

식도암의 치료, 어디까지 와 있는가?

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전준한 · 정대영

Current Status and Consensus on Esophageal Cancer Management

Joon Han Jeon, Dae Young Cheung

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Over the decades, the treatment of the esophageal cancer has been debated. Multimodal therapy is a important keystone in advanced esophageal cancer. Neoadjuvant chemoradiation therapy is now known to provide advantages for treating stage II and stage III esophageal squamous cell cancer and can also be considered for the esophageal adenocarcinoma. Definitive chemoradiation therapy results in long-term survival compared with surgery alone. This review aims to provide recent consensus recommendations based on the data and literatures.

Key Words: Esophageal cancer, Treatment

서 론

식도암의 분류에 있어 주된 병리학적 구분은 선암과 편평세포암이다. 편평 세포 식도암의 경우 식도의 모든 부위에서 발생 가능하다. 편평세포암의 발병에 있어 외부 자극 인자가 주된 발암 작용에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 서구의 경우에는 알코올 섭취와 흡연이 많은 반면 동양의 경우에는 니트로사민(nitrosamine) 섭취가 중요한 원인 인자로 꼽히고 있다. 이러한 병인론에 기초하여 치료 결정 단계에서 주의해야 할 것은 다른 동반 질환의 존재에 대한 가능성을 염두에 두어야 한다는 것이다. 알코올과 흡연과 관련된 만성 폐질환, 간경변 및 두경부의 악성 종양 등이 대표적인 예이다.¹ 반면 식도 선암의 경우는 주로 식도 원위부의 상피 화생을 통한 발생이 많다. 만성적인 위-식도 역류에 의해 발생되며, 식도 선암 환자의 90%에서 상피 화생이 발견된다.

바렛 식도 환자는 정상에 비해 식도 선암의 유병률이 약 125배 정도 상승하는 것으로 알려져 있다.²⁻⁴

식도암은 세계적으로는 8번째로 흔한 암이며, 아시아에서 유병률이 높고, 선진국에 비해 개발 도상국에서 2배 정도 많이 발생한다. 조직학적으로는 편평 세포 식도암이 전체 식도암 중에서 90-95% 정도로 대다수를 차지하지만, 북미 등의 선진국에서는 대부분 식도 선암이 50-80% 정도로 우세한 편이다. 이들 지역에서 식도 선암의 급격한 증가는 1973년에서 2001년 사이에서 관찰되었으며, 더 이상의 증가세는 관찰되지 않고 있다.⁵⁻⁷

우리나라에서도 식도암은 주요한 소화기암으로서 치료에 대한 다학적 이해와 접근은 환자의 삶의 질과 생존율을 향상시키기 위한 기본이다. 이번 논문에서는 문헌과 보고를 근거로 식도암 치료에 대한 최근의 합의점과 권고를 살피고 정리하고자 한다.

본 론

1. 식도암의 병리학적 분류

2010년 개정된 7차 TNM 분류에 따르면, 2가지의 변화가 있었다. 첫째, 식도-위 접합부 선암은 식도암의 TNM 병기

Received: November 7, 2012

Accepted: December 22, 2012

교신저자: 정 대 영

150-713, 서울특별시 영등포구 여의도동 62

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Tel: (02)3779-2382, Fax: (02)3779-1331

E-mail: adagio@catholic.ac.kr

분류에 의해 기술되도록 하였다.⁷ 이는 병기 분류를 단순화하여 코호트 연구 등의 비교 분석을 용이하게 한다. 두 번째, 림프절 평가 항목의 변화이다. 2010년 이전의 분류는 림프절의 전이 여부만 평가하였으나(pN1 or pN0), 개정된 분류에서는 전이된 림프절의 개수에 따른 추가 분류가 명시되었다(pN1=1-2 림프전이, pN2=3-6 림프전이, pN3>6 림프전이). 림프절의 전이 빈도는 T 항목과 관련성이 있으며, 예후 및 치료 계획 수립과 밀접한 연관이 있다. 이는 조기 식도암의 내시경적 절제를 시도할 때 림프절의 전이 가능성 여부 판단에 중요한 임상적 고려사항이 된다. 점막암(T1m)과 점막하암(T1sm)의 구분, 또한 점막하암의 침윤 깊이에 따른 3층의 구분(sm1, sm2, sm3)의 중요성이 부각되고 있다. 식도암이 점막에만 국한된 경우 림프절 전이는 드물며, sm1의 식도암에서는 10-20%, sm3의 식도암에서는 50-60%의 림프절 전이 빈도를 보인다. 편평 세포 식도암의 경우 침윤 깊이가 깊을수록 림프절 전이 빈도가 높아지는 경향을 보였으나, T2 이상의 식도암에서는 편평 세포 식도암 및 선암 모두에서 림프절 빈도 차이를 보이지 않았다.⁸

원격 전이 장소로는 간과 복막이 흔하며, 근위부 식도암은 종종 폐로 전이한다. 복강동맥 림프절은 기존의 TNM분류에서 M1a로 구분되었으나, 7판 개정에서는 삭제되었다. 이는 다른 원격 전이에 비해 예후가 좋으며, 식도 절제술과 함께 절제될 수 있는 림프절이기 때문이다.⁹ 따라서 복강동맥 림프절 전이가 있다 하여 수술이 불가능한 것은 아니다.

식도암의 위치는 치료 결정에 중요한 기준이 된다. 특히 기도-기관지와의 관계가 중요하며, 기도나 기도 분지부 근처에 존재할 경우 암세포의 침윤을 고려하여야 하며, 이 경우 근치적 절제는 불가능하다. 암의 위치가 근위부일수록 후두나 연하 기능의 보존 가능성은 떨어지게 된다. 또한 깨끗한 변연 절제가 어려워 대부분의 기관에서는 근위부 1/3 부위의 식도암에서는 수술보다 화학-방사선 치료로 대체하고 있다.

2. 식도암의 진단

진단을 위해 다양한 검사법들이 권고된다. 원격 전이를 배제하는 것이 가장 중요하며, 원격 전이가 확인된 경우에는 수술적 치료보다 고식적 치료법이 권고된다. 흉부 및 복부 컴퓨터전산화단층촬영(Computed tomography, CT)이 시행되어야 하며, 근위부 식도암의 경우에는 경부 컴퓨터전산화단층촬영도 시행되어야 한다. 자기공명영상(Magnetic resolution imaging, MRI)이 CT에 비해 효과적이라고 할 수 없으며, 따라서 통상적 촬영은 권고되지 않는다. 흉부 및 복부 초음파

는 전이 감별에 도움을 주지만 CT를 대체할 수는 없다. 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET)의 경우 논란이 있으나, 최근의 보고에 따르면 통상적인 촬영이 진단에 있어 제한적인 효과를 보인다.¹⁰ 골 스캔(bone scan)의 경우 통상적인 시행은 권고되지 않으며, 해당 부위 증상이 있을 경우에만 시행이 권고된다.

원격 전이가 없는 경우, 원발 병소에 대한 정확한 병기 설정은 치료 선택에 중요한 근거가 된다. 내시경적 초음파를 통한 평가가 가장 신뢰되며, T 병기는 약 84%, N 병기는 약 77% 정도의 정확도가 있다.^{11,12} 식도암으로 인해 관강이 좁아져 내시경이 통과하지 못하여 초음파 내시경이 불가능한 경우에는 T3 혹은 T4로 추정할 수도 있다. 근위부 및 중부 식도암의 경우, 기관지 내시경을 시행하여 조직 생검 및 브러쉬 세포 검사 등을 시행하여 암세포의 침윤이 없는지를 확인하여야 한다. 식도암의 주변 조직으로의 침윤의 증거는 주로 CT 검사를 통해서도 확인할 수 있다. 고해상도 CT 및 영상 재구성 기법을 이용한 진단 기술이 발전되어 현재로서는 조영제를 이용한 연하 엑스선 검사는 더 이상 필요가 없으며, 누공 등이 의심될 경우에만 제한적으로 사용되고 있다.

수술 전 정확한 N 병기를 영상 검사만으로 예측하는 것은 쉽지 않다. 이는 영상 검사에서 전이로 판단할 수 있는 크기가 아닌 경우에도 전이가 발견되는 경우가 흔하며, 실제 세포학적 검사에서 림프절 전이와 림프절 크기와의 상관 관계는 약하기 때문이다.¹³ 근치적 림프절 절제술에서는 수술 전 림프절 전이 여부 상태 평가와 상관없이 모든 림프절이 절제되므로 그 임상적 중요성은 덜하지만, 선행 치료 요법 시행의 중요한 근거가 될 수 있으므로 그 임상적 의미를 간과해서는 안된다.

3. 수술적 치료-식도 절제술

수술적 치료는 원격 전이가 없는 국소 식도암에 대한 근치적 치료가 될 수 있다. 점막층에만 국한된 식도암은 내시경적 절제술이 수술을 대체할 수 있다.^{8,14} T1b, T2 등의 중단 단계에서는 외과적 수술 절제가 표준 치료로 권고되며, T3 및 절제 가능한 T4의 경우 선행 항암 화학 치료 혹은 화학-방사선 치료 등과 함께 복합적인 치료의 일부로서 외과적 수술을 시행한다. 식도 절제술 단일 치료는 비교적 적응이 되는 환자의 빈도가 적지만, 수술 기술의 발전은 최근 20년 동안 수술 후 사망률 및 합병증 빈도의 개선을 이루었다. 이는 수술 전 PET, EUS (endoscopic ultrasonography) 등의 정보를 통한 병기 설정의 진보와 정확한 환자 선택, 수술 후 치료 및 수술

기술의 발전 등에 따른 개선으로 생각된다. 1980년대에 모든 조직학적 식도암에서 5년 생존율이 4% 였으나, 1990년대에는 25%로 증가되었으며, 수술 후 사망률과 합병증은 4, 26%로 감소되었다.¹⁵⁻¹⁷

수술법에 대하여 근치 경흉부 식도 절제술이 치료의 표준이며, 이 수술법은 근치 경열공 식도 절제술보다 더 좋은 생존율을 보였다.¹⁸ 일부 연구에서는 경열공 식도 절제술은 원위부 식도암 혹은 위식도 접합부 선암의 경우에서 사망률 3% 이하, 합병증 20% 이하이며, 경흉부 절제술과 생존율 차이가 없었다는 보고를 하였다.^{19,20} 어떠한 수술법을 선택할 것인가는 환자의 특성을 고려한 집도의사의 개별적 판단에 영향을 받는다. 원위 식도 절제술 및 제한적 림프절제술과 재건술(Merendino procedure)는 종종 점막층 침윤을 보이는 식도암에서 시행되나, 임상적으로는 이 경우에 내시경적 치료를 많이 시행하며, 점막하층 이상의 침윤을 보일 경우 림프절 전이가 30%에 이르기 때문에 Merendino 술식을 사실상 권고하지 않는다.²¹

림프절 절제에 관해서는 많은 논의가 있다. Peyre 등은 편평 세포 식도암 922건, 식도선암 1,381건에 대한 수술 후 5년간의 추적 관찰 결과, 최소 23개 이상의 림프절 절제를 권고하고 있으며, 이는 거의 완전 절제라고 볼 수 있다.²² 식도암에서 림프절 전이는 약 80%에 이르며, 임상적으로 초기에 진단된 경우라 할지라도 50%에 이른다고 보고된다.²³⁻²⁵ 경부 혹은 복부 림프절 전이는 원발 식도암의 위치와는 큰 연관성이 없으며, 림프절 전이에 연속성이 없는 경우가 많으므로 원위 림프절 전이 또한 예측할 수 없다. 주변 림프절 전이의 개수가 많을수록 수술 후 예후가 불량하며, 반면 림프절 절제가 광범위할수록 수술 후 예후는 생존율은 개선된다.

개별적 요인으로서 환자의 나이, 병기, 종양의 크기, 의사의 경험도 식도 절제술 후 5년 생존율에 영향을 미칠 수 있으며, 식도의 해부학적 위치는 종양의 근치적 절제와 변연을 충분히 확보하는 것이 어렵게 한다. 따라서 수술 단독 치료에 더하여 수술 전의 선행 치료들이 개발되었으며, 수술은 복합적 치료의 한 구성 요소로서 중요한 역할을 하고,²⁶ 이러한 다학제적 치료를 통해 증상의 호전, 종양의 병기 감소, 절제가능성의 증가, 미세 전이의 치료 등의 효과를 기대할 수 있다.²⁷

4. 방사선 치료

방사선 단독 치료는 수술적 절제가 불가능하며, 항암 화학 치료 역시 불가능한 상황에서 선택될 수 있다. 일반적으로

방사선 단독 치료로는 평균 생존기간이 6-12개월이며, 5년 생존율은 10% 미만이다.^{28,29} 수술 전 선행 방사선 치료의 효용성은 Nakayama 등이 최초 보고 하였으나,³⁰ 이후 연속된 연구 결과에서는 같은 결론을 얻지 못했다. 1,147명의 편평 세포 식도암 환자를 대상으로 한 연구(Cochrane review)에서 선행 방사선 치료 군과 식도 절제술 단독 치료 군을 비교 분석하였다. 사망을 연구 종점으로 한 결과에서 선행 방사선 치료 군이 11%의 상대적 위험 감소율을 보였다(hazard ratio 0.89; 95% confidence interval 0.78-1.01).³¹ 5년 후 절대 생존율 차이는 4%이었으나, 임상적으로 흥미롭지도 통계학적으로 유의하지도 않았다. 따라서 식도암 치료에 단독 선행 방사선 치료는 더 이상 권고되지 않는다. 수술 후 방사선 치료는 국소 재발의 위험성을 낮추기 위함이다. Kasai 등은 최초 이 치료로 생존율 증가를 보고하였으나, 후속 연구에서는 같은 결과를 도출하지 못했다.³²⁻³⁴

5. 항암화학요법

선행 항암 화학 치료의 임상적 반응율은 40-65%, 병리학적 완전 관해율은 0-10%, 절제 가능률은 40-80%로 분석되었다.³⁵⁻³⁸ 2,062명을 대상으로 한 메타-분석에서 선행 항암 화학 치료 군과 식도 절제술 단독 치료 군을 비교 분석한 결과는 생존율 증가를 연구 종점으로 한 결과에서 선행 항암 화학 치료 군이 13%의 위험도 감소를 보였으며, 2년 생존율에서 5.1%의 개선을 보였다.²⁷ 편평 세포 식도암의 경우는 통계학적 유의성이 없었으나(HR 0.92; 95% CI, 0.81-1.07, p=0.18), 식도 선암의 경우는 유의성을 보였다(HR 0.83; 95% CI, 0.71-0.95, p=0.01)²⁷. 단독 선행 항암 치료는 편평 세포 식도암에서는 만족스러운 효과를 보이지 않았지만, 식도 선암에서는 유의한 생존율 개선을 보였다. 최근 선행 화학-방사선 치료가 절제 가능한 식도암 치료에 있어 주목받고 있다. 새로운 항암제의 조합과 방사선 치료 기법 등이 시도되고 있으나, 확실한 표준 요법 정립은 아직 되어있지 않다. 선행 화학-방사선 복합 치료의 병리학적 완전 관해율은 20-40%이며, 후속 연구에서는 완전 관해 환자들에게서 5년 생존율이 50-60%에 이르는 것으로 보고되었다.³⁹ 최근 시행된 1,932명의 환자 군에서 분석한 메타-분석에 따르면 선행 방사선-항암 치료를 시행한 군이 수술만 시행한 군에 비해 전체 사망률의 감소에 대한 위험도(Hazard ratio, HR)는 0.78 (95% CI, 0.70-0.88; p=0.002)로 유의한 감소를 보였다. 또한 2년 생존율에서 8.7%의 차이점을 보였고, 편평 세포 식도암 및 식도 선암 모두에서 비슷한 결과를 보여주었다.²⁷ CROSS

(Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study) 연구는 선행 화학-방사선 치료 및 수술적 치료 군과 수술 단독 치료 군과의 치료 성적에 관한 전향적 비교 분석을 시행하였다.³⁹ CROSS 연구에서 선행 화학-방사선 치료 군에서 뚜렷한 생존율 증가를 보였으며, 수술 후 사망률은 증가되지 않았다. CROSS 연구는 국소 편평 세포 식도암의 치료에 있어 새로운 치료 표준을 정립하였으며, carboplatin과 paclitaxel 조합에 41.1 Gy의 방사선 치료 이후 식도 절제술을 권고하고 있다. 식도 선암의 경우 CROSS 연구에서는 편평 세포 식도암 보다 치료 효과가 뚜렷하지 않으나, 일부 연구에서는 선행 항암 치료가 선행 화학-방사선 치료와 비슷한 효과를 보인다는 보고가 있다. 현재로서는 선암의 경우 선행 화학-방사선 치료가 선행 화학 치료 보다 우월하다는 확실한 근거는 없다.

6. 수술의 선행 치료

선행 치료의 선택은 조직학적으로 편평 세포 식도암 혹은 식도 선암인가에 따라 달라진다. 식도 편평 세포암의 경우 선행 항암 치료는 충분히 효과적이지 않은 반면, 선행 화학-방사선 치료는 생존율 증가를 보였다.^{39,40} 식도 선암의 경우 선행 항암 치료 및 선행 화학-방사선 치료 모두 효과가 있는 것으로 보인다. 하지만 두 치료법에 대한 충분한 근거는 부족한 실정이며, 소규모의 연구에서는 선행 방사선-항암 치료가 효과가 좀더 우세하다는 경향을 보이고 있다. 독일에서 시행한 한 연구 결과에서는 선행 방사선-항암 요법 이후 90일간 관찰한 사망률이 10%에 이른다는 부정적인 연구 결과를 발표하였다.⁴¹ 결론적으로 선암의 경우에는 현재까지 선행 화학-방사선 치료가 선행 항암 화학 치료에 비해 우세하다는 확실한 증거는 없다.²⁷ 식도 절제술이 가능한 환자 군이며, 기도벽을 침범한 T4b 범주의 환자는 절제가 불가능하므로 대상 환자 군에서 제외된다. 국소 진행 식도암 중 완전 절제 가능성 여부가 불확실한 환자에서(주로 T3 범주), 편평 세포암일 경우 선행 방사선-항암 치료가 권고되며, 선암일 경우 선행 항암 치료 혹은 선행 방사선-항암 치료가 권고된다. T2, T1b 같은 완전 절제 가능성이 높은 환자 군의 경우에도 선행 치료를 하는 것이 적합하다는 의견도 있다.

7. 치료와 관련된 합병증

선행 항암 화학 치료 및 식도 절제술 후 합병증 및 사망률의 유의한 증가는 보고되지 않았다. 하지만, cisplatin과 5-FU 기반의 항암제 투여 시 중증의 합병증(grade 3, 4)의 발생

빈도가 32%이며, 수술 전 사망률은 1.1-2.1% 이었다.^{42,43} 3가지의 메타-분석에 의하면 선행 방사선-항암 요법의 경우 수술 후 합병증과 사망률의 증가가 보고되었다.^{40,44,45} 하지만 1회 방사선 투여량이 2 Gy를 초과하지 않는 경우에는 사망률 증가가 없었다.⁴⁰ 선행 방사선-항암 치료의 독성 효과는 폐포의 파괴로 인한 폐포 확산능의 저하 및 가스 교환능의 저하로 이해되고 있다.⁴⁶ 따라서 최근의 수술 전 방사선 치료는 필요 부위를 목표로 하여 폐 부위 방사선 노출을 최소화 하는데 집중하고 있다. CROSS 연구에서는 carboplatin-paclitaxel 및 41.4 Gy 방사선을 이용한 치료법을 통해 수술 후 사망률이 수술 단독 치료에 비해 증가가 관찰되지 않았음을 보고하였다.³⁹

8. 삶의 질

선행 치료 기간 동안 환자들은 종종 삶의 질 저하를 호소한다. 이는 선행 방사선-항암 치료 환자 군이 선행 항암 치료 군보다 더 심하다. 선행 치료 이후 수술 전까지 약 6주간의 시간이 지난 후 삶의 질은 기존 수준으로 회복하게 된다. 수술 치료 이후까지 삶의 질 저하를 호소하는 경우는 단독 수술적 치료 환자 군에 비해 거의 차이가 없었다. 선행 치료로 인한 삶의 질 저하는 거의 회복된다는 점에서 선행 치료의 시행에 대한 근거가 될 수 있다.⁴⁷

9. 화학-방사선 치료

화학-방사선 동시 치료는 방사선 단독 치료에 비해 재발 없는 생존율과 총 생존율 모두에서 우세함을 보였으며, 2년 후 8%의 생존율 개선을 보여주었다.⁴⁸ 적절한 방사선 조사량을 찾기 위한 RTOG 94-05 연구에서, 50.4와 64.5 Gy 용량 사이에서 비교를 시행하였다. 두 군 모두에서 cisplatin (75 mg/m², 1일제), 5-FU (1,000 mg/m² 1-4일제)가 병합 투여되었다. 더 높은 방사선 조사 군이 총 생존율과, 종괴 크기 감소 등에 있어 우위를 보이지 못했다.⁴⁹ 반면 치료 관련 사망률과 합병증은 높은 방사선 군에서 유의하게 높았다. 따라서 1992년 발표된 RTOG 85-06에 따라 50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/day, 1+5주 및 9+13주에 방사선 치료), cisplatin (1 × 75 mg), 5-FU (4 × 1,000 mg)를 참고 용량으로 유지하는 것이 권고된다. 많은 기관에서 위의 프로토콜을 기반으로 한 변형된 치료법을 사용하고 있다. 편평 세포 식도암을 대상으로 한 세 개의 무작위 임상 연구에서 근치적 화학 방사선 치료와 수술적 치료를 비교 분석한 결과, 한 연구에서만 수술적 치료의 효과가 입증되지 않았지만, 다른 대다수의 연구 결과에

따르면 국소 종괴 크기 조절 및 생존율에서 수술적 치료가 더 효과적임이 입증되었다.^{50,51} 따라서 수술적 치료가 금기가 되지 않는 환자 군에게서 반드시 권고되어야 한다. 식도 선암의 경우 근치적 화학-방사선 치료 효과에 대한 데이터가 부족하며, 단독 화학-방사선 치료가 수술을 대체 할 수 있을지에 대한 논의는 정립되지 않았다.

10. 새로운 치료법

식도암 치료 성적 향상을 위한 생물학적 표지자 및 표적 치료제 연구가 진행 중이다. Growth factor receptor tyrosine kinase family 인 EGFR (epidermal growth factor receptor), HER2, cMet 등이 대표적이며, 이에 대한 표적 치료제로 cetuximab, panitumumab (anti-EGFR antibody), trastuzumab (anti-HER2 antibody) 등이 있다.⁵²⁻⁵⁵ Campbell, Villaflor 등의 연구에 따르면 EGFR, VEGF (vascular endothelial growth factor) 등이 특히 주목할 만한 표적으로, EGFR의 과발현율은 30-70%에 이른다고 보고하였다.⁵⁴ Cetuximab은 현재 복합 항암 치료의 일환으로 연구가 진행 중이다. Herceptin 치료는 개선된 결과를 시사 한다는 가보고가 있으며, bevacizumab (anti-VEGF) 기도-식도 누공을 형성한 환자에서 제한적인 임상 연구에서 사용되어지는 예가 보고되었다.^{56,57} 아직 임상 적용 이전에 추가적인 임상 연구 결과를 기다리는 중이다.

결론

식도암은 우리나라에서 위암이나 대장암에 비하여 상대적으로 발생의 빈도가 낮으나, 진단 후 치료와 질환의 관리는 매우 어려워 소화기암 의사에게는 커다란 극복의 대상이다. 최근의 영상의학적 진단법의 발전과 내시경 검사의 보편화에 따른 조기 진단율의 향상은 식도암에 대한 최소침습 치료에 대한 가능성을 비치고 있다. 그러나 대부분의 식도암은 근치적 절제와 항암화학 방사선 치료를 포함하는 적극적이고 다중적 치료를 필요로 하기 때문에 이에 따른 환자의 신체적 변화와 삶의 질의 저하는 암 자체의 치료에 더하여 소화기암 분야의 주요한 관심을 받아야 할 것이다. 더욱이 이러한 적극적 치료에도 불구하고 아직도 그 종양학적 결과는 다른 소화기암에 비하여 만족스럽지 않다. 따라서 식도암에 대한 치료와 대처는 기존 약물에 대한 새로운 조합, 새로운 약물과 수술법의 적용, 그리고 분자생물학적 기전을 근거로 하는 생물학제제의 개발과 적용이 절실하다. 이를 위하여 소화기암 의사의 지속적인 관심과 연구, 그리고 논의가 필요하다.

= 국문초록 =

식도암의 치료는 근치적 절제와 화학방사선치료를 포함하는 다중치료가 보편적으로 받아들여지고 있다. 그러나 치료의 종양학적 결과는 충분히 만족스러운 수준에 이르고 있지 못하다. 이에 대하여 기존 항암 화학요법과 방사선치료, 수술 그리고 표적약물의 적용에 대한 연구가 지속되고 있다. 이 논문에서는 문헌과 보고를 근거로 식도암 치료에 대한 최근의 합의과 권고를 정리하였다.

핵심단어: 도암, 화학요법, 방사선 치료, 표적약물

참고문헌

1. Natsugoe S, Matsumoto M, Okumura H, et al. Multiple primary carcinomas with esophageal squamous cell cancer: clinicopathologic outcome. *World J Surg* 2005;29:46-49.
2. Lagergreen J. Oesophageal cancer and gastro-oesophageal reflux: what is the relationship? *Gut* 2004;53:1064-1065.
3. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-1383.
4. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-2150.
5. Pohl H, Sirovich B, Welch G. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1468-1470.
6. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. JohnWiley & Sons, Chichester, UK, 2010.
7. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, Metzger R, Gutschow C, Drebbler U. Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer. *Ann Surg* 2011;254:802-807.
8. Gertler R, Stein HJ, Langer R, et al. Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: evaluation of the New Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Cancer Committee staging system. *Ann Surg* 2011;253:689-698.
9. van Westreenen HL, Westertep M, Sloof GW, et al. Limited additional value of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Br J Surg* 2007;94:1515-1520.
10. Kelly S, Harris KM, Berry E, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound on gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49:534-539.
11. Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5:537-547.

12. Mönig SP, Schröder W, Baldus SE, Hölscher AH. Preoperative lymph node staging in gastrointestinal cancer-correlation between size and tumour stage. *Onkologie* 2000;25:342-344.
13. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011;254:67-72.
14. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for esophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011;98:768-783.
15. Steyerberg EW, Neville BA, Koppert LB, et al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol* 2006;24: 4277-4284.
16. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma. I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980;67:381-390.
17. Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246:992-1000.
18. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg* 2007;246:363-374.
19. Goldmanc M, Madden G, Leprise E, et al. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy a randomized trial. *Br J Surg* 1993;80:367-370.
20. Gutschow C, Schröder W, Wolfgarten E, Hölscher AH. Operation nach Merendino mit Vaguserhaltung beim Frühkarzinom des gastroösophagealen Übergangs. *Zentralbl Chir* 2004; 129:276-281.
21. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008;248:549-556.
22. Rizk N, Venkatraman E, Park B, et al. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:1374-1381.
23. Wilson M, Rosato EL, Chojnacki KA, et al. Prognostic significance of lymph node metastases and ratio in esophageal cancer. *J Surg Res* 2008;146:11-15.
24. Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 2008;247:365-371.
25. Herskovic A, Russell W, Liptay M, Fidler MJ, Al-Sarraf M. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: review. *Ann Oncol* 2012;23(5):21095-21103.
26. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-692.
27. Sun DR. 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.
28. 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.
29. Nakayama K, Orihata H, Yamaguchi K. Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation for esophageal cancer. *Cancer* 1967;20:778-788.
30. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD001799, 2005.
31. Kasai M, Mori S, Watanabe T. Follow-up results after resection of thoracic esophageal carcinoma. *World J Surg* 1978; 2:543-551.
32. Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113:138-147.
33. Teniere P, Hay JM, 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. *French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet* 1991; 173:123-130.
34. Agha FP, Gennis MA, Orringer MB, et al. Evaluation of response to preoperative chemotherapy in esophageal and gastric cardia cancer using biphasic esophagrams and surgical pathologic correlation. *Am J Clin Oncol* 1986;9:227-232.
35. Forastiere AA, Gennis M, Orringer MB, et al. Cisplatin, vinblastine, and mitoguanzone chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987;5:1143-1149.
36. Schlag P, Herrmann R, Raeth V, et al. Preoperative chemotherapy in esophageal cancer. A phase II study. *Acta Oncol* 1988;27:811-814.
37. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005;23:4330-4337.
38. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
39. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-930.
40. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856.
41. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;183:274-279.
42. Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2003.

43. Greer SE, Goodney PP, Sutton JE, Birkmeyer JD. Neoadjuvant chemoradiation for esophageal carcinoma: a metaanalysis. *Surgery* 2005;137:172-179.
44. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomised controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-543.
45. Abou-Jawde JM, Mekhail T, Adelstein DJ, et al. Impact of induction concurrent chemoradiotherapy on pulmonary function and postoperative acute respiratory complications in esophageal cancer. *Chest* 2005;128:250-256.
46. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-1733.
47. Kleinberg L, Gibson MK, Forastiere AA. Chemoradiotherapy for localized esophageal cancer: regimen selection and molecular mechanisms of radiosensitization. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:282-294.
48. Minsky B, 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;20:1151-1153.
49. Lordick F, Ebert M, Stein HJ. Current treatment approach to locally advanced esophageal cancer: Is resection mandatory? *Future Oncol* 2006;2:717-721.
50. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310-2317.
51. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673.
52. Luber B, Deplazes J, Keller G, et al. Biomarker analysis of cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric and oesophago-gastric junction cancer: results from a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *BMC Cancer* 2011;11:509
53. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J Clin Oncol* 2011;229:4803-4810.
54. Okines A, Cunningham D, Chau I. Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(8):492-503.
55. Campbell N, Villalobos VM. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16(30):3793-3808.
56. Gore E, Curry A, Choong N. Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab 21 months after completion of radiation therapy. *Thor Oncol* 2009;4:1590-1591.
57. Spiegel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010; 28:43-48.