

식도암에서의 동시화학방사선요법

연세대학교 원주의과대학 치료방사선과학교실, 내과학교실*

이강규 · 박경란 · 이종영 · 신현수 · 이종인* · 장우익* · 심영학*

Concurrent Chemoradiation in Patients with Cancer of the Esophagus

Kang Kyoo Lee, M.D., Kyung Ran Park, M.D., Jong Young Lee, M.D.
Hyun Soo Shin, M.D., Chong In Lee, M.D.*, Woo Ick Chang, M.D.*
and Young Hak Shim, M.D.*

Departments of Radiation Oncology and Internal Medicine,
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

Purpose : To evaluate survival rate and prognostic factors affecting survival of patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiation.

Materials and Methods : Eligibility included biopsy proven invasive carcinoma of the cervical or thoracic esophagus, confined to esophagus and mediastinum with or without regional lymph node and supraclavicular lymph node, and ECOG performance status H₀-H₂. Patients received radiation therapy with 5940cGy over 7 weeks and chemotherapy, consisted of 5-FU(1000 mg/m²/day in continuous infusion for 5 days, days 1 to 5 and days 29 to 33) and mitomycin C(8mg/m² intravenous bolus at day 1). After concurrent chemoradiation, maintenance chemotherapy was followed with 5-FU(1000 mg/m²/day in continuous infusion for 5 days at 9th, 13th, and 17th weeks) and cisplatin(80mg/m² intravenous bolus at the first day of each cycle).

Results : From November 1989 to November 1995, 44 patients were entered in this study. After treatment, complete response rate and partial response rate were 59% and 41%. Overall 1, 2, and 5-year survivals were 59%, 38%, and 9.6%(median 17 months). Prognostic factors affecting survival were response to treatment and T-stage. Among 26 complete responders, there were 6 local recurrences, 3 distant recurrences, 1 local and distant recurrence, and 2 unknown site recurrences. Acute and chronic complication rates with grade 3 or more were 20% and 13.6% and there was no treatment-related mortality.

Conclusion : Concurrent chemoradiation, compared with historical control groups that treated with radiation alone, improved median survival and did not significantly increase treatment-related complications. Complete responders had longer survival duration than partial responders. Predominant

본 논문은 1997년 10월 29일 접수하여 1997년 12월 20일 채택되었음.

책임저자: 이강규, 강원도 원주시 일산동 162 연세대학교 원주의과대학 치료방사선과

failure pattern was local failure. So, efforts to improve local control should be proposed.

Key Words : Esophageal cancer, Concurrent chemoradiation

서 론

식도암에 있어서 가장 기본적인 치료 방법은 식도 절제술로 알려져 있지만, 식도절제술을 시행한 환자들의 중간생존기간은 약 12개월 정도이고, 5년 생존율은 5-16%로 매우 불량한 예후를 가지고 있다.¹⁻³⁾ 또한, 식도암의 국소제어(local control)를 위한 다른 방법으로는 방사선치료가 있으나 방사선단독치료를 시행한 환자들의 중간생존기간은 6-12개월이고, 5년 생존율도 10% 이하로 식도절제술을 시행한 환자들과 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.¹¹⁻¹⁵⁾

따라서 식도암의 생존율을 올리기 위한 여러 방법들 중에 하나로 동시화학방사선요법(concurrent chemoradiation)이 시행되었으며, 동시화학방사선요법을 시행한 여러 연구들에 의하면 동시화학방사선요법이 합병증의 큰 증가 없이 방사선단독치료보다 더 효과적인 치료방법으로 보고되고 있다.^{18, 21-32)}

이에 저자들은 1989년부터 동시화학방사선요법을 계획하여 전향적인 연구를 진행하였으며, 이러한 방법에 의해 치료받은 환자들을 대상으로 생존율과 생존율에 영향을 주는 예후인자, 치료와 관련된 합병증 등을 분석하여 보고하고자 한다.

대상 및 방법

본 연구는 나이, 종양의 위치, 종양의 크기에 관계

없이 경부 또는 흉부 식도에서 시행한 조직검사상에서 침윤성 암종(invasive carcinoma)으로 판정된 환자 중 전산화단층촬영상 원발병소가 식도 및 종격동에 국한되어 있으면서 림프절 전이가 없거나 영역림프절 또는 쇄골상와(supraclavicular fossa)의 림프절 등까지 전이되어 있고, ECOG 활동도(performance status)가 H₀-H₂이며, 화학요법을 위하여 간기능, 신장기능, 골수기능이 양호한 환자를 대상으로 하였다.

모든 환자들은 진단시 병력청취 및 이학적 검사, 흉부 X-선 사진, 식도조영술, 식도내시경, 흉부와 상복부에 대한 전산화단층촬영과 전신 골스캔(whole body bone scan)을 시행하였고, 흉부 전산화단층촬영상에서 기관이나 기관지의 침범이 의심될 경우 기관지내시경을 시행하여 침범 여부를 확인하였다.

방사선치료는 15MV X-선을 사용하여 통상분할조사법(conventional fractionation, 180cGy/fr., 5fr./week)으로 식도의 원발병소와 영역림프절을 포함하는 조사영역에 4500cGy를 조사한 후 조사영역을 축소하여 원발병소 중심으로 1440cGy 추가방사선치료를 시행하였다(Fig. 1). 외부방사선조사 후 완전관해(complete remission)가 되지 않은 일부 환자들에 대해서 관내근접치료(intraluminal brachytherapy, ILRT)를 시행하였으며, 선원(radiation source)은 192Ir를 사용하였고, 선원으로부터 1cm 되는 부위에 400cGy 또는 600cGy를 1주에 1-2회씩 2-3주 동안 시행하였다.

화학요법은 5-FU와 mitomycin C를 방사선치료가 시행되고 있는 기간에 투여하였고, 방사선치료가 끝난

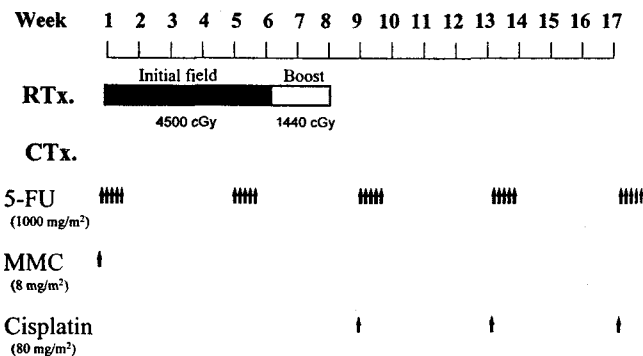


Fig. 1. Treatment Scheme.

후 유지화학요법(maintenance chemotherapy) 시행 시에는 5-FU와 cisplatin을 투여하였다. 5-FU는 1000 mg/m²/day의 용량으로 1, 5, 9, 13, 17주에 각각 5일 동안 지속성 정주(continuous intravenous infusion)를 시행하였고, mitomycin C는 8mg/m²의 용량으로 1주 첫째일에 일시주사(bolus injection)를 시행하였으며, cisplatin은 80mg/m²의 용량으로 9, 13, 17주의 각 첫째일에 일시주사를 시행하였다(Fig. 1). 화학요법시행 중 중증의 구내염 또는 설사가 발생할 경우 5-FU의 용량을 25% 감량하였고, 과립백혈구의 수가 3,000/mm³ 이하이거나 혈소판의 수가 75,000/mm³ 이하이면 25%를, 과립백혈구의 수가 1,000/mm³ 이하이거나 혈소판의 수가 50,000/mm³ 이하이면 50%를 감량하였다. 또한 신장기능에 이상이 있어 다음 화학요법을 시행하기 전까지 정상으로 회복되지 않을 경우 cisplatin의 투여를 중지하였다.

방사선치료가 끝난 후 1-3개월 사이에 식도조영술과 식도내시경, 흉부 및 상복부 전산화단층촬영을 시행하였고, 이상 소견이 발견된 경우에 조직검사를 시

행하여 치료에 대한 반응을 검사하였다. 치료 환자의 추적검사는 식도조영술, 식도내시경, 흉부 및 상복부 전산화단층촬영 및 전신 골스캔을 시행하였다. 식도조영술은 치료가 끝난 첫 해에는 2-3개월 간격으로 그 이후부터는 4-6개월 간격으로 시행하였고, 식도내시경은 6개월 간격으로 시행하였으며, 흉부 및 상복부 전산화단층촬영 및 전신 골스캔은 6-12개월 간격으로 시행하였다. 또한, 환자의 증상이 있거나 전이가 의심될 경우 모든 추적검사들을 시행하였다.

생존율은 Kaplan-Meier방법으로 통계 처리하였고 생존율과 관련된 예후인자는 log-rank법을 사용하여 비교하였다.

결 과

1989년 11월부터 1995년 11월까지 총 44명의 환자가 등록되었으며 이들의 연령 분포는 42세부터 74세(중간값:59세)였다(Table 1). 성별 분포는 남자 40명, 여자 4명이었으며, ECOG 활동치는 H₁이 40명, H₂가

Table 1. Patients Characteristics

Total No. of patients	44
Age	42-72 year-old (median : 59)
Sex	40 (90.9%)
male	4 (9.1%)
female	17 (38.6%)
Diet	14 (31.8%)
general	8 (18.2%)
soft	5 (11.4%)
liquid	
no diet	
ECOG performance	
H ₁	40 (90.9%)
H ₂	4 (9.1%)
Pathology	
squamous cell carcinoma	44
well diff.	2 (4.5%)
moderate diff.	29 (65.9%)
poorly diff.	6 (13.6%)
unknown	7 (15.9%)
Tumor location	
cervical	1 (2.3%)
thoracic	11 (25.0%)
upper	21 (47.7%)
mid	11 (25.0%)
lower	
Tumor length	3-10cm (median : 6)
Stage I	7 (15.9%)
II	21 (47.7%)
III	16 (36.4%)
Radiation dose	5400-7740cGy (median : 5940)
external RTx.	5400-6480cGy
ILRT* (6 patients)	1200-1600cGy (400 or 600cGy/Fr., 1-2/week)
Chemotherapy	
<5 cycles	28 (63.6%)
≥5 cycles	16 (36.4%)

*intraluminal brachytherapy

4명이었다. 진단 당시 17명에서 정상적인 식사가 가능하였으며, 14명에서 연식(soft diet)이 가능할 정도의 연하곤란(dysphagia)을 호소하였고, 유동식(liquid diet)이 가능한 환자는 8명, 전혀 식사가 불가능한 환자는 5명이었다. 모든 환자가 편평상피세포암(squamous cell carcinoma)이었고, 경부식도(cervical esophagus)에 종양이 있었던 1명을 제외한 나머지 43명의 환자는 흉부식도(thoracic esophagus)에 종양이 있었으며, 그 중 중간흉부식도에 종양이 위치한 환자가 21명으로 가장 많았다. 종양의 길이는 3-10cm으로 중간값은 6cm이었다.

병기는 1983년 AJCC 병기법³³⁾에 의하여 분류하였고, 병기 분포는 T₁이 11명, T₂가 22명, T₃가 11명, N₀는 24명, N₁은 20명, M₁이 7명이었으며, I 병기는 7명, II 병기는 21명, III 병기는 18명이었다.

추적기간은 4-72개월(중간추적기간: 16개월)이었고, 모든 환자에서 추적관찰이 가능하였다.

전체 방사선 조사선량은 5400-7740cGy(중간조사선량: 5940cGy)로, 그 중 외부조사선량은 5400-6480 cGy였다. 외부조사 후 부분관해를 보인 환자들 중 6명에게 관내근접조사를 시행하였고, 선원으로로부터 1

cm되는 부위에 총 1200-1600cGy가 조사되도록 하였다.

화학요법이 5회 미만으로 시행된 환자는 28명이었고, 5회 이상 시행된 환자는 16명이었다. 5회 미만으로 시행된 28명 중 11명이 화학요법 도중 치료를 거부하였고, 그 외 전신무력감이 10명, 골수기능저하가 5명, 폐농양이 2명에서 발생하여 화학요법을 중단하였다. 화학요법시행 중 항암약제의 용량을 감량한 환자는 6명으로 그 중 4명은 골수기능저하로, 2명의 환자에서는 전신무력감으로 인하여 감량하였다.

방사선치료 후 1-3개월에 시행한 검사상 26명(59%)의 환자가 완전관해 되었고, 18명(41%)은 부분관해를 보였다. 완전관해된 환자들 중 재발한 환자는 12명(46%)으로 그 중 국소재발(local recurrence)된 환자가 6명, 원격재발(distant recurrence)된 환자는 3명이었고, 국소재발과 원격재발이 동시에 발생한 환자가 1명 있었으며, 나머지 2명에서는 재발양상을 알 수 없었다.

전체 환자의 생존율은 1년, 2년, 5년 생존율이 각각 59%, 38%, 9.6%였으며, 중간생존기간은 17개월이었고, 1년, 2년, 5년 무병생존율(disease-free survival)은 각각 47.7%, 32.7%, 10.4%였다(Fig. 2).

생존율과 관련된 예후인자들을 조사한 결과 T-병기와 치료에 대한 반응이 통계적으로 가장 의미 있는 예후인자로 판정되었다(Table 2). T₁ 병기 환자의 2년 및 5년 생존율은 65.6%와 15.9%였고, T₃ 병기 환자의 2년 및 5년 생존율은 18.1%와 0%로 통계적인 차이를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 3). 또한 치료 후 완전관해된 환자들의 1년, 2년 및 5년 생존율은 각각 84.6%, 64.3%, 16.5%였으며, 부분관해된 환자들은 1년 및 2년 생존율은 22.2%와 0%로 통계적인 차이를 보였다($p < 0.0001$)(Fig. 4).

치료 후 발생한 합병증에 관하여 RTOG 기준 3도

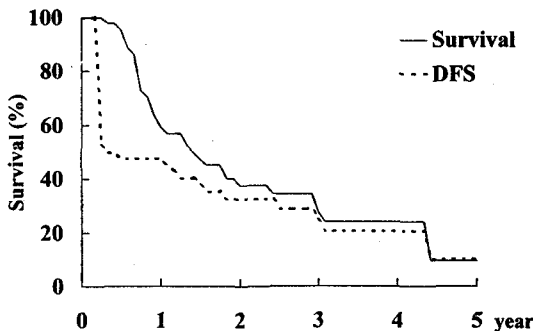


Fig. 2. Overall Survival and Disease-Free Survival.

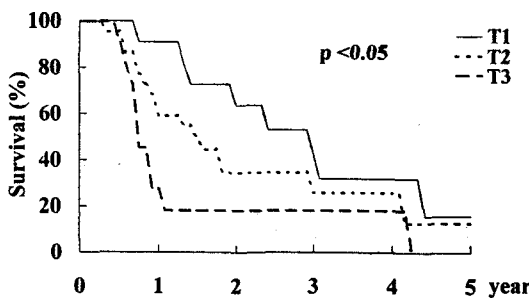


Fig. 3. Survival according to T-stage.

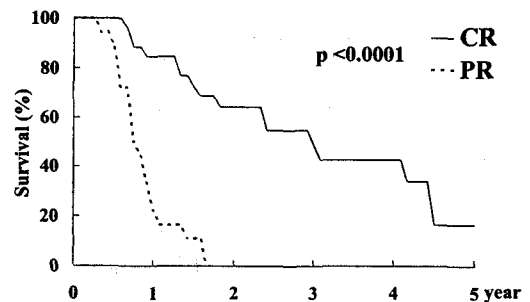


Fig. 4. Survival according to Initial Response after Treatment.

Table 2. Prognostic Factors Affecting Survival

Factor	pts	2-YSR(%)	5-YSR(%)	P-value	
Age	< 60	24	36.6	5.2	n.s.*
	≥ 60	20	38.2	28.6	
Sex	male	40	38.8	11.8	n.s.
	female	4	25.0	25.0	
Degree of dysphagia	general diet	17	35.3	14.1	n.s.
	no general diet	27	38.5	7.3	
Weight loss	< 10kg	37	39.4	0	n.s.
	≥ 10kg	7	28.5		
Tumor site	cervical & upper	12	54.5	13.6	n.s.
	mid	21	57.1	8.8	
	lower	11	63.6	10.9	
Tumor differentiation	well	2	0		n.s.
	moderate	29	40.1	11.7	
	poorly	6	66.7	0	
	unknown	7	14.3		
Performance status	H ₁	40	38.9	5.9	n.s.
	H ₂	4	28.5		
T-stage	T ₁	11	63.6	15.9	< 0.05
	T ₂	22	34.7	13.0	
	T ₃	11	18.1	0	
N-stage	N ₀	24	45.8	7.6	n.s.
	N ₁	20	27.0	13.5	
M-stage	M ₀	37	36.7	6.8	n.s.
	M ₁	7	42.9	21.4	
Stage group	stage I	7	71.4	0	n.s.
	stage II	21	36.1	10.8	
	stage III	16	43.7	11.7	
ILRT	yes	6	50.0		n.s.
	no	38	35.5	9.0	
OT [†] of RTx.	< 7 weeks	29	28.3	14.2	n.s.
	≥ 7 weeks	15	53.3	16.0	
No. of CTx.	< 5	28	37.7	11.3	n.s.
	≥ 5	16	36.4	12.1	
Initial response after Tx.	CR	26	64.3	16.5	< 0.0001
	PR	18	0		

*: no significance

†: overall treatment time

이상의 급성합병증이 발생한 환자는 9명으로 그 중 5명은 백혈구감소증 또는 혈소판감소증 등의 골수기능저하를 보였고, 3명에서는 폐렴 또는 폐농양이 발생하였으며, 1명에서는 식도염과 구내염이 발생하였다. RTOG 기준 3도 이상의 만성합병증을 보인 환자는 6명으로 그 중 4명에서 식도협착(esophageal stenosis)

이 발생하였고, 2명에서는 기관지식도누출공(broncho-esophageal fistula)이 발생하였다. 그러나 이들 합병증으로 인하여 사망한 환자는 없었다.

고 안

식도암은 식도 자체의 팽창성(distensibility)으로 인하여 종양이 매우 커져 폐색이 심해지거나 주위 조직의 침범이 되어 증상이 발현되기 전까지 환자 자신이 증상을 거의 느낄 수 없기 때문에 조기발견이 매우 힘들다. 또한 식도 주위에 대동맥, 심장, 기관, 기관지 등이 인접하고 있으며, 식도 구조에서도 장막층이 존재하지 않고, 식도의 림프조직과 혈관조직이 잘 발달되어 있기 때문에 주위 조직 침범 및 림프절 전이가 잘 되는 것으로 알려져 있다. 그러므로, 대부분의 환자들은 발견 당시 이미 국소적으로 상당히 진행되어 있어 치료하기가 매우 어렵고, 예후가 상당히 불량한 것으로 보고되고 있다.⁴⁾

식도암에 있어서 가장 기본적인 치료 방법은 식도 절제술로써 이를 시행받은 환자들의 중간생존기간은 약 12개월 정도이고, 5년 생존율은 5-16%로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 특히 완치 목적의 식도절제술을 시행받은 환자들만을 대상으로 한 경우에는 5년 생존율이 약 23%로 생존율이 더 좋은 것으로 보고되고 있다.⁵⁻⁶⁾ 그러나, 완치 목적의 식도절제술은 수술을 감당할 수 있을 정도로 환자의 전신상태가 양호해야 되며, 완전히 종양을 제거할 수 있는 초기 식도암(stage I 과 II)으로 국한되어 있다.⁴⁾

식도절제술로 인한 사망률은 수술방법 및 술후관리(postoperative management)의 향상으로 인하여 최근 보고들에서는 2.2-5%의 비교적 낮은 술후 사망률을 보고하고 있지만,⁶⁻⁷⁾ Müller 등¹⁰⁾ 및 Earlam 등¹⁰⁾이 보고한 1970년대의 술후사망률 29%와 비교하여 10년 사이에 사망률이 많이 낮아지기는 했지만 수술로 인한 사망률이 13%로 아직까지 높은 편이라고 보고하였다.⁸⁾ 그리고, 식도절제술로 인하여 문합부의 누출, 회귀신경마비, 폐렴, 무기폐, 색전증, 성인성 호흡곤란 증후군, 부정맥, 심근경색 등의 심폐기능에 대한 급성합병증이 발생할 수 있으며,³⁾ Müller 등¹⁰⁾은 수술로 인한 급성 합병증 발생률을 약 36%로 보고하였다.

식도암을 국소제어 하는 방법으로는 식도절제술 이외에 방사선치료가 있으나,⁴⁾ 방사선단독치료를 시행한 환자들의 중간생존기간은 6-12개월이고, 5년 생존율도 10% 이하로 매우 불량한 것으로 보고하고 있다.¹¹⁻¹⁵⁾ 그러나, 방사선치료의 이런 결과는 식도절제술의 결과와 단순 비교할 수 없는데 그 이유는 전신상태가 불량하여 수술을 시행할 수 없거나 수술을 시행 받을 수 없을 정도로 진행되어진 환자들에서도 방사선치료

가 시행되어졌기 때문이다.⁹⁾

방사선단독치료를 시행한 환자들의 생존율이 불량한 이유는 국소제어실패(local failure)로, 방사선단독치료 후 완전관해율이 약 12%이고, 전체 사망원인의 85.3%가 국소재발 및 국소제어실패때문이라고 보고하였다.^{11, 14, 16)}

그러므로, 치료 후 완전관해율을 올리고 전체 생존율을 증가시키기 위한 여러 방법이 시도되었고, 그 중의 한 방법으로 동시화학방사선요법이 시도되었다.^{4, 18)} 동시화학방사선요법은 수술과 비교하여 더 많은 환자들에게 적용하기 쉽고, 국소제어 및 전신제어(systemic control)를 동시에 시행할 수 있으며, 치료와 관련된 사망률이 낮고, 장기 생존 환자에서 거의 정상에 가까운 연하기능을 보유할 가능성이 높으며, 국소제어 실패나 국소재발이 발생할 경우 수술로써 구제치료가 가능하다는 장점을 가지고 있다.¹⁷⁾

동시화학방사선요법은 Byfield 등¹⁹⁾이 1980년에 처음 보고하였으며, 이들은 화학요법 약제로 5-FU를 사용하였고, 방사선치료는 분할 당 250cGy씩 1주일에 4회 격주 조사로 11주 동안 모두 6000cGy를 조사하였다. 이렇게 치료받은 환자들은 모두 6명으로 그 중 5명에서 국소제어가 가능하였고, 국소제어된 환자들 중 1명에서는 22개월 동안 무병생존하였다고 보고하였다. Coia 등²⁰⁾은 5000-6000cGy의 방사선치료와 5-FU, mitomycin C의 항암약제의 투여를 동시에 시행하였고, 그 결과 I 과 II 병기의 환자 57명의 중간생존기간은 18개월, 3년과 5년 생존율은 각각 29%와 18%였고, III과 IV병기의 환자 33명의 중간생존기간은 각각 9개월과 7개월로 보고하였다. 그 외 동시화학방사선요법에 대한 비무작위임상실험(non-randomized clinical trial)들에서도 치료에 대한 완전관해율은 44-86%, 중간생존기간이 11-22개월, 2년 생존율은 28-41%로 보고하였다.²¹⁻²⁸⁾

동시화학방사선요법과 식도절제술단독치료를 비교한 무작위임상실험(randomized clinical trial)은 아직까지 보고된 바 없으나, 동시화학방사선요법과 방사선단독치료를 비교한 무작위임상실험은 현재까지 모두 5개 정도가 보고되고 있다.^{18, 29-32)} Kolaric 등²⁹⁾과 Earle 등³⁰⁾은 동시화학방사선요법시행군과 방사선단독치료군의 중간생존기간이 각각 11개월과 9개월, 6.2개월과 6.4개월로 동시화학방사선요법시행군이 방사선단독치료군에 비교하여 생존율의 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 Araujo 등³²⁾도 동시화학방사선요법시행군의 5년 생존율이 16%로 방사선단독치료군의 6%와 비교하여 3배 가까이 높은 생존율을 얻었지만 통계적으로 의미

가 없었는데($p=0.16$), 이는 대상 환자의 수가 너무 적은 이유(동시화학방사선요법시행군 28명, 방사선단독치료군 31명)로 인하여 두 군간의 차이를 얻을 수 없었다고 보고하였다. 그러나, Sischy 등³¹⁾은 동시화학방사선요법시행군(6000cGy+5-FU & mitomycin C)과 방사선단독치료군(6000cGy)의 중간생존기간이 각각 14.9개월과 9개월로써 이는 동시화학방사선요법시행군과 방사선단독치료군간에 통계적으로 의미 있는 생존율의 차이를 보고하였으며, Herskovic 등¹⁸⁾도 동시화학방사선요법시행군(5000cGy+5-FU & cisplatin)과 방사선단독치료군(6400cGy)의 중간생존기간이 각각 12.5개월과 8.9개월, 1년 생존율은 각각 50%와 33%, 2년 생존율은 각각 38%와 10%로 이 두 군간에 통계적인 차이를 보고하였다. 본 연구에서도 치료 후 완전관해율이 59%였고, 중간생존기간은 17개월이었으며, 1년, 2년, 5년 생존율이 각각 59%, 38%, 9.6%로써 동시화학방사선요법에 대한 다른 연구들과 비교하여 큰 차이를 보이지 않았다.

생존율과 관련된 예후인자에 관하여 성별, 체중 감소 여부, 병기, 병변의 길이, 종양의 조직학적 종류, 종양의 위치, 방사선량, 치료 후 완전관해 여부 등이 라고 보고되어 지고 있다.^{18, 20, 25-26)} 본 연구에서는 T 병기와 치료 후 완전관해 여부만이 생존율과 관련된 의미 있는 예후인자였다. 그러나, 다른 연구들에서 생존율과 관련된 예후인자로 알려진 성별, 병변의 길이, 조직학적 종류, 병변의 위치, 방사선량, 체중감소 여부 등은 본 연구에서 통계적으로 의미가 없었는데, 이는 환자의 수가 너무 적었기 때문으로 생각되며 정확한 예후인자를 알아보기 위해서는 더 많은 환자가 등록되고 이들에 대한 충분한 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

동시화학방사선요법의 급성합병증으로는 골수기능저하, 구내염, 식도염, 오심, 구토 등의 급성합병증 등이 주로 발생한다.^{17, 18)} Herskovic 등¹⁸⁾은 방사선단독치료군에서는 중증의 합병증 발생률과 생명을 위협하는 합병증의 발생률이 각각 25%와 3%였던 반면에 동시화학방사선요법시행군은 각각 44%와 20%였다. 골수기능과 관련된 중증도 이상의 합병증 발생률은 방사선단독치료군과 동시화학방사선요법시행군이 각각 3%와 48%, 상기도소화관에서의 중증도 이상의 합병증 발생률은 방사선단독치료군과 동시화학방사선요법시행군이 각각 18%와 33%로 방사선단독치료군에 비하여 동시화학방사선요법시행군에서 급성합병증의 발생률이 매우 높았다고 보고하였다. Araujo 등³²⁾도 급성합병증의 발생률이 동시화학방사선요법시행군에서

더 높다고 보고하였으나, 중증 이상의 상기도소화관에서의 급성합병증 발생률은 10%였고, 3000/mm³ 미만의 백혈구감소증도 전체 환자 28명 중 3명에서만 발생하였다고 보고하였다. 이 두 연구에서 합병증 발생률의 차이를 보이는 것은 항암약제의 종류, 투여 기간 등이 다르기 때문인 것으로 생각된다. 본 연구에서는 RTOG 기준 3도 이상의 급성합병증 발생률은 20%(9/44명)였으며, 그 중 백혈구감소증 또는 혈소판감소증 등의 골수기능저하는 5명으로 전체 환자의 11%에서 발생하였고, 이로 인하여 화학요법을 중지하였다. 그 외 1명에서 중증의 구내염이 발생하였고, 1명에서 폐렴이 발생하였다. 그리고, 2명에서는 폐농양이 발생하였는데 이는 치료와 관련된 것보다는 병의 진행과 관련된 것으로 생각된다. 그 밖에도 대부분의 환자들은 경도 혹은 중증도의 전신무력감, 식도염, 구내염 등을 호소하였다. 이러한 합병증으로 인하여 화학요법을 5회 미만으로 시행된 환자는 28명으로써 전체 환자의 64%에서 계획대로 화학요법이 시행되지 못하였다. 따라서 앞으로 항암약제의 종류, 횟수 및 용량 등에 대한 제고와 함께 적극적인 지지요법(supportive therapy)이 필요할 것으로 생각된다.

동시화학방사선요법의 만성합병증은 주로 식도협착이지만 그 외에도 폐렴이나 심낭염 등이 발생할 수 있다.^{17, 18, 20)} Coia 등²⁰⁾은 전체 90명의 환자 중 10명의 환자에서 중증도의 식도협착이 발생하였으나, 중증의 심한 식도협착은 발생하지 않았으며, 중증의 만성합병증으로는 심낭염, 폐렴, 중격동염 등이 각각 1명씩 발생하였다고 보고하였다. 그러나, Herskovic 등¹⁸⁾과 Gill 등²⁵⁾은 만성합병증의 발생률이 방사선단독치료에 의해 발생하는 만성합병증 발생률과 비교하여 거의 차이가 없거나 오히려 더 낮다고 보고하였다. 본 연구에서 RTOG 기준 3도 이상의 만성합병증을 보인 환자는 6명으로 그 중 4명은 식도협착이 발생하였고, 2명에서는 기관지식도누출공이 발생하였다.

동시화학방사선요법의 재발양상에 관하여 Coia 등²⁰⁾은 전체 환자 57명 중 국소재발만 있었던 환자는 8명(14%), 원격재발만 있었던 환자는 8명(14%), 국소재발과 원격재발이 동시에 나타난 환자는 13명(23%)으로 국소재발과 원격재발이 같았다고 보고하였다. Gill 등²⁵⁾은 36명의 환자 중 국소재발이 6명(17%), 원격재발이 9명(25%)으로 원격재발이 더 많았다고 보고하였다. Herskovic 등¹⁸⁾은 국소제어실패율(crude local failure rate)이 44%, 원격제어실패율(crude distant failure rate)이 12%로 국소제어실패가 더 많은 것으로 보고하였다. 그러나, 방사선단독치료군의 국소제어실패

패율 65%, 원격제어실패율 26%와 비교할 때 국소제어율과 원격제어율이 모두 감소하였다고 보고하였다. Herskovic 등이 보고한 국소제어실패율은 Gill 등과 Coia 등의 국소제어실패율과 비교할 때 더 높게 나타났는데 이는 방사선 선량이 5000cGy로 다른 연구의 6000cGy 방사선 선량보다 적었기 때문인 것으로 생각된다.¹⁷⁾ 본 연구에서 국소제어실패율은 41%(18/44명), 치료 후 완전관해된 환자들에 대해서 국소재발율이 23%(6/26명)로 전체 환자들 중에서 55%의 환자가 국소제어실패 또는 국소재발이 발생하였으며, 전체 환자에 대한 원격재발율은 9%(4/44명)로 원격재발율보다 국소재발 및 국소제어실패율이 더 높았다. 그러나, 본 연구에서의 방사선 선량이 5940cGy였기 때문에 Herskovic 등의 경우처럼 방사선 선량이 적은 이유보다는 T₂와 T₃ 병기의 환자가 각각 50%, 25%로 원발병소가 국소적으로 상당히 진행된 환자의 수가 많았기 때문인 것으로 생각된다.

국소제어에 실패한 환자들의 생존율은 국소제어가 된 환자들에 비하여 매우 낮기 때문에 적극적인 국소제어에 대한 노력이 필요할 것으로 생각되며, 본 연구에서도 국소제어를 위해서 부분관해를 보인 환자들 중 6명의 환자에서 관내근접치료를 시행하였다. 이 중 2명의 환자에서 4년 동안 생존하였고, 1명의 환자에서 3년 생존하였다. 그러나, 관내근접치료를 시행한 환자의 수가 너무 적었기 때문에 관내근접치료가 생존율에 미치는 영향은 알 수 없었다. 따라서, 앞으로 관내근접치료의 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이외에도 국소제어율을 높이기 위한 방법으로 과분할조사(hyperfractionation), 동시화확방사선요법 시행 후 완전관해가 되지 못한 환자들에 대한 식도절제술의 시행에 대한 효과 여부, 항암약제의 개발 및 투여 용량 등에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Schattenkerk ME, Obertop H, Mud HJ, et al. Survival after resection for carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1987; 74:165-168
- Teniere P, Hay J-M, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173:123-130
- Collard JM, Ohe JB, Reynaert M, et al. Esophageal resection and bypass: A 6-year experience with a low postoperative mortality. *World J Surg* 1991; 15:635-641
- Roth JA, Putnam JB, Rich TA, et al. Cancer of the esophagus. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. 1997: 980-1021
- Elias D, Lasser P, Mankarios H, et al. Esophageal squamous cell carcinoma: the specific limited place of surgery defined by a prospective multivariate study of prognostic factors after surgical approach. *Eur J Surg Onc* 1992; 18:563-571
- Ellis FH. Treatment of carcinoma of the esophagus or cardia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:945-955
- Orringer MB, Marshall B, Stirling MC. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:265-277
- Müller JM, Erasmi H, Stelzner M, et al. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77:137-143
- Smalley SR, Gunderson LL, Reddy EK, et al. Radiotherapy alone in esophageal carcinoma: current management and future directions of adjuvant, curative, and palliative approaches. *Semin Oncol* 1994; 21:467-473
- Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. a critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67:381-390
- Petrovich Z, Langholz B, Formenti S, et al. Management of carcinoma of the esophagus: the role of radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 80-86
- Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, et al. A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:821-826
- Newaishy GA, Read GA, Duncan W, et al. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Clin Radiol* 1982; 33: 347-352
- De-Ren S. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:329-334
- Beatty JD, Deboer G, Rider WD. Carcinoma of the esophagus: pretreatment assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival and identification and management of radiation treatment failure. *Cancer* 1979; 43:2254-2267
- Okawa T, Kita M, Tanaka M, et al. Results of

- radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:49-54
17. Coia LR. Chemoradiation as primary management of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:483-492
 18. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-1598
 19. Byfield JE, Barone R, Mendelsohn J, et al. Infusional 5-fluorouracil and x-ray therapy for non-resectable esophageal cancer. *Cancer* 1980; 45:703-708
 20. Coia LR, Engstrom P, Paul A, et al. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:29-36
 21. Keane TJ, Harwood AR, Elhakim T, et al. Radical radiation therapy with 5-fluorouracil infusion, and mitomycin C for oesophageal squamous carcinoma. *Radiother Oncol* 1985; 4:205-210
 22. Chan A, Wong A, Arthur K. Concomitant 5-FU infusion, mitomycin-C and radical radiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:59-65
 23. John M, Flam MS, Agermowry P, et al. Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma. *Cancer* 1989; 63:2397-2403
 24. Seitz JF, Giovannini M, Padaut-Cesorna J, et al. Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy(5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy. *Cancer* 1990; 66:214-217
 25. Gill PG, Denham JW, Jamieson GG, et al. Patterns of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiation. *J Clin Oncol* 1992; 10:1037-1043
 26. 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
 27. Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, et al. Nonoperable therapy for squamous-cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1985; 5:365-370
 28. Poplin EA, Jacobson J, Herskovic A, et al. Evaluation of multimodality treatment of locoregional esophageal carcinoma by southwest oncology group 9060. *Cancer* 1996; 78:1851-1856
 29. Kolaric K, Maricic Z, Dujmovic I, et al. Therapy of advanced esophageal cancer with bleomycin, irradiation and combination of bleomycin and irradiation. *Tumori* 1976; 62:255-262
 30. Earle J, Gelber R, Moertel C, et al. A controlled evaluation of combined radiation bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:821-826
 31. Sischy B, Ryan L, Haller D, et al. Interim report of EST phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:105
 32. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67:2258-2261
 33. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1983 :61-66

= 국문초록 =

식도암에서의 동시화학방사선요법

연세대학교 원주의과대학 치료방사선과학교실, 중앙내과학교실*

이강규 · 박경란 · 이종영 · 신현수 · 이종인* · 장우익* · 심영학*

목적 : 식도암의 생존율을 증가시키기 위해서 동시화학방사선요법의 전향적이고 비무작위적인 단일 연구를 시행하였고, 이 방법으로 치료된 환자들의 생존율 및 생존율과 관련된 예후인자와 치료와 관련된 합병증 등에 대해서 조사하였다.

재료 및 방법 : 경부 또는 흉부 식도에서 시행한 조직검사상에서 침윤성 암종으로 판정되었고, 원발 병소가 식도 및 종격동에 국한되어 있으면서 림프절 전이가 없거나 영역림프절 또는 쇄골상와 림프절 등까지 전이되어 있는 환자들을 대상으로 하였다. 방사선치료는 7주에 걸쳐 5940cGy를 조사하였고, 2차례의 화학요법을 동시에 시행하였다. 화학요법은 5-FU와 mitomycin C를 사용하였고, 5-FU는 제 1일부터 제 5일과 제 29일부터 제 33일 사이에 각각 5일 동안 1000mg/m²/day의 용량으로 지속성 정주 하였고, mitomycin C는 제 1일에 8mg/m²의 용량을 일시주사하였다. 동시화학방사선요법을 시행한 후에 5-FU는 9주, 13주, 17주에 각각 5일 동안 1000 mg/m²/day의 용량으로 지속성 정주 하였고, cisplatin을 9주, 13주, 17주의 제 1일에 80mg/m²의 용량을 일시주사하였다.

결과 : 본 연구에 1989년 11월부터 1995년 11월까지 식도의 편평상피세포암으로 진단된 44명의 환자가 등록되었다. 치료 후 환자의 59%가 완전관해 되었고, 41%에서 부분관해 되었다. 전체 환자의 1년, 2년, 5년 생존율은 각각 59%, 38%, 9.6%였다(중간생존기간: 17개월). 생존율과 관련된 예후인자는 치료 후 완전관해 여부와 T병기였다. 완전관해된 26명의 환자 중 6명에서 국소재발 되었고, 3명은 원격재발 되었으며, 다른 1명에서는 국소재발과 원격재발이 동시에 나타났고, 나머지 2명은 재발 양상을 알 수 없었다. 3도 이상의 급성과 만성합병증 발생률은 각각 20%와 13.6%였으나, 합병증과 관련된 사망은 없었다.

결론 : 본 연구에서의 동시화학방사선요법은 방사선단독치료를 시행하였던 다른 연구들에 비해서 중간생존기간의 증가를 보였고, 치료와 연관된 합병증 발생률의 증가를 보이지 않았다. 치료 후 완전관해된 환자들이 부분관해된 환자에 비해 생존율의 향상을 보였으며, 주 재발양상이 국소재발이므로, 향후 국소제어를 증진시키기 위한 노력이 필요한 것으로 생각된다.