jang, M.D.* and Jong Seok Lee, M.D.*

Department of Therapeutic Radiology, Internal Medicine, Gyeongsang National University, College of Medicine, Gyeongsang Institute of Cancer Research*

Purpose: This study was done to evaluate preliminarily the role of intraluminal brachytherapy in the radiation treatment of non-metastatic esophageal cancer.

Materials and Methods: We analyzed follow-up result of 21 patients treated at the dept. of therapeutic radiology in Gyeongsang national university hospital between April, 1989 and August, 1992. All patients received neoadjuvant chemotherapy(5-FU, Cisplatin). Fifteen patients were treated with external beam alone, and in remaining 6 patients, the external beam radiotherapy followed by intraluminal brachytherapy was done.

Results: Among 21 patients, 7 patients showed complete tumor regression after completion of radiotherapy. But 2 of these complete responder recurred at the site of primary disease, so ultimate local control rate was 23.8%(5/21). Local control rate according to radiation treatment modality was 6.7%(1/15) in patients treated with external irradiation only, and 66.7% in patients treated with combined external irradiation and intraluminal brachytherapy. The 2 year NED survival rate was 6.6% in the former and 66.7% in the latter.

Conclusion: Although there should be consideration about case selection for addition of intraluminal brachytherapy, intraluminal brachytherapy may be considered as one of the method to enhance the local control probability of esophageal cancer.

Key Words : High dose rate ILR, Esophageal Cancer

서 론

식도암의 병소에 대한 국소제어가 최근 유도화학요

법과 방사선치료의 병용으로 상승되어 임상적으로 판단한 국소실패율이 17-47% 정도 되는 것으로 보고되고 있지만¹⁻⁷⁾ 실제부검결과를 보고한 저자들에 의하면 식도암의 국소실패율은 이보다 훨씬 높아 70%에서 90% 이상까지 되는 것으로 알려져 있다⁸⁻¹²⁾. 방사선치료에 의한 국소제어를 증강시키기 위해선 병소에

*본 논문은 1994년 대한치료방사선과학회 추계학술대회에서 구연되었음

투여되는 방사선량을 증가시켜야 하는데, 식도주위에는 폐, 척수등 지연반응조직(late responding tissue)들이 존재하고 있어 간단한 문제가 아니다. 이런 면에서 관내치료(Intraluminal brachytherapy)는 식도암의 국소제어를 강화시킬수 있는 한 방법으로서 비교적 안전하게 시행할 수 있는 방법이라 할 수 있다. 경상대학교병원 치료방사선과에서는 1991년 12월부터 관내치료를 시작하였고 1992년 8월까지 6명의 환자에 이를 시행하였던 바 이에 식도암의 방사선치료에 의한 국소관해율 및 생존율을 확인하고 특히 방사선치료시 관내치료를 추가하는 것이 국소제어를 강화시키는데 도움이 되는지 확인하기 위하여 본 연구를 시행하게 되었다.

대상 및 방법

1989년 4월부터 1992년 8월까지 경상대학교병원 치료방사선과에서 식도암으로 방사선치료를 받은 28명중 치료시작당시 원격전이가 있었던 5명과 치료를 계획대로 끝내지 못한 2명을 제외한 21명의 환자에 대하여 후향적 분석을 시행하였다. 모든환자에서 사망 또는 연구시행시점까지 추적이 가능하였고 추적기간은 4개월에서 49개월까지였다. 사망자의 추적기간은 4개월에서 22개월 평균추적기간은 9.2개월이었고 생존자의 추적기간은 24개월에서 49개월 평균추적기간은 31개월이었다. 성별분포는 21명 모두 남성 이었고, 연령분포는 47세에서 71세까지였으며 연령 중앙값은 59세였다. 식도내의 병소위치 분포는 상부 식도에 5예, 중간식도에 10예, 하부식도 6예이었다. 병리학적으로 21예 모두 편평상피암이었다. 병소의 크기는 9예에서는 5cm미만이었고 12예에서는 5cm 이상이었다(Table 1). 병기결정검사로는 식도조영술, 전산화 단층촬영, 간주사 및 골주사를 시행하였고, 1988년의 제3 개정판 AJC 병기분류기준에 따르면 모든 예가 II기 또는 III기에 속하였으나 임상검사만으로 II기와 III기의 구별이 명확하지 않은 경우가 많았다.

모든 환자에서 방사선 치료와 2회의 유도화학요법을 병용하였는데 13예에서는 유도화학요법 종료후 방사선치료를 시행하였고, 8예에서는 방사선치료와 유도화학요법을 동시에 시작하였다. 항암제는 5-FU와

Cisplatin을 사용하였고, 5-FU는 체표면적 1m²당 800-1000mg을 5일 지속성 정주로 투여 하였고 Cisplatin은 체표면적 1m²당 80-90mg을 첫째날 일시정주로 투여하였다. 방사선치료는 외부조사 및 관내 치료를 시행하였다. 외부조사는 6MV 엑스선을 사용하였고 약7주에 걸쳐 6000cGy를 조사하였다. 3600cGy까지는 전후 2분조사를 시행하였고, 이후 6000cGy까지는 전조사, 좌후사조사, 우후사조사를 이용한 3분조사를 시행하였다. 외부조사시 치료범위는 식도조영술상에서 확인되는 병소의 상하 경계로부터 각각 5cm의 여유를 두었고 종격동은 2cm의 여유를 두고 포함시켰다. 상부에 생긴 병소에 있어서는 양측 쇄골상 입과절을 포함하여 치료하였다. 6명의 환자에서 외부조사 종료 4-6주후 관내치료를 추가하였다. 외부조사에 대한 관해가 불량하거나 환자의 전신상태가 강내치료를 견디어내기 어렵다고 판단되는 경우, 환자가 관내치료를 거절하는 경우 관내치료를 시행치 않았다. 관내치료는 반감기가 74일인 고선량률 Ir¹⁹²를 선원으로 사용하는 microselectron을 이용하여 시행하였으며 applicator는 외경이 5mm인 Nucletron사의 식도삽입용 applicator를 이용하였다. 관내치료범위는 치료시작당시의 종양범위를 기준으로하여 상하 1cm씩 여유를 두었고 선원중심으로부터 0.5-0.8cm 깊이에 300cGy씩 1주 간격으로 총 900cGy 조사하였다. 본연구에서는 방사선치료 종료 2내지 6개월 후 시행한 식도조영술, 전산화단층촬영, 식도내시경검사 모두에서 잔류병변이 없는 경우를 완전관해,

Table 1. Patient Characteristics

characteristics	numbers	
Age(yrs)	47-71 (median 59)	
Sex	M	21
	F	0
Site	upper	5
	middle	10
	lower	6
Tumor size	<5cm	9
	>5cm	12

Table 2. Tumor Response

Response	Ext.RT* only	Ext.RT+ILR**	Total(%)
CR(%)	2(13.3)	5(83.3)	7(33.3)
PR(%)	8(53.4)	1(16.7)	9(42.9)
Poor response	5(33.3)	0(0)	5(23.8)
Total(%)	15(100)	6(100)	21(100)

* External radiotherapy

** Intraluminal radiotherapy

적어도 병소의 50%이상인 관해를 보인 경우를 부분 관해 나머지의 경우는 관해불량으로 정의하였다.

결 과

항암제 및 방사선치료에 의한 관해 상태는 7명(33.3%)에서 완전관해를 나타내었고 9명(42.9%)은 부분 관해, 나머지 5명(23.8%)은 관해가 불량하거나 병소의 진행을 나타내어 완전관해와 부분관해를 합한 관해율은 76.2%이었다. 외부조사만을 시행한 15명에서 완전관해자는 2명으로 완전관해율은 13.3%이었던 반면 관내치료를 추가했던 6명의 환자중 완전관해자는 5명으로 완전관해율 83.3%이었다(Table 2). 완전관해를 보인 환자를 추적한 결과 7명중 5명(71.4%)은 무병생존하였고, 2명(28.6%)은 국소에서 재발되었으며 이중 1명은 폐에서 원격전이가 동반되었다. 외부조사만을 시행후 완전관해를 보인 2명중 1명에서 국소재발이 있었고 관내치료를 추가한 완전관해자 5명중 1명에서 국소재발하였다. 결과적으로 전체 21명의 치료환자중 16명(76.2%)에서 국소실패를 나타내었으며 이중 4명이 원격전이가 동반되었다. 치료실패자중 국소 실패없이 원격전이만을 보인 예는 없었다. 외부조사만 시행 받은 15명의 환자중 14명(93.3%)이 국소치료가 실패하였고 관내치료를 추가한 6명중에서는 2명(33.3%)이 국소치료에 실패하였다. 치료에 실패한 예중 연구시점에서 생존하고 있었던 예는 한 예도 없었다(Table 3).

전체 환자의 생존기간 중앙값은 10개월, 2년 무병생존율은 23.8%이었고, 외부조사만을 시행한 환자의 생존기간 중앙값은 8개월, 2년 무병생존율은 6.6%. 관내치료를 추가한 환자들의 생존기간 중앙값은 24개월, 2년 무병생존율은 66.7%이었다(Table 4). 2예

Table 3. Pattern of Treatment Failure

	LF	LF+DM	DM	Total LF(%)
Ext.RT(15)	11	3	0	14(93.3)
Ext.RT+ILR(6)	2	0	0	2(33.3)
Total(21)	13	3	0	16(76.2)

Table 4. 2 Year NED Survival(%)

	NED survival(%)
Ext.RT(15)	1(6.7)
Ext.RT+ILR(6)	4(66.7)
Total(21)	5(23.6)

에서 방사선 치료에 의한 부작용이 발생하였는데 외부조사만을 시행한 1예에서 방사선치료 9개월 후 누공(fistula)이 발생하였고 관내치료를 추가한 1예에서 관내치료 시행 1개월 후 식도협착(stricture)이 발생하였다.

고찰 및 결론

유도화학요법을 병용했음에도 불구하고 저자들이 보고한 외부방사선조사만 시행한 환자들의 국소실패율은 다른 보고들에 비해 매우 높은 편이다. RTOG의 전향적 무작위 연구결과에 의하면 방사선 치료 단독에 의한 국소실패율은 64%, 유도화학요법을 병용한 경우의 국소실패율은 43%였다⁷⁾. John등이 보고한 바에 의하면 방사선치료만 시행했을 경우의 국소실패율이 77%, 유도화학요법과 방사선치료를 동시 병용했을 경우 국소실패율이 27%이었으며 2년 생존율은 각각 13%, 29%이었다⁵⁾. 저자들의 경우 유도화학 요법을 병용함에 있어서 초기에는 유도화학요법 종료후 방사선치료를 시행하는 연속병합방식을 택하였는 바 환자들의 국소제어율 및 생존율이 너무 불량하여 동시투여 방식으로 변경하였다. 아마도 유도화학요법의 병용방식이 결과에 영향을 미쳤을 가능성도 있다. 본병원에서 관내치료를 시작한 시기와 유도화학요법의 병용방식을 동시투여로 변경한 시기는 거의 일치되어 있어 그 이후의 환자들에서의 치료 결과의 개선이 유도화학요법의 병용방식 변경에 의한 것인지, 관내치료를 추가했기 때문인지는 판단하기 어렵다.

충분히 예견할 수 있는 일이긴 하지만 식도암의 방사선치료후의 국소실패율은 부검결과의 경우 임상적인 검사들로 판단하여 보고된 국소실패율보다 훨씬 높다. Hishikawa등이 발표한 부검 결과는 저자들의 결과와 매우 유사한데, 이들은 방사선치료시 외부조사만을 시행한 14명과 관내치료를 추가한 16명에 대하여 부검을 실시, 외부조사만 시행했던 14명중 13명에서 관내치료를 추가했던 16명중에선 7명에서 국소잔류병변이 있음을 확인하였다고 했다⁸⁾. 그외 Bosch등은 25명중 2명에서만 잔류병소가 없다고 하였고⁹⁾, Mandard은 23%에서¹⁰⁾, Mantravadi는 22%에서¹¹⁾ Anderson은 42명중 2명에서만 잔류병소가 없었다고 보고하였다¹²⁾.

방사선치료의 측면에서 식도암의 국소제어를 증가시키기 위해서 고려되고 있는 방법으로는 다분할조사법, 관내치료를 추가하는 것등이 있다. 다분할치료는 1회 치료시의 선량을 줄임으로써 식도 주위의 만성반응조직(late responding tissue)인 폐 또는 척수의 부작용을 증가시키지 않으면서 식도병소에는 투여량을 증가시킬 수 있는 방법이라고 생각하고 있는 것인데, 동물실험에 의하면 우리가 예상하는 바와 달리, 분할 간격을 8시간 이하로 하였을 경우 therapeutice ratio (치료율)의 개선은 매우 미미한 것으로 알려지고 있어¹³⁾ 그 효과를 기대하기 어렵다. 방사선 외부조사후 관내치료를 추가하는 것이 국소제어, 나아가 생존율의 개선을 가져오는 지를 확인할 수 있는 전향적 연구결과는 아직 보고된 바 없다. 후향적 연구 보고들에 의하면 대체로 긍정적인데 Haregamam에 의하면 5년 국소제어율이 31%¹⁴⁾, Chatani는 국소제어율이 56%, 주위임파절 제어율 89% 이었다고 보고하였다¹⁵⁾. 식도암의 관내치료에 대하여 가장 많은 보고를 하고 있는 Hishikawa에 의하면 외부조사만 시행했을 경우 국소제어율은 II기 23.5%, III기 11.8%였고, 관내치료를 추가했을 경우 II기 60%, III기 55.6%이었다^{16,17)}.

관내치료는 주위의 정상조직에 투여되는 방사선량을 미미하게 하면서도 병소에는 많은 양의 방사선을 추가할 수 있는 반면 식도내에 다량의 방사선이 조사되므로 식도궤양, 협착, 누공과 같은 부작용이 문제가 된다¹⁸⁻²²⁾. 저자들의 경험으로는 식도협착이 가장 문제가 되는 것으로 보인다. 국소제어가 되더라도 식도협착이

발생하면 연하곤란이 생기게 되므로, 환자는 매우 불편감을 느끼게 된다. 방사선 외부조사량을 6000cGy로 했을 경우 식도 관내치료에 대한 식도내선량(tolerance dose)은 대략 2000cGy인 것으로 보고되고 있다²²⁾. 관내치료시 방사선 조사량은 선원으로부터 1cm깊이를 기준으로하여 2-3회에 걸쳐 1,200-1,500cGy를 조사하는 것을 일반적으로 권하고 있다¹⁶⁾. 저자들은 다른 보고들에 비해 선량기준점도 알게 정했고 1회 투여량 및 전체 투여량도 작게 하였는데 이는 식도점막 손상을 줄이기 위하여 그렇게 한 것이고 또한 저자 나름의 투여 기준점이나 투여량을 결정할 수 있는 경험축적이 없었기 때문이기도 하였다. 그러나 결과적으로 보면 국소제어율로 볼 때 선량이 부족했다고 판단하기 어렵고 더구나 그럼에도 불구하고 식도협착이 발생한 경우도 있었으므로 일회조사량과 전체조사량을 증가시키는 것은 신중히 고려해야 할 것으로 보인다. 관내치료는 방사선 외부조사에 의한 관해가 불량하거나 환자의 전신상태가 나쁜 경우에는 시행하기가 어려우므로 관내치료를 추가한 환자들이 추가하지 않은 환자들에 비해 더 나은 결과를 보일 확률이 크다. 바로 이러한 점이 본 연구를 위시한 다른 연구 보고들의 문제점이라 할 수 있겠다. 만일 두 치료군간의 전향적 무작위 연구를 시도하려 한다면 치료시작 당시의 조건뿐 아니라 방사선 외부조사 결과에 있어서도 양 치료군간에 차이가 없도록 조절하여야 할 것이다. 현재 관내치료가 실제 국소제어 또는 생존율의 증진을 가져올 수 있는 지를 확인하는 전향적 무작위 연구가 RTOG에서 진행중이므로 그 결과를 기다려 보아야 할 것이다.

본 연구를 통하여 저자들은 아직도 국소실패율이 매우 높은 식도암의 방사선치료에 있어 외부조사후 관내치료를 추가하는 것이 국소 실패를 낮출수 있는 한 방법으로 고려될 수 있겠으며 특히 외부조사후 관해상태가 좋아 근치의 가능성이 높은 경우에서 더욱 적극적으로 관내치료를 시도함으로써 병소의 제어를 강화시킬 수 있을 것이라는 예비적 결론을 얻게 되었다.

REFERENCES

1. Richmond J, Seydel HG, Bae Y, et al.: Comparison of three treatment strategies for

- esophageal cancer within a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1617-1620
2. **Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, et al.:** Non-operative therapy for squamous cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 5:365-370
 3. **Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, et al.:** A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:821-826
 4. **Coia LR, Engstrom PF, Paul A:** Nonsurgical management of esophageal cancer: Report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1783-1790
 5. **John MJ, Flam MS, Nowry PA, et al.:** Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma—Critical review of chemoradiation. *Cancer* 1989; 63:2397-2403
 6. **Poplin E, Fleming T, Leichman L, et al.:** Combined therapies for squamous cell carcinoma of esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8307). *J Clin Oncol* 1987; 5:622-628
 7. **Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M:** Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-1598
 8. **Hishikawa Y, Taniguchi M, Kamikonya N, et al.:** External beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate intracavitary irradiation in the treatment of cancer of the esophagus: Autopsy findings in 35 cases. *Radiother Oncol* 1988; 11:223-227
 9. **Bosch A, Frias W, Caldwell WL:** Autopsy findings in carcinoma of the esophagus. *Acta Radiol Oncol* 1979; 9:13-20
 10. **Mandard AM, Chasle J, Marnay J, et al.:** Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. *Cancer* 1981; 48:329-335
 11. **Mantravadi RVP, Lad T, Briele H, et al.:** Carcinoma of the esophagus: sites of failure *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1897-1901
 12. **Anderson LL, Lad TE:** Autopsy findings in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1982; 50:1587-1590
 13. **Ang KK, Jiang GL, Gttenberger HD, et al.:** Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedule. *Radiother Oncol* 1992; 25:287-294
 14. **Hareyama M, Nishio M, Kagami Y, et al.:** Intracavitary brachytherapy combined with external beam irradiation for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:235-240
 15. **Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N:** Radiation therapy for esophageal carcinoma: External beam irradiation versus high dose rate intraluminal irradiation. *Strahlenther Onkol* 1992; 168: 328-332
 16. **Hishikawa Y, Kamikonya N, Tanaka S, et al.:** Radiotherapy of esophageal carcinoma: Role of high dose rate intracavitary irradiation. *Radiother Oncol* 1987; 9:13-20
 17. **Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M, et al.:** High dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:1133-1135
 18. **Hishikawa Y, Kamikonya N, Tanaka S, et al.:** Esophageal stricture following high dose rate intracavitary irradiation for esophageal cancer. *Radiology* 1986; 159:715-716
 19. **Hishikawa Y, Tanaka S, Miura T:** Esophageal fistula associated with Intracavitary irradiation for esophageal carcinoma. *Radiology* 1986; 159:549-551
 20. **Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M, et al.:** Small superficial esophageal carcinoma treated with high-dose-rate intracavitary irradiation only. *Radiology* 1989; 172:267-270
 21. **Hishikawa Y, Tanaka S, Miura T:** Early esophageal carcinoma treated with intracavitary irradiation. *Radiology* 1985; 156:519-522
 22. **Hishikawa Y, Tanaka S, Miura T:** Esophageal fistula associated with intracavitary irradiation for esophageal carcinoma. *Radiology* 1986; 159:549-551