

# Upper Esophageal Cancer: Surgery vs Chemoradiation

가톨릭대학교 성모병원 흉부외과

박재길

## Upper esophageal cancer : Surgery vs Chemoradiation

Park Jae Kil, M.D.

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery  
Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

### I. 서 론

식도암은 발생부위에 따라 일반적으로 경부식도암과 흉부식도암 그리고 복부식도암으로 구분하고 있는데, 외과적인 면에서는 기관분기부를 중심으로 상하로 구분하여 상부식도암과 하부식도암으로 구분할 수 있다.

상부식도는 해부학적으로 협소한 공간에 인, 후두와 기관, 회귀 후두신경, 흉관 그리고 많은 주요 혈관들과 밀접하고 있으며, 특히 경흉경계부(흉곽 입구부)는 견고한 골격에 둘러 싸여 있어, 이 부위에 암이 발생된 경우에는 하부식도에 비해 종양의 확대 절제가 무척 제한적이게 된다. 또한 장거리 식도재건에 따른 합병증의 발생률도 높으며, 기도와 관련된 증상이나 수술 합병증이 발생할 경우에는 환자의 괴로움이 심화되는데, 특히 후두 합병절제 시에는 삶의 질적 저하가 커서 상부 식도암에 대한 수술은 선호하지 않는 외과의들이 많은 것이 현실이다.

따라서 상부식도암에서는 진행된 증례에서도 가능하다면 후두를 보존하고, 더 나아가 유병율이 큰 수술 자체를 피할 수 있도록 일찍부터 방사선조

사나 항암화학치료 혹은 양자의 병합치료에 대한 연구가 지속되어 왔다.

저자들은 상부식도암에 대한 치료의 발전과정과 최근 시행되고 있는 방법들, 그리고 향후 개선되어야 할 과제나 발전 방향 등에 관하여 기술하고자 한다.

### II. 상부식도암 치료의 발전과정

식도암에 대한 수술적 치료의 적용은 흉부식도암보다는 마취가 비교적 용이한 경부식도암에서 먼저 시도되어, 문헌에 의하면 1877년 Czerny가 처음으로 경부식도암의 절제 후 식도루를 만드는 수술을 시행하였으며, 1884년에는 Mikulicz가 종양 절제 후 피부를 이용한 식도재건에 성공하였다고 하였다. 이어서 하부식도암에 대한 수술도 시도되어, 1905년 Witz는 하부 식도-분문부암에 대하여 좌측 개흉으로 종양을 적출하였으며, 횡격막의 절개로 위를 끌어올려 식도-위 단측문합을 시행하였다. 그러나 환자는 다음날 출혈로 사망하였으며, 1908년 Veolcher가 처음으로 수술 성공례를 보고하였다.

흉부식도암에 대한 수술은 개흉을 위한 흉부마취의 발전과 더불어 시도되어 상대적으로 늦게 보고되었다. 1913년 Torek이 중 흉부식도암에 대하여 좌측 개흉으로 종양의 적출 후 경부 식도루와 위루

를 조성하고 식도루와 위루를 튜브로 연결하였는데, 이후 환자는 12년간 생존하여 식도암 수술 후 첫 장기 생존예가 되었으며, 따라서 1913년은 식도 외과의에 있어서는 기념해야 할만한 해인 것이다.

Torek의 성공예로 식도암에 대한 절제술이 더욱 적극적으로 시행되었으며, 위, 소장 혹은 대장에 의한 식도재건술이 시도되었는데, 식도재건술이 성공적으로 시행된 1930년대를 근대 식도외과의 시작이라고 할 수 있을 것이다. 1933년 Seo는 하 흉부식도암에 대하여 좌측 개흉개복술로 식도암 절제 후 식도-위문합술을 시행하였으며, 1943년 Garlock이 상 흉부식도암에 대하여 좌측 개흉술과 개복술로 식도암절제 후 흉강 내 문합에 의한 식도 재건술을 성공적으로 시행했는데, 이후 이러한 상, 하 흉부식도암에 대한 흉강 내 문합 술식들이 식도

데, 방사선 단독 치료의 효과는 경미하여 국소 실패율(local failure rate)이 64% - 80%로 매우 높았고, 5년생존률도 0% - 10%로 대단히 불량하였다<sup>2,5)</sup>. 그리하여 수술 전 혹은 후에 방사선조사를 추가함으로써, 수술의 완전 절제율을 높이고 수술의 합병증을 낮추어 치료효과를 향상시키고자 하였다.

술전 방사선치료는 이론적으로 많은 이점들을 생각할 수 있었는데, 즉, 종양의 크기를 줄임으로써 완전 절제율을 향상시키고, 암세포의 활력을 감소 시킴으로써 수술 중 암세포의 파종을 방지할 수 있을 것이라고 생각되었다. 그러나 이후에 시행된 4개의 randomized trials의 결과 수술 단독 군과의 비교에서 survival benefit이 없었으며<sup>6)</sup>(Table 1), 방사선 치료와 관련된 mortality가 20%까지도 증가되었다. 1,147명의 meta-analysis에서도 방사선조사 군

Table 1. Preoperative radiotherapy (A) versus surgery (B) in randomized clinical trials.

Reference	No. of pts	Treatment	Median	Survival			Hospital mortality(%)	Significance
				1yr	3yrs	5yrs		
Arnott	A:67	20 Gy+Surg.	12	50	18	9	14	NS
	B:62	Surgery	14	52	32	30		
EORTC	A:102	33 Gy+Surg.	11	45	-	16	-	NS
	B:106	Surgery	11	45	-	10		
Lannois	A:67	40 Gy+Surg.	11	45	-	10	-	NS
	B:57	Surgery	12	50	-	12		
Mei	A:104	40 Gy+Surg.	-	-	-	35	5	NS
	B:102	Surgery	-	-	-	30		

Surg. ; surgery, NS ; not significant

암수술의 표준 술식으로 정착되게 되었다.

한편, 경부식도암에 대한 Czerny의 첫 수술 후 1960년 Ong과 Lee<sup>1)</sup>는 경부식도암 환자에서 인, 후두, 식도절제와 인두-위문합을 동시에 시행하는 술식을 시도하여 발표하였으며, 이후 1980년대 까지 보고 된 경부식도암의 수술 성적은 수술 후 평균 생존기간은 13개월 내지 21개월이었으며, 수술의 합병증 이환율도 높고 수술사망률도 16% - 28%로 매우 높았다<sup>14)</sup>.

### 1) 방사선 치료

높은 수술 합병증을 피하기 위하여 1970년대 중반부터는 방사선치료만을 시도하기도 하였는

에서 뚜렷한 survival benefit이 증명되지 못하였는데<sup>7)</sup>, 이들 환자들의 대부분이 편평상피세포 암이었으며, 편평상피세포 암이 선암보다 방사선치료에 민감하다는 점에서 술전 방사선치료를 지속하는 것은 근거가 없게 되었다.

다수의 술후 방사선치료에 대한 임상연구도 있었다. 그러나 식도의 편평상피세포 암에서 수술 단독 군과 수술 후 방사선 조사(43-56Gy)에 대한 3건의 randomized trials에서 survival benefit은 확인되지 않았다<sup>6)</sup>(Table 2). 더욱이 방사선조사 군에서는 방사선의 합병증(intrathoracic gastric bleeding)으로 오히려 생존기간이 짧기도 하였다.

그리하여 방사선 단독치료는 일반적으로 전신

Table 2. Postoperative radiotherapy (A) versus surgery alone (B) in randomized clinical trials.

Reference	No. of pts	Treatment	Survival				Hospital mortality(%)	Significance
			Median	1yr	3yrs	5yrs		
Fok	A:65	Surg.+49-56 Gy	8.7	35	-	11	-	NS
	B:65	Surgery	15.2	63	-	22	-	
Teniere	A:102	Surg.+45-55 Gy	18	91	-	31	19	NS
	B:119	Surgery	18	95	-	29	21	
Zieren	A:35	Surg.+30 Gy	14	57	29	22	-	NS
	B:35	Surgery	13	53	31	20	-	

Surg. ; surgery, NS ; not significant

상태가 항암제 치료에 견디지 못할 경우나 palliation을 위한 경우에만 권장되고 있다<sup>8)</sup>. 방사선치료는 합병증 이환율이 낮으며 대부분의 환자에서 식도 폐색을 4일 내지 7일 내에 호전시킬 수 있다. 그러나 연하곤란의 개선은 일시적이어서 재발은 6개월 이내에 발생된다<sup>9)</sup>. 조사 범위는 종양의 주위로 5cm 영역을 포함하며, 상흉부 혹은 하흉부 식도암에서는 각각 쇄골상 림프절 혹은 복부(celiac) 림프절까지 포함시키는데, 흉부에서는 폐, 심장, 척수 그리고 골수가 손상받기 쉬운 장기로서 보호하여야 한다. 치료는 hyperfractionation (small fractions two to three times a day), accelerated fractionation (normal-sized fractions given more than once a day), 혹은 conventionally (normal-sized fractions [180 to 250 cGy] once a day) 조사할 수 있다. 조사 용량은 4주 이상의 기간에 20회, 50 Gy에서 7주 이상 33회, 66 Gy를 사용한다. 합병증은 폐렴, 심낭염, 심근염, 식도협착, 식도루 형성 그리고 척수손상 등이다. 기관식도루가 있는 경우는 방사선치료가 금기이며, 식도암

이 기관이나 기관지를 침범하였을 경우에도 종양이 괴사되면서 식도루가 생길 수 있어 주의하여야 한다.

수술 후 방사선치료의 목적은 수술 후 국소적으로 남아있는 암세포를 사멸시키기 위함인데, 특히 절단면의 암세포가 뒤늦게 확인된 경우에 사용할 수 있다. 최근 제 III기 식도암의 수술 단독군과 수술 후 방사선치료군의 전향적 연구에서(50 to 60 Gy) 후자에서 뚜렷한 survival benefit이 있다는 것이 보고되기도 하였다<sup>10)</sup>.

## 2) 항암화학치료

1970년대 말부터는 항암제가 개발되어 임상에 적용되었으며, 1980년 초부터는 술전 항암제(cisplatin based)치료의 phase I, II 결과가 발표되기 시작하였다. 임상시험 결과 독성은 원만하여 합병증의 이환율도 높지 않았다. 9개의 phase III randomized trials이 발표되었는데, 이 중 5개의 largest series를 연도별로 분석해 보면<sup>11)</sup>(Table 3), Hong Kong의

Table 3. Preoperative chemotherapy(A) versus surgery alone(B) in randomized clinical trials.

Reference	No. of pts	Regimen	Operative mortality(%)	pCR(%)	Median survival or 3yr survival	p value
Law	147	C+5FU	A:8.3% B:8.7%	6.7	A:16.8months B:13months	NS
Kok	169	C+E	NA NA	8.6	A:18.5months B:11months	NS
Kelsen	440	C+5FU	A:6% B:6%	7	A:14.9months B:16.1months	NS
MRC	802	C+5FU	A:10% B:10%	4	A:17.2months B:13.3months	0.004
Ancona	96	C+5FU	- -	12.8	A:44% B:41%	NS

C ; cisplatin, 5FU ; 5-fluorouracil, pCR ; pathological complete remission

NA ; not available,

NS ; not significant,

Law 등은 147예의 편평상피 세포암에서 술전 CDDP(cisplatin), 5FU 투여 군과 수술 단독 군과의 비교에서 수술 합병증 이환율과 사망률에 차이가 없었다고 하였다. 다만 반응 예에서는 평균 생존기간이 42.2개월로서 무반응 예의 8.3개월보다 월등하였다고 하였는데, 완전 관해율은 7%로 낮았다. 1997년 Netherland의 Kok 등은 multi-center 연구에서 술전 CDDP, etoposide 투여 군에서 평균 생존기간이 18.5개월로 11개월에 비하여 유효하였으나 overall survival이나 disease-free survival 등 최종 데이터가 발표되지 않았다. 1998년 Kelsen 등은 multi-center North American Intergroup Trial(INT 0113)에서 술전 CDDP, 5FU 투여 군에서 부작용도 낮고 수술 합병증이나 사망률도 높지 않았으나 survival benefit은 관찰되지 않았다고 하였다. 2001년 UK의 Clark 등은 Memorial Research Council Group (MRC OE02)에서 술전 CDDP, 5FU 투여 군과 수술 단독 군과의 비교에서 수술 합병증과 사망률은 비슷하였으며, 전자에서 평균 생존기간과 2년생존률이 양호한 것으로 발표되었으나, 이후 3년 및 5년 생존률에서의 차이는 아직 발표되지 않고 있다. 2001년 Italy의 Ancona 등은 술전 CDDP, 5FU 투여 군에서 완전 관해율이 12.8%였으나, 수술사망율이나 장기 생존율에서 차이가 없었다고 하였다.

이들은 North Am. Trial 이외에는 모두 선암을 포함하고 있다. 또한 etoposide를 사용한 1곳을 제외하고는 모두 CDDP와 5FU를 사용하였는데, 가장 큰 two group 중 467명의 Kelsen's trial에서는 survival benefit이 없었는데, 802명의 Clark's trial에서는 (2-year이지만) survival benefit이 있었다고 상반된

결과를 보고하였다. Kelsen의 2년생존률은 35%와 37%였으며, 이것은 Clark의 2년생존률 34%와 차이가 없다. 양 study가 모두 randomized study이며 CDDP+5FU를 사용하였으므로, 양 study의 주된 차이는 CDDP 용량이라고 생각할 수 있다. Kelsen은 high dose CDDP (100mg/M2 vs 80 mg/M2), 2 cycle 대신 3 cycle을 사용하였고 술후에도 사용하였다. 그리하여 higher dose의 항암제가 예후에 악 영향을 준 듯하다.

현재까지 알려진 식도암에 대한 항암제 단독치료의 효과는 2 - 3회의 항암제 주사 후(6 - 12 weeks) 약 반수의 환자에서 방사선적으로 연하곤란이 호전되기는 하나, 매우 느리거나 불완전하며 survival benefit도 확인되지 않았다. 항암제 주사는 일반적으로 2가지 이상을 사용하는데 cisplatin과 5-fluorouracil이 가장 널리 사용되고 있으며, 이외에도 유효한 약제로는 paclitaxel, camptothecin, irinotecan, 그리고 vinorelbine이 알려져 있다. 제 3제를 추가하는 것은 반응율을 일부 향상시킬 수는 있으나 toxicity가 현저히 증가된다.

술후 항암제 병용투여도 비슷하게 비관적인 결과를 보였는데, 술후 항암제 병용치료의 4 randomized trial(CDDP+5-FU two, CDDP+vindesine two)에서 survival benefit은 없었으며, 오히려 심한 treatment related morbidity만 확인되었다<sup>9)</sup>(Table 4). 따라서 술후 항암제의 병용치료도 흥미를 잃었다. 그러나 최근 adjuvant chemotherapy에 대한 의문이 다시 제기되고 있는데, Ando N. 등<sup>12)</sup>은 수술 단독 군과 수술 후 CDDP와 5FU를 병용한 군의 비교에서, 5년 disease-free survival이 각각 45%와 55%로서

Table 4. Postoperative chemotherapy(A) versus surgery alone(B) in randomized clinical trials.

Reference	No. of pts	Treatment	Median	Survival			Hospital mortality(%)	Significance
				1yr	3yrs	5yrs		
Kelsen	A:202	Surg.+C,5FU	16.1	62	-	-	-	NS
	B:221	Surgery	16.8	62	-	-	-	
Maipang	A:24	Surg.+C,B,V	17	57	31	-	-	NS
	B:22	Surgery	17	86	36	-	8.7	
Pouliquen	A:52	Surg.+C, 5FU	-	52	20	2	-	NS
	B:68	Surgery	14	58	20	8	10	
Roth	A:19	Surg.+C,B,V	9	50	25	-	-	NS
	B:20	Surgery	9	33	5	-	5.1	

Surg. ; surgery, NS ; not significant, C ; cisplatin, B ; bleomycin, V ; vinblastin

후자에서 생명연장의 효과가 있었다고 하였다 (p=0.037).

### 3) Neoadjuvant chemoradiotherapy(CRT)

인체의 타 부위암 즉, 직장암이나 비소세포성 폐암 등에서 방사선 조사와 항암제치료를 병용하는 것이 유효하다는 것이 밝혀져 식도암에서도 많은 연구가 이루어졌다. 그 중 Radiology Therapy Oncology Group(RTOG) protocol 85-01은 동시 투여한 항암제가 식도암에 대한 radiosensitization 효과가 있었다고 하였다<sup>13</sup>. 즉 편평상피 식도암 환자에 대하여 64 Gy의 단독 방사선조사 군과 50.4 Gy의 방사선조사와 항암제투여를 병용한 군의 비교에서 전자는 5년 생존자가 전혀 없었던 반면, 후자에서는 5년 생존율이 약 20%이었다고 하여, 이후 항암제-방사선 병합요법이 여러 기관에서 치료지침이 되었다.

6개의 controlled trials에서 술전 CRT에 대한 보고가 있었다<sup>14</sup>(Table 5). 1992년 Scandinavia의 Nygaard 등에 의해 생존율에 차이가 없음이 처음으로 밝혀졌으며, 이후 방법상에 수정이 가해져 Bleomycin은 더 이상 사용하지 않게 되었으며, low-dose or sequential radiotherapy도 하지 않게 되었다. 최근의 경향은 higher doses of radiotherapy in multiple fractions, concomitant with chemotherapy이다.

1994년 Thailand의 Apinop 등과 France의 Le Prise

등의 연구는 모두 편평상피암에서 CDDP+5FU를 사용하였는데, 양 쪽 모두 양 군 간에 생존기간의 차이가 없었다. 1996년 Ireland의 Walsh 등은 유일하게 술전 치료 군에서 survival benefit이 있었다고 보고하였으나, 모두 선암환자였으며 수술 단독 군에서의 3년생존률이 6%로 너무 낮다는 점이 회의적이다. 1997년 Bosset 등에 의해 발표된 European organization treatment of cancer(EORTC)의 trial은 가장 규모가 컸는데, 치료 군에서 수술사망률이 컸던 반면 disease-free survival은 매우 길었는데, 평균 생존기간이나 3년생존률(36%와 34%)에는 차이가 없었다. 그리고 가장 최근의 보고는 2001년 University of Michigan의 Urba 등의 보고로 역시 양 군 간에 차이는 관찰되지 않았다.

결론적으로 6개의 randomized trial 중 Walsh의 1개만이 survival benefit이 있었는데 이것은 선암만을 다루었으며, 편평상피암의 증례에서는 모두 차이가 없었다.

이러한 결론들은 회의적이기는 하나 몇 가지 유의하여야 할 중요한 points들이 있다. 첫째, 술전 CRT는 아직 시험단계에 있으며, 기존 trial들은 CRT regimens이나 CRT 방법상에 차이가 있었다. 따라서 향후 보다 유효한 regimen의 발견과 가장 합리적인 administration schedule을 찾아내야 한다는 것이다. 둘째, 식도암은 현재 epidemiology 상 큰 변화를 겪고 있다. 즉, 선암이 급격히 증가하고 있으며,

Table 5. Preoperative chemoradiation (A) versus surgery alone (B) in randomized clinical trials.

Reference	Histology	No.	Regimen	Operative mortality	pCR	Median survival(Mo.)	p value
Nygaard	SCC	103	C,B+35 Gy Surgery			A:8 B:7.6	NS
Apinop	SCC	64	C,5FU+40 Gy Surgery			A:9.7 B:7.4	NS
Le Prise	SCC	86	C,5FU+20 Gy Surgery			A:10 B:11	NS
Walsh	AC	108	C,5FU+40 Gy Surgery	A:10 B:4	25	A:16 B:11	0.0
Bosset	SCC	297	C+2x18.5 Gy Surgery	A:17 B:5	26	A:18.6 B:18.6	NS
Urba	SCC	100	C, 5FU,V Surgery	A:4 B:4	28	A:16.9 B:17.6	NS

NS ; not significant,  
B ; bleomycin,

pCR ; pathological complete remission,  
5FU ; 5-fluorouracil,

Mo. ; months,  
V ; vinblastine

C ; cisplatin,

선암은 보다 젊고 건강한 환자들에서 더 많이 발견되고 있으며, 또한 선암에서만 combined treatment의 survival benefit이 증명되고 있다는 것이다. 셋째, 모든 trials에서 pCR 증례는 surgery alone 군이나 incomplete responder 군보다 장기 생존률이 현저히 높았다 (ex. 65% vs 16% surgery alone in Urba trial). 넷째, 기존의 trial이 비교적 small study population 이어서 생존기간의 차이를 밝혀내는데 한계가 있었다. 따라서 pre-op. CRT의 role을 밝혀내기 위하여 보다 거대한 clinical controlled trial이 필요한 상태이다.

Neoadjuvant chemoradiation은 몇 가지 이론적인 장점이 있는데, 1) chemotherapy와 radiation은 각각 independent activity가 있으며, 병합함으로써 local & systemic disease에 적용이 가능하다, 2) 서로 상승 효과가 있는 듯하다, 3) chemo-responsive tumor인가를 알 수 있으며, 그러한 경우에는 술후 chemotherapy의 효과를 기대할 수 있다.

그러나 동시에 neoadjuvant chemoradiation의 취약점도 있는데, neoadjuvant therapy는 definitive local therapy를 지연시킬 수가 있다는 것이며, 특히 영양 상태가 불량한 환자에서는 치명적이다. 술전 치료에 non-responder는 종종 untreated patients 보다 명백히 불량한데, 치료 전에 이것을 알 수가 없다는 것이다<sup>15)</sup>. 또한 significant morbidity 이외에 pre- & post-operative mortality를 증가시킨다. 실제로 combination의 toxicity를 줄이기 위하여 dose reduction을 시행하고 있으며, 이것은 modality를 compromise시키는 것이다.

#### 4) Chemoradiotherapy without operation

지난 20년간 식도암의 치료에 있어 chemoradiotherapy alone의 phase II and III trial이 많이 시도되어 왔는데, 비수술적 방법으로는 CRT가 가장 유효하다는 것이 입증되었다. 또한 concurrent CRT(CCRT)와 RT alone의 grade 3, 4 toxicity 비교에서 CCRT에서 acute toxicity(17%)가 급증하였으나 late toxicity에서는 차이가 없었으며, Sequential CRT는 RT alone과 local recurrence에서 차이가 없다는 것도 밝혀졌다.

CCRT는 RT alone에 비하여 1, 2년 단기사망률을

현저히 감소시켰으나(8%, 9% vs 67%, 86%), 장기 성적에서는 차이가 없었는데, RTOG study만이 CRT의 장기 성적이 입증되었다(5년생존률 26% vs 0%). 다른 소규모 연구인 Brazil의 Araujo 등<sup>16)</sup>도 5년생존률이 16% vs 6% (p=0.16)로 CRT가 CR alone보다 유효하다고 하였다. 이상의 결과로 localized disease로서 비수술적 치료를 요하는 병변에서는 CCRT를 고려하여야 하는데, acute toxicity에 유의하여 benefit과 risk를 고려하여야 할 것이다. 수술이 가능한 환자에서 CRT와 surgery alone의 비교 시험은 없었다.

CRT로 pCR된 환자에서 수술의 역할에 대한 회의적 시각도 있다. 작은 2개의 trial에서 CRT with surgery와 CRT alone을 비교하여 비슷한 생존률을 보였다고 하였는데, 병기 T3, N0-1 식도암에서 CDDP, 5FU & synchronous RT 후 반응이 좋은 환자에서만 수술을 하거나 two cycle의 CRT를 추가하였다고 하였다.

Large-scale randomized trials의 결과가 나오지 않은 현재 절제가능한 식도암 환자에서는 combined treatment의 유무와 상관없이 surgery가 gold standard treatment이다. 그리고 수술의 대상은 되지 않으나 radical treatment를 견딜 수 있는 환자에서는 CCRT(CDDP-based)가 가장 유효한 치료법일 것이다.

#### 5) Salvage esophagectomy after local failure of definitive chemoradiotherapy

국소적으로 진행된 식도암에서 수술의 전제없이 definitive chemoradiotherapy만을 한 후 상황에 따라 수술을 적용하는 것도 현재 시행되고 있는 하나의 방법인데, 15-36%의 pCR이 얻어지며 편평상피세포암이 선암에서보다 반응률이 높은 것으로 알려져 있다<sup>17)18)</sup>. RTOG 85-01<sup>18)</sup>에서는 CDDP, 5-FU와 50-65 Gy의 방사선을 조사하는 definitive chemoradiation으로 평균 생존기간이 14.1개월이었고, 5년 생존률이 26%였다고 하였다. salvage esophagectomy가 시행된 수술의 대상으로는 persistent disease(52.4%), 국소적 재발(42.9%), 그리고 CRT 치료의 실패(4.8%)가 주였으며, 이들에서의 수술합병증과 생존율을 비교해 보았다<sup>19)</sup>(Table 6).

Table 6. Operative morbidity and survival following salvage surgery

Reference	Anastomotic leak (%)	Conduit necrosis	In-hospital death (%)	1-yr survival (%)	Long-term survival (%)	Median survival (%)
Leichman				100		
Meunier	33	16	33	35	0 (5 yrs)	32
Murakami		25	25	100	50 (3 yrs)	7
Wilson	6	0	6		47 (3 yrs)	32
Swisher	38	8	15	45	25 (5 yrs)	16.4
Gotohda				83	66 (2 yrs)	
Nakamura	22	0	8	60	35 (5 yrs)	
Stahl					0 (2 yrs)	18
Tomimaru	20	0	12	58	33 (5 yrs)	

### 3. pCR 증례의 의미

CRT를 수술 후보다는 수술 전에 적용하여 암의 병기를 낮추어, 후두를 보존하는 등 보존적 절제가 가능하도록 하는데 중점을 두고 있다. 그러나 화학 방사선치료의 효과가 향상됨에 따라 pCR율이 25% - 30%로 높게 관찰되고 있으며, 이들의 예후는 매우 양호하여 5년생존율이 50% 전후(20-24)로 보고 되고 있는데 흑자는 100%로 보고하기도 하였다<sup>11)</sup>. 따라서 pCR의 경우에는 수술을 보류함으로써 수술의 침습적인 고통으로부터 벗어나고자 하는 바람도 가능해지게 되었다. 그러나 이러한 비수술적인 방법에 반대하는 의견들도 많은데, 임상적으로 pCR이라고 판단되는 환자에서도 수술 후 약 반수에서는 암세포 남아있었다고 하여 수술을 시행하여야만 완전 관해를 확실히 입증할 수 있으며, 또한 장기 생존의 기회가 획득되어 진다고 주장하고 있다<sup>25)</sup>.

한편, 이러한 survival benefit은 pCR 군에서만 관찰되며, PR 군에서는 관찰되지 않고 non-responders는 오히려 neoadjuvant 하지 않은 경우보다 불량하다고 하였다<sup>26)</sup>. CRT의 responders나 non-responders 모두에게 great toxicity가 있으며, 약 10 - 40%에서는 독성 때문에 치료가 완수되지 못한다. 또한 전신상태의 붕괴나 종양의 진전 혹은 CRT 후 환자의 거절 등으로 수술이 시행되지 못하는 경우가 약 15% - 40%라고 보고 되어 있다<sup>27,28)</sup>. 그리고 neoadjuvant therapy는 수술 후 고빈도의 합병증 발생과도 관련이 있다. 따라서 CRT가 유효하다는 것만으로 CRT가 routine clinical practice라고 정당화하는 것은 오류이다.

국제적으로 얼마나 많은 환자들이 수술 전에 neoadjuvant chemoradiation을 받는지는 불명하나, 미국에서는 수술대상자의 약 20% - 30%가 trimodality(CCRT followed by surgery)를 받고 있다(29-31). 이것을 시행하는 사람들은 일부 randomized trials의 '유효한 경향(trends)을 보이는 결과'에서 동기부여를 받고 있다. 즉, Definitive bi-modality (chemo-radiation) therapy와 tri-modality (chemo-radiation followed by surgery) therapy의 치료효과에 대한 비교시험에서는 서로 상반되는 결과들이 보고 되어 있어, 식도암에 대한 가장 이상적인 치료방침은 아직 정립되어 있지 못하다. 그럼에도 많은 physician들은 이미 neoadjuvant therapy의 효용성을 수용하여 식도암에서 neoadjuvant chemoradiation이 급속도로 확산 적용되고 있으며, CRT의 효과를 판정하는 연구에는 흥미를 잃고 있어 향후 이것을 다시 검증하는 것은 어려워졌다.

### 4. 상부식도암 치료의 향후 과제

Neoadjuvant chemoradiation은 암의 병기를 낮추어 후두를 보존하는 등 덜 광범위한 절제가 가능하도록 하는데 목표를 두고 있으며, 경험이 축적되어 병리적으로 완전관해가 되었다고 판단되는 경우에는 수술을 보류하는 것도 가능하다고 하였다. 그러나 절제가능한 식도암에서 neoadjuvant therapy는 standard of care가 아니며, benefit이 있다면 오직 pCR의 경우뿐이며, 이것은 biologically favorable tumor에서만 얻어진다. 따라서 향후 정확한 병기 판정(endoscopy, CT head/chest/abdomen, EUS, bone scan, PET)과 수술 술기의 strict quality control. che-

motherapeutic agents나 biologic agents로 pCR rates를 늘리고, responder를 예측할 수 있는 biologic marker를 찾아내어 benefit을 최대화하고 피해를 최소화하여야 할 것이다. 최근에는 neoadjuvant therapy 시작 2주 후에 PET-CT를 시행하여 병소의 치료 전 FDG-uptake 수치가 감소되는 정도를 관찰함으로써 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는데, 이것이 histopathologic tumor regression과 장기 생존률과도 일치한다는 보고가 있어 흥미를 끌고 있다<sup>32)</sup>.

## References

1. Ong G, Lee T. Pharyngogastric anastomosis after oesophagopharyngectomy for carcinoma of the hypopharynx and cervical oesophagus. *Br J Surg* 1960;48:193-200.
2. Parker EF, Gregorie HB, Prioleau WH, Marks RD, Bartles DM. Carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1982;195:619-23.
3. Goodner JT. Treatment and survival in cancer of the cervical esophagus. *Am J Surg* 1979;118:673-5.
4. Beatty JD, DeBoer G, Rider WD. Carcinoma of the esophagus: pretreatment assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival, and identification in management of radiation treatment failure. *Cancer* 1979;43:2254-67.
5. Earlam R, Cunha-Melo JR. Esophageal squamous cell carcinoma: a critical appraisal of radiotherapy. *Br J Surg* 1980;67:457-61.
6. Wobst A, Audisio RA, Colleoni M, Geraghty JG. Oesophageal cancer treatment: Studies, strategies and facts. *Ann Oncol* 1998;9:951-62.
7. Gaspar IE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;1(37)(3):593-9.
8. Minsky BD. Combined modality therapy for esophageal cancer. *Semin Oncol* 2003;30:46-55.
9. Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M, et al. High-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRIBT) for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1133-1135.
10. Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: A report of 495 patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:331-336.
11. Refaely Y, Krasna MJ. Multimodality therapy for esophageal cancer. *Surg Clin N Am* 2002;82:729-46.
12. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21:4592-4596.
13. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an interesting study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84.
14. Visser BC, Venook AP, Patti MG. Adjuvant and neoadjuvant therapy for esophageal cancer: a critical reappraisal. *Surgical Oncology* 2003;12:1-7.
15. Tew WP, Minsky B, Bains M, et al. Phase II trial of preoperative combined modality therapy for esophageal carcinoma: Induction cisplatin-irinotecan followed by concurrent cisplatin-irinotecan and radiotherapy. 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23(16S) Part I of II:abstract #4015.
16. 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;67:2258-61.
17. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer; high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
18. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective

- randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 1999;281:1623-7.*
19. Garder-Thorpe J, Hardwick RH, Dwerryhouse SJ. *Salvage oesophagectomy after failure of definitive chemoradiotherapy. Br J Surg 2007;94:1059-66.*
  20. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. *Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. New Engl J of Med 1997;337:161-7.*
  21. Urba S, Orringer M, Turrisi A, et al. *Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2001;19:305-13.*
  22. Swisher SG, Holmes EC, Hunt KK et al. *The role of neoadjuvant therapy in surgically resectable esophageal cancer. Archives of Surgery 1996;131:819-24.*
  23. Mathew G, Jamieson GG. *Neoadjuvant therapy for esophageal cancer. Br J Surg 1997;84:1185-7.*
  25. Van Raemdonck D, Van Custen E, Menten J, et al. *Induction therapy for clinical T4 oesophageal carcinoma; a plea for continued surgical exploration. Eur J Cardiothor Surg 1997;11:828-37.*
  26. Ancona E, Roul A, Santi S, et al. *Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of pre-operative chemotherapy versus surgery alone. Cancer 2001;91:2165-74.*
  27. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. *Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World J Surg 1992;16:1104-9.*
  28. Le Prise E, Etinne PL, Meunier B, et al. *A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer 1994;73:1779-84.*
  29. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. *National cancer database report on esophageal carcinoma. Cancer 1996;78:1820-8.*
  30. Coia LR, Minsky BD, Berkey BA et al. *Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 patterns of care study. J Clin Oncol 2000;18:455-62.*
  31. Daly JM, Fry WA, Little AG, et al. *Esophageal cancer: results of an American college of surgeons patient care evaluation study. Journal of the American College of Surgery 2000;190:562-72.*
  32. Ott K, Weber W, Siewert R. *The importance of PET in the diagnosis and response evaluation of esophageal cancer. Dis Esophagus 2006;19(6),433-442.*